



LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

S DESMARAIS, MD, FRCPC
INTERNISTE, CSSS PIERRE-BOUCHER
2016



CONFLITS D'INTÉRÊTS

Bayer Health Care
Bristol-Myers Squibb/Pfizer



OBJECTIFS

- ÉVALUER LA PROBABILITÉ CLINIQUE DE THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE/EMBOLIE PULMONAIRE
- ADAPTER LES ALGORITHMES DIAGNOSTIQUES À SON MILIEU DE PRATIQUE
- PRESCRIRE LES INVESTIGATIONS COMPLÉMENTAIRES PERTINENTES
- IDENTIFIER LE TRAITEMENT LE PLUS APPROPRIÉ SELON LA CONDITION DU PATIENT ET LES RESSOURCES DU MILIEU

EPIDÉMIOLOGIE TVP AU CANADA

- Incidence: 1-2/1000 pers/an
- 2-4 cas confirmés TPP/an par md famille (bureau)
- Taux confirmation du dx \cong 10% , le dx de TPP sera donc suspecté 20-40 fois/an

CONSÉQUENCES DE LA TVP

- 1/3 des patients avec TVP confirmée :
 - Embolie pulmonaire
 - Syndrome post-thrombotique
 - Récidive de thromboembolie veineuse (TEV) dans les 10 ans suivant le diagnostic



*DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT RAPIDES
SONT ESSENTIELS POUR PRÉVENIR CES
COMPLICATIONS*

FACTEURS DE RISQUE DE TEV

Facteurs de risque qui exposent

(affections aiguës ou traumatismes, interventions chirurgicales)

- Intervention chirurgicale
- Traumatisme
- Maladies aiguës
- Insuffisance cardiaque aiguë*
- Insuffisance respiratoire aiguë
- Cathétérisme veineux central

Facteurs de risque qui prédisposent

(caractéristiques du patient)

- Antécédents de TEV
- Insuffisance cardiaque chronique
- Âge avancé
- Varices
- Obésité
- Immobilité ou paralysie
- Troubles myéloprolifératifs
- Grossesse/période du péripartum
- Thrombophilie héréditaire ou acquise
- Hormonothérapies
- Insuffisance rénale

Cancer

**Maladies
inflammatoires**

*Stades III et IV selon la classification de la New York Heart Association

Facteurs de risque d'après Geerts WH *et al.* *Chest* 2004;126:338S–400S.

FACTEURS RISQUE DE TEV

Characteristic	HR	95% CI
Patient age [*]	1.17	1.11-1.24
Body mass index [†]	1.24	1.04-1.47

^{*}per decade increase in age

[†]per 10 kg/m² increase in body mass index

CI = confidence interval; HR = hazard ratio

Heit JA. *Am J Hematol.* 2012;87 (Suppl 1):S63-67

DX TVP QUE FERIEZ-VOUS?

- Dimanche pm, belle maman vous rend visite au retour d' Europe, elle a une douleur MIG et oedème du MIG. Votre examen confirme la douleur sur le trajet des veines ainsi que l'oedème du mollet G
- QUELLE EST VOTRE PROPABILITÉ CLINIQUE DE TPP?

CRITÈRE DE WELLS POUR TVP

Critère de Wells pour TVP	Point
Cancer actif	1
Immobilisation récente de plus de 3 jours ou chirurgie majeure dans les dernières 4 semaines	1
Œdème du mollet plus grand que 3 cm comparé au membre controlatéral	1
Maladie thromboembolique veineuse dans le passé	1
Veines collatérales superficielles (non variqueuses) présentes	1
Jambe entière oedématiée	1
Douleur localisée au trajet du système veineux profond	1
Œdème à godet plus important dans la jambe suspectée	1
Paralysie, parésie ou plâtre (immobilisation) récente du membre affecté	1
Diagnostic alternatif autant ou plus probable que TPP	-2

Score 0: faible risque de TPP

Score ≥ 1 : risque élevé de TPP

BELLE-MAMAN

- Probabilité clinique score de Wells = 2
- Vous allez à l'urgence DIMANCHE SOIR avec belle-maman ?!

