

La TEV au Canada

Incidence

- Environ 45 000 patients sont atteints de TVP chaque année : ~1 à 2 cas pour 1 000 personnes chaque année¹
- Parmi les personnes qui présentent une TVP² :
 - Le tiers auront des complications à long terme – œdème chronique de la jambe, syndrome post-thrombotique, douleur, altération de la pigmentation
 - Le tiers présenteront une récurrence dans un délai de 10 ans (la **moitié** de ceux-ci auront une **TEV idiopathique**)
- Malgré un traitement adéquat, de 1 % à 8 % des patients présentant une EP mourront²

Facteurs de risque

- Facteurs d'ordre clinique ou propres au patient (cliniques, héréditaires ou acquis)³

1. Thrombose Canada, 2013. Clinical Guides, Venous Thromboembolism; <http://thrombosiscanada.ca/>.

2. Scarvelis, *et al.* *CMAJ* 2006; 175(9):1087-92.

3. Arcelus JI, *et al.* *Orthopedics* 2006; 29(6):506-516.

Tableau clinique : Signes et symptômes¹⁻⁴

TVP

- Douleur
- Enflure
- Sensibilité
- Dyschromie
- Œdème qui prend le godet



Photo obtenue de la National Blood Clot Alliance.



Photo obtenue du University of Maryland Medical Center.

1. Moll S. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(3):373-379.
2. Pai M, et al. <http://www.uptodate.com/contents/deep-vein-thrombosis-dvt-beyond-the-basics>. Consulté en juillet 2013.
3. Thompson, et al. <http://www.uptodate.com/contents/pulmonary-embolism-beyond-the-basics>. Consulté en juillet 2013.
4. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E, éd. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 9^e éd. Philadelphia PA: Elsevier, 2012.

Diagnostic

TVP¹

- Dosage des D-dimères
- Échographie veineuse
- Phlébographie de contraste



Photo de Phlebologia.

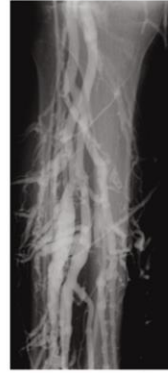
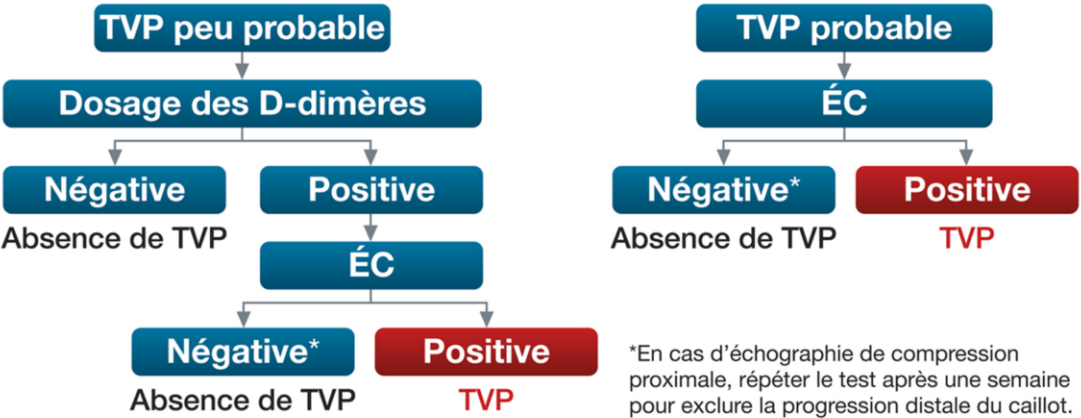


Image du mollet supérieur de Sidhu PS, *et al.* 2007.

1. Bates SM, *et al.* *Chest* 2012; 141(2)(suppl):e351S-e418S.

Probabilité clinique de TVP selon le score de Wells chez les patients en consultation externe



*En cas d'échographie de compression proximale, répéter le test après une semaine pour exclure la progression distale du caillot.

