

Quelles sont les recommandations relatives à l'utilisation des anticoagulants oraux directs pour les patients de faible poids ?

Ann-Frédéric Gosselin¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Julie Méthot^{4,5}, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, Hôtel-Dieu de Québec, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre hospitalier affilié régional de Trois-Rivières, Trois-Rivières (Québec) Canada;

⁴Professeure agrégée, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne et chercheuse associée, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 7 mai 2019; Accepté après révision le 25 février 2020

Exposé de la question

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont de plus en plus utilisés en clinique en raison de leurs nombreux avantages comparativement à la warfarine, un anticoagulant antagoniste de la vitamine K. En effet, dans la majorité des cas, les AOD ne requièrent pas de surveillance de l'activité anticoagulante, ils présentent un début d'action plus rapide et n'interagissent pas avec les aliments¹⁻⁴. Les AOD possèdent un potentiel d'interactions médicamenteuses possiblement plus faible, mais non négligeable. En effet, un peu plus de 40 % des patients âgés de 75 ans ou plus et souffrant de fibrillation auriculaire prendraient au moins un médicament dont le métabolisme est influencé par la glycoprotéine P (P-gp), ce qui risque d'engendrer certaines interactions pharmacocinétiques⁵. Dans les études ARISTOTLE et ROCKET-AF, environ 20 % des patients prenaient au moins un médicament inhibant à la fois la P-gp et le cytochrome 3A4 (CYP3A4)⁶. Les principales indications des AOD sont la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) en présence de fibrillation auriculaire non valvulaire, la prévention et le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et la thromboprophylaxie après le remplacement du genou et de la hanche. À ce jour, quatre molécules de la classe des AOD sont disponibles sur le marché canadien, soit le rivaroxaban, le dabigatran, l'apixaban et l'édoxaban⁷⁻¹⁰.

Certains patients présentent des caractéristiques cliniques qui pourraient potentiellement modifier la pharmacocinétique, l'efficacité ou la survenue d'effets indésirables avec l'utilisation des AOD^{3,11,12}. En ce qui concerne la pharmacocinétique, il est pertinent d'évaluer la fonction rénale, l'albumine pour les molécules qui se lient davantage aux protéines et la fonction hépatique⁷⁻¹⁰. Étant influencée par le faible poids corporel, la fonction rénale doit être évaluée au-delà de la créatinine sérique¹³. L'apixaban est lié à 90 % aux protéines, et le rivaroxaban à plus de 90 % (principalement à l'albumine)^{7,8}. Le nombre de patients ayant un faible poids (moins de 50 kg ou moins de 60 kg selon les études) était plus faible dans les études portant sur l'utilisation des AOD¹². Les recommandations relatives à la posologie optimale pour cette population ne sont

pas claires. Les monographies de l'apixaban et de l'édoxaban recommandent un ajustement posologique prenant en compte le poids^{7,10}. Ces éléments sont détaillés dans la section Réponse à la question. Toutefois, les monographies rapportent un manque de données ainsi qu'un besoin de nouvelles études relatives à l'utilisation des AOD en présence d'un faible poids corporel¹⁴⁻¹⁷. La monographie du dabigatran insiste particulièrement sur la prudence lors de son administration à des patients de faible poids en raison d'un manque important de données⁷.

Une inquiétude fait surface par rapport à l'utilisation des AOD pour une population de faible poids, puisqu'on anticipe une plus grande exposition aux AOD en raison de la concentration plasmatique plus élevée comparativement aux patients ayant un poids normal, ce qui augmente le risque potentiel de saignements¹¹. De plus, le risque de saignements augmente d'emblée chez les patients dont le poids est inférieur à 50 kg, possiblement parce qu'ils présentent souvent d'autres comorbidités, comme un cancer, qui constitue en soi un facteur de risque de saignements^{12,18,19}. Le lien entre la dose et la concentration de l'apixaban a fait l'objet d'une étude auprès de 110 patients âgés, souffrant de fibrillation auriculaire non valvulaire²⁰. Sukumar et coll. rapportent que ceux ayant une concentration excessive ($n = 10$) étaient tous des patients ayant reçu les doses recommandées (2,5 mg deux fois par jour ou 5 mg deux fois par jour) selon les critères établis²⁰. Toutefois, cette étude n'a rapporté aucun lien avec la survenue de saignements ou d'événements ischémiques²¹. De plus amples données sont requises pour établir la signification clinique réelle de l'étude de Sukumar et coll²⁰.