OU

- Vous prescrivez 10 mgs d'apixaban ou 15 mgs de rivaroxaban et vous demandez un Doppler le lendemain

(accueil clinique)



COMMENT ORIENTER SON PATIENT AVEC SUSPICION TPP

À moins que l'écho vasculaire ne soit disponible rapidement : le patient avec une probabilité clinique modérée ou forte, sans risque élevé de saignement,

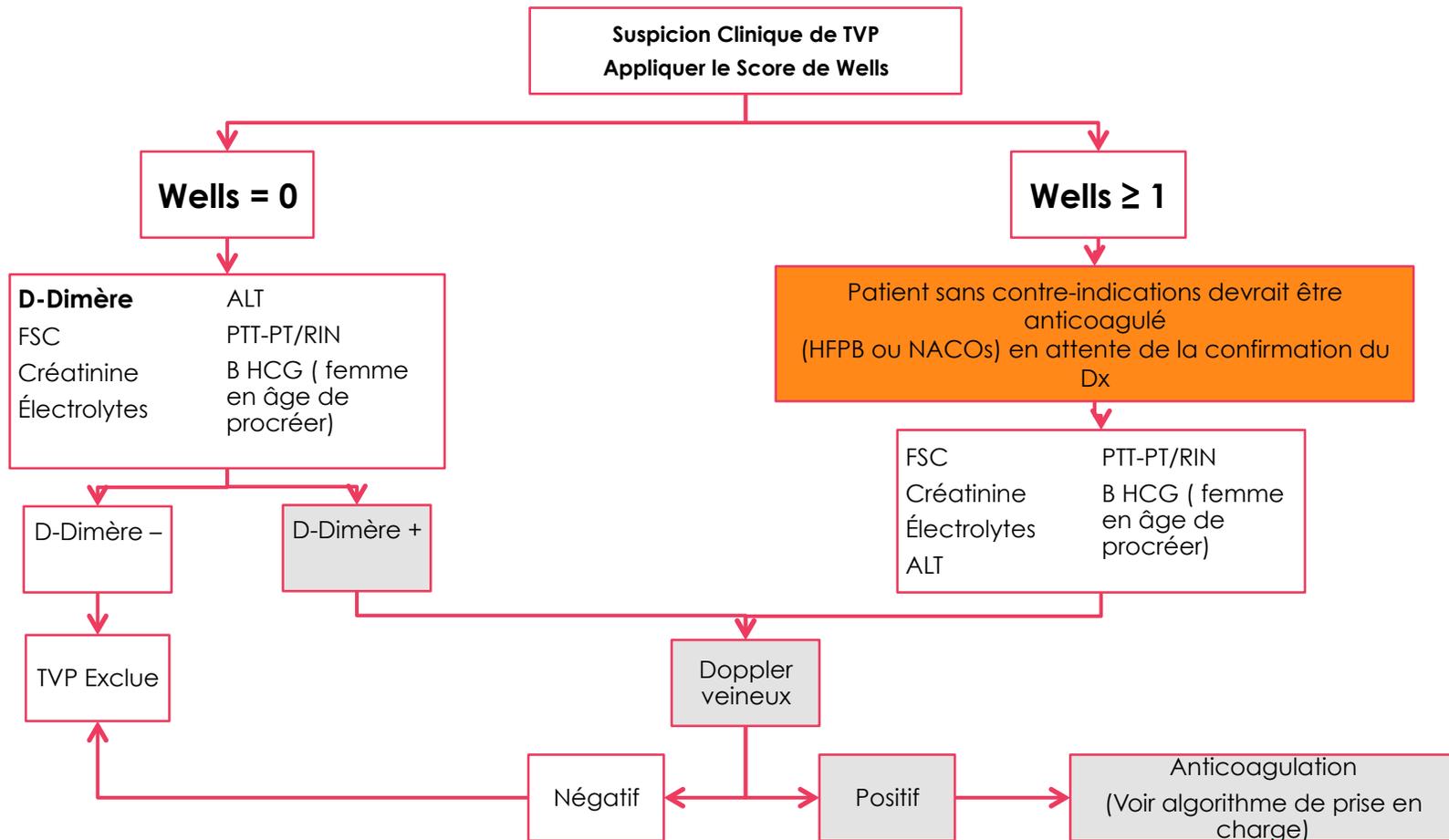
DOIT RECEVOIR UN ANTICOAGULANT À ACTION RAPIDE EN ATTENDANT LES TESTS DIAGNOSTICS

ACCUEIL CLINIQUE

- Eviter les visites à urgence
- Accès rapide et sécuritaire au plateau technique
- Pour la TPP : *les Anticoagulants Oraux Directs (AODs) simplifient grandement la prise en charge des patients avec suspicion de TPP sans avoir à les diriger à l'urgence*
- Rares contrindications à respecter :
 - Grossesse suspectée ou confirmée (pour AODs)
 - Instabilité hémodynamique, désaturation, douleur thoracique
 - Membre inférieur pâle, froid
 - CI à recevoir un anticoagulant