Wells PS, et al. *N Engl J Med* 2003; 349(13):1227-35.
 ÉC = échographie de compression.

Options de traitement actuelles

Enchaînement

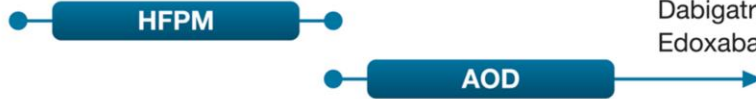


Agent unique (rivaroxaban/apixaban)



Rivaroxaban (EINSTEIN-DVT)¹
Rivaroxaban (EINSTEIN-PE)²
Apixaban (AMPLIFY)³

Changement FPM/dabigatran/edoxaban*)



Dabigatran (RE-COVER)⁴
Dabigatran (RE-COVER II)⁵
Edoxaban* (HOKUSAI)⁶

1. EINSTEIN Investigators, *et al. N Engl J Med* 2010; 363(26):2499-510.
2. EINSTEIN-PE Investigators, *et al. N Engl J Med* 2012; 366(14):1287-97.
3. Agnelli G, *et al. N Engl J Med* 2013; 369(9):799-808.
AOD = anticoagulants oraux directs.

4. Schulman S, *et al. N Engl J Med* 2009; 361(24):2342-52.
5. Schulman S, *et al. Circulation* 2014; 129(7):764-72.
6. Hokusai-VTE Investigators, *et al. N Engl J Med* 2013; 369(15):1406-15.
* Edoxaban n'est pas approuvé au Canada.

Aperçu des essais sur le traitement de la TEV par des nouveaux anticoagulants oraux

Aigu (≤ 1 semaine)	Long-term (3 à 6 mois)	Prolongé (≥ 3 à 6 mois)
(Voie parentérale)	Dabigatran (RE-COVER) Dabigatran (RE-COVER II) Edoxaban (HOKUSAI) Rivaroxaban (EINSTEIN-DVT) Rivaroxaban (EINSTEIN-PE) Apixaban (AMPLIFY)	Dabigatran (RE-SONATE) Dabigatran (RE-MEDY) Rivaroxaban (prolongation de l'essai EINSTEIN) Apixaban (prolongation de l'essai AMPLIFY)

Becattini C, et al. *Thromb Res* 2012; 129(3):392-400.

Aperçu : Essais sur des AOD pour le traitement aigu de la TEV

	Apixaban¹	Rivaroxaban^{2,3,4}	Dabigatran^{5,6}
Méthodologie de l'étude : double insu	Oui	Non	Oui
Aucune administration préalable d'HFPM ou d'HNF (c.-à-d. agent unique)	Oui	Oui	Non
Durée du traitement	6 mois	3, 6 ou 12 mois	6 mois
Efficacité non inférieure p/r au comparateur* (TEV récurrente ou fatale)	Oui	Oui	Oui
Hémorragie majeure p/r au comparateur*	↓	↓	PDS
Hémorragie majeure ou hémorragie non majeure cliniquement significative p/r au comparateur*	↓	PDS	↓
Posologie	2 f.p.j.	2 f.p.j. puis 1 f.p.j.	2 f.p.j.

↓ Réduction significative

Aucune étude de comparaison directe n'ayant été menée, aucune comparaison n'a pu être établie entre l'innocuité et l'efficacité des produits.
* Comparateur : HFPM ou HNF, suivie d'un AVK (warfarine ou acénocoumarol) dans les essais sur le rivaroxaban ou warfarine dans les essais sur les autres AOD. PDS = Pas de différence significative.

1. Agnelli G, et al. *N Engl J Med* 2013; 369:799-808.

3. The EINSTEIN-PE Investigators. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97.

5. Schulman S, et al. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-52.

2. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010; 363:2499-510.

