

Les anticoagulants oraux directs (AOD)

Guide AOD édition 3.0 (Juin 2021)

Inhibiteur direct de la thrombine

DABIGATRAN

Pradaxa^{md} ou générique



Capsules 110 et 150 mg

Inhibiteur direct du facteur Xa

RIVAROXABAN

Xarelto^{md}



Comprimés 2,5, 10, 15 et 20 mg

Inhibiteur direct du facteur Xa

APIXABAN

Eliquis^{md}



Comprimés 2,5 et 5 mg

Inhibiteur direct du facteur Xa

ÉDOXABAN

Lixiana^{md}



Comprimés 30 et 60 mg

- Les feuillets d'informations de chaque molécule sont disponibles pour référence en cliquant sur le nom de l'anticoagulant prescrit.

TABLE DES MATIÈRES

- 03-05 Indications, posologies, codes d'exception et critères de remboursement à la RAMQ
- 06 Initiation et ajustement des doses selon la fonction rénale
- 07 Précautions et contre-indications
- 08 Triple thérapie antithrombotique
- 09-10 Obésité et chirurgie de l'obésité
- 11 Place des AOD en contexte de TEV associée au cancer
- 12 Paramètres pharmacocinétiques
- 13 Interactions
- 14-15 Interactions médicamenteuses et impact sur les concentrations plasmatiques des AOD
- 16 Administration de l'AOD
- 17 Enseignement aux patients sous AOD
- 18 Suivi des patients sous AOD
- 19 Passage d'un agent anticoagulant vers un AOD
- 20 Passage d'un AOD vers un autre agent anticoagulant
- 21 Gestion des saignements
- 22-24 Gestion périopercutée des AOD avant et après une intervention / chirurgie
- 25 Mesure de l'effet anticoagulant
- 26 Algorithme décisionnel du traitement de la FA
- 27 Échelles d'évaluation du risque à long terme (scores CHA₂DS₂ VASc et HAS-BLED)

ABRÉVIATIONS

- AAS: acide acétylsalicylique ou aspirine
- ACC: American College of Cardiology
- ACCP: American College of Chest Physicians
- ACO: anticoagulation orale
- AIT: accident ischémique transitoire
- AHA: American Heart Association
- AINS: anti-inflammatoire non stéroïdien
- Anti-H₂: antihistaminique de classe 2
- AOD: anticoagulant oral direct
- AVC: accident vasculaire cérébral
- bid : administration 2 fois par jour
- CCP: complexe concentré de prothrombine
- Clcr: clairance de la créatinine
- CVE: cardioversion électrique
- CYP: cytochrome P
- DBP: dérivation bilio-pancréatique
- EP: embolie pulmonaire
- ESC: European Society of Cardiology
- ETO: échographie transoesophagienne
- FA: fibrillation auriculaire
- GI: gastro-intestinal
- HFPM: héparine de faible poids moléculaire
- HTA: hypertension artérielle
- ICT: ischémie cérébrale transitoire
- ICN: inhibiteur de la calcineurine
- id: administration une fois par jour
- IMC: indice de masse corporelle
- IPP: inhibiteur de la pompe à protons
- ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis
- i.v. : administration intraveineuse
- LSN: limite supérieure normale
- MAP: maladie artérielle périphérique
- NS: non significatif
- P-gp: glycoprotéine P
- p.o. : administration orale
- RAMQ: Régie assurance maladie du Québec
- RH: risque hémorragique
- RNI: rapport normalisé international
- s.c.: administration sous-cutanée
- SCA: syndrome coronarien aigu
- SCC: Société canadienne de cardiologie
- SCS: syndrome coronarien stable
- TAS: tension artérielle systolique
- TEV: thromboembolie veineuse (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde)
- TVP: thrombose veineuse profonde
- VG: ventricule gauche
- VIH: virus de l'immunodéficience humaine

INDICATIONS, POSOLOGIES, CODES ET CRITÈRES DE REMBOURSEMENT À LA RAMQ

Selon les lignes directrices canadiennes de la fibrillation auriculaire (FA) et celles de l'ACCP pour la thromboembolie veineuse (TEV), les **AOD sont la première option de traitement recommandée**.

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients présentant de la fibrillation auriculaire de la FA non valvulaire¹				
MÉDICAMENT ET POSOLOGIE	DABIGATRAN 150 mg p.o. BID	RIVAROXABAN 20 mg p.o. ID	APIXABAN 5 mg p.o. BID	ÉDOXABAN 60 mg p.o. ID
	Administer 110 mg p.o. bid ³ si - Clcr 30-49 mL/min - âge ≥ 80 ans OU - poids < 50 kg OU - risque hémorragique élevé ²	Administer 15 mg p.o. id si Clcr 15-49 mL/min ³	Administer 2,5 mg p.o. bid si DEUX des critères suivants : - ≥ 80 ans - poids ≤ 60 kg - créatinine ≥ 133 µmol/L ³	Administer 30 mg p.o. id si UN des critères suivants: - insuffisance rénale modérée Clcr: 30-49 mL/min - poids ≤ 60 kg - utilisation concomitante d'un inhibiteur de la P-gp (voir section <i>Interactions</i>) ³
CODE RAMQ	CV155			
Critères de remboursement (RAMQ)	Pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique chez les personnes qui présentent de la FA non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie. Période d'autorisation: long terme			

¹ Les AOD sont préférables à la warfarine en présence de FA non valvulaire (ABSENCE de prothèse valvulaire mécanique OU de sténose mitrale modérée à sévère). Voir section *Précautions et contre-indications*.

² Considérer un risque hémorragique élevé avec le dabigatran si présence d'un ulcère gastro-intestinal, d'une chirurgie récente, d'une interaction significative, etc.

³ **Dose ajustée selon la monographie du produit.** Dans le traitement de la FA, la dose de dabigatran 110 mg et d'édoxaban 30 mg ont démontré une non-infériorité par rapport à la warfarine dans les études randomisées.

Prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients ayant subi une arthroplastie élective de la hanche ou du genou			
MÉDICAMENT ET POSOLOGIE	DABIGATRAN 110 mg STAT⁴ puis 220 mg p.o. ID	RIVAROXABAN 10 mg p.o. ID	APIXABAN 2,5 mg p.o. BID
	- Hanche : pour 28 à 35 jours - Genou : pour 10 jours	- Hanche ⁵ : pour 35 jours - Genou ⁵ : pour 10 à 14 jours	- Hanche : pour 32 à 38 jours - Genou : pour 10 à 14 jours
CODE RAMQ		CV127 (hanche) CV126 (genou)	
Critères de remboursement (RAMQ)		CV127: Période d'autorisation : 35 jours CV126: Période d'autorisation : 14 jours	

⁴ Soit de 1 à 4 heures après la chirurgie, lorsque l'hémostase est atteinte.

⁵ Après 5 jours de traitement au rivaroxaban 10 mg p.o. id, un relais à l'aspirine peut être envisagé selon l'étude EPCAT-II.

INDICATIONS, POSOLOGIES, CODES ET CRITÈRES DE REMBOURSEMENT À LA RAMQ

Selon les lignes directrices canadiennes de la fibrillation auriculaire (FA) et celles de l'ACCP pour la thromboembolie veineuse (TEV), les **AOD** sont la **première option de traitement recommandée**.

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) ou de l'embolie pulmonaire (EP)				
MÉDICAMENT ET POSOLOGIE¹	DABIGATRAN 150 mg p.o. BID	RIVAROXABAN 15 mg p.o. BID⁴ x 3 sem., puis 20 mg p.o. ID	APIXABAN 10 mg p.o. BID⁴ x 7 jours, puis 5 mg p.o. BID	ÉDOXABAN 60 mg p.o. ID
	<p>Initier APRÈS un traitement anticoagulant administré par voie parentérale (HFPM² ou héparine i.v.) pendant 5 à 10 jours.</p> <p>Administrer 110 mg p.o. bid si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clcr 30-49 mL/min - âge ≥ 80 ans OU - poids < 50 kg OU - risque hémorragique élevé³ 	<p>Aucun ajustement de dose requis lorsque Clcr ≥ 15 mL/min.</p> <p>N.B.: après 6 mois de traitement, la dose peut être réduite à 10 mg id (après une évaluation individuelle du risque de récurrence de la TVP/EP et du risque d'hémorragie), mais cette dose n'est pas remboursée par la RAMQ.</p>	<p>La dose peut être réduite à 2,5 mg p.o bid si le traitement doit se poursuivre au-delà de 6 mois.</p> <p>Aucun ajustement de dose requis lorsque Clcr ≥ 15 mL/min.</p>	<p>Initier APRÈS un traitement anticoagulant administré par voie parentérale (HFPM² ou héparine i.v.) pendant 5 à 10 jours.</p> <p>Administrer 30 mg p.o. id si UN des critères suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuffisance rénale modérée Clcr: 30-49 mL/min - poids ≤ 60 kg - utilisation concomitante d'un inhibiteur de la P-gp (voir section <i>Interactions</i>)³
CODE RAMQ		CV157 (TVP) CV165 (EP)	CV169 CV170	CV239
Critères de remboursement (RAMQ)		<p>CV157 : Pour le traitement des patients présentant une TVP. Ce code donne accès au remboursement d'une dose de 15 mg p.o. bid X 3 semaines, suivie de 20 mg p.o. id. Période d'autorisation: 6 mois (toute demande d'autorisation pour un traitement au-delà de 6 mois doit être transmise en utilisant la mesure du patient d'exception)</p> <p>CV165 : Pour le traitement des personnes présentant une EP. Ce code donne accès au remboursement d'une dose de 15 mg p.o. bid X 3 semaines, suivie de 20 mg p.o. id. Période d'autorisation: long terme</p>	<p>CV169 : pour le traitement des patients atteints d'une TEV. Ce code donne accès au remboursement d'une dose de 10 mg p.o. bid X 7 jours, suivie de 5 mg p.o. bid pour un maximum de 6 mois.</p> <p>CV170 : pour la prévention des récurrences de TEV chez les patients ayant été traités avec une anticoagulothérapie pendant au moins 6 mois pour un épisode aigu de TEV idiopathique. Ce code donne accès au remboursement d'une dose de 2,5 mg p.o. bid tant que la condition clinique du patient correspond à l'indication reconnue de paiement. Période d'autorisation: 12 mois (renouvelable)</p> <p>N.B. la prévention des récurrences de TEV dont la cause a été identifiée ne correspond pas à l'indication de paiement. Une demande doit être transmise en utilisant la mesure du patient d'exception.</p>	<p>Pour le traitement des patients présentant une TEV.</p> <p>Période d'autorisation: 12 mois (toute demande d'autorisation pour un traitement au-delà de 12 mois doit être transmise en utilisant la mesure du patient d'exception).</p>

