



AOD et AVK, ou en sommes-nous en 2019 ?

Jean Pierre LAROCHE (Montpellier/Avignon)

[@Echoraljpangio](https://twitter.com/Echoraljpangio) echoraljp@gmail.com



No conflict\$ of int€r€\$t with my £ink\$.





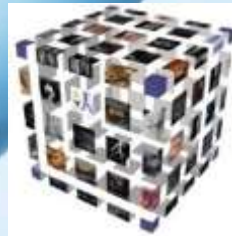
#SAMEV2019



On ne peut dissocier la prescription des anticoagulants du système de santé dans lequel on pratique et encore moins du niveau économique !



JE SUIS sous
Anticoagulant



**O
F
F
R
E

T
H
E
R
A
P
E
U
T
I
Q
U
E**

Injectables

- HNF (Calciparine®)
- HBPM, Fondaparinux

AVK

- Warfarine (Coumadine®)
- Fluindione (Préviscan®)
- Acénocoumarol (Sintrom®)

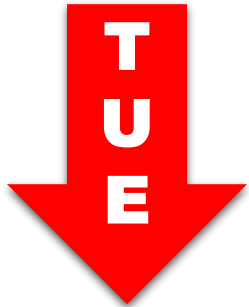
AOD

- Rivaroxaban (Xarelto®)
- Apixaban (Eliquis®)

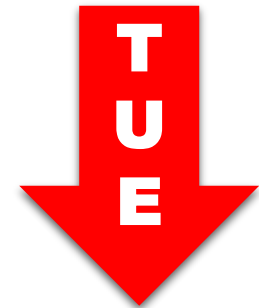




AC en Médecine Vasculaire



Risque
Hémorragique



Risque
Récidive

Un problème d'équilibre

(de bon sens, perte de chance, principe de précaution)

Choix des patients



L'anticoagulant idéal

- ◆ Mono prise orale
- ◆ Efficace immédiatement
- ◆ Ne fait pas saigner
- ◆ Non éliminer par le rein
- ◆ Elimination rapide
- ◆ Pas d'effets secondaires
- ◆ Réversible en urgence
- ◆ Pas de suivi biologique systématique mais possible
- ◆ Pas d'interactions médicamenteuses ni alimentaires
- ◆ Coût efficace
- ◆ Anticoagulant universel

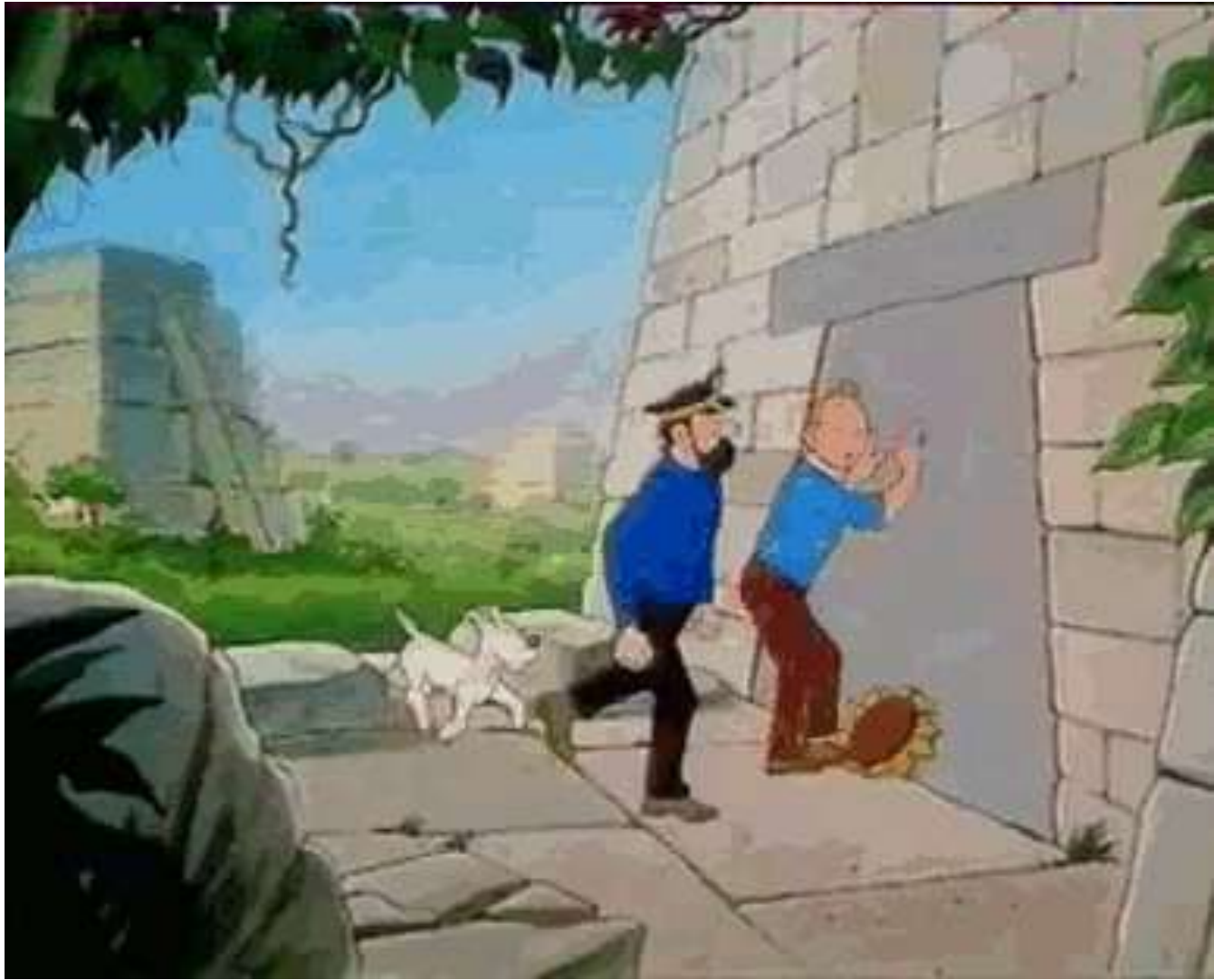
Ideal



L'anticoagulant idéal

- ◆ Mono prise orale
- ◆ Efficace immédiatement
- ◆ Ne fait pas saigner
- ◆ Non éliminer par le rein
- ◆ **Élimination rapide**
- ◆ Pas d'effets secondaires
- ◆ Réversible en urgence
- ◆ **Pas de suivi biologique systématique mais possible**
- ◆ **Pas d'interactions** médicamenteuses ni **alimentaires**
- ◆ Coût efficace
- ◆ **Anticoagulant universel**





Injectables PREVENTIFS		
Héparine Non Fractionnée (HNF)	Calciparine	SC (2/3 inj /j)
Héparines de Bas Poids Moléculaires (HBPM)	Enoxaparine (Lovénox[®]) Tinzaparine (Innohep[®]) Daltéparine (Fragmaine[®])	SC (1 inj / j) SC (1 inj/j) SC (1 inj /j)
Fondaparinux	Arixtra[®]	SC (1 inj/j)

Suivi biologique HNF et Calciparine : Plaquettes et TCA, antidote sulfate de protamine

HBPM et Fondaparinux : pas de suivi ni d'antidote

AMM MTEV



Injectables CURATIFS		
Héparine Non Fractionnée (HNF)	Héparine Calciparine	IV SC (2/3 inj /j)
Héparines de Bas Poids Moléculaires (HBPM)	Enoxaparine (Lovénox[®]) Tinzaparine (Innohep[®]) Daltéparine (Fragmaine[®])	SC (2 inj / j) SC (1 inj/j) SC (1 inj /j)
Fondaparinux	Arixtra[®]	SC (1 inj/j)

**Suivi biologique HNF et Calciparine : Plaquettes et TCA,
antidote sulfate de protamine**

HBPM et Fondaparinux : pas de suivi ni d'antidote

AMM MTEV



Fermer



Imprimer



Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en cours de grossesse et d'allaitement

Mise à jour : 7 janvier 2013

Pour en savoir plus :

[Thrombose grossesse et allaitement](#)

- **Enoxaparine** (LOVENOX®)
 - **Tinzaparine** (INNOHEP®)
 - **Daltéparine** (FRAGMINE®)
 - **Nadroparine** (FRADOXI®, FRAXIPARINE®)
-
- Compte tenu de leur poids moléculaire élevé, le passage placentaire et le passage dans le lait des HBPM n'est pas attendu. Ceci a été documenté pour certaines d'entre elles et peut être extrapolé aux autres en raison de leurs similitudes.
 - De plus, pour l'ensemble des HBPM, les données publiées et l'expérience clinique en cours de grossesse et d'allaitement sont rassurantes à ce jour.
 - Au vu de ces éléments, **l'utilisation des HBPM est possible en préventif et en curatif** :
 - en cours de **grossesse** (quel que soit le terme)
 - en cours **d'allaitement** (ce d'autant que l'absorption digestive est peu probable). Rappelons qu'en cas de traitement prolongé, l'utilisation de la **warfarine** (Coumadine®) et de l'**acénocoumarol** (Sintrom®) est possible en cours d'allaitement.

CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 PARIS
Tel/fax : ++33 (0)143412622 - www.lecrat.org

Copyright CRAT 2013 - Tous droits réservés 2013 -



Les règles d'utilisation HBPM et Fondaparinux en MEDECINE

- Fonction RENALE : CLAIRANCE CREATININE COCKROFT ++++ (POIDS + AGE) .
- COCKROFT = Score de risque HEMORRAGIQUE
- $Cl C < 30 \text{ ml / mn} = Cl \text{ HBPM et Fondaparinux}$ (préventif et curatif)
- PLAQUETTES*

**Prescription / 10 kg de poids sauf
Tinzaparine (-10)**



Diagnostic et prise en charge d'une thrombopénie induite par l'héparine

2019

Propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) et du Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT)



En collaboration avec la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR)

Yves Gruel, Emmanuel De Maistre, Claire Pouplard, François Mullier, Sophie Susen, Stéphanie Rouillet, Normand Blais, Grégoire Le Gal, A Vincentelli, Dominique Lasne, Thomas Lecompte, Pierre Albaladejo, Anne Godier.

Evaluation du risque de TIH

	Contexte	Schéma	Faible <0.1%	Intermédiaire 0.1- 1%	Elevé > 1%
HNF	Chirurgie y compris Césarienne	Prophylactique ou Curatif			+
	Médical/ Obstétrical	Curatif			+
	CEC, EER, ECMO, CPIA				+
	Médical/ Obstétrical	Prophylactique		+	
HBPM	Chirurgie y compris Césarienne	Prophylactique ou Curatif		+	
	Cancer			+	
	Médical/ Obstétrical	Prophylactique ou Curatif	+		

Prévenir la TIH ?

Surveillance de la Numération Plaquettaire

- Il est proposé de réaliser systematiquement chez tous les patients traités par une héparine, qu'elle soit non fractionnée ou de bas poids moléculaire, une numération plaquettaire avant l'initiation du traitement (ou à défaut le plus tôt possible après la première injection (soit avant J4) (Accord fort). **JO**
- Il est proposé de ne pas surveiller la numération plaquettaire chez les patients ayant un risque faible de TIH. (Accord fort)
- Pour les patients ayant un risque intermédiaire de TIH, il est proposé de surveiller la numération plaquettaire une fois à deux fois par semaine entre le 4ème et le 14ème jour de traitement, puis une fois par semaine pendant un mois si le traitement par l'héparine est poursuivi (Accord fort).
- Pour les patients ayant un risque élevé de TIH, il est proposé de surveiller la numération plaquettaire deux à trois fois par semaine du 4ème au 14ème jour de traitement, puis une fois par semaine pendant un mois si le traitement par l'héparine est poursuivi (Accord fort).

Quand suspecter une TIH ?

Contexte clinique

Polytraumatisé, chirurgie orthopédique ou chirurgie cardiaque

Complication thromboembolique survenant sous héparine

Caractéristiques de la thrombopénie

Diminution du taux des plaquettes > 50%
ou taux < 100 G/L

Délai d'apparition

- Retardée entre J5 et J10 après le début du traitement
- Plus précoce si traitement < 30-90 jours

Apparition d'un signe clinique insolite ou suspect sous héparine

Flush, prurit, érythème au point de ponction...

Exclusion d'une autre cause de thrombopénie

Diagnostic d'une TIH

Confirmation de la thrombopénie

Score CLINICO-BIOLOGIQUE

CLINIQUE

BIOLOGIQUE



IMPUTABILITÉ

Tests

immunologiques

Score 4T

Tests de confirmation

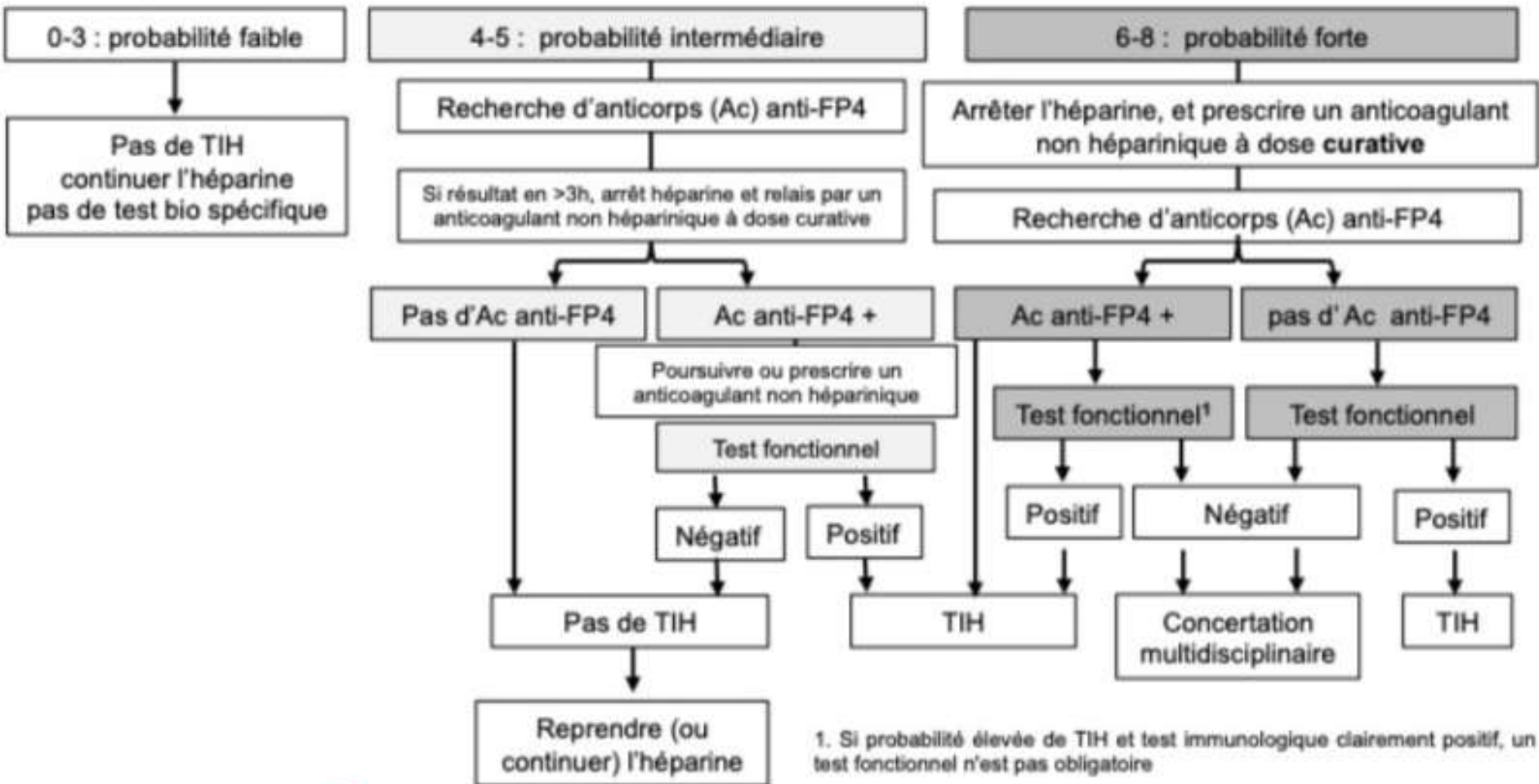
Score des « 4T »