Upreti et ses collaborateurs coréens ont publié en 2017 que le risque de saignements majeurs ainsi que de décès toutes causes confondues augmentaient significativement parmi les patients qui avaient un faible poids (moins de 60 kg) et qui recevaient un AOD (rivaroxaban, apixaban ou dabigatran)^{19,22}. Le poids moyen dans le groupe « faible poids » était de 47 kg avec un écart-type de 3,6 kg. Le patient ayant le plus faible poids pesait 38 kg. Les patients qui présentaient

Pour toute correspondance : Julie Méthot, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, 2725, chemin Sainte-Foy, Québec (Québec) G1V 4G5, CANADA; Téléphone : 418 656-4590; Télécopieur : 418 656-4656; Courriel : Julie.Methot@sss.gouv.qc.ca

des facteurs de risque de saignement (maladie, blessure) ou des antécédents de saignement étaient exclus de l'étude¹⁹.

Réponse à la question

Définition du terme « faible poids corporel »

Dans les différentes études portant sur l'utilisation des AOD, la définition de « faible poids corporel » varie. Cependant, la majorité d'entre elles considèrent un poids inférieur à 50 kg comme faible. Un poids de moins de 50 kg était qualifié de très faible poids dans certaines études alors qu'un poids de moins de 60 kg était qualifié de faible^{2,3}. Dans les études de mise en marché des différents AOD, le poids n'était pas un critère d'exclusion, qu'il ait été très faible ou très élevé¹⁴⁻¹⁷.

Rivaroxaban

Le rivaroxaban, un inhibiteur direct du facteur Xa, a été le premier anticoagulant oral direct ciblant le facteur Xa disponible au Canada⁸. Une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique a été réalisée en 2007 auprès de 12 patients dont le poids maximal était de 50 kg (poids moyen de 48,3 kg avec écart type de 0,9), ils étaient en bonne santé et recevaient une dose unique de 10 mg de rivaroxaban²³. L'âge moyen de la population à l'étude était de 35,3 ans et la population était uniquement constituée de femmes. La concentration maximale de rivaroxaban avait augmenté de 24 % chez les patientes ayant un poids inférieur ou égal à 50 kg, comparativement au groupe dont le poids était normal, entraînant une prolongation minime du temps de prothrombine (15 %), qui n'a pas été considérée comme étant cliniquement significative. Le temps de demi-vie était prolongé d'environ deux heures parmi ces patientes. Le poids ne modifiait pas l'aire sous la courbe (ASC). Toutefois, la dose utilisée dans cette étude était plus faible que celle généralement recommandée en prévention de l'AVC pour la fibrillation auriculaire ou le traitement d'une thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire). En extrapolant ces données, on peut anticiper une augmentation de l'ASC face à une dose normale de rivaroxaban ou lorsqu'on l'administre à une clientèle âgée, telle que la décrivent Sukumar et coll.²⁰.

Une étude récente s'est intéressée à la pharmacocinétique du rivaroxaban chez les patients de faible poids (moins de 50 kg) et de poids élevé (plus de 100 kg) à la suite d'une chirurgie orthopédique (3 % des patients) ou pour la prévention ou le traitement d'une thromboembolie veineuse (97 % des patients)²⁴. Dans cette étude, seulement deux patients avaient un faible poids, pour lesquels l'indication et la dose de rivaroxaban n'étaient pas spécifiées. L'absence de ces données limitent l'interprétation des résultats. À partir des données provenant de ces deux patients, les auteurs suggèrent que le poids a peu d'impact sur la pharmacocinétique du rivaroxaban, particulièrement sur la clairance et le volume de distribution. La diminution de la fonction rénale constituerait le facteur qui augmenterait le plus l'exposition au rivaroxaban.