¹ La durée minimale de traitement de la TEV est de 3 mois, et ce, particulièrement en présence d'un facteur de risque temporaire (ex.: intervention chirurgicale récente, traumatisme, immobilisation, etc.). Par la suite, la durée de traitement doit être évaluée en fonction de l'état clinique du patient et de son risque de saignement. **Un traitement à long terme est recommandé pour les TEV idiopathiques.**

² HFPM : héparine de faible poids moléculaire.

³ Considérer un risque hémorragique élevé avec le dabigatran si présence d'un ulcère gastro-intestinal, d'une chirurgie récente, d'une interaction significative, etc.

⁴ La dose de charge n'est pas nécessaire si le patient n'est pas en phase aiguë d'un événement thromboembolique (soit 3 semaines pour le rivaroxaban et 7 jours pour l'apixaban).

INDICATIONS, POSOLOGIES, CODES D'EXCEPTION ET CRITÈRES DE REMBOURSEMENT À LA RAMQ

Prévention de l'AVC, de l'infarctus du myocarde et du décès d'origine cardiovasculaire, et la prévention de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les patients souffrant de coronaropathie, avec ou sans maladie artérielle périphérique (MAP¹)

Prévention des événements athérombotiques chez les patients avec maladie MAP symptomatique qui sont exposés à un risque élevé avéré d'événements indésirables majeurs touchant un membre ou d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires indésirables majeurs.

MÉDICAMENT ET POSOLOGIE	RIVAROXABAN 2,5 mg p.o. bid²⁻⁵
	En association avec une faible dose d'aspirine.
CODE D'EXCEPTION	Aucun
Critères de remboursement (RAMQ)	Remboursé si le patient est à la fois atteint de coronaropathie et de MAP. Utiliser la mesure du médicament d'exception.

¹ La MAP correspond à une atteinte des carotides ou des membres inférieurs (ex.: sténose > 50 % ou endartérectomie carotidienne, index tibiobrachial < 0,9, antécédent de revascularisation périphérique ou d'amputation vasculaire).

² Seul le rivaroxaban possède cette indication. Les autres AOD n'ont pas été étudiés dans ce contexte.

³ Ce traitement n'est pas indiqué en présence d'une bithérapie antiplaquettaire.

⁴ Dose de rivaroxaban étudiée dans l'étude COMPASS en association avec AAS 100 mg p.o. id.

⁵ L'étude VOYAGER PAD a démontré l'efficacité du rivaroxaban 2,5 mg p.o. bid (en association avec AAS 100 mg p.o. id) dans la MAP des membres inférieurs, avec ou sans coronaropathie, dans un contexte de revascularisation endovasculaire ou chirurgicale récente.

INITIATION ET AJUSTEMENT DES DOSES SELON LA FONCTION RÉNALE

Afin de s'assurer de l'efficacité de l'AOD prescrit, il est **important de respecter TOUS les critères d'ajustement** de dose et d'**administrer la pleine dose de l'agent lorsque la condition clinique le permet.**

	FONCTION RÉNALE (Clcr) ¹				Hémodialyse
	≥ 50 mL/min	30-49 mL/min	15 à 29 mL/min ²	< 15 mL/min	
DABIGATRAN	FA et TVP/EP 150 mg p.o. bid ³	Diminuer à 110 mg p.o. bid si - risque hémorragique élevé OU - ≥ 80 ans OU - poids < 50 kg			
RIVAROXBAN	FA : 20 mg p.o. id TVP/EP : 15 mg p.o. bid X 3 sem., puis 20 mg p.o. id ⁴	FA : diminuer à 15 mg p.o. id TVP/EP : dose inchangée			
APIXABAN	FA : 5 mg p.o. bid ⁵ TVP/EP : 10 mg p.o. bid X 7 jours puis 5 mg p.o. bid X 6 mois ⁴	FA : diminuer à 2,5 mg p.o. bid si DEUX des critères suivants présents ⁵ - ≥ 80 ans - poids ≤ 60 kg - créatinine ≥ 133 µmol/L TVP/EP : dose inchangée			FA : diminuer à 2,5 mg p.o. bid si DEUX des critères suivants ⁵⁻⁶ - ≥ 80 ans - poids ≤ 60 kg - créatinine ≥ 133 µmol/L
ÉDOXBAN	FA et TVP/EP 60 mg p.o. id	Diminuer à 30 mg p.o. id si UN des critères suivants: - insuffisance rénale modérée (Clcr 30-50 mL/min) - poids ≤ 60 kg - utilisation concomitante d'un inhibiteur de la P-gp (à l'exception de l'amiodarone ou du vérapamil. Voir section <i>Interactions</i>)			

¹ Le calcul de la clairance à la créatinine (Clcr) s'effectue selon la formule de Cockcroft-Gault.

² Administrer avec **PRUDENCE**.

³ Il est parfois nécessaire (patients ≥ 80 ans, < 50 kg ou à risque élevé de saignement) de réduire la dose de dabigatran à 110 mg p.o. bid, et ce, même si Clcr ≥ 50 mL/min.

⁴ Après 6 mois de traitement, la dose de rivaroxaban peut être réduite à 10 mg p.o. id et celle de l'apixaban à 2,5 mg p.o. bid (après une évaluation individuelle du risque de récurrence de la TVP/EP et du risque d'hémorragie).

⁵ Pour le traitement de la FA, il est parfois nécessaire de réduire la dose d'apixaban à 2,5 mg p.o. bid si **DEUX** critères d'ajustements sont présents, et ce, même si Clcr ≥ 50 mL/min. **En présence d'un seul critère d'ajustement, toujours donner la pleine dose d'apixaban (5 mg p.o. bid).**

⁶ Les données supportant l'utilisation en hémodialyse chez le patient atteint de FA sont limitées et non reconnues dans la monographie canadienne de l'apixaban. Consulter un spécialiste avant d'initier.

PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS

	WARFARINE	DABIGATRAN	RIVAROXABAN APIXABAN ÉDOXABAN
Insuffisance rénale		Prudence ! Voir section <i>Initiation et d'ajustement des doses selon la fonction rénale</i>	
AVC hémorragique récent	Consulter un spécialiste		
Saignement récent	Consulter un spécialiste		
Prothèse valvulaire mécanique OU Sténose mitrale modérée à sévère ¹			
Maladie hépatique active OU Enzyme hépatique > 2 à 3 X LSN			
Chirurgie de l'obésité		Prudence ! Voir section <i>Obésité et chirurgie de l'obésité</i>	
Obésité morbide		Prudence ! Voir section <i>Obésité et chirurgie de l'obésité</i>	
Interaction MAJEURE avec un inducteur ou un inhibiteur puissant du CYP 3A4 et/ou de la P-gp (voir section <i>Interactions</i>)			
Thérapie antithrombotique (anticoagulant en association avec une thérapie antiplaquettaire)	Prudence ! Voir section <i>Thérapie antithrombotique</i>		
Thrombocytopénie induite à l'héparine (TIH) ²		Consulter un spécialiste	
Syndrome antiphospholipide			
Cancer	Favoriser HFPM		
		Voir section <i>Cancer</i>	
Grossesse ³	- Consulter un spécialiste - Favoriser HFPM		

Légende

- Médicament de choix
- Médicament de choix mais prudence
- Contre-indiqué
- Non évalué dans cette population
- Données insuffisantes

¹ Le rivaroxaban a été démontré non-inférieure à la warfarine chez les patients souffrant de FA en présence d'une bioprothèse (étude RIVER 2020).

² La warfarine peut être initiée lorsque les plaquettes sont supérieures à 150 x 10⁹/L.