Lo GK et al, JTH 2006

Thrombopénie	Diminution > 50% de la numération plaquettaire et plaquettes nadir ≥ 20 G/L sans chirurgie dans les 3 jours précédents	2
	Relative : 30-50 % ou nadir 10-19 G/L	1
	Relative < 30 % ou nadir <10G/L	0
Timing de survenue de la thrombopénie ou de la thrombose : J0 : 1 ^{er} jour d'exposition à l'héparine	J5 –J10 après le début de l'héparine Ou < J1 ET exposition < 30 jours	2
	> J10 ou ≤ J1 si exposition J31-J100	1
	< J4 sans exposition récente dans les 100 Jours	0
Thromboses ou autres complications	Nouvelle thrombose veineuse ou artérielle Ou Nécrose cutanée Ou réaction systémique après injection d'HNF	2
	Extension ou récurrence d'une thrombose pré-existante, Erythème cutané après injection d'héparine	1
	Thrombose suspectée non trouvée	0
Autres causes de thrombopénies	Aucune autre cause possible	2
	Possible (Exemple : Sepsis sans confirmation microbiologique, ventilation mécanique, ou Autre)	1
	Certaine (Exemple : dans 72h post chir, CIVD, chimio récente, médicament, post-transf, autre)	0

Probabilité pré-test : Score 0-3 : faible, 4-5 : intermédiaire, 6-8 : haute

Algorithme de décision



Proposition N°15

Les anticoagulants utilisables à la phase aiguë d'une TIH sont l'argatroban, la bivalirudine, le danaparoïde, le fondaparinux, et les anticoagulants oraux directs.

(Accord fort)

Argobatran (ARGANOVA®)
Danaparoïde (ORGARAN®)

Proposition N°22

Il est recommandé de ne prescrire un AVK à la phase aiguë d'une TIH que lorsque la numération plaquettaire est corrigée (>150 G/L), avec relais sous couvert d'un traitement parentéral. (Accord fort)



AVK



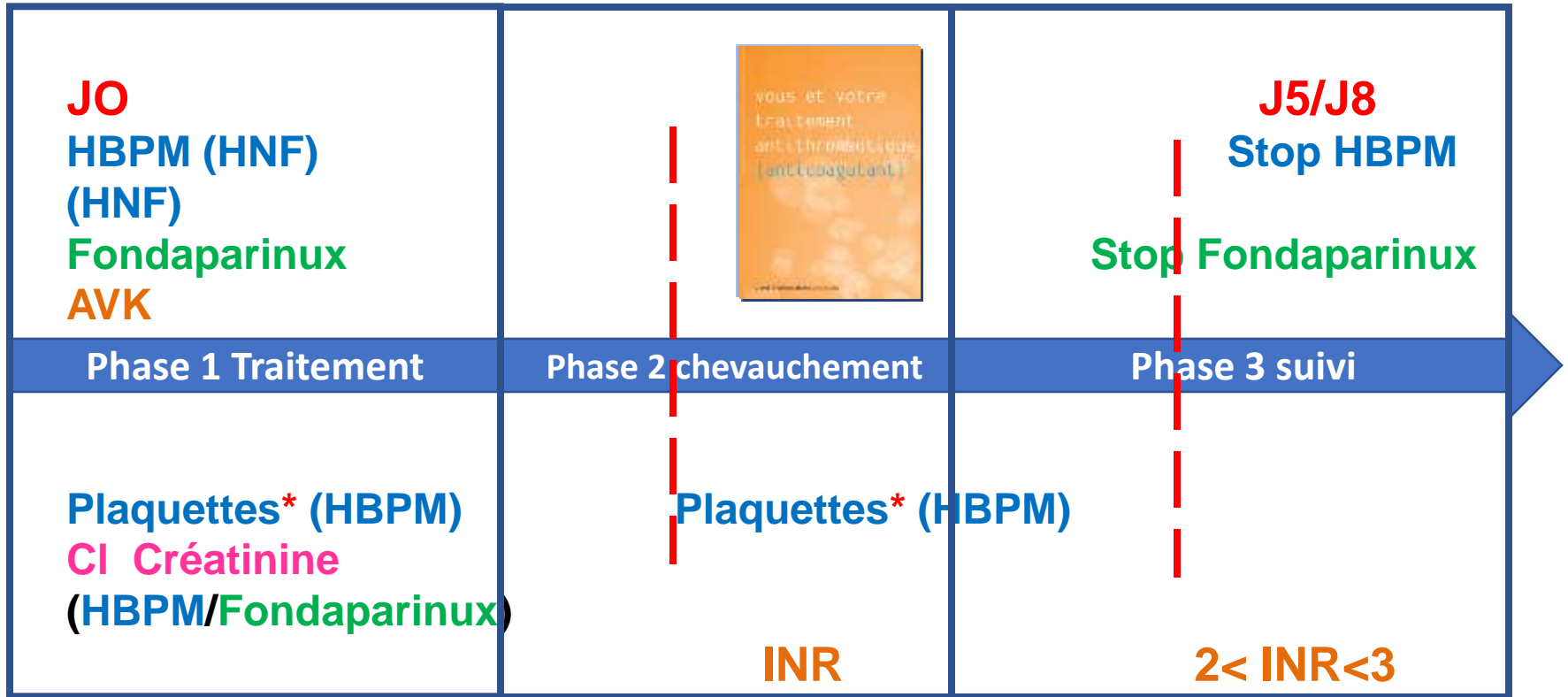
Anticoagulants per os « AVK »	
Acénocoumarol	Sintrom[®] 1 et 4 mg
Warfarine	Coumadine[®] 2 et 5 mg
Fluindione	Préviscan[®]