4. Prins M, et al. *Thromb J* 2013; 11(1):21.

6. Schulman S, et al. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011; 118:Abstract 205.

Méthodologie des essais sur le traitement prolongé de la TEV*

Essai	Traitement avant la répartition aléatoire	Méthodologie	Médicament à l'étude	Comparateur	Durée du traitement
Pro. de l'essai AMPLIFY ¹	6 à 12 mois d'AC	Double insu	Apixaban à 2,5 mg 2 f.p.j. ou 5 mg 2 f.p.j.	Placebo	12 mois
Pro. de l'essai EINSTEIN ²	6 à 12 mois d'AVK ou de rivaroxaban	Double insu	Rivaroxaban à 20 mg 1 f.p.j.	Placebo	6 à 12 mois
RE-SONATE ³	6 à 18 mois d'AVK	Double insu	Dabigatran à 150 mg 2 f.p.j.	Placebo	6 mois
RE-MEDY ³	3 à 12 mois d'AC	Double insu	Dabigatran à 150 mg 2 f.p.j.	Warfarine	6 à 36 mois

Aucune étude de comparaison directe n'ayant été menée, aucune comparaison n'a pu être établie entre l'innocuité et l'efficacité des produits.

1. Agnelli G, et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 699-708.
2. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010; 363:2499-510.
3. Schulman S, et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 709-18.

Résultats des études sur le traitement prolongé de la TEV par des AOD

Médicament	Essai	Dose	TEV récurrente + décès lié à une TEV	Hémorragie grave	Hémorragie majeure + NGIC
			AOD vs agent de comparaison (%), valeur de p		
Apixaban**	AMPLIFY-EXT ¹ (placebo comme agent de comparaison) N = 2 482	2,5 mg 2 f.p.j.	Supériorité RRR 81 % 1,7 vs 8,8 p < 0,001	Non sign. 0,2 vs 0,5 N.D.*	Non sign. 3,2 vs 2,7 N.D.*
		5 mg 2 f.p.j.	Supériorité RRR 80 % 1,7 vs 8,8 p < 0,001	Non sign. 0,1 vs 0,5 N.D.*	Non sign. 4,3 vs 2,7 N.D.*
Dabigatran	RE-SONATE ³ (placebo comme agent de comparaison) N = 2 856	150 mg 2 f.p.j.	Supériorité RRR 92 % 0,4 vs 5,6 p < 0,001	Non sign. 0,3 vs 0 p = 1,0	Augmentation significative 5,3 vs 1,8 p = 0,001
	RE-MEDY ³ (warfarine comme agent de comparaison) N = 2 856	150 mg 2 f.p.j.	Non-infériorité 1,8 vs 1,3 p = 0,01 (NI)	Non sign. 0,9 vs 1,8 p = 0,06	Réduction significative RRR 46 % 5,6 vs 10,2 p < 0,001
Rivaroxaban	EINSTEIN-Extension ² (placebo comme agent de comparaison) N = 3 449	20 mg 1 f.p.j.	Supériorité RRR 82 % 1,3 vs 7,1 p < 0,001	Non sign. 0,7 vs 0 p = 0,11	Augmentation significative 6,0 vs 1,2 p < 0,001

Aucune étude directement comparative n'ayant été menée, la comparaison sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre ces produits n'a pas été établie.

* Non significatif selon l'IC à 95 % pour le risque relatif. N.D. = non déclaré.** > 6 mois de traitement, réduire la dose d'apixaban à 2,5 mg 2 f.p.j.
Agnelli G et al. *N Engl J Med* 2013; 368:699-708; The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010; 363:2499-2510; Schulman S et al. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.