³ Toujours s'assurer d'un méthode contraceptive efficace lors du traitement avec un AOD ou la warfarine (contraceptif oral, méthode barrière et/ou stérilet). Consulter rapidement un spécialiste si grossesse envisagée ou présente.

THÉRAPIE ANTITHROMBOTIQUE

Éléments à retenir

- Lorsqu'un patient nécessitant une anticoagulation doit recevoir une double thérapie antiplaquettaire suite à un SCA¹ ou l'implantation de tuteurs, **l'anticoagulant de choix est un AOD²**.
- **La durée de la double thérapie antiplaquettaire ne doit pas être modulée par le type de tuteur, mais plutôt par le contexte clinique** du patient (électif, SCS³ ou SCA), ses particularités angiographiques et son risque hémorragique.
- Le **clopidogrel est à favoriser** lorsque qu'une combinaison est envisagé **avec un anticoagulant**. Le ticagrelor peut aussi être une alternative, après évaluation par le spécialiste du contexte clinique et des risques de saignement.
- En présence d'un **risque de saignement élevé**, il est recommandé de **limiter la durée de la triple thérapie antithrombotique** OU de cesser l'aspirine (contexte électif ou patient à faible risque de thrombose de tuteur), plutôt que d'envisager une réduction de la dose de l'AOD (non indiqué dans les monographies canadiennes).

¹ SCA: syndrome coronarien aigu

² Pour le traitement de la FA non valvulaire, de la TVP et de l'EP, à moins de contre-indication OU d'une autre raison d'anticoaguler le patient.

³ SCS: syndrome coronarien stable

RECOMMANDATIONS⁴

Critères d'évaluation du risque hémorragique (RH)

- **Poids < 60 kg**
- **Âge > 75 ans**
- **Clcr < 50 mL/min**
- **Hémorragie récente ou anémie (hémoglobine inférieure à 100 g/L)**
- **Antécédent d'AVC**

Aucun critère:

RH bas

≥ 1 critère:

RH élevé

Patient nécessitant une anticoagulation orale (ACO)

		Électif ou SCS ³ à faible risque de thrombose de tuteur		SCA ¹ ou SCS ³ à haut risque de thrombose de tuteur	
Durée \ RH		BAS	ÉLEVÉ	BAS	ÉLEVÉ
1 mois		TRIPLE THÉRAPIE 1 MOIS	ACO+CLOPIDOGREL 3 MOIS	TRIPLE THÉRAPIE 3 MOIS	TRIPLE THÉRAPIE 1 MOIS
3 mois		ACO+CLOPIDOGREL AD 6 MOIS		ACO+CLOPIDOGREL AD 12 MOIS	ACO+CLOPIDOGREL AD 6 MOIS
6 mois			ACO SEULE		ACO SEULE
12 mois		ACO SEULE		ACO SEULE	
> 12 mois				ACO SEULE	

⁴ Cet algorithme a été élaboré par des cardiologues de la grande région de Québec. Il s'inspire des recommandations de la SCC en 2020, tout en y incluant les subtilités du texte qui recommandent de considérer les risques hémorragiques VS thromboemboliques dans la prise décisionnelle.

OBÉSITÉ ET CHIRURGIE DE L'OBÉSITÉ

OBÉSITÉ

Historiquement, les données pharmacocinétiques suggèrent des pics plasmatiques réduits, ainsi que des demi-vies d'élimination raccourcies¹. Les dernières recommandations de l'ISTH de 2016 suggèrent que les AOD ne soient pas prescrits chez les patients ayant un IMC > 40 kg/m² ou un poids > 120 kg étant donné les données cliniques limitées. Lorsque disponible, un suivi de l'activité anti-Xa au pic et au creux est recommandé. Sinon, il est **suggéré de favoriser l'utilisation de la warfarine**, et ce, particulièrement lorsque le **risque thromboembolique est jugé élevé** par le clinicien.

Lorsque le **risque thromboembolique est jugé faible à modéré**, le tableau de la page suivante présente les données actuellement disponibles pour l'utilisation d'un AOD chez le patient présentant un IMC > 35 kg/m² ou un poids > 120 kg. Selon ces données, l'utilisation d'un AOD pourrait être envisagée **jusqu'à un IMC maximal de 50 kg/m²** selon l'évaluation des risques et bénéfices par le clinicien.

Ainsi, pour un **IMC entre 35 et 50 kg/m²**, le choix devra se faire en fonction du patient, des données disponibles et des caractéristiques de la molécule. Le dabigatran n'est pas un agent à favoriser de par les échecs thérapeutiques rapportés chez les patients obèses^{2,3,4}. De plus, la sous-analyse de l'étude ENGAGE a démontré que l'édoxaban, administré chez des patients ayant un IMC ≥ 35 kg/m² entraînait une augmentation du risque d'AVC ischémique ou d'embolie systémique comparativement à la warfarine. Toutefois, ces résultats sont à considérer avec prudence étant donné le faible nombre d'évènements dans les groupes.

CARDIOVERSION

Puisque qu'une CVE augmente le risque d'AVC de 3 à 4 fois dans les 30 jours après la procédure, tout patient en FA depuis ≥ 48 heures doivent être sous anticoagulation efficace depuis au moins 3 semaines OU une ETO doit être réalisée pour exclure la formation d'un thrombus AVANT la CVE⁵. Une ETO devrait aussi être considérée par le clinicien dans les cas suivants chez le patient obèse sous AOD :

- IMC > 35 kg/m² ou poids > 120 kg;
- AOD prescrit malgré une contre-indication (chirurgie de l'obésité) ou une interaction significative diminuant l'efficacité;
- doute sur l'observance (AUCUNE dose ne doit avoir été omise dans les 3 dernières semaines)⁶

CHIRURGIE DE L'OBÉSITÉ

1- Chirurgie malabsorptive soit la **dérivation biliopancréatique (DBP)** OU **dérivation gastrique en Y-de-Roux** (Gastric bypass ou RYGB)

- ne pas utiliser les AOD.
- **favoriser la warfarine.**

2- **Gastrectomie (Sleeve)**

- ne pas utiliser le dabigatran (besoin d'un milieu acide pour être absorbé) ou le rivaroxaban (absorption peut être réduite de façon significative lorsque l'apport alimentaire diminue).
- **favoriser l'apixaban ou la warfarine.** Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour statuer sur l'utilisation de l'édoxaban.

¹ Martin K et al. J Thromb Haemost. 2016 Jun;14(6):1308-13.

² Breuer et al. NEJM 2013;368(25):2440-2.

³ Safouris A et al. J Neurol Sci 2014;346(1-2):366-7.

⁴ Usama Nasir. Clin Cardiol 2017;40(9): 777.

⁵ Steffel J et al. Eur Heart J. 2018 04 21;39(16):1330-93.

⁶ Rowe MK et al. Heart Lung Circ. 2018 Aug;27(8):989-94.

OBÉSITÉ ET CHIRURGIE DE L'OBÉSITÉ

	APIXABAN	DABIGATRAN	ÉDOXABAN	RIVAROXABAN
Fibrillation auriculaire				
Recommandations de l'ACC/AHA 2019¹	IMC > 35 ou > 120 kg : données insuffisantes			
Recommandations de la Société européenne de cardiologie 2018²	IMC ≥ 35 : données insuffisantes	IMC ≥ 35 : données insuffisantes	IMC ≥ 35 : pas de données	IMC ≥ 40 : données insuffisantes
Données cliniques en fonction de l'IMC³	ARISTOTLE IMC 35 à 39,9 n= 1774 (ou 9,8 % patients à l'étude) IMC ≥ 40 n= 1006 (ou 5,5 % patients à l'étude) <i>Pas d'IMC maximal mentionné</i>	RE-LY IMC > 36 n= 1787 (ou 10 % patients à l'étude) Pas d'IMC maximal mentionné <i>Cas d'échecs rapportés à des poids de 124, 132 et 153 kg</i>	ENGAGE IMC 35 à 39,9 n= 2099 (ou 10 % patients à l'étude) IMC ≥ 40 n= 1149 (ou 5,5 % patients à l'étude) IMC > 50 n= 148 (ou 0,7 % patients à l'étude) **Prudence si ClCr > 95 mL/min**	ROCKET-AF IMC ≥ 35 n= 1898 (ou 13,5 % patients à l'étude) <i>Pas d'IMC maximal mentionné</i>
Thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire				
IMC > 40 ou poids > 120 kg⁴				
Fibrillation auriculaire, thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire				
Gastrectomie (Sleeve)				
Dérivation gastrique en Y-de-Roux (Gastric bypass ou RYGB)				
Dérivation biliopancréatique (DBP)				

N.B. l'IMC s'exprime en kg/m²

- Non recommandé ○ Données insuffisantes
● Considérer avec prudence, en fonction des risques et bénéfices

¹ January CT et al. J Am Coll Cardiol 2019;74(1):104-13.

² Roca B et al. Eur Heart J 2018;39(19):1672-86.

³ Zukoor S. Am Coll of Cardiol, Expert Analysis. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/07/03/08/22/antiarrhythmic-and-doac-dosing-in-obesity> [consulté 11 février 2020]

⁴ Martin K et al. J Thromb Haemost 2016 Jun;14(6):1308-13.