La sous-analyse de l'étude EINSTEIN DVT/PE comparait le rivaroxaban au traitement séquentiel à l'énoxaparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K quant à la survenue de saignements majeurs chez les patients avec un faible poids

traités pour une thromboembolie veineuse²⁵. L'étude comprenait 167 patients dont le poids maximal était de 50 kg, et 75 d'entre eux recevaient le rivaroxaban. Il n'y avait aucun critère d'exclusion lié au poids et le plus faible poids inclus dans l'étude était de 33 kg. Aucune association entre le poids ou l'indice de masse corporelle et le risque de saignement significatif n'a été démontrée pour les patients dans le groupe rivaroxaban. Les saignements majeurs étaient moins nombreux dans le groupe rivaroxaban comparativement au groupe énoxaparine avec l'administration postérieure d'un antagoniste de la vitamine K, sans égard au poids corporel.

En conclusion, les données ne font pas état de la nécessité d'ajuster la dose de rivaroxaban pour les patients ayant un faible poids corporel, puisque la pleine dose ne serait pas associée à un risque de saignement majeur parmi cette patientèle²⁶. Les données de 75 patients pesant au plus 50 kg sont disponibles dans la sous-analyse de l'étude EINSTEIN DVT/PE²⁵. Toutefois, il est difficile d'établir des conclusions définitives étant donné le nombre limité de patients de faible poids corporel inclus dans ces études²⁰.

Dabigatran

Le dabigatran, un inhibiteur direct de la thrombine, a été étudié dans l'étude RE-LY portant sur le risque de saignement et d'AVC ischémique selon les concentrations plasmatiques de dabigatran en présence de fibrillation auriculaire^{17,27}. L'étude comprenait 376 patients ayant un poids de moins de 50 kg. L'efficacité du dabigatran semblait supérieure à celle de la warfarine pour les doses de 150 mg deux fois par jour et de 110 mg deux fois par jour (respectivement 2,58 % et 2,24 % par rapport à 5,04 %, $p = 0,48$ et $p = 0,42$), le dabigatran suggérait un risque plus élevé de saignement gastro-intestinal comparativement à la warfarine^{12,17}. De plus, la dose de dabigatran de 150 mg deux fois par jour semblait associée à un risque de saignement gastro-intestinal supérieur comparativement à la dose de 110 mg deux fois par jour, sans spécification du poids. Ces résultats n'étaient pas significatifs et provenaient d'analyses exploratoires. Dans une étude réalisée à la suite de l'étude RE-LY, les concentrations plasmatiques moyennes de dabigatran pour les 163 patients ayant un poids de moins de 50 kg ont augmenté d'environ 21 % par rapport au groupe ayant un poids normal²⁷. Le poids n'avait aucun impact sur l'ASC. Les données de la littérature rapportent que le faible poids était un facteur mineur d'augmentation des concentrations plasmatiques comparativement à l'abaissement de la fonction rénale ou de la présence d'interactions pharmacocinétiques^{12,27,28}. Étant donné l'impact modeste du faible poids sur la pharmacocinétique du dabigatran, on peut s'interroger sur la nécessité d'ajuster la dose pour les patients de faible poids souffrant de fibrillation auriculaire. Toutefois, les données relatives à l'utilisation du dabigatran en présence d'un faible poids lors d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde sont inexistantes. Les plus récents guides sur l'usage optimal des AOD pour la fibrillation auriculaire, la thrombose veineuse profonde ou encore l'embolie pulmonaire ne suggèrent aucun ajustement du dabigatran selon le poids^{29,30}. Toutefois, l'âge de 80 ans ou la présence d'un risque élevé de saignement justifie l'usage d'une dose réduite à 110 mg deux fois par jour.