**Suivi biologique : $2 < \text{INR} < 3$
Antidote Vitamine K1**

AMM MTEV et FANV

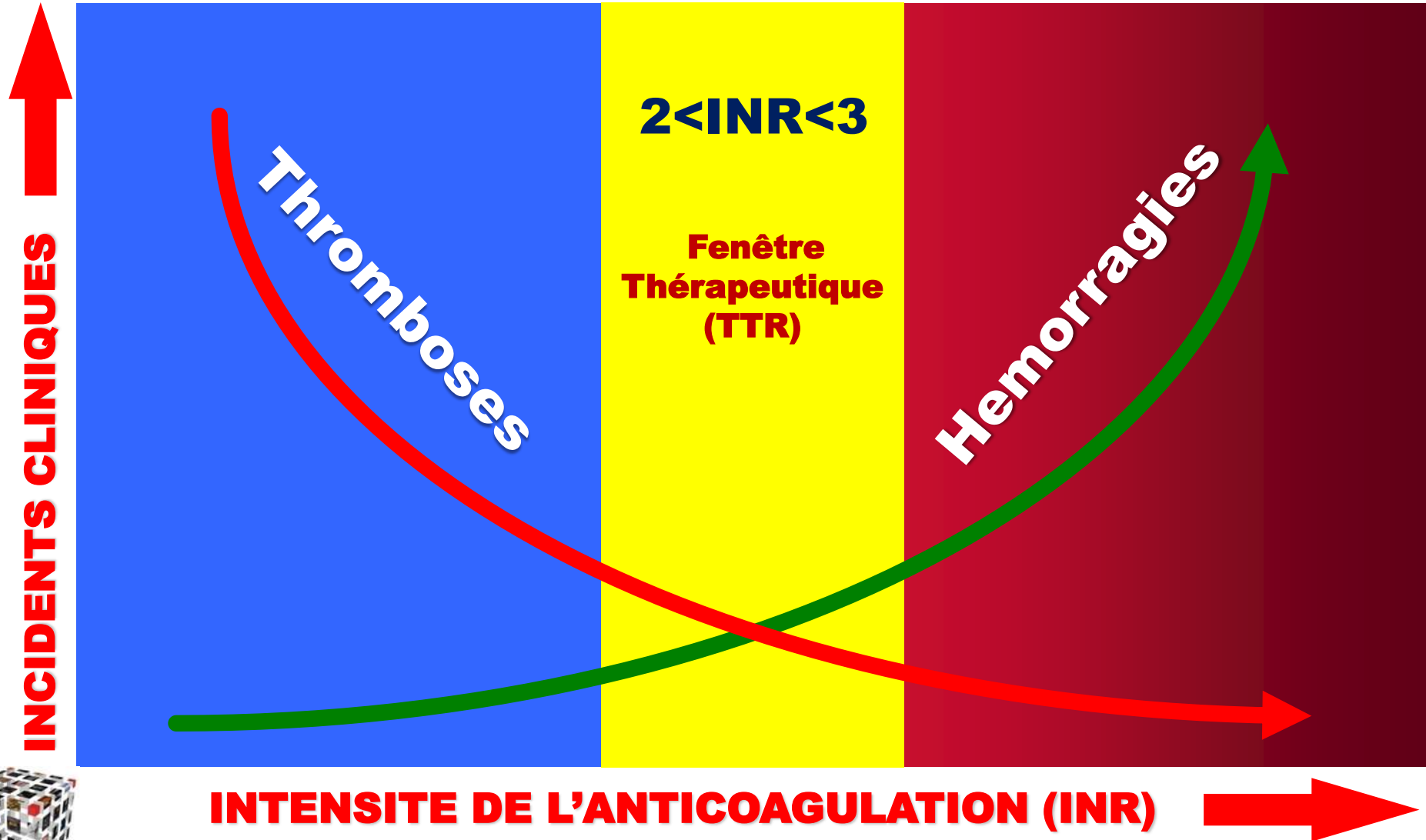


TRAITEMENT INITIAL CLASSIQUE

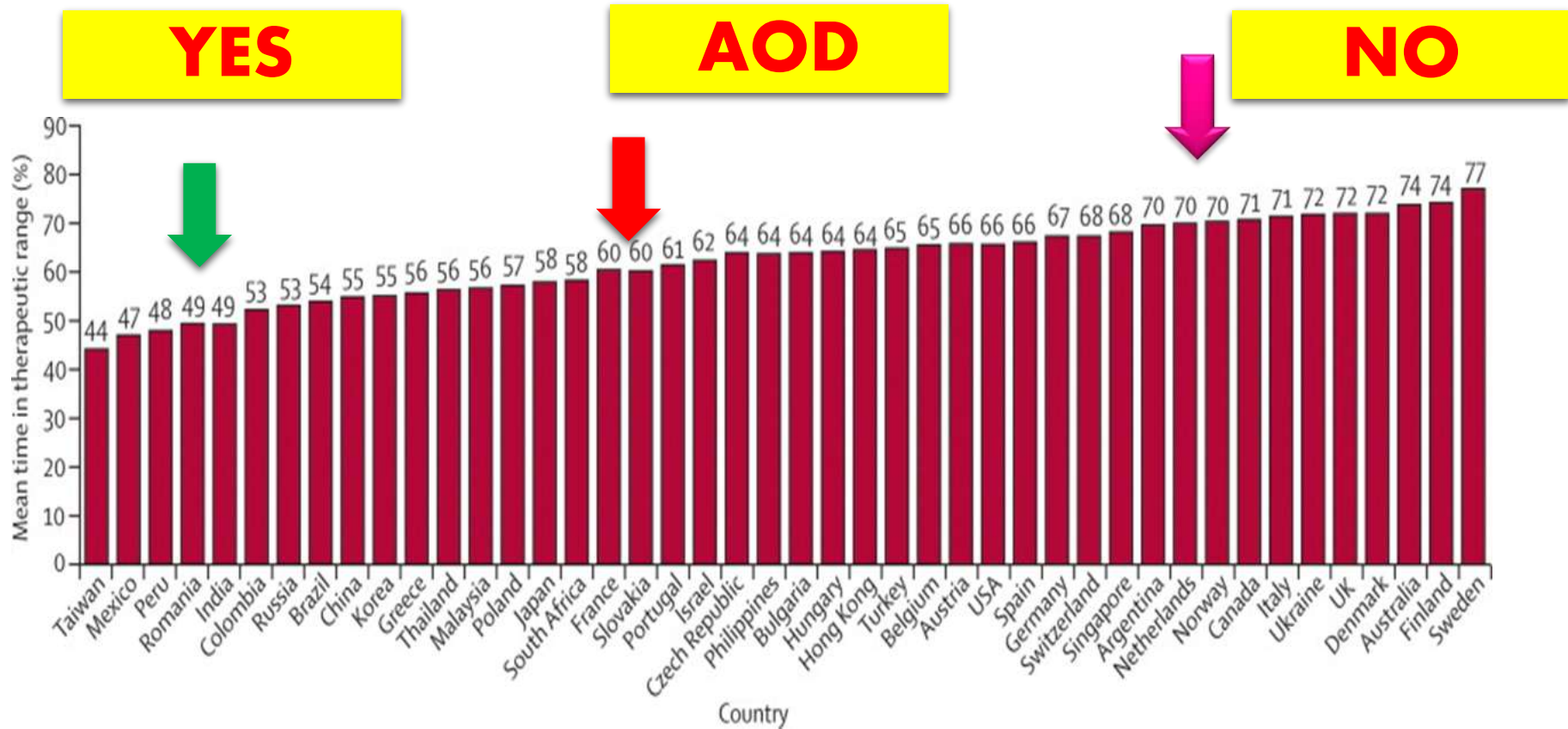


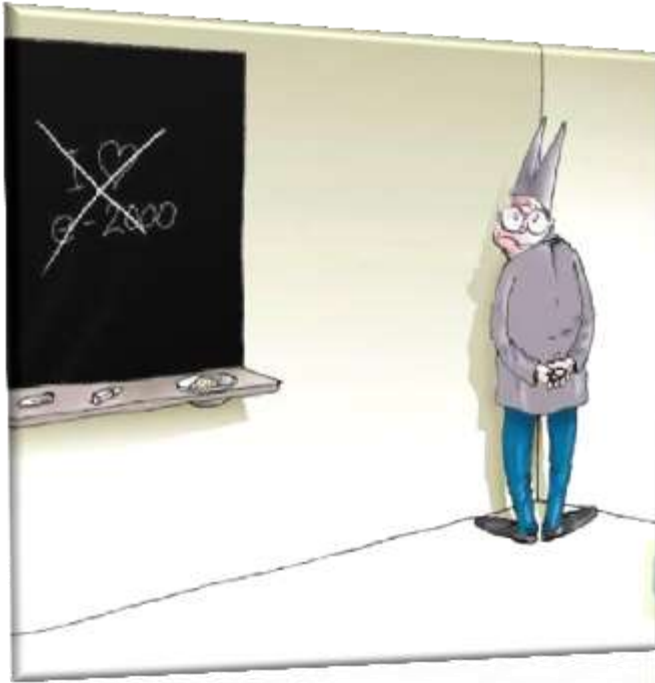
THROMBOSE PROXIMALE
THROMBOSE DISTALE
EP

Les AVK : le dilemme



ANTIVITAMINES K: Time in Therapeutic Range (TTR)





La France a le bonnet d'âne pour la gestion des AVK : 62% de plus d'hémorragie qu'en Italie !



AVK

Risque hémorragique en fonction de l'INR

- **INR = 2** **1 accident / 250 années de risque**
- **INR = 3,5** **1 accident / 50 années de risque**
- **INR = 4,5** **1 accident / 10 années de risque**
- **INR = 6** **1 accident / 2,5 années de risque**
- **INR = 10** **1 accident / semaine**



WARFARINE COUMADINE®



Sécable en 2
Couleur différente
2 dosage
Meilleur équilibre dans
le temps (1/2 vie longue)

Prescrire du PREVISCAN avec
des ¼ cp





1 mg



2 mg



2.5 mg



3mg



4 mg



5 mg



6 mg



7.5 mg



10 mg

Coumadin[®]

(Warfarin Sodium Tablets, USP) Crystalline



Efficacy and Safety of Vitamin K-Antagonists (VKA) for Atrial Fibrillation in Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease

Judith Kooiman^{1*}, Nienke van Rein^{1,2}, Bas Spaans¹, Koen A. J. van Beers¹, Jonna R. Bank¹, Wilke R. van de Peppel¹, Antonio Iglesias del Sol³, Suzanne C. Cannegieter⁴, Ton J. Rabelink⁵, Gregory Y. H. Lip⁶, Frederikus A. Klok¹, Menno V. Huisman¹

**AVK
et
fonction
rénale**

Results: Overall, 6.2% (45/724, 1.7/100 patient years) of patients developed stroke or TIA and 15.6% (113/724, 4.8/100 patient years) a major bleeding event. Patients with severe CKD were at high risk of stroke or TIA and major bleeds during VKA treatment compared with those without renal impairment, HR 2.75 (95%CI 1.25–6.05) and 1.66 (95%CI 0.97–2.86), or with moderate CKD, HR 3.93(1.71–9.00) and 1.86 (95%CI 1.08–3.21), respectively. These risks were similar for patients without and with moderate CKD. Importantly, both less time spent within therapeutic range and high INR-variability were associated with increased risks of stroke or TIA and major bleeds in severe CKD patients.