Durée de l'anticoagulothérapie pour la TEV

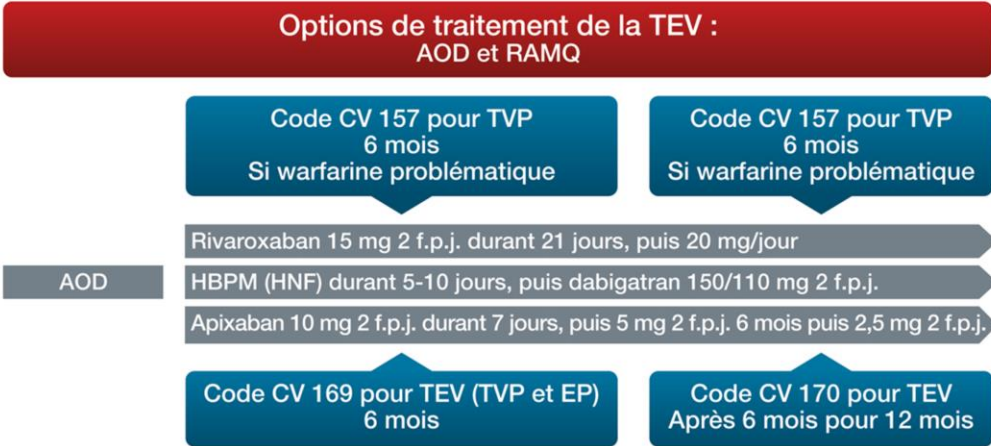
Catégories de TEV	Durée du traitement
Provoquée par un facteur de risque transitoire*	3 mois
Première TEV non provoquée†	Au moins 3 mois, puis réévaluer
TEV proximale ou EP, sans facteurs de risque d'hémorragie ou en présence de facteurs de risque mineurs seulement	Traitement d'une durée indéfinie, avec examen annuel
TEV distale isolée	3 mois, selon les préférences du patient
Deuxième TEV non provoquée	Au moins 3 mois, puis réévaluer. Pour les patients sans facteur de risque d'hémorragie ou ne présentant que des facteurs de risque mineurs : traitement indéfini avec examen annuel‡
TEV associée à un cancer	Au moins 3 mois, puis réévaluer et poursuivre le traitement si le cancer est évolutif (signes manifestes de cancer) ou si le patient reçoit toujours un traitement anticancéreux

* p. ex. chirurgie, hospitalisation ou immobilisation plâtrée, tous au cours des 3 derniers mois; œstrogénothérapie, grossesse, voyage de longue durée.

† Absence de facteur de risque transitoire ou de cancer évolutif. ‡ Un traitement d'une durée indéfinie est suggéré lorsqu'il y a un risque modéré d'hémorragie; un traitement de 3 mois est suggéré si le risque d'hémorragie est élevé.

Thrombose Canada. Clinical Guide on Venous Thromboembolism: Duration of Treatment. Disponible à l'adresse : http://thrombosiscanada.ca/?page_id=18#

Options de traitement de la TEV : AOD et RAMQ



RAMQ = Régie de l'assurance maladie du Québec.

Atténuation du risque d'hémorragie

	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Mode d'action	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur IIa (thrombine)
Clairance rénale	27 % ¹	33 % (médicament actif)	80 %
Demi-vie :			
Fonction rénale normale (ClCr > 80 mL/min)	9 heures	9 heures	11 heures
Légère insuffisance rénale (ClCr de 50 à 80 mL/min)	9 heures	9 heures	14 heures
Insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 49 mL/min)	10 à 14 heures	10 à 15 heures	15 à 17 heures
Délai d'action (après la prise par voie orale)	1 à 3 heures	1 à 3 heures	1 à 3 heures