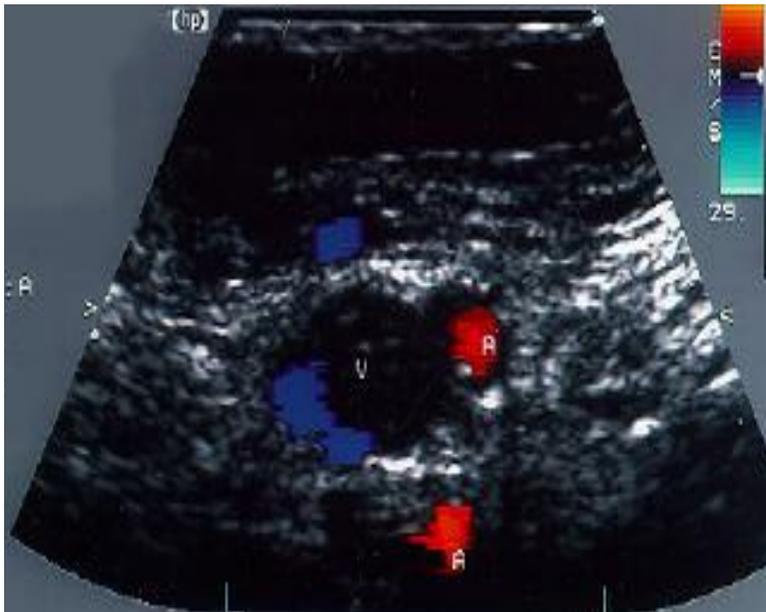
DIAGNOSTIC DE LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE SUSPECTÉE