Conclusions: VKA treatment for AF in patients with severe CKD has a poor safety and efficacy profile, likely related to suboptimal anticoagulation control. Our study findings stress the need for better tailored individualised anticoagulant treatment approaches for patients with AF and severe CKD.



Schéma d'initiation de la Coumadine chez les patients âgés

INR cible 2-3 J1=1^{er} jour de traitement AVK



Jour	INR (8 AM)	Dose mg (8 PM)
J1 (1 ^o prise)		4
J2 (2 ^o prise)		4
J3 (3 ^o prise)		4
J4 (4 ^o prise)	< 1,3	5
	1,3 < INR < 1,5	4
	1,5 < INR < 1,7	3
	1,7 < INR < 1,9	2
	1,9 < INR < 2,5	1
	INR > 2,5	Arrêt jusqu'à INR < 2,5 puis reprendre à 1 mg



Tableau 1

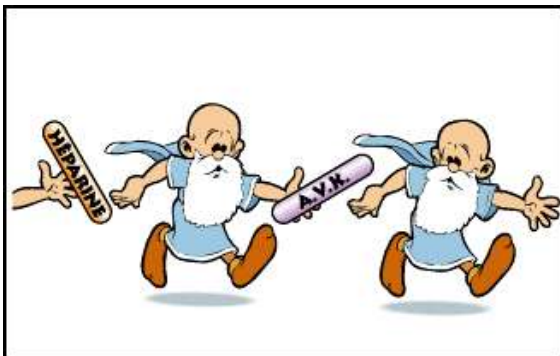
Nomogramme de concordance de doses entre warfarine (Coumadine® comprimés à 2 mg bisécables) et fluindione (Préviscan® comprimés à 20 mg

Dose quotidienne de Préviscan® en mg		Dose quotidienne de Coumadine® en mg	
Alternance sur 3 jours	5-0-0	Alternance sur 2 jours	1-2
Alternance sur 2 jours	5-0	Tous les jours	2
Tous les jours	5	Alternance sur 2 jours	2-3
Alternance sur 2 jours	5-10		
Tous les jours	10	Tous les jours	3
Alternance sur 2 jours	10-15	Alternance sur 2 jours	3-4
Tous les jours	15	Tous les jours	4
Alternance sur 2 jours	15-20	Alternance sur 2 jours	4-5
Tous les jours	20		
Alternance sur 2 jours	20-25	Tous les jours	5
Tous les jours	25	Alternance sur 2 jours	5-6
Alternance sur 2 jours	25-30		
Tous les jours	30	Tous les jours	6
Alternance sur 2 jours	30-35	Alternance sur 2 jours	6-7
Tous les jours	35	Tous les jours	7
Alternance sur 2 jours	35-40	Alternance sur 2 jours	7-8
Tous les jours	40		



Un traitement AVK bien conduit , c'est :

- Privilégier la COUMADINE
- Respecter les AMM, donc aussi les contre indications et les précautions d'emploi.
- Tenir compte du degré de compréhension du patient et de son entourage (MIS croisé).
- Tenir compte des interactions médicamenteuses
- Tenir compte de l'environnement du patient.
- Tenir compte de la fonction rénale +++++
- Pratiquer un excellent relais



SELF MANAGEMENT des AVK



AOD



AOD XABAN (3^e) et TRAN (1)	
Rivaroxaban	Xarelto[®] 15X 2 et 20 mg X1, 15 mg X 1, 10 mg X1
Apixaban	Eliquis[®] 2,5 et 5 mg X 2
Edoxaban	Lixiana[®] 30 mg et 60 mg 1/J
Dabigatran	Pradaxa[®] 110 mg et 120 mg X2

Suivi biologique : RAS
Antidote : RAS



FANV

AOD XABAN (3 ^e) et TRAN (1)	
Rivaroxaban	Xarelto [®] 15X 2 et 20 mg X1, 15 mg X 1, 10 mg X1
Apixaban	Eliquis [®] 2,5 et 5 mg X 2
Dabigatran	Pradaxa [®] 110 mg et 120 mg X2

Suivi biologique : RAS
Antidote : RAS



MTEV

AOD (XABAN)	
Rivaroxaban	Xarelto® 15X 2 et 20 mg X1, 15 mg X 1, 10 mg X1
Apixaban	Eliquis ® 2,5 et 5 mg X 2

Suivi biologique : RAS
Antidote : RAS



Estimation AOD en France en 2016
50 à 60% des nouveaux
anticoagulés (Pic FANV)



	ACOD	AVK
Portugal	78,2	21,8
Bélgica	80,4	19,6
Francia	64,9	35,1
Alemania	81,9	18,1
Italia	64,4	35,6
UK	62,3	37,7
Irlanda	76	24
Europa	64,3	35,7
España	39,6	60,4



Fuente: IMS – TAM Diciembre'18. Mº Ref: B1A+B1E+B1F

Ims Midas; Sell In; DoT's Sep 2018



 Paciente con FA y riesgo de ictus: situación de la anticoagulación en España

 Inmaculada Roldán Rabadán

FANV



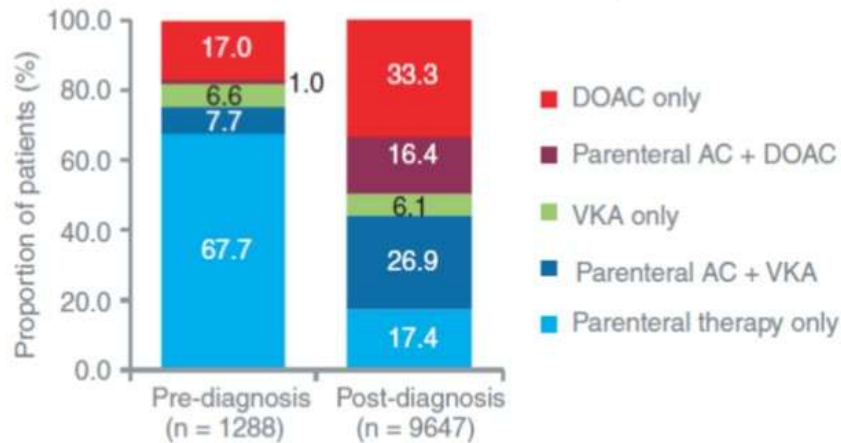


FIGURE 4 Anticoagulation therapy pre- and postdiagnosis of VTE. Comparison of the treatment patterns if started before or after confirmation of VTE diagnosis. AC, anticoagulant; DOAC, direct oral anticoagulant; VKA, vitamin K antagonist

Essentials

- GARFIELD-VTE records routine venous thromboembolism (VTE) treatment practices worldwide.
- Direct oral anticoagulants (DOACs) are frequently used instead of conventional AC treatments.
- The use of DOACs sometimes differs from the recommended indications and the labelling.
- Conventional anticoagulants are not always provided according to guideline recommendations.