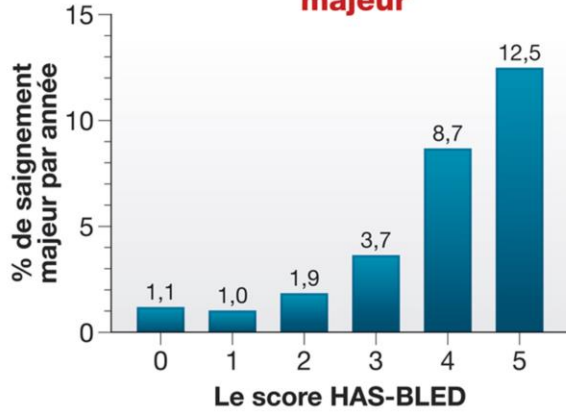
D'après : Thrombose Canada. Clinical Guide on Novel Oral Anticoagulants: New/Novel Oral Anticoagulants (NOACs): Comparison and Frequently-Asked Questions from Patients and Physicians. http://thrombosiscanada.ca/guides/pdfs/NOACs_Comparison_and_FAQs.pdf.
 1. Monographie de produit d'ELIQUIS. Date de préparation : 11 août 2015.

Système de notation HAS-BLED

Calculer le risque de saignement

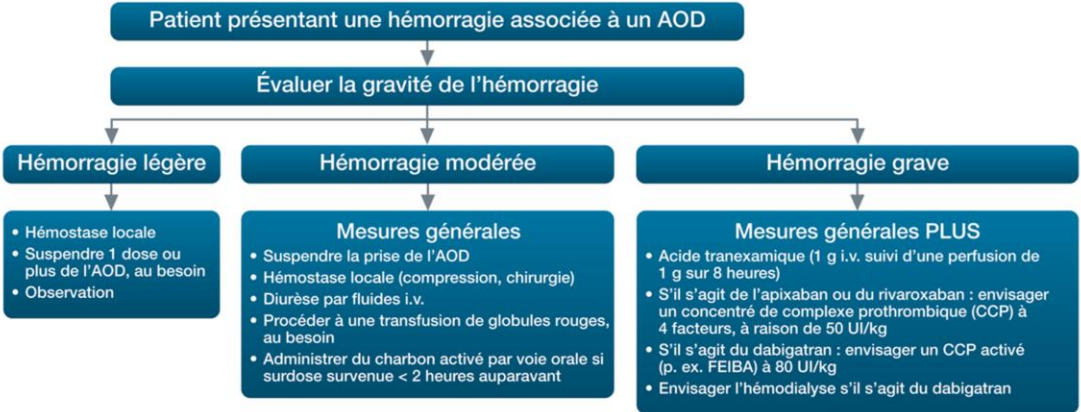
Caractéristiques	Score
Hypertension	1
Fonction rénale ou hépatique	1 ou 2
AVC antérieur	1
Saignement antérieur	1
TIT RIN labile (< 60 %)	1
Personne âgée (> 65 ans)	1
Médicaments ou éthanol	1 ou 2
Score total	9

Taux annuel de saignement majeur



D'après : Cairns JA, et al. *Can J Cardiol* 2011; 27:74–90.

Stratégies pour la prise en charge des hémorragies mineures, modérées et majeures dues à des AOD



Thrombose Canada. Clinical Guide on Novel Oral Anticoagulants: New/Novel Oral Anticoagulants (NOACs): Management of Bleeding. <http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2015/01/NOACs-Management-Bleeding-2015Jan22-FINAL.pdf>. D'après : Segal DM, et al. *Blood* 2014; 123(8):1152-1158.

Guide suggéré pour la prise en charge préopératoire des patients recevant un AOD par Thrombose Canada