13

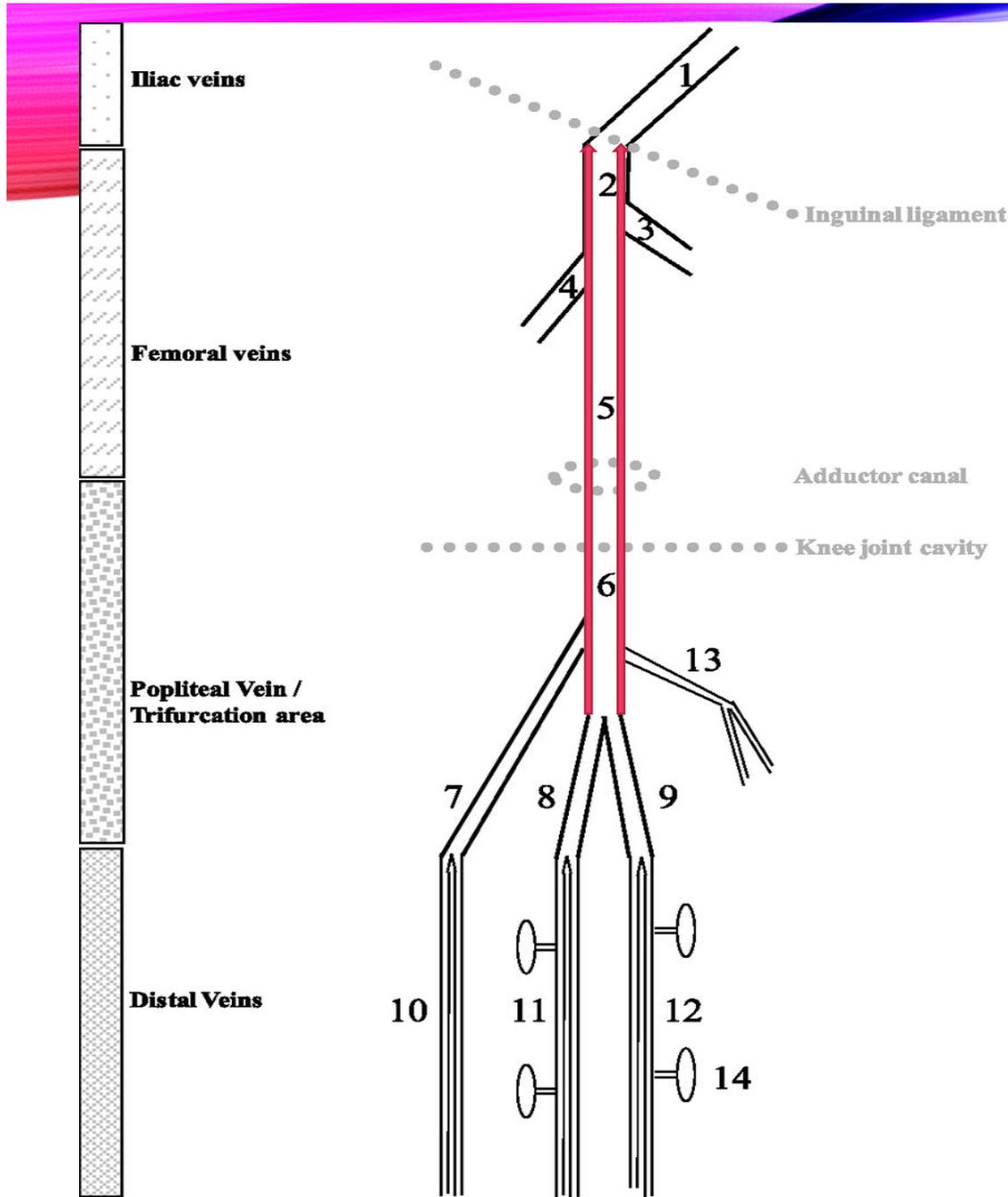


Adapté ssvq.org

ECHO-DOPPLER DES MEMBRES INFÉRIEURS



- Belle-maman a une TVP poplitée et fémorale superficielle. Donc une TVP proximale



- 1- V iliaque externe
- 2- V fémorale commune
- 3- V saphène interne
- 4- V fémorale profonde
- 5- V fémorale superficielle
(superficielle mais qui est une veine profonde)

6- V poplité



- 7 & 10 V tibiale antérieure
- 8 & 11 V tibiale postérieure
- 9 & 12 V péronières

- 13 V gastrocnemius (jumelles)
- 14 V soleaires (musculaires)

Gualtiero Palareti Blood 2014;123:1802-1809



DX EP

- Homme 78 ans
 - ATCD EP post-op PTG 2009, scinti V/Q fin de traitement normalisée
 - Consulte pour dyspnée , expecto colorées
 - Pouls 110, temp. 38, sat 94%, 138/88 ausc N
 - Examen Mis normal

Probabilité clinique?

SCORE DE WELLS POUR EP

Score de Wells pour EP	Point
Signes ou symptômes cliniques de TPP	3
Embolie pulmonaire est le diagnostic le plus probable	3
Tachycardie (plus grand que 100 bpm)	1,5
Immobilisation récente de plus de 3 jours ou chirurgie majeure dans les dernières 4 semaines	1,5
Maladie thromboembolique veineuse dans le passé	1,5
Hémoptysie	1
Cancer actif	1

