



CLINIQUE
ST-JOSEPH

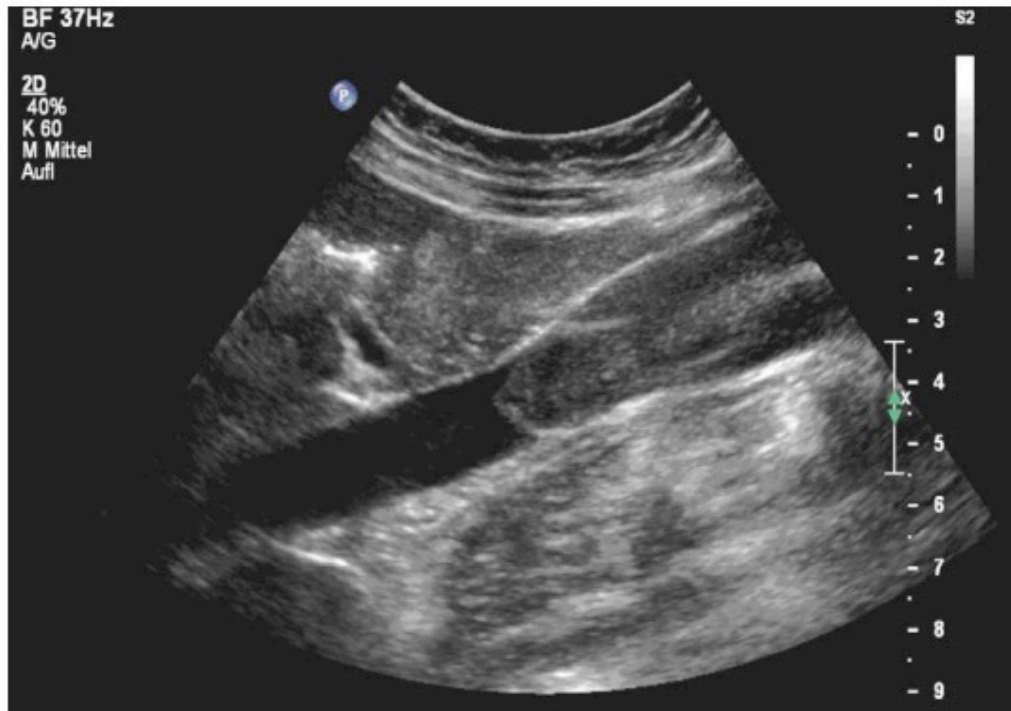
Prescription AOD dans la MTEV

Journée de cardiologie de la Clinique St Joseph

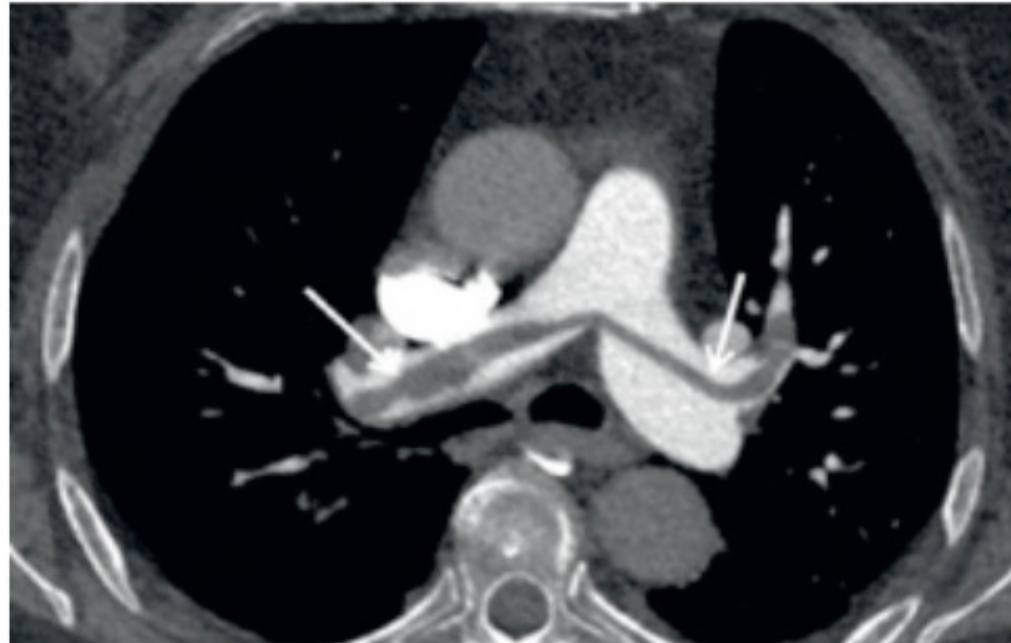
Dr Pascaud Adrien

MTEV

=> Thrombose veineuse profonde



=> Embolie pulmonaire



Les AOD en pratique

- Dabigatran (Pradaxa) = anti IIa
- **Apixaban (Eliquis)** = anti Xa
- **Rivaroxaban (Xarelto)** = anti Xa
- Edoxaban (Lixiana)(pas disponible en France)

AOD vs AVK: les études

- RE-COVER (2009) et RE-COVER II : Dabigatran à la posologie de 150 mg x2/jour introduit après 5 jours de traitement par héparine
- EINSTEIN-DVT (2012) et EINSTEIN-PE: Rivaroxaban à la posologie de 15 mg x2/jour pendant les 3 premières semaines de traitement puis 20 mg/jour
- AMPLIFY (2013): Apixaban à la dose de 10 mg x2/jour pendant les 7 premiers jours puis 5 mg x2/jour

Profil efficacité/sécurité

- Dabigatran

Récidive de MTEV ou
EP fatal
Dabigatran 2.3%
AVK 2.2%

Saignement majeur
Dabigatran 1.2%
AVK 1.7%

- Apixaban

Récidive de MTEV ou
EP fatal
Apixaban 2.3%
AVK 2.7%

Saignement majeur
Apixaban 0.6%
AVK 1.8%

- Rivaroxaban

Récidive de MTEV ou
EP fatal
Rivaroxaban 2.1%
AVK 1.8%

Saignement majeur ou
cliniquement relevant
Rivaroxaban 10.3%
AVK 11.4%

Quelle posologie ?