⁵ Données provenant de la sous-analyse de l'étude AMPLIFY. 290 patients avec un poids ≥ 120 kg et 263 patients avec un IMC > 40 kg/m². Pas de différences dans les issues cliniques. IMC moyen de 43 kg/m² dans le groupe avec un poids ≥ 120 kg. À éviter si IMC > 50 kg/m². Cohen AT et al. Adv Ther. [published online: April 22, 2021]. 10.1007/s12325-021-01716-8.

⁶ Données provenant de la sous-analyse de l'étude EINSTEIN DVT/PE. Plus de 1300 patients avec un poids entre 100 et 140 kg et pas de différences dans les issues cliniques comparativement aux non-obèses. À éviter si poids > 140 kg. Di Nisio M. et al. Thromb Haemost 2016;116(4):739-46.

⁷ Données pharmacocinétiques à court et à long terme disponibles chez 6 patients avec une gastrectomie et 6 autres avec une dérivation gastrique en Y-de-Roux (RYGB) exposé à rivaroxaban 10 mg. Données insuffisantes pour confirmer la sécurité et l'efficacité chez cette population. Kroll D et al. Surg Obes Relat Dis 2018;14(12):1890-6. Kroll D et al. Br J Clin Pharmacol 2017;83(7):1466-75.

PLACE DES AOD EN CONTEXTE DE TEV ASSOCIÉE AU CANCER

Traitement des TEV

Les AOD sont maintenant recommandés dans le traitement des TEV associées au cancer et ce, depuis la publication d'études démontrant leur efficacité par rapport à celle d'une HFPM. Ces études sont résumées sommairement dans le tableau suivant.

Étant donné les **risques accrus de saignements chez les patients avec cancers gastro-intestinaux traités avec des AOD**, la prudence est de mise dans cette population. La décision de traiter une TEV associée au cancer avec un AOD ou une HFPM doit être individualisée en tenant compte du risque de saignement ainsi que des spécificités et préférences du patient.

Lorsque les AOD sont utilisés chez les patients avec cancer, il est important de s'assurer qu'il n'y a pas d'interactions médicamenteuses (voir section *Interactions médicamenteuses*). Cela s'applique aussi aux traitements actifs contre le cancer administrés de façon concomitante (thérapie ciblée ou chimiothérapie). Ce type d'interaction doit toutefois être validé auprès d'un professionnel (médecin ou pharmacien) œuvrant en oncologie.

Les AOD, utilisés dans le traitement des TEV associées au cancer, peuvent être remboursés par la RAMQ à l'aide des codes détaillés dans la section *Indications, posologies, codes d'exception et critères de remboursement à la RAMQ*.

Étude	HOKUSAI VTE (2018, n=1050)	SELECT-D (2018, n=406)	CARAVAGGIO (2020, n=1155)
Molécule	HFPM X 5 jours, puis édoxaban 60 mg p.o id ad 6-12 mois ¹	Rivaroxaban 15 mg p.o. bid X 3 sem, puis 20 mg p.o. id ad 6 mois ¹	Apixaban 10 mg p.o. bid X 7 jours, puis 5 mg p.o. bid ad 6 mois ¹
Efficacité	↓ TEV dans le groupe édoxaban (NS)	↓ 57% des TEV dans le groupe rivaroxaban (RC 0,43; IC 0,19-0,99)	↓ TEV dans le groupe apixaban (NS)
Sécurité	↑ saignements majeurs dans le groupe édoxaban	Dans le groupe rivaroxaban <ul style="list-style-type: none"> • ↑ NS saignements majeurs (principalement gastro-intestinaux) • ↑ saignements non majeurs mais d'importance clinique (RC 3,76; IC 95% 1,63-8,69) 	<ul style="list-style-type: none"> • saignements majeurs ↔ dans les deux groupes • ↑ saignements non majeurs mais d'importance clinique dans le groupe apixaban (NS)
Mortalité	↔	↔	↔
Remarques	↑ saignements digestifs reliés à l'incidence de cancers gastro-intestinaux (groupe édoxaban)	<ul style="list-style-type: none"> • étude-pilote • ↑ saignements majeurs, surtout en présence d'un cancer de l'œsophage ou gastro-œsophagien (groupe rivaroxaban) 	Pas d'évidence d'une ↑ du risque de saignements digestifs (groupe apixaban)

Prévention des TEV

Chez les patients considérés à haut risque de TEV qui reçoivent une chimiothérapie sur une base ambulatoire, une dose prophylactique d'AOD (apixaban 2,5 mg p.o. bid ou rivaroxaban 10 mg p.o. id) peut être considérée. Les AOD, utilisés dans cette indication, ne sont pas remboursés par la RAMQ (études CASSINI et AVERT).

¹comparé à la daltéparine 200 UI/kg s.c. id X 1 mois, puis 150 UI/kg s.c. id par la suite (même durée de traitement).

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	ÉDOXABAN
Pic d'effet	1-3 h ¹	2-4 h	3-4 h	1-2 h
Demi-vie (T1/2)	12-17 h ²	5-9 h (Adulte) 11-13 h (personne âgée)	8-15 h	10-14 h
Élimination	Rénale (85 %)	Métabolisme par le CYP3A4 (66 %) et élimination sous forme inchangée par voie rénale (33 %) ³	Métabolisme mineur par le CYP3A4 (25 %), élimination rénale (27 %) et fécale	Rénale (50 %)
Métabolisme	P-gp	CYP3A4 / P-gp	CYP3A4 / P-gp	P-gp
Tolérance digestive	Dyspepsie 5-10 %	n/a	n/a	n/a

¹ Le dabigatran a besoin d'un milieu acide pour être absorbé.

² La demi-vie du dabigatran peut être prolongée en présence d'une fonction rénale altérée.

³ L'élimination rénale est dépendante des P-gp.

N.B. : en raison de la courte demi-vie des AOD, il est important de s'assurer de la bonne adhérence au traitement et de la réévaluer périodiquement.

Conduite en cas d'omission de dose

- En cas d'oubli d'une ou deux doses de dabigatran, de rivaroxaban donné id, d'apixaban ou d'édoxaban, prendre la dose oubliée le plus rapidement possible, jusqu'à 6 heures avant l'administration de la prochaine dose. Ne **JAMAIS** doubler la dose pour compenser une dose oubliée.
- Lorsque le rivaroxaban est administré bid, le patient doit reprendre sa dose oubliée le plus rapidement possible, afin que la dose quotidienne atteigne 30 mg.
- En cas d'omission de doses d'un AOD pendant plus de 48 heures, reprendre immédiatement le traitement et aviser le médecin, au besoin, qui pourra réévaluer la situation (particulièrement pour les patients à haut risque thromboembolique ou en attente de cardioversion électrique).

INTERACTIONS

1- AUGMENTATION DU RISQUE DE SAIGNEMENT

Les médicaments suivants augmentent les risques de saignement associés à l'utilisation d'un AOD. La prudence est de mise et il faut limiter le plus possible leur durée d'utilisation:

- AINS;
- Antiplaquettaires (voir section *Triple thérapie antithrombotique*);
- AAS;
 - en prévention des maladies coronariennes, utiliser la plus petite dose d'AAS efficace, soit 80 mg p.o. id.
 - chez le patient coronarien stable (qui n'a présenté aucun événement au cours de la dernière année) anticoagulé, **l'AAS devrait être cessée après 12 mois** d'utilisation.
 - une protection gastrique à base d'un IPP est suggérée durant toute la durée de la prise concomitante d'AAS et d'anticoagulant.

2- MÉCANISMES POSSIBLES D'INTERACTION

Impact sur le CYP3A4 :

Un médicament peut être un substrat, un inhibiteur ou un inducteur du CYP3A4. TOUS les AOD sont des substrats du CYP3A4, mais l'affinité diffère selon la molécule.

Degré d'affinité pour le CYP3A4

édoxaban < dabigatran <<< **rivaroxaban = apixaban.**

Plus un autre médicament agit comme inhibiteur ou inducteur enzymatique du CYP 3A4, plus l'interaction avec le AOD sera importante et plus l'impact sur les concentrations plasmatiques sera significatif.

Impact sur la glycoprotéine P (P-gp) :

La P-gp agit comme transporteur qui retourne les médicaments dans la lumière du petit intestin. Cela diminue leur absorption et ainsi les concentrations plasmatiques.

La P-gp est également impliquée dans la sécrétion tubulaire de certains médicaments, y compris le rivaroxaban et l'édoxaban.

Tous les AOD sont des substrats de la P-gp.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET IMPACT SUR LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DES AOD*

* Ce tableau n'est pas exhaustif. Il est important de tenir compte du nombre de substrats du CYP3A4, de la P-gp et de la fonction rénale du patient pour évaluer l'impact clinique réel de l'interaction.