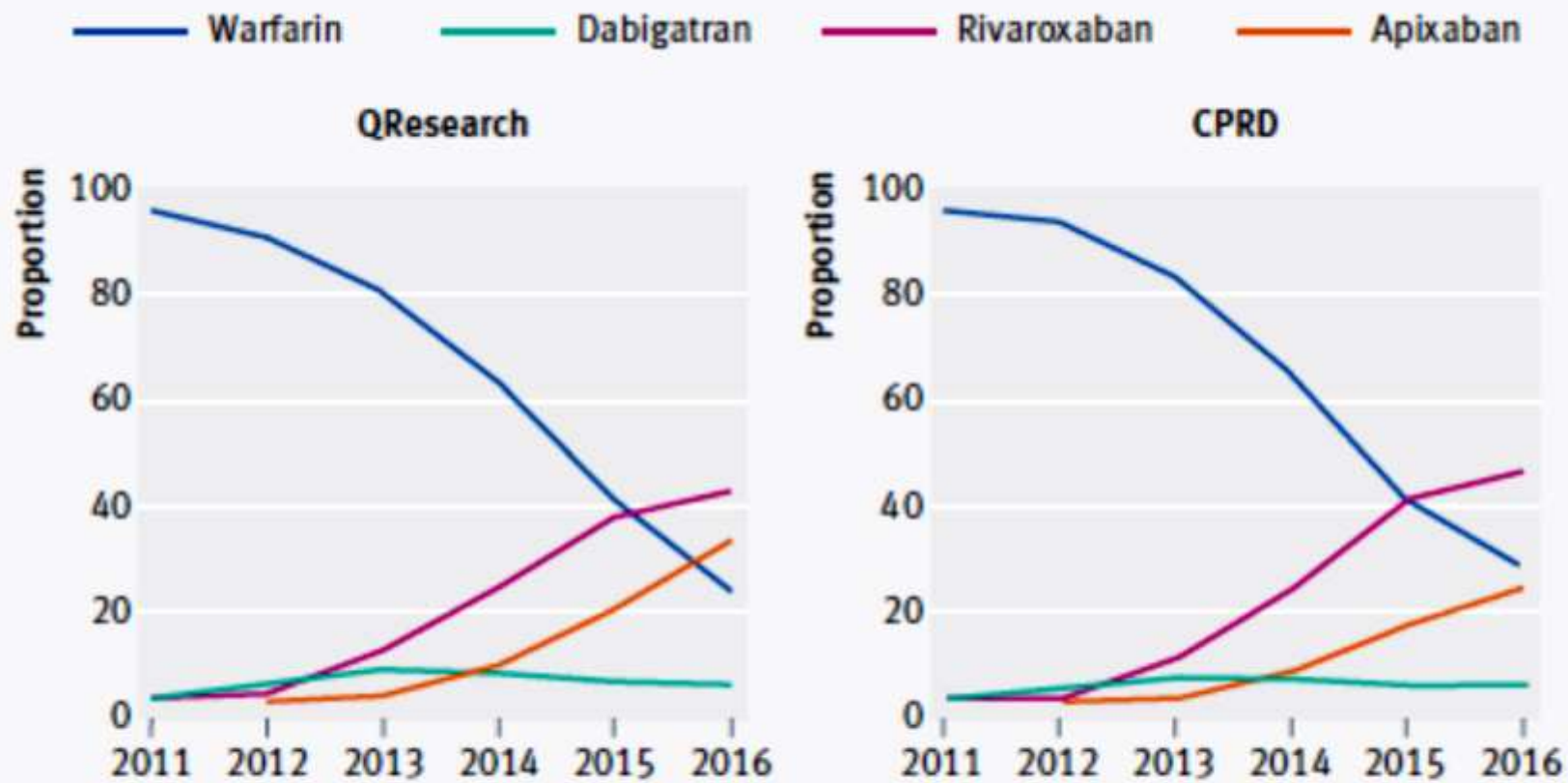
Received: 11 January 2019 | Accepted: 13 June 2019

DOI: 10.1111/jth.14548

ORIGINAL ARTICLE

Anticoagulation therapy patterns for acute treatment of venous thromboembolism in GARFIELD-VTE patients





QResearch, version 42

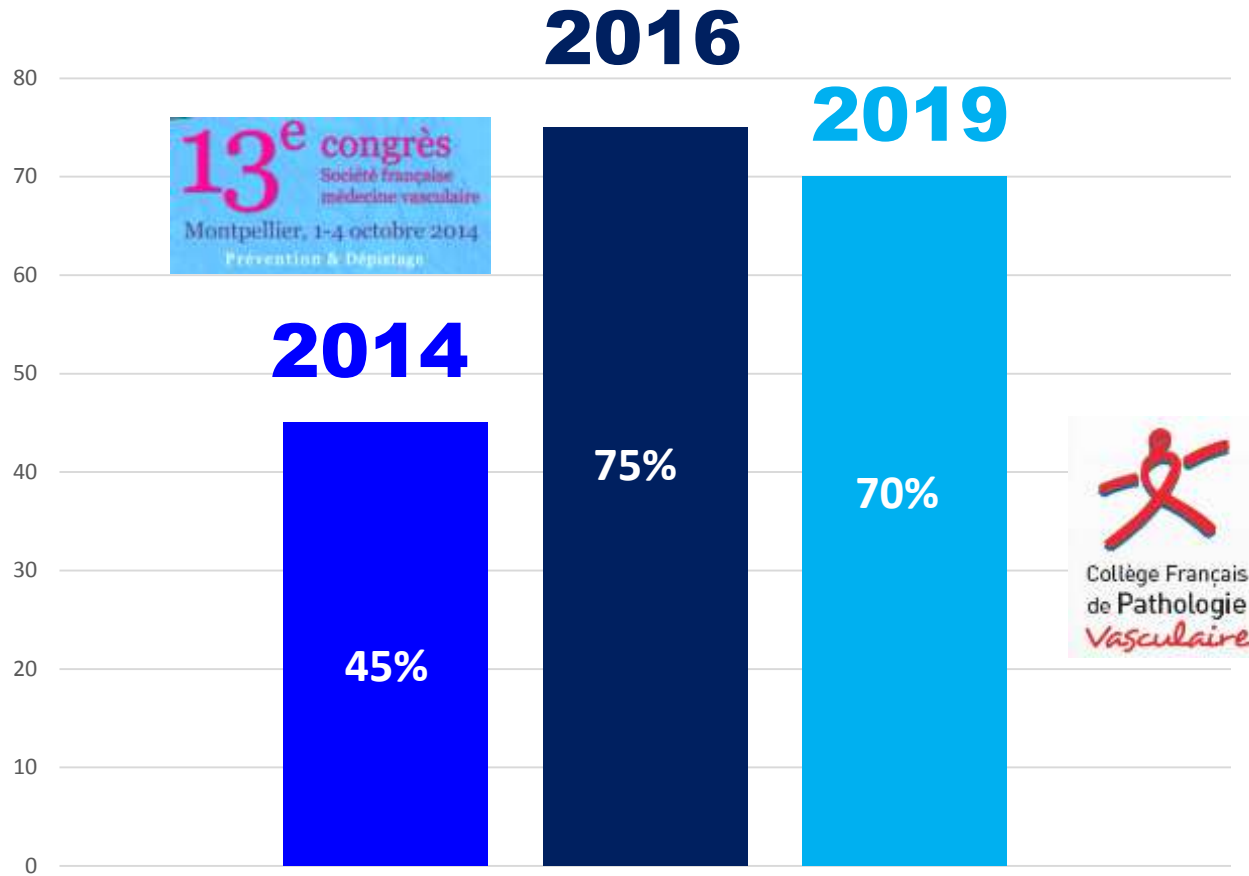
Clinical Practice Research Datalink (CPRD), November 2016

Cite this as: *BMJ* 2018;362:k2505
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k2505>

Fig 2 | Proportion of patients prescribed different anticoagulants in each year by database



MTEV : prescription AOD 1° intention



	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct		
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mode action	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct
Administration	Orale	Orale	Orale	Orale
Délai d'action	2 h	2 h	2 h	2 h
Biodisponibilité	8 %	80 %	50 %	%
Élimination rénale sous forme active	80 %	33 %	25 %	70 %
Demi-vie	17 h	15 h	15 h	10 h
Transporteur/ métabolisme	Pgp	Pgp/BCRP/ CYP 3A4	Pgp/BCRP/ CYP3A4	Pgp



	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct		
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mode action	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct
Administration	Orale	Orale	Orale	Orale
Délai d'action	2 h	2 h	2 h	2 h
Biodisponibilité	8 %	80 %	50 %	%
Élimination rénale sous forme active	80 %	33 %	25 %	70 %
Demi-vie	17 h	15 h	15 h	10 h
Transporteur/ métabolisme	Pgp	Pgp/BCRP/ CYP 3A4	Pgp/BCRP/ CYP3A4	Pgp

FANV



	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct		
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mode action	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct
Administration	Orale	Orale	Orale	Orale
Délai d'action	2 h	2 h	2 h	2 h
Biodisponibilité	8 %	80 %	50 %	%
Elimination rénale sous forme active	80 %	33 %	25 %	70 %
Demi-vie	17 h	15 h	15 h	10 h
Transporteur/ métabolisme	Pgp	Pgp/BCRP/ CYP 3A4	Pgp/BCRP/ CYP3A4	Pgp