- 1) Double dose pendant 3 semaines pour RIVAROXABAN ou 10 jours pour APIXABAN puis dose « classique »
- ~~2) Double dose pendant 10 jours pour ABIXABAN ou 3 semaines pour RIVAROXABAN puis dose « classique »~~
- ~~3) Dose réduite si Cl créatinine <50ml/min~~
- ~~4) Dose réduite si Cl créatinine <25ml/min~~
- ~~5) Dose réduite si insuffisance hépatocellulaire~~

Quelle posologie en cas de MTEV?

- Rivaroxaban:
 - 15mg x2/j pendant 21j puis 20mg par jour en une prise
 - Ou 15mg x2/j pendant 21j, puis 15mg par jour a discuter si cl creat <29ml/min
- Apixaban:
 - 10mg x2/j pendant 10j puis 5mg x2/j
 - Même dose cl creat 15-29ml/min mais « précaution »

⇒avantages: actif immédiatement, pas surveillance biologique (fonction rénale et bilan hépatique à vérifier), autorise PEC ambulatoire simple

Contre indication AOD?

- 1) Grossesse
- 2) IRC cl creatinine <15 ml/min
- ~~3) IRC cl creatinine <30ml/min~~
- 4) Présence prothèse cardiaque mécanique
- 5) Syndrome anti phospholipide
- ~~6) Cancer~~

CI: syndrome antiphospholipides, valve mécanique, IRC sévère <15ml/min pour rivaroxaban et apixaban mais à éviter si cl <30ml/min pour Rivaroxaban et cl <25ml/min pour Apixaban, IHC sévère (Child Pugh C ou risque hémorragique important)

Durée?