Notre patient score 3

Score 0 à 4: probabilité non élevée d'embolie pulmonaire

Score plus grand que 4: probabilité élevée d'embolie pulmonaire

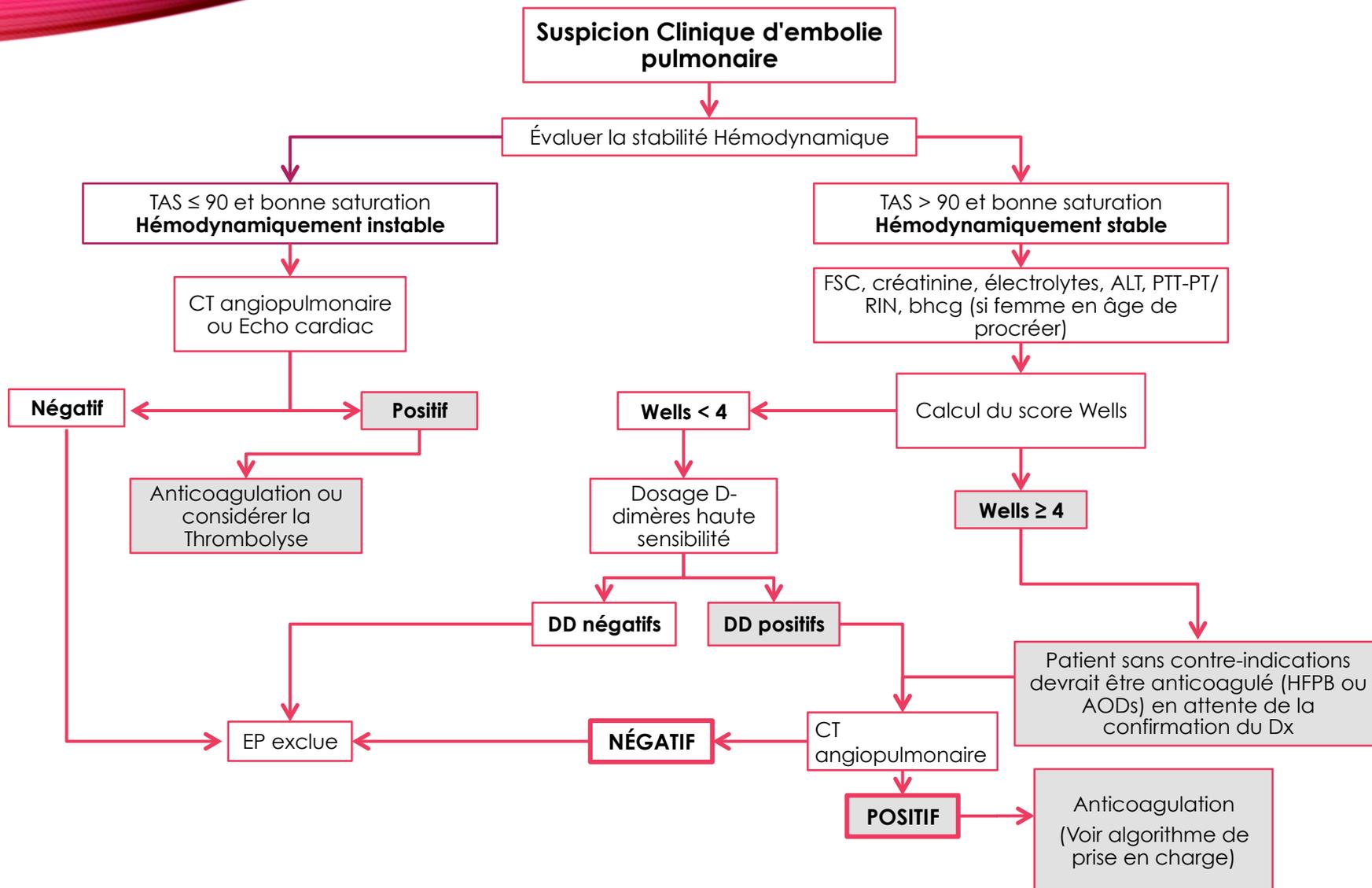
CAS-DIAGNOSTIC

- DD 690 ug/L
- RX pms: placards atelectasie
- CI Creat 70 cc/min

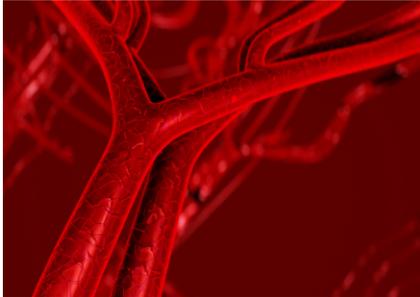
CAS-DIAGNOSTIC

Pour le dx d'embolie pulmonaire ?

- 1- Ct scan thoracique C+
- 2- Scintigraphie ventilation/ perfusion
- 3- Doppler veineux des membres inférieurs
- 4- Rien. EP R/O



D-DIMÈRES «THROMBOSE»



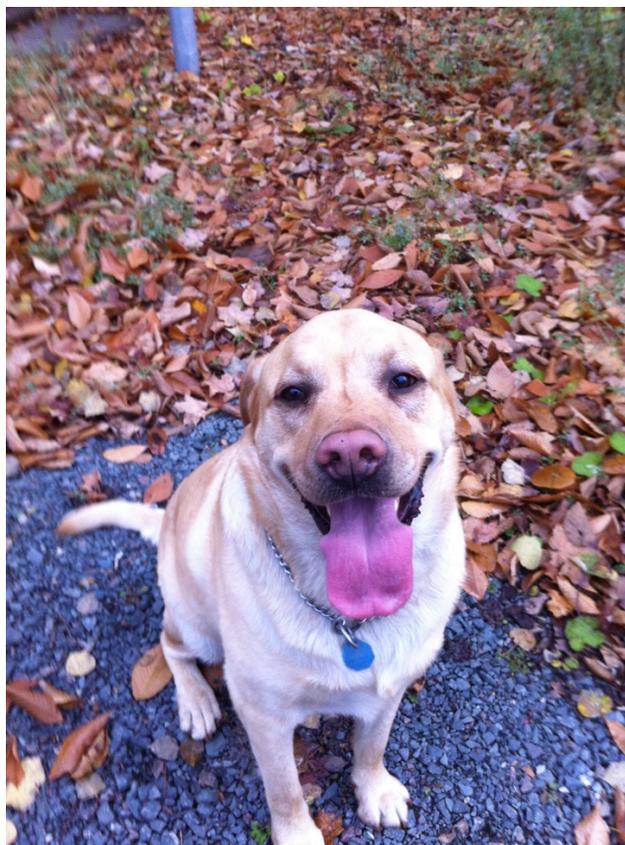
- **EXCLURE** un dx de TEV (tvp MI/EP)
(p clinique est non élevée)
- Sensibilité plus de **97-99%** pour la TEV
- Spécificité faible avec âge (faux+)
 - <40 ans : DD négatifs 60% pts,
NNTest est de 1/3
 - 80 ans: DD moins 500 ug/L : 5% pts
NNTest est de 1/20
- DDimères ajustés pour âge (50 ans et +):
 - Âge X 10 = niveau seuil des Ddimères
ex.: 82 ans = 820 ug/L niveau seuil