MTEV



AOD : ce qu'il faut savoir

- Ce sont des anticoagulants
- Validation : études de NON INFERIORITE
- Risque hémorragique existe < peut être aux AVK surtout pour la FANV
- Pas de contrôle biologique
- Contres indications biologiques: clairance créatinine < 30 ml /mn , constantes hépatiques X 2 ou 3
- AMM :
 - Traitement PREVENTIF (LOW DOSE) , chirurgie (PTH/PTG), échec des études en MEDECINE
 - Traitement CURATIF (FULL DOSE) : MTEV (égalité avec AVK, 1A) et FANV (devant les AVK)
 - Pas d'AMM dans l'AOMI pour l'instant
- Contre Indications médicales :
 - Risque hémorragique +++ (attention anti plaquettaire)
 - TVS
 - TV site inhabituel
 - SAPL
 - MTEV et CANCER si cancers digestifs , urothéliaux
 - Post chirurgie bariatrique
 - Obésité extrême , poids > 140 kg (AVK)
 - HIV
- ATTENTION : utilisation à titre CURATIF (FULL DOSE), à titre PREVENTIF (Low dose)


Le coût AVK / AOD

AOD > AVK

AVK > AOD

**Systeme de santé,
salaire MINIMUM**

**Gestion des Anticoagulants Oraux Directs pour la chirurgie
et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe
d'Intérêt en Hémostase Péri opératoire (GIHP)-Septembre 2015**

	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé		
Avant le geste	<p style="text-align: center;">DENTS</p> <p style="text-align: center;">Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif</p>	rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockcroft ≥ 30 ml/mn	Dernière prise à J-3
		dabigatran	Cockcroft ≥ 50 ml/mn	Dernière prise à J-4
			Cockcroft 30-49 ml/mn	Dernière prise à J-5
Pas de relai				
Pas de dosage				
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée		
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)		



**Gestion des Anticoagulants Oraux Directs pour la chirurgie
et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe
d'Intérêt en Hémostase Péri opératoire (GIHP)-Septembre 2011**

	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé
<p style="text-align: center;">DENTS</p> <p>Avant le geste</p>	<p style="text-align: center;">DENTS</p>	<p>Dernière prise à J-4</p>
	<p>Pas de prise la veille matin</p>	<p>Dernière prise à J-5</p>
<p>le</p>	<p>habituelle et 6 h après la fin de l'acte invasif</p>	<p>relai as de dosage</p> <hr/> <p>Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée</p> <hr/> <p>Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)</p>

Jamais de CHEVAUCHEMENT



The Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (PAUSE) Study for Patients on a Direct Oral Anticoagulant Who Need an Elective Surgery or Procedure: Design and Rationale

James D. Douketis¹ Alex C. Spyropoulos² Julia M. Anderson³ Donald M. Arnold¹ Shannon M. Bates¹
Mark Blostein⁴ Marc Carrier⁵ Joseph A. Caprini⁶ Nathan P. Clark⁷ Michiel Coppens⁸
Francesco Dentali⁹ Joanne Duncan¹ Peter L. Gross¹ Jeannine Kassis¹⁰ Stephen Kowalski¹¹
Agnes Y. Lee¹² Gregoire Le Gal¹³ Geneviève Le Templier¹⁴ Na Li¹ Elizabeth MacKay¹⁵
Vinay Shah¹⁶ Sudeep Shivakumar¹⁷ Susan Solymoss⁴ Frederick A. Spencer¹ Summer Syed¹⁸
Alfonso J. Tafur⁶ Thomas Vanassche¹⁹ Thomas Thiele²⁰ Cynthia Wu²¹ Erik Yeo²² Sam Schulman¹



Figure 1. Perioperative DOAC Management Protocol

DOAC Patient is Taking	Surgery/Procedure Bleeding Risk	Preoperative DOAC Interruption Schedule*† (no DOAC taken on shaded days)					Day of Surgery/Procedure (no DOAC taken)	Postoperative DOAC Resumption Schedule‡ (no DOAC taken on shaded days)				
		Day -5	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1		Day +1	Day +2	Day +3	Day +4	
apixaban	High	→							→			
	Low	→										
dabigatran (CrCl ≥50 mL/min)	High	→							→			
	Low	→										
dabigatran (CrCl <50 mL/min)§	High	→							→			
	Low	→										
rivaroxaban	High	→										
	Low	→										



GESTION DES AOD AVANT UNE CHIRURGIE / INTERVENTION¹

	ARRÊT pré-procédure ²	
	Risque hémorragique FAIBLE	Risque hémorragique ÉLEVÉ
Dabigatran³		
Cl créat ≥ 50 ml/min	Dernier jour de traitement = J -2 (ne pas donner la veille)	Dernier jour de traitement = J -3 (ne pas prendre 2 jours avant)
Cl créat 30-49 ml/min	Dernier jour de traitement = J -3 (ne pas prendre 2 jours avant)	Dernier jour de traitement = J -5 (ne pas prendre 4 jours avant)
Cl créat < 30 ml/min	Dernier jour de traitement = J -4 à -5 (ne pas prendre 3-4 jours avant)	Dernier jour de traitement = J -6 (ne pas prendre 5 jours avant)
Apixaban³ Edoxaban³ Rivaroxaban³		
Cl créat ≥ 30 ml/min	Dernier jour de traitement = J -2 (ne pas donner la veille)	Dernier jour de traitement = J -3 (ne pas prendre 2 jours avant)
Cl créat < 30 ml/min	Dernier jour de traitement = J -3 à -5 (ne pas prendre 2-4 jours avant)	Dernier jour de traitement = J -4 à -5 (ne pas prendre 3-4 jours avant)



GESTION DES AOD APRÈS UNE CHIRURGIE / INTERVENTION

	REPRISE post-procédure	
	Risque hémorragique FAIBLE	Risque hémorragique ÉLEVÉ
Dabigatran Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Reprendre le lendemain de la procédure (J 1)	Reprendre le surlendemain de la procédure (J 2) ⁴



**Si MTEV > 3 mois, stop AOD , J – 3 ou J – 5
(rôle ++++ FONCTION RENALE)**

**Relais HBPM préventive ou non, si MTEV < 3 mois
reprise AOD 24 à 72 h post op, avec HBPM
préventive éventuelle
MAIS JAMAIS de CHEVAUCHEMENT
HBPM/AOD**



ANTI DOTE



**Si hémorragie modérée sous AOD,
n'hésitez pas demandez un dosage
activité anti Xa rivaroxaban ou
apixaban ou anti II
dabigatran (réalisable en 2h)**

NORMALE < 40/50 ng/ml

**DEMANDE ACTUELLE : DOSAGE
DISPONIBLE PARTOUT et REMBOURSE**



Table 5 Features of specific reversal agents for the direct oral anticoagulants

Features	Idarucizumab	Andexanet	Ciraparantag
Storage	Refrigerated	Refrigerated	Room temperature
Stability	2 y	2 y	2 y
Number of vials	2	9-18	1
Preparation	No reconstitution needed	Requires reconstitution	No reconstitution needed
Administration	Intravenous bolus	Bolus followed by 2 h infusion	Intravenous bolus
Cost	Similar to PCC	Unknown	Unknown

Abbreviation: PCC, prothrombin complex concentrate.



COMPLIANCE



ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

Comparison of Treatment Persistence with Dabigatran or Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: A Competing Risk Analysis in the French National Health Care Databases



Géric Maura,^{1,2*}  Cécile Billionnet,¹ François Alla,¹ Joshua J. Gagne,³ and Antoine Pariente^{2,4}

¹Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance (Assurance Maladie/CNAMTS-TS), Paris Cedex 20, France; ²Bordeaux Population Health Research Center, Team PHARMACOEPIDEMIOLGY-UMR 1219, University of Bordeaux, INSERM, Bordeaux, France; ³Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ⁴Pharmacologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