	MÉCANISME IMPLIQUÉ	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	ÉDOXABAN
Amiodarone	P-gp inhibiteur mineur	↑ 12-60 %	Effet mineur	Absence de données PK ³	↑ 40 %
Antiacides, IPP et anti-H2	↓ absorption GI	↓ 12-30 %	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
Atorvastatine	P-gp et CYP3A4	↓ 20 %	Pas d'effet	Absence de données PK ³	↓ 15 %
Diltiazem	P-gp CYP3A4 inhibiteur mineur	Absence de données PK ³	Absence de données PK ³	↑ 40 %	Absence de données PK ³
Dronédarone	P-gp et CYP3A4	↑ 114-136 %	Absence de données PK ³	Absence de données PK ³	↑ 85 %
Fluconazole	CYP3A4	Absence de données PK ³	↑ 42 %	Absence de données PK ³	Absence de données PK ³
Vérapamil ¹	P-gp CYP3A4 inhibiteur mineur	↑ 12-180 %	Absence de données PK ³	Absence de données PK ³	↑ 50 %
Clarithromycine Erythromycine	P-gp et CYP3A4	↑ 15-20 %	↑ 30-54 %	↑ 60 %	↑ 85 %
Cyclosporine ⁶	P-gp CYP3A4 inhibiteur modéré		↑ 30-50% ³	↑ 20-43 % ³	↑ 73 %
Tacrolimus ⁶	P-gp CYP3A4 inhibiteur mineur		↑ Possible ³	Peu de données PK ³	Absence de données PK ³
Inhibiteur de la protéase (traitement du VIH) ²	P-gp CYP3A4 inhibiteur majeur		Jusqu'à ↑ 153 %	Forte ↑	Jusqu'à ↑ 100 %
Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole	P-gp CYP3A4 inhibiteur majeur	↑ 140-150 %	Jusqu'à ↑ 150 %	↑ 100 %	↑ 87 %
Carbamazépine ⁴ Millepertuis ⁴ Phénobarbital ⁴ Phénytoïne ⁴ Primidone ⁴ Rifampicine ou autres inducteurs ⁵	P-gp CYP3A4 inducteur majeur	Jusqu'à ↓ 66 %	Jusqu'à ↓ 50 %	↓ 54 %	↓ 34 %
Jus de pampleousse	CYP3A4 inhibiteur mineur	Pas d'effet	Effet mineur	Absence de données PK ³	Pas d'effet

¹ Espacer la prise du dabigatran de 2h avec le vérapamil afin d'éviter l'interaction.

² Ritonavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, etc.

³ Absence (ou très peu) de données pharmacocinétiques (PK). Interaction peu probable OU n'ayant pas démontré d'impact clinique significatif dans la littérature.

⁴ Aucune interaction avec les anticonvulsivants suivants: lacosamide, lamotrigine et acide valproïque. Le guide européen de l'EHRA 2018 fait mention d'une interaction entre les AOD et le lévétiracétam. Cette interaction est basée sur un potentiel inducteur théorique du lévétiracétam dans un modèle animal et n'a jamais été démontrée chez l'humain (impact probablement négligeable). **Le lévétiracétam demeure un anticonvulsivant de choix en présence d'un AOD.**

⁵ Autres inducteurs : enzalutamide, efavirenz, névirapine, oxcarbazépine ,etc.

L'impact des interactions entre les AOD et ces inducteurs est mal documenté dans la littérature.

⁶ Critères d'utilisation d'un AOD en association avec un ICN (cyclosporine et tacrolimus) établis par l'équipe de greffe cardiaque de l'IUCPQ-LU

- Clcr > 25mL/min
- association avec le TACROLIMUS seulement (ne pas associer un AOD avec la cyclosporine)
- utilisation de l'APIXABAN seulement
- absence d'un autre médicament interagissant avec l'apixaban (ex.: clarithromycine, azoles, etc.)
- initiation de l'apixaban après la phase aigüe de thrombose
- initiation de l'apixaban > 6 mois post greffe (lorsque la fréquence des biopsies est plus espacée)

Légende

: Utilisation contre-indiquée. Éviter l'administration concomitante.

: **Diminuer la dose d'édoxaban à 30 mg p.o. id.**

: Même si l'interaction existe, une réduction de dose de l'AOD n'est pas recommandée pour la majorité des patients. Le jugement clinique prévaut.

ADMINISTRATION DE L'AOD

DABIGATRAN Pradaxa^{md} ou générique



- Prendre avec ou sans aliment. En cas de dyspepsie, prendre avec de la nourriture.
- Ne pas briser, ouvrir ou mastiquer les capsules (exposition accrue de 75 %).
- Ne pas saupoudrer les granules sur de la nourriture.
- Capsules sensibles à l'humidité. Idéalement, les garder dans leur emballage d'origine¹.

RIVAROXABAN Xarelto^{md}



- Comprimé de 2,5 et 10 mg : prendre avec ou sans aliment.
- Comprimé de 15 et 20 mg : **DOIT être pris avec des aliments.** idéalement le plus gros repas de la journée, pour augmenter la biodisponibilité.

APIXABAN Eliquis^{md}



- Prendre avec ou sans aliment.

ÉDOXABAN Lixiana^{md}



- Prendre avec ou sans aliment.

¹ Une étude (Wang EHZ et al. JCPH 2015; 68(1): 16-21) a démontré qu'il n'y a pas de perte de principe actif lorsque mises dans un pilulier (Dispill).

	Écrasé	TNG ou Levine	TNE ou Keofeed	Gastrostomie (PEG)	Jéjunostomie	Interaction avec gavage (NE)
Apixaban ²	●	●	○	●	○	NON
Dabigatran ²	●	●	●	●	●	NON
Edoxaban ²	●	● ⁴	○	●	○	NON
Rivaroxaban ²	●	● ⁵	●	● ³	●	Administrer avec NE

TNG : tube naso-gastrique (tube introduit par le nez permettant de rejoindre l'estomac);
TNE : tube naso-entérique (tube introduit par le nez permettant de rejoindre le petit intestin);
NE : nutrition entérale

- Recommandé
- Non recommandé
- Données insuffisantes
- Considérer avec prudence, en fonction des risques et bénéfices

² Hakeam A et al. J Thromb Thrombolysis 2017;43:343-51.

³ Byrne R et al. Thromb Res 2018;168:102-3.

⁴ Duchin K et al. Clin Pharmacokin 2018; 57(2):221-8.

⁵ Rivaroxaban. Dans : Micromedex [en ligne]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics; c2020. [Consulté le 11 février 2020].

ENSEIGNEMENT AUX PATIENTS SOUS AOD

Enseignement initial (éléments à retenir)

- Expliquer l'**indication** de l'anticoagulothérapie et vérifier la compréhension du patient.
- Expliquer les **principales caractéristiques** de l'AOD prescrit (ex. : prise une ou deux fois par jour, avec ou sans aliments, etc.).
- Effectuer un **renforcement positif** sur l'observance au traitement et l'impact négatif dans le cas contraire.
- Expliquer les raisons qui sous-tendent l'absence de tests de coagulation avec les AOD comparativement à la warfarine et les impacts que cela peut avoir.
- Mentionner les **risques de saignement** et indiquer au patient quand consulter.
- Suggérer au patient de toujours porter sur lui une **identification** (carte, collant, carnet-santé ou bracelet).
- Planifier les **prises de sang** et le suivi clinique du patient (minimum annuellement et plus souvent si fonction rénale altérée ou selon le contexte clinique (ex. : risque de saignement élevé)).
- Remettre un **feuillelet d'informations** relatif à l'AOD prescrit.
Des feuillelets d'informations destinés aux patients sont disponibles en cliquant sur le nom de l'AOD à la page d'accueil de l'application électronique.

SUIVI DES PATIENTS SOUS AOD

	Fréquence	Actions à poser
Adhésion au traitement	Chaque visite	<ul style="list-style-type: none"> - Compléter l'enseignement si besoin. - Effectuer du renforcement positif. - Informer le patient des aides disponibles (dosette, dispill, etc.). - S'assurer que le patient prenne bien son médicament 2 fois par jour s'il y a lieu.
Identification du patient anticoagulé	Chaque visite	<ul style="list-style-type: none"> - S'assurer que le patient ait son carnet de santé à jour avec sa liste complète de ses médicaments. - Encourager le patient à porter un bracelet « Médic-Alerte » ou à posséder une carte identifiant qu'il est anticoagulé. - Indiquer au patient qu'il doit toujours aviser ses professionnels de la santé (médecin, pharmacien, infirmière ou dentiste) du fait qu'il est anticoagulé.
Apparition d'un évènement thromboembolique	Chaque visite	<ul style="list-style-type: none"> - Questionner sur les symptômes suggérant un AVC ou AIT, une TVP ou une EP.
Saignement	Chaque visite	<ul style="list-style-type: none"> - Réévaluer l'indication, la dose ou l'agent selon la situation clinique. - Valider si présence de rectorragie, méléna, hématurie, saignement gynécologique, etc. - Utiliser le score HAS-BLED à titre indicatif du risque de saignement du patient.
Effets indésirables	Chaque visite	<ul style="list-style-type: none"> - Changer l'agent au besoin. - Envisager la warfarine si besoin.
Interactions médicamenteuses	Chaque visite	<ul style="list-style-type: none"> - Réviser la liste complète de la médication du patient. - Tenir compte des médicaments en vente libre (ex. : millepertuis, anti-inflammatoires, etc.).
Tests sanguins	Bilan de base AVANT l'instauration du traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Valeurs de base de l'hémoglobine, fonctions rénale et hépatique à titre de valeurs de référence.
	Annuellement	<ul style="list-style-type: none"> - Vérifier hémoglobine, fonctions rénale et hépatique.
	Aux 3 à 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> - Vérifier fonction rénale si <ul style="list-style-type: none"> • Clcr \leq 30 mL/min • patient sous dabigatran • patient > 75 ans • changement de l'état clinique ou de la pharmacologie (ex. : insuffisance cardiaque décompensée, modification des diurétiques, etc.).