Apixaban

L'apixaban est un inhibiteur direct, sélectif et réversible du facteur de coagulation Xa⁷. Une étude de phase I a évalué l'impact de poids extrêmes sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'efficacité de l'apixaban ainsi que la tolérance à cette molécule. Dix-huit patients en bonne santé, âgés de 19 à 45 ans et ayant un poids maximal de 50 kg, ont pris part à l'étude. Après une dose unique de 10 mg d'apixaban, la concentration plasmatique maximale d'apixaban ainsi que l'ASC de ces patients avaient augmenté respectivement de 27 % et 20 % par rapport au groupe de référence (poids de 65 à 85 kg)¹⁹. L'activité anti-Xa n'était pas affectée par le poids et présentait une relation linéaire avec la concentration plasmatique d'apixaban. De plus, la demi-vie était prolongée d'environ quatre heures dans le groupe dont le poids était faible. Aucun saignement majeur n'est survenu dans cette étude et la tolérance à l'apixaban était bonne dans tous les groupes. Ces différences ne sont toutefois pas considérées comme étant cliniquement significatives.

À ce jour, les recommandations relatives à l'utilisation de l'apixaban pour la fibrillation auriculaire préconisent un ajustement de la dose à 2,5 mg deux fois par jour en présence de deux critères parmi les suivants : poids inférieur ou égal à 60 kg, créatinine sérique égale ou supérieure à 133 µmol/L ou âge égal ou supérieur à 80 ans. L'étude d'envergure ARISTOTLE, portant sur l'utilisation de l'apixaban comparativement à la warfarine pour la fibrillation auriculaire, a appliqué les critères d'ajustement précédents¹⁴. Une analyse secondaire de l'étude ARISTOTLE publiée en 2016 s'est intéressée à l'efficacité et à la sécurité d'une pleine dose d'apixaban (5 mg deux fois par jour) pour les patients souffrant de fibrillation auriculaire et présentant un seul critère d'ajustement¹¹. Parmi les 1426 patients présentant comme seul critère d'ajustement un poids égal ou inférieur à 60 kg (plus faible poids étant de 40 kg), la survenue de saignements majeurs dans le groupe apixaban est moindre que dans celui de la warfarine (2,3 % par rapport à 4 %, rapport de cote, 0,6; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,4-0,9), les résultats sont statistiquement significatifs. La sous-étude ARISTOTLE n'a pas démontré de supériorité en termes de prévention d'événements thrombotiques et d'AVC dans le groupe de l'apixaban par rapport à la warfarine parmi les patients ayant un seul critère d'ajustement¹¹.

En somme, les données actuelles indiquent que le seul faible poids (égal ou inférieur à 60 kg) ne justifie pas l'utilisation d'ajustement de la dose d'apixaban pour la prévention des AVC en présence de fibrillation auriculaire. Il est difficile d'extrapoler ces résultats aux patients ayant un très faible poids. Ces derniers continuent d'obtenir des avantages en termes de réduction des saignements, mais il n'est pas possible de confirmer la supériorité de l'apixaban pour la prévention des événements thrombotiques et des AVC par rapport à la warfarine¹¹.

Édoxaban

L'édoxaban, un inhibiteur direct du facteur Xa, est le dernier anticoagulant direct oral arrivé sur le marché¹⁰. Les recommandations relatives à l'utilisation de cette molécule pour les patients ayant un faible poids sont claires et ne diffèrent pas selon les indications (fibrillation auriculaire et

thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)¹⁰. En présence d'un poids maximal de 60 kg, il est recommandé de diminuer la dose de 50 %, soit à 30 mg une fois par jour. Les paramètres pharmacocinétiques ainsi que la relation exposition-réponse de l'édoxaban pour la fibrillation auriculaire ont été évalués dans plusieurs études de phase I, II et III. Ces études ont démontré qu'un poids inférieur ou égal à 60 kg affectait de manière importante la clairance non rénale de l'édoxaban, menant à une exposition plus grande pour ces patients^{12,31,32}. Le poids moyen était de 81,8 kg, alors que le plus faible était de 31 kg. Cependant, l'augmentation de l'exposition de ces patients n'a pas été décrite. De plus, la concentration minimale d'édoxaban, qui s'est avérée 1,8 fois supérieure pour les patients de poids inférieur ou égal à 60 kg que pour ceux de poids supérieur à 60 kg dans une étude de phase II, semble avoir une influence significative sur l'incidence des saignements³¹. Les études de phase III sur l'édoxaban, dans les cas de fibrillation auriculaire ou de thromboembolie veineuse, démontrent que la dose ajustée n'a pas été associée à un nombre plus élevé d'événements thromboemboliques ou de saignements majeurs^{16,33}. Une analyse pharmacocinétique de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 a démontré que l'ASC et la concentration plasmatique maximale d'édoxaban des patients ayant un poids moyen de 55 kg, étaient respectivement majorées de 13 % et 40 %, comparativement aux groupes de patients ayant un poids moyen de 84 kg¹⁰. Les résultats de cette étude suggèrent qu'une dose ajustée en prévention des AVC lors de fibrillation auriculaire pour les patients soumis à un critère de réduction de dose, entre autres un poids inférieur ou égal à 60 kg, n'amenait pas de diminution de l'efficacité et causait moins de saignements majeurs par rapport à la warfarine¹⁶.