1) 3 mois minimum

~~2) 6 mois pour tous~~

~~3) Prolongé (>6 mois) si spontané et femme <50 ans~~

4) Prolongé si facteur déclenchant majeur

5) Prolongé si EP à haut risque

6) Prolongé si récidivant

Posologie extension de durée

- **Rivaroxaban**: 10mg par jour en une prise (reco ESC) ou 20mg une fois par jour si haut risque(SPLF)
- **Apixaban**: 2,5mg x2/j (reco ESC) ou 5mg x2/j si haut risque (SPLF)

Recommendations for the regimen and duration of anticoagulation after PE in patients *without* cancer (4)



Recommendations	Class	Level
NOAC dose in extended anticoagulation		
If extended oral anticoagulation is decided after PE in a patient without cancer, a reduced dose of the NOACs apixaban (2.5 mg <i>b.i.d.</i>) or rivaroxaban (10 mg <i>o.d.</i>) should be considered after 6 months of therapeutic anticoagulation.	IIa	A

Extension durée ? Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism

- Jeffrey I. Weitz, M.D., Anthonie W.A. Lensing, M.D., Ph.D., Martin H. Prins, M.D., Ph.D., Rupert Bauersachs, M.D., Jan Beyer-Westendorf, M.D., Henri Bounameaux, M.D., Timothy A. Brighton, M.D., Alexander T. Cohen, M.D., Bruce L. Davidson, M.D., M.P.H., Hervé Decousus, M.D., Maria C.S. Freitas, M.D., Ph.D., Gerlind Holberg, V.D., Ph.D., et al., for the EINSTEIN CHOICE Investigators*
- **EINSTEIN-CHOICE:**
 - Demi dose Rivaroxaban vs pleine dose vs placebo
 - Même efficacité, même risque hémorragique (+ risque hémorragie non majeure)

ORIGINAL ARTICLE

Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism

- Giancarlo Agnelli, M.D., Harry R. Buller, M.D., Ph.D., Alexander Cohen, M.D., Madelyn Curto, D.V.M., Alexander S. Gallus, M.D., Margot Johnson, M.D., Anthony Porcari, Ph.D., Pharm.D., Gary E. Raskob, Ph.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D. for the AMPLIFY-EXT Investigators*
- **AMPLIFY-EXTENSION:**
 - Demi dose Apixaban vs pleine dose vs placebo
 - Même efficacité préventive des deux dosages qui sont > au placebo (1,7% vs 8% récidives)
 - Même risque hémorragique (+ risque hémorragie non majeure)

Recommandations françaises 2020 (SPLF)

Recommandations pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique

Risque de récurrence thromboembolique	Définition				
Faible	MVTE provoquée par un facteur transitoire majeur : <ul style="list-style-type: none">• Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois• Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois• Immobilisation de plus de 3 jours en contexte médical aigu dans les 3 derniers mois• contraception œstro-progestative, grossesse, <i>post-partum</i>, traitement hormonal de la ménopause par voie orale	Modéré	Hommes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeure et en l'absence de facteur persistant majeur ³ Femmes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur, en l'absence de facteur persistant majeur et un score HERBOO2 ≥ 2 ³	6 mois ou Non limitée ² (Grade 1+)	<u>6 premiers mois</u> AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+) <u>Après le 6^{ème} mois</u> AVK (INR 2-3) AOD pleine dose AOD demie dose (Grade 1+)
	Femmes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur et un score HERBOO2 ≤ 1	Élevé	Cancer actif : <ul style="list-style-type: none">• présence d'une maladie tumorale détectable (y compris par l'existence d'un biomarqueur) et• poursuite d'un traitement anti-tumoral (y compris hormonothérapie) dans les six mois, ou• récurrence thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement	Non limitée ² (Grade 1+)	<u>6 premiers mois</u> HBPM (Grade 1+) AOD (Grade 2+) si intolérance aux HBPM ⁴ <u>Après le 6^{ème} mois</u> HBPM (Grade 2+) ou AVK (Grade 2+) ou AOD pleine dose (Grade 2+)
	Femmes ≤ 50 ans avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur		SAPL		AVK (INR (2-3) (Grade 1+)
				MVTE récidivante non provoquée par un facteur transitoire majeur 1 ^{er} épisode de MVTE non provoquée par un facteur transitoire majeur avec un thrombophilie sévère (déficit en AT) 1 ^{er} épisode d'EP à haut risque non provoquée par un facteur transitoire majeur	Non limitée ²