PASSAGE D'UN AGENT ANTICOAGULANT VERS UN AOD

	Passage héparine i.v. vers AOD	Passage HFPM ¹ vers AOD	Passage warfarine vers AOD
DABIGATRAN	Débuter l'AOD à l'arrêt de la perfusion d'héparine.	Débuter l'AOD à l'heure prévue de la prochaine dose d'HFPM.	Cesser la warfarine et débiter le dabigatran lorsque RNI < 2,0 .
ÉDOXABAN RIVAROXABAN	Débuter l'AOD à l'arrêt de la perfusion d'héparine.	Débuter l'AOD à l'heure prévue de la prochaine dose d'HFPM.	Cesser la warfarine et débiter le rivaroxaban ou l'édoxaban lorsque RNI ≤ 2,5 .
APIXABAN	Débuter l'AOD à l'arrêt de la perfusion d'héparine.	Débuter l'AOD à l'heure prévue de la prochaine dose d'HFPM.	Cesser la warfarine et débiter l'apixaban lorsque RNI < 2,0 .

¹ L'ensemble des recommandations de ce tableau s'applique à l'utilisation d'une HFPM utilisée à dose thérapeutique. En présence de doses prophylactiques d'HFPM, se référer au pharmacien qui déterminera le moment optimal d'administration du médicament. Ces recommandations sont basées sur les données pharmacocinétiques des molécules et non sur des évidences cliniques.

PASSAGE D'UN AOD VERS UN AUTRE AGENT ANTICOAGULANT

	Passage AOD vers héparine i.v. ou HFPM ¹	Passage AOD vers warfarine
DABIGATRAN	Clcr ≥ 30 mL/min : débiter l'héparine i.v. ³ ou HFPM 12 h après la dernière dose de dabigatran. Clcr < 30 mL/min : débiter l'héparine i.v. ou HFPM 24 h après la dernière dose de dabigatran.	Clcr ≥ 50 mL/min : débiter la warfarine 3 jrs avant l'arrêt du dabigatran. Clcr 30-49 mL/min : débiter la warfarine 2 jrs avant l'arrêt du dabigatran.
ÉDOXABAN RIVAROXYABAN	Débiter l'héparine i.v. ³ ou HFPM à l'heure prévue de la prochaine dose de rivaroxaban ou d'édoxaban.	Poursuivre le rivaroxaban ou l'édoxaban ⁴ jusqu'à l'atteinte d'un RNI ≥ 2,0 puis cesser.
APIXABAN	Débiter l'héparine i.v. ³ ou HFPM à l'heure prévue de la prochaine dose d'apixaban.	Poursuivre l'apixaban jusqu'à l'atteinte d'un RNI ≥ 2,0 puis cesser.

Tous les AOD peuvent augmenter la valeur de RNI. Par contre, il est impossible d'évaluer l'état d'anticoagulation d'un patient basé sur la valeur du RNI. Néanmoins, durant la phase concomitante du passage d'un AOD à la warfarine, il est recommandé de mesurer le RNI juste avant la dose prévue de AOD (creux). Une fois l'AOD cessé, il faut attendre pour que le RNI reflète de façon fiable l'effet de la warfarine :

- 48 h après la dernière dose de dabigatran
- 24 h après la dernière dose de rivaroxaban ou d'édoxaban
- 12 h après la dernière dose d'apixaban.

¹ la prudence est de mise lors de l'utilisation d'une HFPM en présence d'une Clcr < 30 mL/min. Un ajustement de dose de l'HFPM peut être souhaitable selon le contexte clinique.

² Les AOD ne devraient jamais être cessés avant de débiter la warfarine. Si tel est le cas, évaluer la condition clinique du patient afin de déterminer si l'utilisation d'un anticoagulant parentéral de relais (héparine i.v. ou HFPM) est nécessaire dans l'attente d'un RNI thérapeutique.

³ En raison d'un possible effet résiduel de l'AOD au moment de la prochaine dose, l'administration du bolus initial d'héparine i.v. est laissée au jugement du clinicien.

⁴ Réduire de moitié la dose d'édoxaban pendant le traitement concomitant.

GESTION DES SAIGNEMENTS

SAIGNEMENT MINEUR

Valider l'heure de la prise de la dernière dose et estimer le temps de normalisation de l'hémostase

- Clcr 50-80 mL/min : 24-36h
- Clcr 30-50 mL/min : 36-48h
- Clcr < 30 mL/min : 48 h

Évaluer la médication concomitante dont l'aspirine et les antiplaquettaires.

Considérer l'administration orale de charbon de bois activé en cas de SURDOSAGE d'un AOD si la dernière dose a été ingérée dans les 2 heures précédentes.

SAIGNEMENT MAJEUR

Mesures de support

- Envisager mesure de contrôle locale: compression, intervention endoscopique, embolisation, etc)

- Réplétion liquidienne (pour éviter l'insuffisance rénale aiguë et l'accumulation du médicament)

- Transfusion sanguine PRN

- Considérer : concentré plaquettaire si prise d'antiplaquettaire

- Considérer : plasma frais congelé si coagulopathie associée.

Pour le DABIGATRAN

- Considérer la dialyse
- Hémo perfusion sur filtre au charbon peut être envisagée.

SAIGNEMENT MENAÇANT LA VIE

Pour le DABIGATRAN

Considérer administration de l'antidote: idarucizumab (Praxbind^{md} 5g) en présence de saignement menaçant la vie. Peut aussi être utilisé pour renverser l'effet lors d'une chirurgie/procédure urgente. L'idarucizumab ne doit pas être utilisé si la dernière dose de dabigatran a été administrée il y a plus de 48 heures¹.

Pour les autres AOD (ou pour le dabigatran si l'idarucizumab n'est pas disponible). Considérer l'administration de complexe concentré de prothrombine (CCP) non activé sous recommandation de l'hématologue².

Exemple:
Bériplex 50 unités/kg
Max: 5000 unités.

N.B. La vitamine K, le plasma, et le DDAVP^{md} sont inutiles pour renverser un saignement secondaire à un AOD.³

¹ Vous référer au protocole /règle d'utilisation de votre établissement pour l'administration du Praxbind^{md}.

² Il n'existe pas de données cliniques sur l'efficacité des CCP non activé. À réserver UNIQUEMENT pour les saignements menaçant la vie après évaluation des risques et bénéfices (risque thromboembolique possible).

³ Bien que le Cyklokapon^{md} puisse être utilisé en traitement adjuvant lors de saignements muco-cutanés, il ne peut renverser l'effet d'un AOD.

GESTION PÉRIPROCÉDURALE DES AOD AVANT UNE CHIRURGIE / INTERVENTION

1- Évaluation du risque hémorragique inhérent AVANT la chirurgie ou la procédure.