Questionnement en clinique

Il semble que très peu de données soient disponibles au sujet des poids inférieurs à 45 kg. La fonction rénale, le risque thrombotique et de saignement doivent être pris en compte, tout comme la présence d'interactions potentielles avec l'AOD. À notre connaissance, certains cliniciens préfèrent donner un antagoniste de la vitamine K à des patients de très faible poids, particulièrement lorsqu'ils sont exposés à un risque de saignements ou qu'ils sont fragiles.

Les personnes âgées présentent souvent plusieurs comorbidités, ce qui peut augmenter le risque de saignement, dont une insuffisance rénale, un faible poids, de l'anémie ou autre¹². Nissan et coll. ont évalué la concentration d'apixaban chez des octogénaires selon la dose utilisée. Parmi ceux utilisant la dose appropriée de 5 mg deux fois par jour, 30 % avaient un creux et 40 % un pic supérieur à celui attendu³⁴. Huppertz et coll. rapportent le cas d'une femme de 75 ans présentant des polymorphismes génétiques ayant potentiellement affecté l'élimination de l'apixaban, ce qui a mené à une plus grande exposition³⁵. Divers facteurs, dont l'âge et la présence de polymorphismes génétiques, semblent influencer les concentrations d'apixaban.

Conclusion

Les données actuelles sont peu nombreuses sur l'utilisation des AOD pour les patients ayant un faible ou très faible poids corporel. Néanmoins, elles semblent plutôt rassurantes

quant à l'efficacité et à la sécurité des AOD pour les patients ayant un poids avoisinant les 50 kg. Les données cliniques sont beaucoup plus limitées pour les personnes de très faible poids. En outre, la majorité des données disponibles jusqu'à maintenant sont tirées de sous-analyses et sont donc principalement exploratoires. Il est donc difficile de tirer des conclusions solides quant à l'utilisation des AOD pour ces patients. De plus, outre le poids corporel, d'autres critères doivent être pris en considération lors de l'utilisation des AOD, entre autres l'âge, la fonction rénale et les interactions médicamenteuses, particulièrement lorsque ces éléments sont présents de manière concomitante chez un patient^{7-10,20,29,30,36}. D'autres études sont nécessaires pour soutenir les recommandations en place pour la sous-population de patients de faible et très faible poids. Une étude de plus grande envergure comparant la sécurité et l'efficacité des AOD pour

les patients de faible poids par rapport à la population générale serait souhaitable.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Julie Méthot est rédactrice adjointe de *Pharmactuel*. Les auteurs n'ont déclaré aucun autre conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