CAS-DIAGNOSTIC

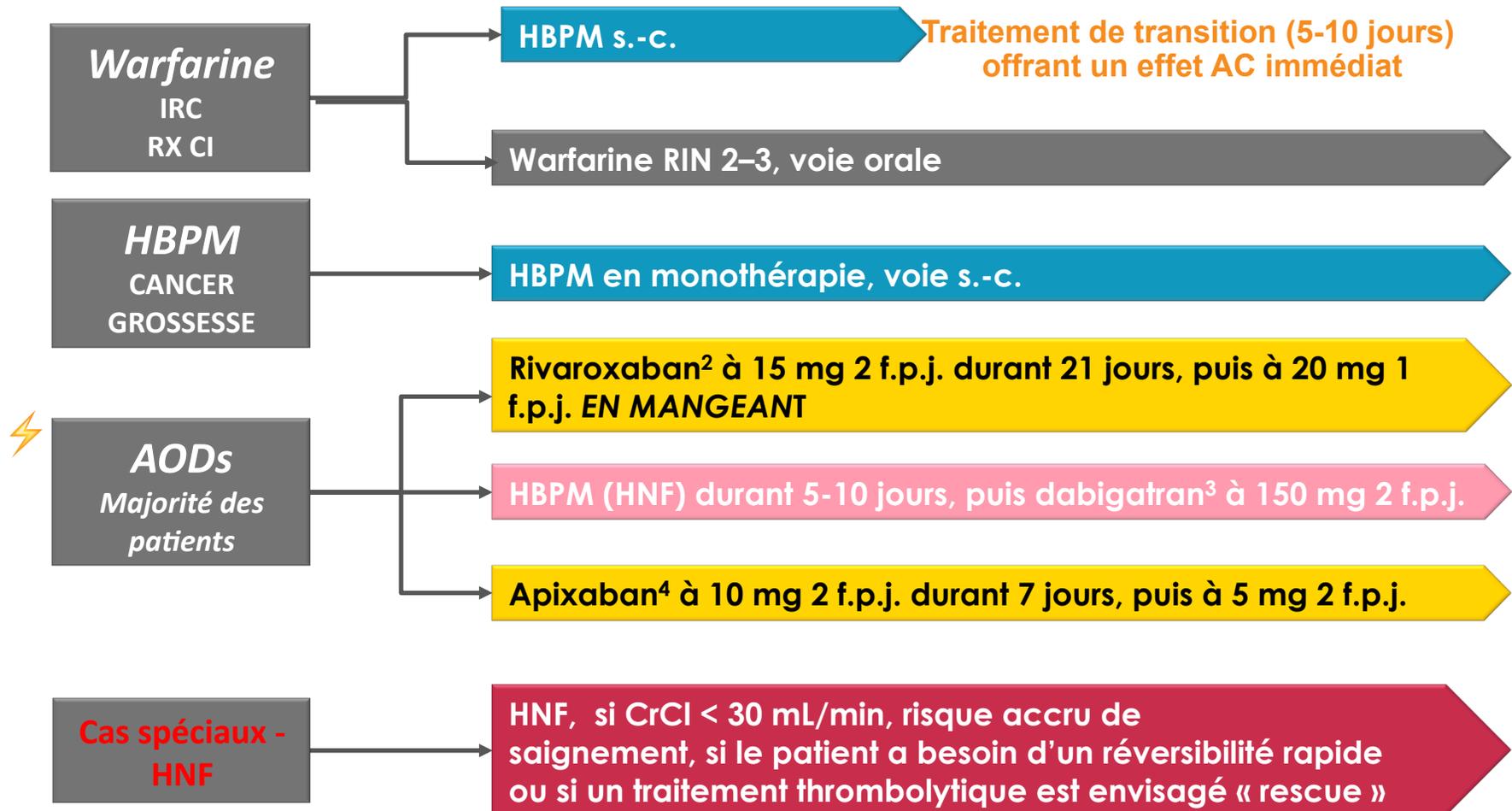
Pour le dx d'embolie pulmonaire ?