Médicament (schéma posologique)	Fonction rénale	Interventions associées à un risque hémorragique faible* Effet anticoagulant résiduel de 12-25 % lors de la chirurgie acceptable	Interventions associées à un risque hémorragique élevé ou très élevé* Effet anticoagulant résiduel < 10 % lors de la chirurgie acceptable
Apixaban (2 fois/jour)	Fonction rénale normale, atteinte légère ou modérée (ClCr > 30 mL/min)	Administrar la dernière dose 2 jours avant la chirurgie/l'intervention* (c.-à-d. sauter 2 doses)	Administrar la dernière dose 3 jours avant la chirurgie/l'intervention* (c.-à-d. sauter 4 doses)
Dabigatran (2 fois/jour)	Fonction rénale normale ou légère atteinte rénale (ClCr > 50 mL/min) Atteinte rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min)	Administrar la dernière dose 2 jours avant la chirurgie/l'intervention* (c.-à-d. sauter 2 doses) Administrar la dernière dose 3 jours avant la chirurgie/l'intervention* (c.-à-d. sauter 4 doses)	Administrar la dernière dose 3 à 4 jours avant la chirurgie/l'intervention* (c.-à-d. sauter 4-6 doses) Administrar la dernière dose 5 à 7 jours avant la chirurgie/l'intervention* (c.-à-d. sauter 8-12 doses)
Rivaroxaban (1 fois/jour)	Fonction rénale normale, atteinte légère ou modérée (CrCl > 30 mL/min)	Administrar la dernière dose 2 jours avant la chirurgie/l'intervention* (c.-à-d. sauter 1 dose)	Administrar la dernière dose 3 jours avant la chirurgie/l'intervention* (c.-à-d. sauter 2 doses)

* Aucun anticoagulant ne doit être pris le jour de la chirurgie/l'intervention.

† Les interventions neuraxiales incluent la rachianesthésie, l'insertion d'un cathéter péridural et le retrait d'un cathéter péridural.

NOTE : Les renseignements présentés sur cette diapositive sont basés sur ceux de Thrombose Canada et peuvent ne pas refléter la monographie du produit.

D'après : www.thrombosiscanada.ca

Guide suggéré pour la prise en charge postopératoire des patients recevant un AOD par Thrombose Canada

Médicament	Interventions associées à un risque hémorragique faible	Interventions associées à un risque hémorragique élevé ou très élevé
Apixaban	Réinstaurer le jour après la chirurgie (~ 24 heures après l'intervention)	Réinstaurer 2 jours après la chirurgie (~ 48 heures après l'intervention)
Dabigatran	Réinstaurer le jour après la chirurgie (~ 24 heures après l'intervention)	Réinstaurer 2 jours après la chirurgie (~ 48 heures après l'intervention)
Rivaroxaban	Réinstaurer le jour après la chirurgie (~ 24 heures après l'intervention)	Réinstaurer 2 jours après la chirurgie (~ 48 heures après l'intervention)

NOTE : Les renseignements présentés sur cette diapositive sont basés sur ceux de Thrombose Canada et peuvent ne pas refléter la monographie du produit

D'après : www.thrombosiscanada.ca

Stratification proposée du risque thromboembolique périopératoire

Strate de risque	TEV
Élevée*	<ul style="list-style-type: none">• TEV récente (au cours des 3 derniers mois)• Thrombophilie grave (p. ex. carence en protéine C, en protéine S ou en antithrombine; anticorps antiphospholipides; anomalies multiples)
Modérée	<ul style="list-style-type: none">• TEV au cours des 3 à 12 derniers mois• Thrombophilie non grave (p. ex. mutation du facteur V de Leiden hétérozygote ou mutation du gène de la prothrombine)• Récidives de TEV• Cancer évolutif (traité au cours des 6 derniers mois ou traitement palliatif)
Faible	<ul style="list-style-type: none">• TEV survenue plus de 12 mois auparavant, sans autre facteur de risque

* Les patients à haut risque peuvent inclure également ceux ayant subi un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire plus de 3 mois avant la chirurgie prévue et présentant un score CHADS₂ < 5, ceux ayant subi une thromboembolie durant l'arrêt temporaire d'AVK ou ceux devant subir certains types de chirurgie associés à un risque accru d'accident vasculaire cérébral ou autres thromboembolies (p. ex. remplacement de valvules cardiaques, endartériectomie carotidienne, chirurgie vasculaire lourde).

Douketis JD, et al. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e326S-50S.