Recommandations françaises 2020 (SPLF)

Tableau 14 Définition des facteurs de risque de récurrence thromboembolique intervenant dans la décision de la durée du traitement anticoagulant.

	Transitoire	Persistant
Majeur ^a	Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois Contraception estroprogestative ^b , grossesse ^b , <i>post-partum</i> ^b , traitement hormonal de la ménopause ^b	Cancer actif Thrombophilies sévères ^c : déficit en AT, Syndrome des antiphospholipides
Mineur ^d	Chirurgie avec anesthésie générale < 30 minutes dans les 2 derniers mois Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite ≥ 3 jours Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois Voyage > 6 heures	Thrombophilie non sévères : déficit en PC, PS, mutation homozygote FV, FII, double hétérozygote FV et FII Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique

⇒ **Plutôt pas d'extension si**: femme <50 ans / TVP proximale / risque hémorragique élevé / facteur de risque transitoire mineur

⇒ **Plutôt extension si**: thrombophilie sévère/ cancer / EP haut risque sans facteurs déclenchants / SAPL / récurrence

AOD et cancer

ESC 2019

Recommendations for the regimen and the duration of anticoagulation after PE in patients with active cancer (1)



Recommendations	Class	Level
For patients with PE and cancer, weight-adjusted subcutaneous LMWH should be considered for the first 6 months over VKAs.	Ila	A
Edoxaban should be considered as an alternative to weight-adjusted subcutaneous LMWH in patients without gastrointestinal cancer.	Ila	B
Rivaroxaban should be considered as an alternative to weight-adjusted subcutaneous LMWH in patients without gastrointestinal cancer.	Ila	C

© ESC

LMWH = low molecular weight heparin; VKA(s) = vitamin K antagonist(s).

AOD et cancer

Recommendations for the regimen and the duration of anticoagulation after PE in patients with active cancer (2)



Recommendations	Class	Level
For patients with PE and cancer, extended anticoagulation (beyond the first 6 months) should be considered for an indefinite period or until the cancer is cured.	IIa	B
In patients with cancer, managing incidental PE in the same manner as symptomatic PE should be considered, if it involves segmental or more proximal branches, multiple subsegmental vessels, or a single subsegmental vessel in association with proven DVT.	IIa	B