- 1- Ct scan thoracique C+
- 2- Scintigraphie ventilation/ perfusion
- 3- Doppler veineux des membres inférieurs
- 4- Rien. EP R/O

TRAITEMENT DE LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE/EMBOLIE PULMONAIRE



OPTIONS DE TRAITEMENT DE LA TEV¹



⚡ ACCP guidelines 2016 (2B)

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AODS)

- DOSE FIXE
- PRISE ORALE SIMPLE
- ACTION RAPIDE
- SANS «MONITORING»
- PEU INTERACTIONS
- EFFICACITÉ CLINIQUE
- COUT-EFFICACITÉ DÉMONTRÉE
- PLUSIEURS VOIES D'ÉLIMINATION (IR)
- **MOINS DE SAIGNEMENTS**

Bauer, JTH state of the art 2011

**Wells P, J Med Econ avril 2012*

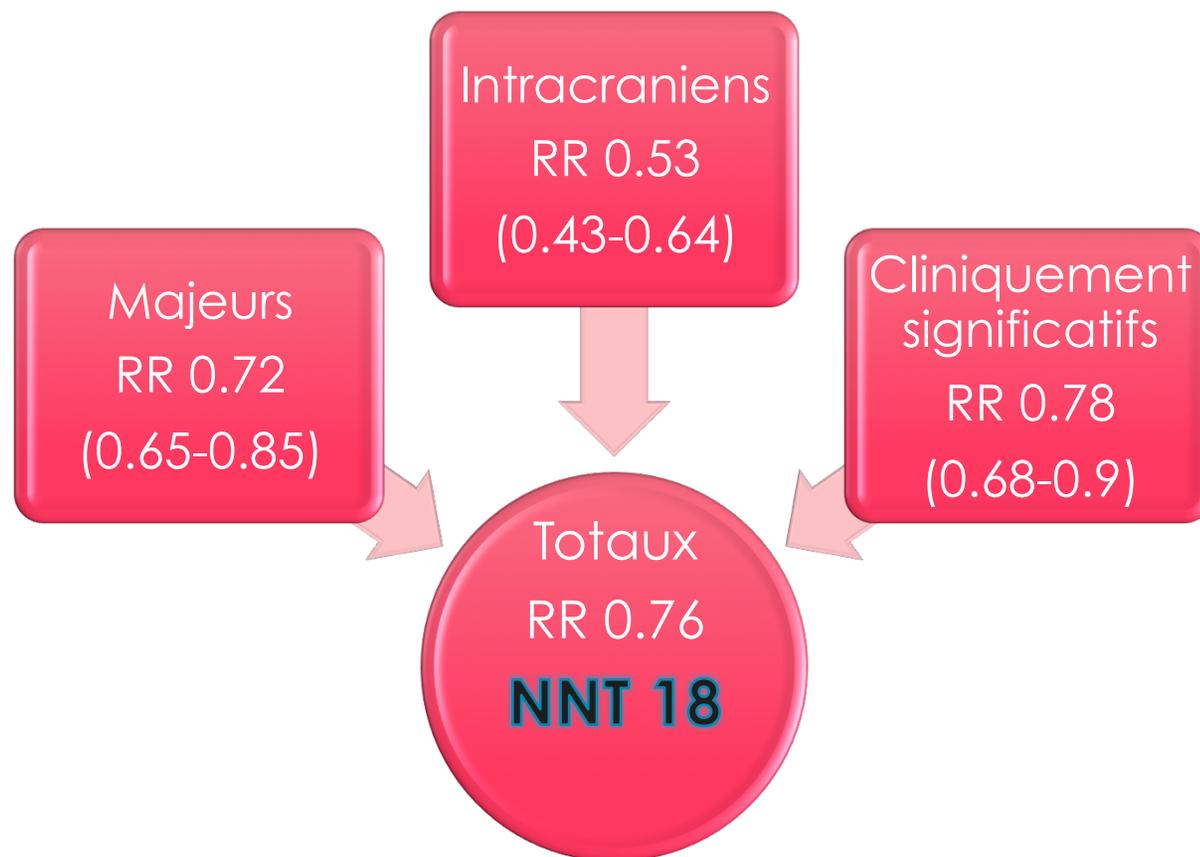
** Sorensen, Thromb & Haem 2011*

AODS & TRAITEMENT TPP/EP PERIODE AIGÜE

	Dabigatran (pradaxa®)	Rivaroxaban (xarelto®)	Apixaban (eliquis®)	Edoxaban (savayasa®)
DOSE Vs HBPM/AVK	HBPM 5-10 jours Et 150 mgs BID	15 mgs BID 3sem, 20 mgs die	10mgs BID 1 sem, 5 BID	HBPM 5-10 jours et 60 mgs die
TPP (récidive)	Non inferieur 2.4% vs 2.2% HR1.1	<i>Non inferieur</i> 2.1% vs 3.0%	<i>Non inferieur</i> 2.3% vs 2.7%	Non inferieur 3.2% vs 3.5%
EP extensive	ND	2.3% VS 2.1	1.4% VS 3.7%	3.4% vs 6.2% HR 0.52

RECOVER NEJM 2009
EINSTEIN-EP / TPP NEJM 2012
AMPLIFY NEJM2013
HOKUSAI NEJM2013

AODs diminuent tous les saignements (vs AVK) Metaanalyse plus de 100 000 pts...