- Bacchus F, Schulman S. Clinical experience with the new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:513-9.
- Verheugt FWA. Low body weight and prescribing DOACs in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:932-4.
- Lee SR, Choi EK, Park CS, Han KD, Jung JH, Oh S et coll. Direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and low body weight. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:919-31.
- Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:69-82.
- Jungbauer L, Dobias C, Stollberger C, Weidinger F. The frequency of prescription of P-glycoprotein-affecting drugs in atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2010;8:2069-70.
- Harskamp RE, Teichert M, Lucassen WAM, Van Weert HCPM, Lopes RD. Impact of Polypharmacy and P-Glycoprotein- and CYP3A4-modulating drugs on safety and efficacy of oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2019;33:615-23.
- L'Association des pharmaciens du Canada. Apixaban. 2019. Dans: e-CPS Ottawa (ON). [en ligne] <https://www-e-therapeutics-ca> (site visité le 16 avril 2019).
- L'Association des pharmaciens du Canada. Rivaroxaban. 2018. Dans: e-CPSOttawa (ON). [en ligne] <https://www-e-therapeutics-ca> (site visité le 16 avril 2019).
- L'Association des pharmaciens du Canada. Dabigatran. 2019. Dans: e-CPS Ottawa (ON). [en ligne] <https://www-e-therapeutics-ca> (site visité le 16 avril 2019).
- L'Association des pharmaciens du Canada. Edoxaban. 2017. Dans: e-CPS Ottawa (ON). [en ligne] <https://www-e-therapeutics-ca> (site visité le 16 avril 2019).
- Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, Hijazi Z, Hohnloser SH, Ezekowitz JA et coll. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:673-81.
- De Caterina R, Lip GYH. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight-a systematic literature review. *Clin Res Cardiol* 2017;106:565-72.
- Legris ME, Desforges K. Ajustement posologique : pour un choix éclairé de la formule d'estimation de la fonction rénale. *Pharmactuel* 2017;50:34-44.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et coll. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et coll. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et coll. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et coll. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Barba R, Marco J, Martin-Alvarez H, Rondon P, Fernandez-Capitan C, Garcia-Bragado F et coll. The influence of extreme body weight on clinical outcome of patients with venous thromboembolism: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost* 2005;3:856-62.
- Upreti VV, Wang J, Barrett YC, Byon W, Boyd RA, Pursley J et coll. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:908-16.
- Sukumar S, Gullilat M, Linton B, Gryn SE, Dresser GK, Alfonsi JE et coll. Apixaban concentrations with lower than recommended dosing in older adults with atrial fibrillation. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:1902-6.
- Alexander KP, Alexander JH. Safe and effective anticoagulation: what does drug concentration add? *J Am Geriatr Soc* 2019;67:1772-3.
- Park CS, Choi EK, Kim HM, Lee SR, Cha MJ, Oh S. Increased risk of major bleeding in underweight patients with atrial fibrillation who were prescribed non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Heart Rhythm* 2017;14:501-7.
- Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007;47:218-26.
- Barsam SJ, Patel JP, Roberts LN, Kavarthapu V, Patel RK, Green B et coll. The impact of body weight on rivaroxaban pharmacokinetics. *Res Pract Thromb Haemost* 2017;1:180-7.
- Di Nisio M, Vedovati MC, Riera-Mestre A, Prins MH, Mueller K, Cohen AT et coll. Treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban in relation to body weight. A sub-analysis of the EINSTEIN DVT/PE studies. *Thromb Haemost* 2016;116:739-46.
- Uprichard J. Management of rivaroxaban in relation to bodyweight and body mass index. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016;10:294-303.
- Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW et coll. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8.
- Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD et coll. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 2011;9:2168-75.
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Guide usage optimal – Fibrillation auriculaire chez l'adulte. Avril 2019. [en ligne]. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Warfarine/GUO_Fibrillation_FR.pdf (site visité le 20 février 2020).
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Guide usage optimal – Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire chez l'adulte. Avril 2019. [en ligne]. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Warfarine/GUO_Thromboembolie_FR.pdf (site visité le 20 février 2020).
- Yin OQ, Tetsuya K, Miller R. Edoxaban population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1339-51.
- Lip GY, Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J* 2014;35:1844-55.
- Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S et coll. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
- Nissan R, Spectre G, Hershkovitz A, Green H, Shimony S, Cooper L et coll. Apixaban levels in octogenarian patients with non-valvular atrial fibrillation. *Drugs Aging* 2019;36:165-77.
- Hypertz A, Grund-Ginsbach C, Dumschat C, Foerster KI, Burhenne J, Weiss J et coll. Unexpected excessive apixaban exposure: case report of a patient with polymorphisms of multiple apixaban elimination pathways. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019;20:53.
- Viktik KK, Lehre I, Ranhoff AH, Molden E. Serum concentrations and elimination rates of direct-acting oral anticoagulants (DOACs) in older hip fracture patients hospitalized for surgery: a pilot study. *Drugs Aging* 2019;36:65-71.