(Pharmacotherapy 2018;38(1):6–18) doi: 10.1002/phar.2046

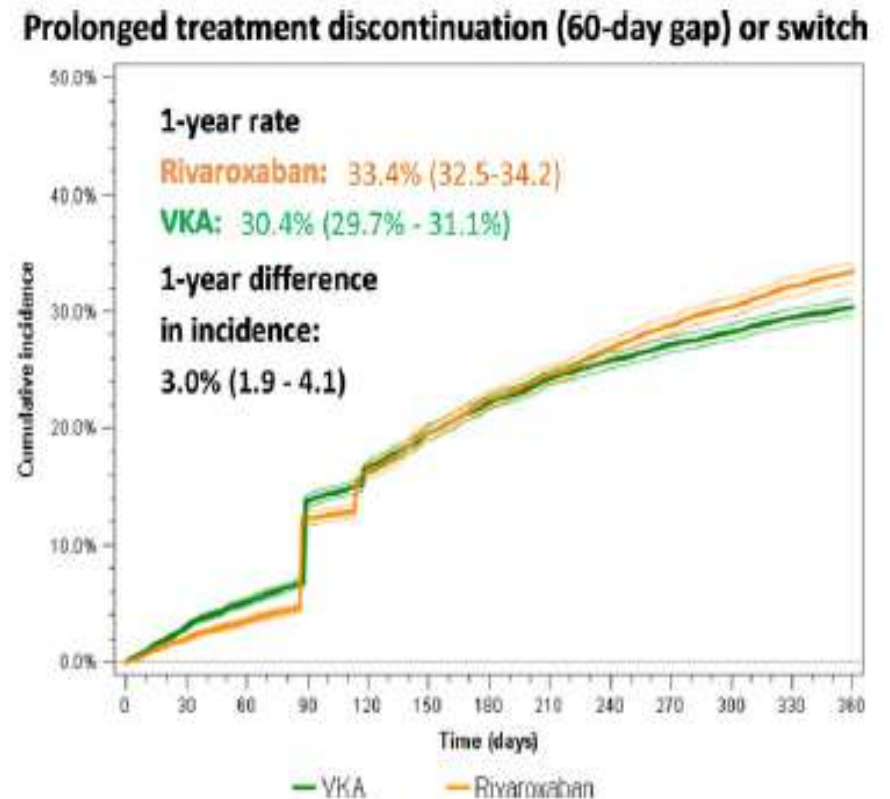
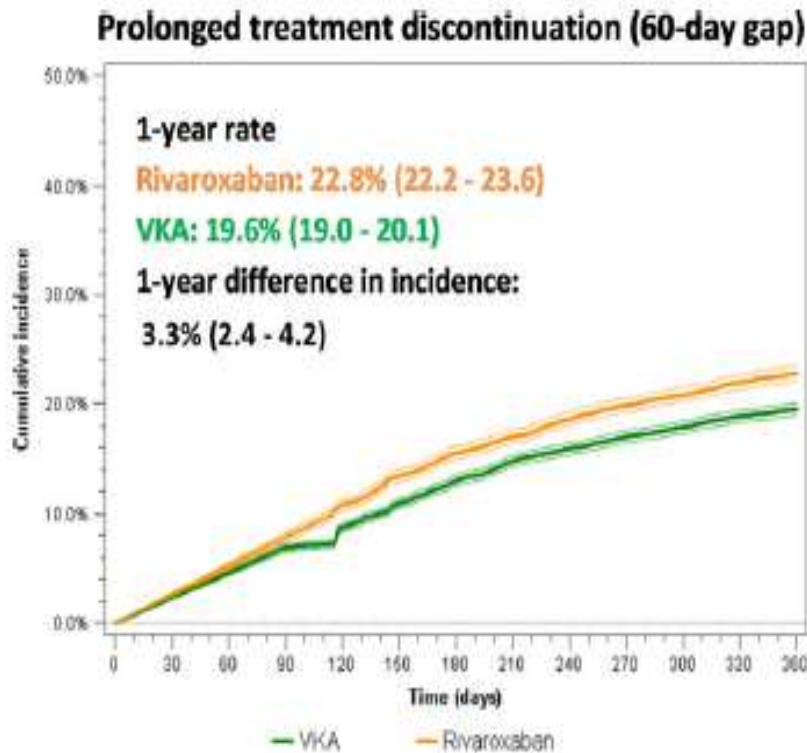


Figure 4. Weighted cumulative incidences of rivaroxaban versus VKA discontinuation. VKA = vitamin K antagonist.



Conclusion

Results from this large-scale cohort study based on administrative health data do not suggest better treatment persistence among dabigatran or rivaroxaban treatment versus VKA therapy. Serious bleeding was unlikely to explain the observed high non-persistence rates among OAC new users. Reinforced teaching for both patients and prescribers regarding the benefits of optimal OAC persistence is urgently needed.



Faire le bon choix

AVK

- Respect des AMM
- Coût
- Avantages : produits anciens, contrôle par INR
- Inconvénients : les mêmes
- Education thérapeutique
- Risque hémorragique ++++ si mésusage

AOD

- Respect des AMM (DOSE +++)
- Coût
- Avantages : produits nouveaux, sans contrôle biologique
- Inconvénients : CI insuffisance rénale, hépatique
- Education thérapeutique
- Risque hémorragique ++++ si mésusage
- Sujets fragiles
- Qualité de vie
- A ce jour RIVAROXABAN et APIXABAN font jeu égal



Journal Pre-proof

Outcomes of direct oral anticoagulant- and warfarin-associated hemorrhage: A single center retrospective cohort study

Lorraine Cafuir, En Cheng, Christine Kempton



Sept 2019

Highlights

Data on outcome and management of DOAC-related bleeding in the real-world are limited

Patients hospitalized for warfarin or DOAC-related bleed were retrospectively evaluated

Gastrointestinal tract was the most common site of bleeding

Warfarin group received more blood products compared to DOAC, and PCC use was low

In-hospital mortality was low

Hgie DIGESTIVE



Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of apixaban compared to rivaroxaban in acute VTE in the real world

Madan Raj Aryal,^{1,*} Rohit Gosain,^{1,*} Anthony Donato,² Han Yu,³ Anjan Katel,⁴ Yashoda Bhandari,⁵ Rashmi Dhital,² and Peter A. Kouides⁶

¹Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Institute, University at Buffalo, Buffalo, NY; ²Department of Medicine, Tower Health System, Reading, PA;

³Department of Biostatistics and Bioinformatics, Roswell Park Comprehensive Cancer Institute, University at Buffalo, Buffalo, NY; ⁴Department of Medicine, School of Medical Sciences, Kathmandu University, Dhulikhel, Nepal; ⁵School of Nursing, University at Buffalo, Buffalo, NY; and ⁶Department of Medicine, Rochester Regional Health, Rochester, NY

Conclusion

In conclusion, this real-world meta-analysis comparing apixaban to rivaroxaban suggests similar efficacy but better safety for patients on apixaban.



Journal Pre-proof

Very elderly patients with venous thromboembolism on oral anticoagulation with VKAS or DOACS: Results from the prospective multicenter START2-Register Study

Daniela Poli, Emilia Antonucci, Lorenza Bertù, Elisa Vignini, Lucia Ruocco, Daniela Mastroiacovo, Carmelo Paparo, Daniele Pastori, Sophie Testa, Walter Ageno, Gualtiero Palareti, coordinator of START2 Register



Septembre 2019

Conclusion A higher bleeding risk was found in very elderly VTE patients on DOACs despite the wide use of low-dosages. Similarly a higher thrombotic risk was found while the incidence of recurrent VTE was low and similar between the groups. Mortality rate were significantly lower in DOACs patients.



Alors que prescrire ?

En dehors des contraintes médico économiques,
la prescription logique
c'est un **AOD en première intention**
en respectant les AMM et les recommandations

AOD et traitement CURATIF, **pas de LOW**
DOSE y compris chez les sujets âgés

MAIS traiter un patient avec un **AVK** n'entraîne
pas de perte de chance pour le patient

HBPM/AVK : Grade 1 +

#MTEV2019

AOD : Grade 1 +



AOD : Grade 1A

FANV2019

HBPM/AVK : Grade 1B



Take Home Message

- Les AVK et les AOD sont des **ANTICOAGULANTS** et de **bons anticoagulants**
- Les études qui ont validé les AOD sont des **études de NON INFERIORITE**
- AOD contre indiqués en cas de **Clairance Créatinine < 30ml/mn**
- Attention au **mésusage** (TVS, Cancer, Grossesse, FA Valvulaire, SAPL, Site inhabituel, IR)
- Les AOD sont des médicaments de **confort** (médecin/patient)
- **Aucune étude ne les a comparé entre eux ++++** et ils ne sont pas équivalents entre eux
- Les AOD sont aussi efficace que le comparateur (warfarine), mais il existe une **réduction des HIC et une augmentation des hémorragies digestives.**
- Pas de **contrôle biologique.....**pour l'instant MAIS banalisation de l'AC = compliance difficile
- Les **antidotes** arrivent mais sont ils déterminants ?
- AOD et « **patients fragiles** » = réflexion au cas par cas, sur risque hémorragique, mais !
- Tous les AC gardent une place notamment les HBPM , le Fondaparinux, et les AVK , traitement AC **personnalisé**
- Les AOD ne sont pas synonymes de **traitement de la MTEV à vie**
- **AOC : coût augmenté / AVK**
- **Garder de la distance avec les études et les discours de l'industrie et les recommandations**