DVT = deep vein thrombosis

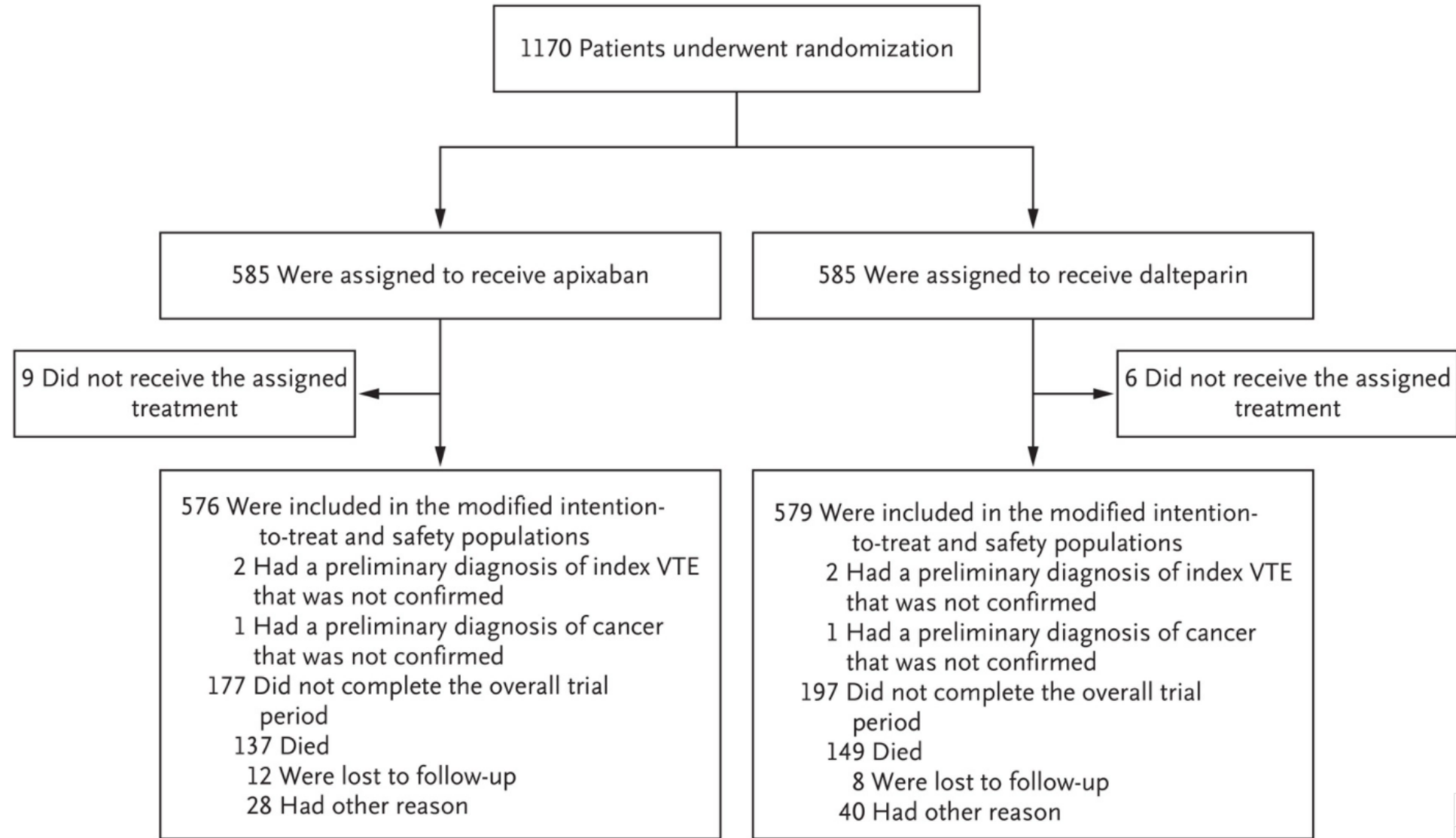
AOD et cancer

- HOKUSAI VTE CANCER
- SELECT-D: Rivaroxaban vs Daltéparine
- CARAVAGGIO: Apixaban vs Daltéparine
 - Risque récursive: 5,6 vs 7,9% en faveur apixaban
 - Risque hémorragique: 3,8 vs 4,0% en faveur apixaban

ORIGINAL ARTICLE

Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer

Giancarlo Agnelli, M.D., Cecilia Becattini, M.D., Guy Meyer, M.D., Andres Muñoz, M.D., Menno V. Huisman, M.D., Jean M. Connors, M.D., Alexander Cohen, M.D., Rupert Bauersachs, M.D., Benjamin Brenner, M.D., Adam Torbicki, M.D., Maria R. Sueiro, M.D., Catherine Lambert, M.D., et al., for the Caravaggio Investigators*



Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer

Giancarlo

Table 2. Clinical Outcomes during the Trial Period.*

M.D., Rupert

itors[‡]