Type de procédure	Cardiologie et chirurgie cardiaque	Gastroentérologie et chirurgie générale	Gynécologie	Neurochirurgie, procédure neuraxiale et anesthésie	ORL et dentaire	Ophtalmologie	Orthopédie	Pneumologie et chirurgie thoracique	Urologie	Vasculaire	Imagerie médicale
Négligeable (aucun arrêt de l'ACO)		<ul style="list-style-type: none"> Manométrie PH métrie Installation tube naso-entérique Gastroscope +/- biopsie Biopsie cutanée 	<ul style="list-style-type: none"> Coloscopie Biopsie de l'endomètre, col utérin, vulve Hystéroskopie diagnostique 		<ul style="list-style-type: none"> Nettoyage, obturation et extraction dentaire (moins de 3 dents) 	<ul style="list-style-type: none"> Cataracte 	<ul style="list-style-type: none"> Biopsie moelle osseuse 	<ul style="list-style-type: none"> Bronchoscopie (sans biopsie) 	<ul style="list-style-type: none"> Vasectomie 	<ul style="list-style-type: none"> Varice 	<ul style="list-style-type: none"> Phlébographie Picc Line Infiltration facettaire lombaire
Faible	<ul style="list-style-type: none"> Coronarographie* Implantation de cardiostimulateur** Etude électrophysiologique et ablation** Swan-Ganz Fermeture appendice auriculaire Mitralclip V-Wave Exérèse de broches sternales 	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie hémorroïde Chirurgie du sein Ponction d'ascite Chirurgie de pari (hernie inguinale et ombilicale) Cholécystectomie par laparoscopie Exérèse de lésion cutanée 	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie vulve 		<ul style="list-style-type: none"> Autre chirurgie dentaire, dont celle avec lambeau Extraction dentaire (3 dents ou plus) 	<ul style="list-style-type: none"> Autre chirurgie ophtalmologique 	<ul style="list-style-type: none"> Infiltration articulaire Arthrocentèse 	<ul style="list-style-type: none"> Ponction pleurale (patient sous antivitamine k) 	<ul style="list-style-type: none"> Cystoscopie Circoncision 	<ul style="list-style-type: none"> Saphénectomie 	<ul style="list-style-type: none"> Accès de dialyse Ponction d'ascite Ponction articulaire / arthrographie Biopsie au trocart (sein, thyroïde, adénopathie) Drainage abcès superficiel
Modéré		<ul style="list-style-type: none"> Gastrodilatation Hernie incisionnelle Biopsie hépatique Onysectomie 	<ul style="list-style-type: none"> Hystérectomie Ovariectomie Hystéroskopie opératoire Curetage Réséction à l'anse diathermique 		<ul style="list-style-type: none"> Autre chirurgie ORL 		<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie orthopédique du membre supérieur Arthroscopie 	<ul style="list-style-type: none"> Ponction pleurale (patient sous AOD) EBUS⁷, PleurX⁷, BTB⁸ et EUS⁹ Bronchoscopie avec biopsie Médiastinoscopie Thoracoscopie Biopsie intra thoracique (BTB) Biopsie de la muqueuse bronchique Installation drain thoracique Drainage pleural 		<ul style="list-style-type: none"> Endartériectomie carotidienne Fistule artério-veineuse 	<ul style="list-style-type: none"> Angiographie Port-a-cath Infiltration facettaire cervicale Biopsie intra-abdominale et thoracique (sauf rate et rein) Biopsie hépatique Drainage pleural Biopsie osseuse
Élevé	<ul style="list-style-type: none"> Biopsie cardiaque Chirurgie de pontage Chirurgie valvulaire incluant TAVI¹ Correction de CMP² congénitale Ponction péricardique Implantation de sonde épicaudique Désobstruction chronique (CTO) Chirurgie aortique 	<ul style="list-style-type: none"> Coloscopie +/- biopsie +/- polypectomie Hépatectomie Biopsie splénique Chirurgie oncologique CPRE³ Gastrostomie Whipple Cure hernie hiatale Chirurgie bariatrique Colectomie 	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie gynéco-oncologique 	<ul style="list-style-type: none"> Neurochirurgie Ponction lombaire Péridurale Chirurgie spinale 	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie oncologique Amygdalectomie 		<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie orthopédique du membre inférieur (PTH⁴ ou PTG⁵) Chirurgie spinale 	<ul style="list-style-type: none"> Lobectomie Pneumonectomie Œsophagectomie Chirurgie médiastinale 	<ul style="list-style-type: none"> Prostatectomie / RTUP¹⁰ Chirurgie oncologique Néphrectomie / néphrostomie Biopsie rénale Biopsie prostate / vessie 	<ul style="list-style-type: none"> Cure AAA¹¹ Pontage / angioplastie 	<ul style="list-style-type: none"> Shunt portosystémique intrahépatique transjugulaire (TIPS) Biopsie splénique ou rénale

¹ TAVI : remplacement valvulaire aortique percutané

² CMP : cardiomyopathie

³ CPRE : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique

⁴ PTH : prothèse totale de la hanche

⁵ PTG : prothèse totale du genou

⁶ EBUS : échocendoscopie bronchique

⁷ PleurX : cathéter pleural

⁸ BTB : biopsie transbronchique

⁹ EUS : échographie endoscopique œsophagienne

¹⁰ RTUP : résection transurétrale de la prostate

¹¹ AAA : anévrisme aorte abdominale

* et ** : se référer aux pratiques locales des établissements spécialisés pour ces procédures

N.B.1 : Cette liste représente le **risque hémorragique inhérent** à chaque procédure. Elle a été élaborée et entérinée par l'ensemble des spécialistes des établissements du territoire de la Capitale-Nationale, mais elle n'est pas exhaustive. Au besoin, se référer au spécialiste qui effectuera l'intervention pour plus de précisions.

N.B.2 : Le **risque hémorragique réel** doit être spécifié par le spécialiste APRÈS qu'il ait effectué la chirurgie ou la procédure.

GESTION PÉRIPROCÉDURALE DES AOD¹

2- Détermination du nombre de jours d'arrêt AVANT la chirurgie ou la procédure

	ARRÊT pré-procédure ²		
	Risque hémorragique FAIBLE	Risque hémorragique MODÉRÉ OU ÉLEVÉ	Anesthésie péridurale, rachidienne et neurochimie ³
Dabigatran			
Clcr ≥ 50 mL/min	Dernier jour de traitement jour - 2 (ne pas donner la veille)	Dernier jour de traitement jour - 3 (ne pas prendre 2 jours avant)	Dernier jour de traitement jour - 6 (ne pas prendre 5 jours avant)
Clcr 30-49 mL/min	Dernier jour de traitement jour - 3 (ne pas prendre 2 jours avant)	Dernier jour de traitement jour - 5 (ne pas prendre 4 jours avant)	Dernier jour de traitement jour - 7 (ne pas prendre 6 jours avant)
Clcr < 26 à 29 mL/min	Dernier jour de traitement jour - 4 à - 5 (ne pas prendre 3 à 4 jours avant)	Dernier jour de traitement jour - 6 (ne pas prendre 5 jours avant)	Dernier jour de traitement jour - 8 (ne pas prendre 7 jours avant)
Clcr ≤ 25 mL/min	Référer à un spécialiste		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban			
Clcr ≥ 30 mL/min	Dernier jour de traitement jour - 2 (ne pas donner la veille)	Dernier jour de traitement jour - 3 (ne pas prendre 2 jours avant)	Dernier jour de traitement jour - 4 (ne pas prendre 3 jours avant)
Clcr 25 à 29 mL/min	Dernier jour de traitement jour - 3 (ne pas prendre 2 jours avant)	Dernier jour de traitement jour - 3 à - 4 (ne pas prendre 2 à 3 jours avant)	Dernier jour de traitement jour - 5 (ne pas prendre 4 jours avant)
Clcr 21 à 24 mL/min	Dernier jour de traitement jour - 3 à - 4 (ne pas prendre 2 à 3 jours avant)	Dernier jour de traitement jour - 4 à - 5 (ne pas prendre 3 à 4 jours avant)	Dernier jour de traitement jour - 5 (ne pas prendre 4 jours avant)
Clcr ≤ 20 mL/min	Référer à un spécialiste		

3- Détermination du moment de la reprise de l'AOD APRÈS la chirurgie ou la procédure

	REPRISE post-procédure ^{2,4}		
	Risque hémorragique FAIBLE	Risque hémorragique MODÉRÉ OU ÉLEVÉ	Anesthésie péridurale, rachidienne et neurochirurgie
Dabigatran Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Reprendre le lendemain de la procédure (jour +1)	Reprendre le surlendemain de la procédure (jour +2)	Reprendre le surlendemain de la procédure (jour+2) ou au jour+3 si risque de saignement TRÈS élevé.

¹ Lors de la gestion périprocédurale avec un AOD, un pont avec une héparine de faible poids moléculaire (HFPM) n'est habituellement pas nécessaire, à moins que le patient présente un risque thromboembolique très élevé. Consulter alors un spécialiste.

² Jour de chirurgie ou de l'intervention = jour 0

³ Pour les procédures qui nécessitent une **anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne, ainsi que les neurochirurgies**, le risque thromboembolique et le risque hémorragique doit être évalué par un spécialiste. Dans certains cas, un relais avec une HFPM peut être souhaitable lorsque l'arrêt plus long de l'AOD est désiré.

⁴ Le **risque hémorragique réel** doit être spécifié par le spécialiste APRÈS qu'il ait effectué la chirurgie ou la procédure.

MESURE DE L'EFFET ANTICOAGULANT

Aucun monitoring spécifique n'est recommandé pour ajuster les doses d'un AOD.

Dans certaines situations cliniques (saignement, gestion périopératoire, non-compliance, etc.), le monitoring pourrait être souhaitable.

Les tests quantitatifs, permettant de mesurer la concentration des AOD, ne sont pas disponibles couramment.

	DABIGATRAN	APIXABAN ÉDOXABAN RIVAROXABAN
Pic plasmatique	2 h après l'ingestion	1 à 4 h après l'ingestion
Creux plasmatique	12 à 24 h après l'ingestion	16 à 24 h après l'ingestion
Temps de prothrombine rapporté en RNI¹	Inutile	Inutile
Temps de prothrombine rapporté en sec²	Inutile	Allongement variable selon les réactifs ⁵
Temps de céphaline activé (APTT ou TCA)	Allongement variable selon les réactifs ³	Allongement variable selon les réactifs
Temps de thrombine	Trop sensible ⁴	Peu utile
Temps de thrombine dilué (Hémoclot^{md})⁶	Sensible	Inutile
Tests anti-Xa	Inutile	Utile si calibration spécifique ⁷ à la molécule, mais aucune zone thérapeutique établie

¹ L'AOD peut faire légèrement augmenter le RNI. Lorsque l'état clinique du patient exige de mesurer le RNI, s'assurer de le doser au creux de l'AOD.

² Donnée rarement disponible dans les laboratoires.