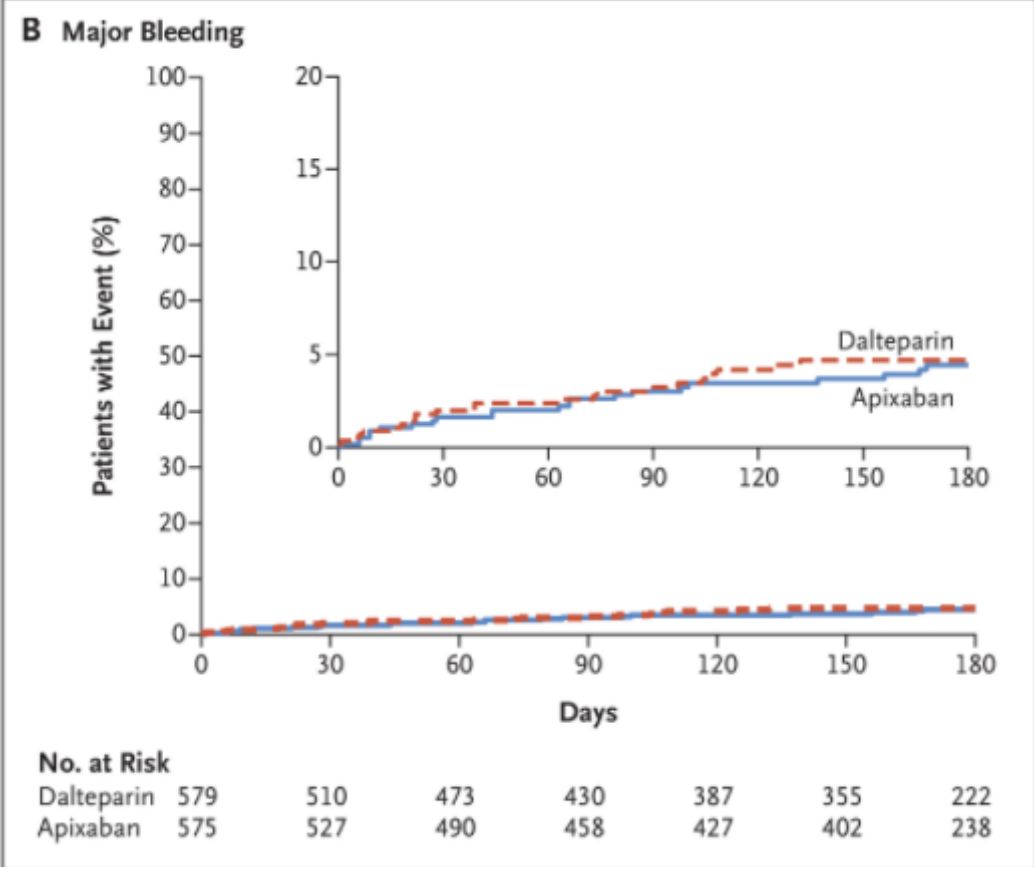
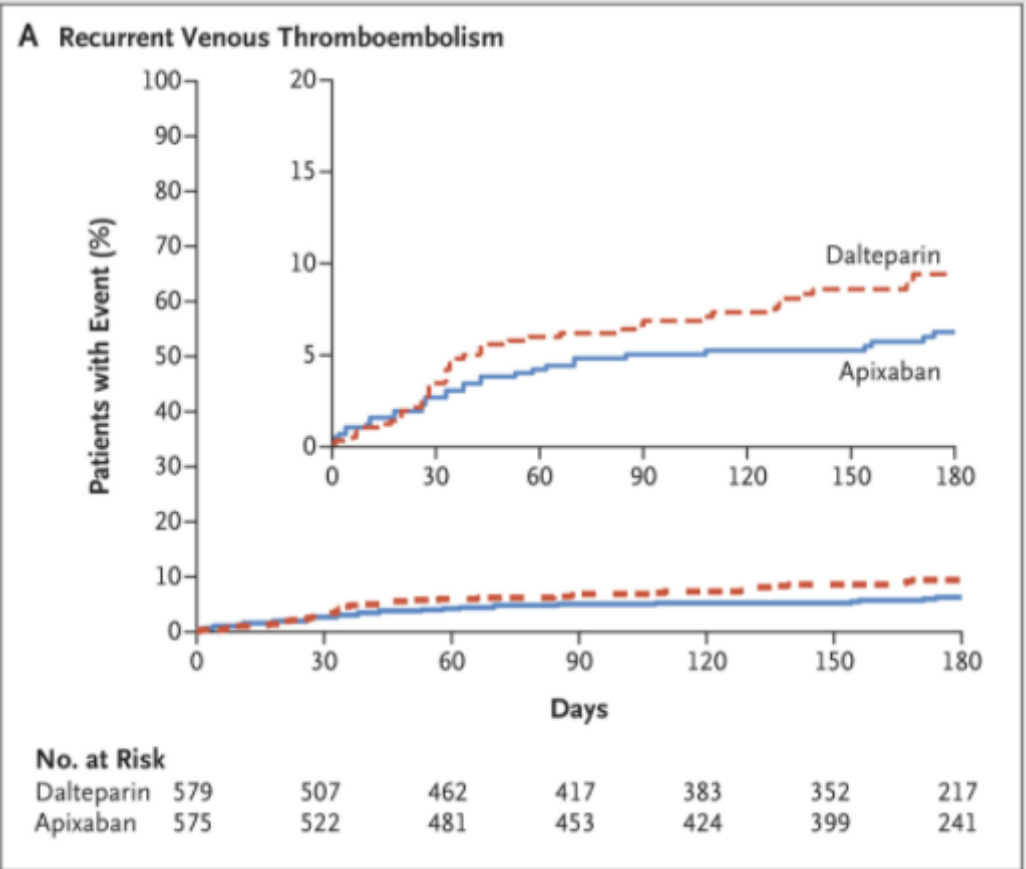
Outcome	Apixaban (N=576)	Dalteparin (N=579)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary efficacy outcome — no. (%)†				
Recurrent venous thromboembolism‡	32 (5.6)	46 (7.9)	0.63 (0.37–1.07)	<0.001 for noninferiority; 0.09 for superiority
Recurrent deep-vein thrombosis	13 (2.3)	15 (2.6)	0.87 (0.34–2.21)	
Recurrent pulmonary embolism	19 (3.3)	32 (5.5)	0.54 (0.29–1.03)	
Fatal pulmonary embolism§	4 (0.7)	3 (0.5)	1.93 (0.40–9.41)	
Primary safety outcome — no. (%)				
Major bleeding¶	22 (3.8)	23 (4.0)	0.82 (0.40–1.69)	0.60
Major gastrointestinal bleeding	11 (1.9)	10 (1.7)	1.05 (0.44–2.50)	
Major nongastrointestinal bleeding	11 (1.9)	13 (2.2)	0.68 (0.21–2.20)	
Secondary outcomes — no. (%)				
Recurrent venous thromboembolism or major bleeding	51 (8.9)	66 (11.4)	0.70 (0.45–1.07)	
Clinically relevant nonmajor bleeding	52 (9.0)	35 (6.0)	1.42 (0.88–2.30)	
Major or clinically relevant nonmajor bleeding	70 (12.2)	56 (9.7)	1.16 (0.77–1.75)	