³ Le degré d'allongement varie selon les réactifs et ne permet pas de prédire la concentration.

⁴ Le degré d'allongement ne permet pas de prédire la concentration. Si le test est normal, la quantité résiduelle de dabigatran est négligeable.

⁵ L'apixaban a moins d'effet sur le temps de prothrombine que le rivaroxaban.

⁶ L'Hémoclot^{md} est encore très peu disponible dans les laboratoires du Québec.

⁷ Nécessite une calibration spécifique (**différente des HFPM**) pour pouvoir être utilisé pour le monitoring des AOD de type anti-Xa. Ceci n'est pas disponible couramment.

ALGORITHME DÉCISIONNEL DU TRAITEMENT DE LA FA

RECOMMANDATION SCC-2020 : score CHADS-65



¹ Avant de débuter un traitement anticoagulant, toujours considérer et modifier les facteurs de risque de saignement (HTA, antiplaquettaire, AINS et prise d'alcool) dont ceux qui sont spécifiques aux AOD (fonction rénale altérée, âge ≥ 75 ans et petits poids).

² Le traitement antiplaquettaire peut être composé d'AAS 80 mg p.o. id; de clopidogrel 75 mg p.o. id; ou d'AAS 80 mg p.o. id en combinaison avec clopidogrel 75 mg p.o. id, ticagrelor 60 mg p.o. bid ou rivaroxaban 2.5 mg p.o. bid selon le contexte clinique.

ÉCHELLES D'ÉVALUATION DU RISQUE À LONG TERME

Score CHA₂DS₂VASc : échelle d'évaluation du risque embolique.

C	Dysfonction VG ou insuffisance cardiaque	1 point
H	Hypertension	1 point
A ²	Âge ≥ 75 ans	2 points
D	Diabète	1 point
S ²	AVC / AIT / Embolie dans le passé	2 points
V	Maladie vasculaire	1 point
A	Âge entre 65 ans et 74 ans	1 point
SC	Sexe féminin	1 point

N.B.: En raison de sa précision, il est préférable d'utiliser le score CHA₂DS₂VASc plutôt que le score CHADS₂.

Score HAS-BLED : échelle d'évaluation du risque de saignement.

H	Hypertension (TAS > 160 mmHg)	1 point
A	Fonction rénale (Cr > 200 umol/L) ou hépatique altérée	1 ou 2 points
S	AVC	1 point
B	Saignement	1 point
L	RNI labiles	1 point
E	Âge > 65 ans	1 point
D	Interactions ou prise d'alcool (> 8 consommations/sem)	1 ou 2 points

N.B.: Le score HAS-BLED est un outil qui a été développé pour la **warfarine** chez les patients atteints de **FA**. Toutefois, il peut servir d'indicateur pour évaluer le risque de saignement avec les AOD.

COMPARAISON des SCORES CHA₂DS₂VASc et HAS-BLED

Score CHA ₂ DS ₂ VASc	Risque AVC (% / an)	Score HAS-BLED	Risque hémorragique ¹ (par 100 patients/année)
0	0	0	1,1
1	1,3	1	1,0
2	2,2	2	1,9
3	3,2	3	3,7
4	4,0	4	8,7
5	6,7	5	12,5
6	9,8	6-9	> 12,5
7	9,6		
8	6,7		
9	15,2		

¹ Le risque hémorragique se définit par l'apparition de l'un des **saignements majeurs** suivants: saignement intracrânien, hospitalisation pour saignement, chute de l'hémoglobine de plus de 2 g/L et/ou nécessité d'une transfusion.

Document réalisé par Mme Isabelle Taillon, *pharmacienne IUCPQ-UL*,
en collaboration avec les professionnels suivants:

Collaborateurs

M. Jean Bournival,
pharmacien, CISSS Chaudière-Appalaches (HDL)

M. François Brouillette,
pharmacien, CHU de Québec-UL

Dre Isabelle Bureau,
interniste, CISSS Chaudière-Appalaches (HDL)

Dr Anthony Calabrino,
interniste, CHU de Québec-UL

Dr Jean Champagne,
cardiologue électrophysiologiste, IUCPQ-UL

Mme Lyne Charbonneau,
infirmière clinicienne, IUCPQ-UL

Dre Stéphanie Cloutier,
hématologue IUCPQ-UL et CHU de Québec-UL

Dre Christine Demers,
hématologue, CHU de Québec-UL

Dr Jean-Pierre Déry,
cardiologue hémodynamicien, IUCPQ-UL

Dr Philippe Gilbert,
cardiologue, CHU de Québec-UL

Dr Sébastien Joncas,
cardiologue, CHU de Québec-UL

Mme Isabelle Giroux, *pharmacienne IUCPQ-UL*
(révision de la conduite obésité/chirurgie bariatrique)

Dre Isabelle Labonté,
interniste, IUCPQ-UL

Dre Ariane Mackey,
neurologue, CHU de Québec-UL

M. Louis-Etienne Marchand,
pharmacien, IUCPQ-UL

Dre Isabelle Nault,
cardiologue électrophysiologiste, IUCPQ-UL

Dr Gilles O'Hara,
cardiologue électrophysiologiste, IUCPQ-UL

M. Sébastien Perreault,
pharmacien, CHU de Québec-UL

Dr François Philippon,
cardiologue électrophysiologiste, IUCPQ-UL

Dr Michel Samson,
cardiologue, CHU de Québec-UL

Dr Mathieu Simon,
pneumologue, IUCPQ-UL

Dr Steve Verreault,
neurologue, CHU de Québec-UL

Dr Pierre Voisine,
chirurgien cardiaque, IUCPQ-UL

Mme Nathalie Châteauvert, *pharmacienne IUCPQ-UL*
(révision des interactions tacrolimus et cyclosporine)

Avec le support financier sans restriction de la compagnie Bayer.

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CISSS: Centre Intégré de santé et de services sociaux

HDL: Hôtel-Dieu de Lévis

IUCPQ: Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec

UL: Université Laval

Références

- Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty (EPCAT II study). NEJM 2018; 378: 699-707.
- Brulotte S, Cieza Lara TA, Déry J-P, Gilbert P, Joncas S et Plourde B: Algorithme pour la triple thérapie (adapté des recommandations CCS 2020).
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation (RE-DUAL PCI study). NEJM 2017; 377:1513-24.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (RELY Study). NEJM 2009; 361:1139-51.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease (COMPASS study). N Engl J Med 2017;377(14):1319-30.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C et al: Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI (PIONEER AF-PCI study). NEJM 2016; 375: 2423-34.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation (ENGAGE AF-TIMI 48 study). NEJM 2013; 369: 2093-2104.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (ARISTOTLE Study). NEJM 2011; 365 (11): 981-92
- Institut National d'Excellence en Santé et en Service Sociaux (INESSS). Guide d'usage optimal (GUO)-Fibrillation auriculaire chez l'adulte. Mise à jour mai 2019
- Institut National d'Excellence en Santé et en Service Sociaux (INESSS). Guide d'usage optimal (GUO)-Thrombose Veineuse profonde et embolie pulmonaire chez l'adulte. Mise à jour mai 2019
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation (AUGUSTUS study). NEJM 2019; 380:1509-24.
- Andrade JG, Aguilar M, Atzema C et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Can J Cardiol 2020; 36(12): 1847-1948
- Monographie apixaban (Eliquis^{md}) 7 octobre 2019.
- Monographie dabigatran (Pradaxa^{md}) 23 mars 2020.
- Monographie edoxaban (Lixiana^{md}) 17 octobre 2019.
- Monographie rivaroxaban (Xarelto^{md}) 26 novembre 2020.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET Study). NEJM 2011; 365:883-891.
- Pengo V, Denas G, Zoppellaro G et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome (TRAPS study). Blood. 2018; 132(13): 1365-71.
- Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PC). Lancet 2019; 394(10206): 1335-43.

Limites d'utilisation :

Le *Guide d'utilisation des anticoagulants oraux direct* peut s'avérer un outil de travail pratique et de référence rapide pour les professionnels de la santé. Toutefois, son utilisation peut nécessiter des adaptations en fonction du jugement clinique du professionnel et du milieu de soins.

En aucun cas le *Guide d'utilisation des anticoagulants oraux direct* ne remplace ou ne se substitue aux indications ou instructions des fabricants ainsi qu'aux bonnes pratiques professionnelles.

Malgré tous les soins apportés et les efforts déployés pour s'assurer que les renseignements contenus dans ce présent guide soient exacts au moment de la publication, les collaborateurs qui ont procédé à la réalisation de ce guide n'en garantissent pas l'opportunité ou le caractère exhaustif. Ainsi, l'utilisateur doit tenir compte de la date de publication et du fait que certaines des informations peuvent être désuètes.

Droits d'auteurs :

La préparation du *Guide d'utilisation des anticoagulants oraux directs* a été réalisée par Isabelle Taillon, pharmacienne, en collaboration avec plusieurs professionnels de la santé qui œuvrent dans les divers établissements universitaires de la région de Québec. **Tout reproduction, adaptation, modification ou traduction, de quelque façon que ce soit, du présent guide, en tout ou en partie, doit faire l'objet de l'autorisation écrite préalable de Mme Isabelle Taillon.**