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Apixaban (N=576)	Dalteparin (N=579)
Age — yr	67.2±11.3	67.2±10.9
Male sex — no. (%)	292 (50.7)	276 (47.7)
Weight — kg	75.7±16.1	76.1±16.7
Platelet count <100,000 per mm ³ — no. (%)	21 (3.6)	22 (3.8)
Creatinine clearance ≤50 ml per min — no. (%)	51 (8.9)	61 (10.5)
Qualifying diagnosis of venous thromboembolism — no. (%)		
Pulmonary embolism with or without deep-vein thrombosis	304 (52.8)	334 (57.7)
Deep-vein thrombosis only	272 (47.2)	245 (42.3)
Symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism	460 (79.9)	465 (80.3)
Incidental deep-vein thrombosis or pulmonary embolism†	116 (20.1)	114 (19.7)
History of venous thromboembolism before index event — no. (%)	45 (7.8)	61 (10.5)
Type of cancer — no. (%)		
Active	559 (97.0)	565 (97.6)
Recurrent locally advanced or metastatic	389 (67.5)	396 (68.4)
Cancer treatment — no. (%)‡		
At enrollment	350 (60.8)	367 (63.4)
Within previous 6 mo	143 (24.8)	129 (22.3)
During trial period	344 (59.7)	346 (59.8)
ECOG performance-status score — no. (%)§		
0	186 (32.3)	170 (29.4)
1	281 (48.8)	277 (47.8)

Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer

Giancarlo Agnelli, M.D., Cecilia Becattini, M.D., Guy Meyer, M.D., Andres Muñoz, M.D., Menno V. Huisman, M.D., Jean M. Connors, M.D., Alexander Cohen, M.D., Rupert Bauersachs, M.D., Benjamin Brenner, M.D., Adam Torbicki, M.D., Maria R. Sueiro, M.D., Catherine Lambert, M.D., *et al.*, for the Caravaggio Investigators*



Qui référer pour une ETT en post embolie pulmonaire ?

- Patient toujours dyspnéique à 3 mois
- Ou patient asymptomatique mais à risque de cœur pulmonaire chronique post embolique:

Findings related to the acute PE event (obtained at PE diagnosis)	Concomitant chronic diseases and conditions predisposing to CTEPH (documented at PE diagnosis or at 3–6-month follow-up)
Previous episodes of PE or DVT	Ventriculo-atrial shunts
Large pulmonary arterial thrombi on CTPA	Infected chronic i.v. lines or pacemakers
Echocardiographic signs of PH/RV dysfunction	History of splenectomy
CTPA findings suggestive of pre-existing chronic thromboembolic disease	Thrombophilic disorders, particularly antiphospholipid antibody syndrome and high coagulation factor VIII levels

CTEPH = chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTPA = computed tomography pulmonary angiography; DVT = deep vein thrombosis; PH = pulmonary hypertension; RV = right ventricular.

TAKE HOME MESSAGES

- AOD 1^{ère} intention dans la MTEV
- Deux molécules ++:
 - RIVAROXABAN 15mgx2 pendant 21j puis 20mg/j
 - APIXABAN 10mgx2 pendant 10j puis 5mgx2/j
- Durée minimale de 3 à 6 mois
- Extension de dose +++ (en particulier si non provoqué/risque récurrence élevé/faible risque hémorragique): demi dose pour les deux.
- Possible de + en + dans la plupart des situations carcinologiques
- Surveillance poids/creatinine/BH

Annexe 1: Gestion arrêt du traitement

Tableau 17 Prise en charge péri-interventionnelle des anticoagulants oraux directs (apixaban et rivaroxaban) pour une procédure programmée.

	Risque hémorragique faible
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif ^a Pas de relais ^c Pas de dosage
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif

^a Quelles que soient les doses et les modalités d'administration (matin, soir, matin)
^b Pour les gestes à très haut risque hémorragique (anesthésie neuraxiale, neurochi
^c Les patients à très haut risque thromboembolique (événement thromboembolique individualisée après concertation multidisciplinaire.
^d Héparines ou AOD selon les situations (pas de chevauchement lors des changeme

Tableau 18 Synthèse de la prise en charge des anticoagulants oraux pour une procédure programmée à haut risque hémorragique.

	AVK			AOD (apixaban et rivaroxaban)		
	Faible	Élevé	Très élevé	Faible	Élevé	Très élevé
Risque de récurrence thromboembolique						
Dernière prise pré-procédurale	j-5	j-5	j-5	j-3	j-3	j-3
Relais pré-procédural	Non	Oui HBPM	Oui HBPM	Non	Non	À discuter (HBPM)
Filtre cave	Non	Non	À discuter	Non	Non	À discuter
Thromboprophylaxie postopératoire (24–72 h)	Selon indication	Selon indication	Selon indication	Selon indication	Selon indication	Selon indication
Relais post-procédural	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non

Annexe 2: PEC ambulatoire