Crowther et al, Blood 2015
Meta-analyse 102 607 pts



L'ABSENCE D'ANTIDOTE EST-ELLE UNE CONTRINDICATION?

NON DANS LA MAJORITÉ DES CAS

1- Pour la majorité des saignements associés au AODs, un antidote serait inutile même si disponible

2- Les patients traités avec les AODs ont moins de saignements sévères et majeurs

3- Les évidences que le renversement rapide du RIN du coumadin change quelque chose sont très faibles

SAIGNEMENTS MORTELS

Table 3. Crude rates of fatal (or life-threatening) bleeding from phase III trials comparing a TSOAC to standard therapy (usually warfarin)

Study (TSOAC)	Fatal bleeding (no. of events)		HR (95% CI)	P-value
	Warfarin/standard therapy	TSOAC		
RE-LY ³⁴ (dabigatran, includes only 150 mg BID)	40	28	0.81 (0.66-0.99)	.04
ROCKET-AF ⁴ (rivaroxaban)	55	27	0.50 (0.31-0.79)	.003
ARISTOTLE ³ (apixaban)	55	34	N/R	N/R
ENGAGE-AF ¹² (edoxaban, includes only high-dose)	59	32	0.55 (0.36-0.84)	.006
RE-COVER I and II ^{7,8} (dabigatran) pooled results of 2 studies	2	1	N/R	N/R
EINSTEIN ^{9,10} (rivaroxaban) pooled results of 2 studies	8	3	N/R	N/R
AMPLIFY ⁵ (apixaban)	2	1	N/R	N/R
HOKUSAI ¹¹ (edoxaban)	10	2	N/R	N/R

HR indicates hazard ratio; CI, confidence interval; and N/R not reported.



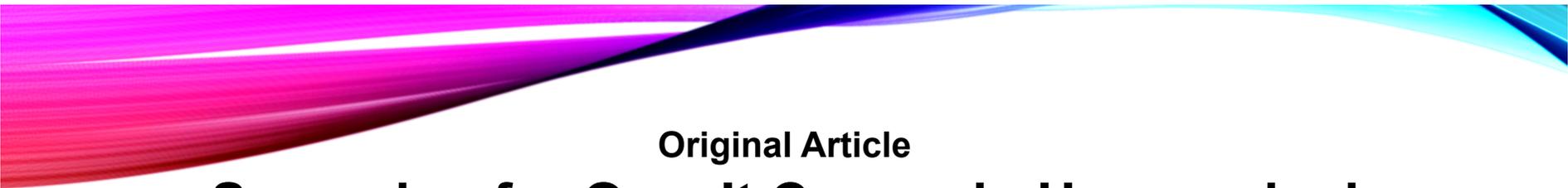
DURÉE DE TRAITEMENT

- Femme 50 ans, IMC 40, poids 115 kgs
- Oedème et douleur MIG depuis 4 jours et légère dyspnée. Signes vitaux N
- **SANS FACTEUR PRECIPITANT.**
- Investigation confirme une TPP proximale et embolie pulmonaire

- Points à discuter:
 - **Traitement ambulatoire?**
 - **Bilan de cancer?**
 - **Obèse? AODs? Ou Coumadin?**
 - **Durée du traitement?**

- La plupart des patients atteints de TEV aiguë **n'ont pas besoin** d'être hospitalisés.
- Toutefois, une élévation des biomarqueurs (BNP/TT) et/ou une dysfonction du VD chez un patient avec EP : EP à risque intermédiaire. Hospitalisation suggérée
- Voici certains critères à prendre en considération pour décider si un patient doit être admis à hôpital

EP	TVP
<ul style="list-style-type: none">• État hémodynamique instable• Besoin d'un supplément d'O₂ ou d'analgésiques par administration parentérale• Risque d'hémorragie très élevé• Dysfonction rénale grave	<ul style="list-style-type: none">• Risque d'hémorragie très élevé• Dysfonction rénale grave• Thrombolyse par cathéter



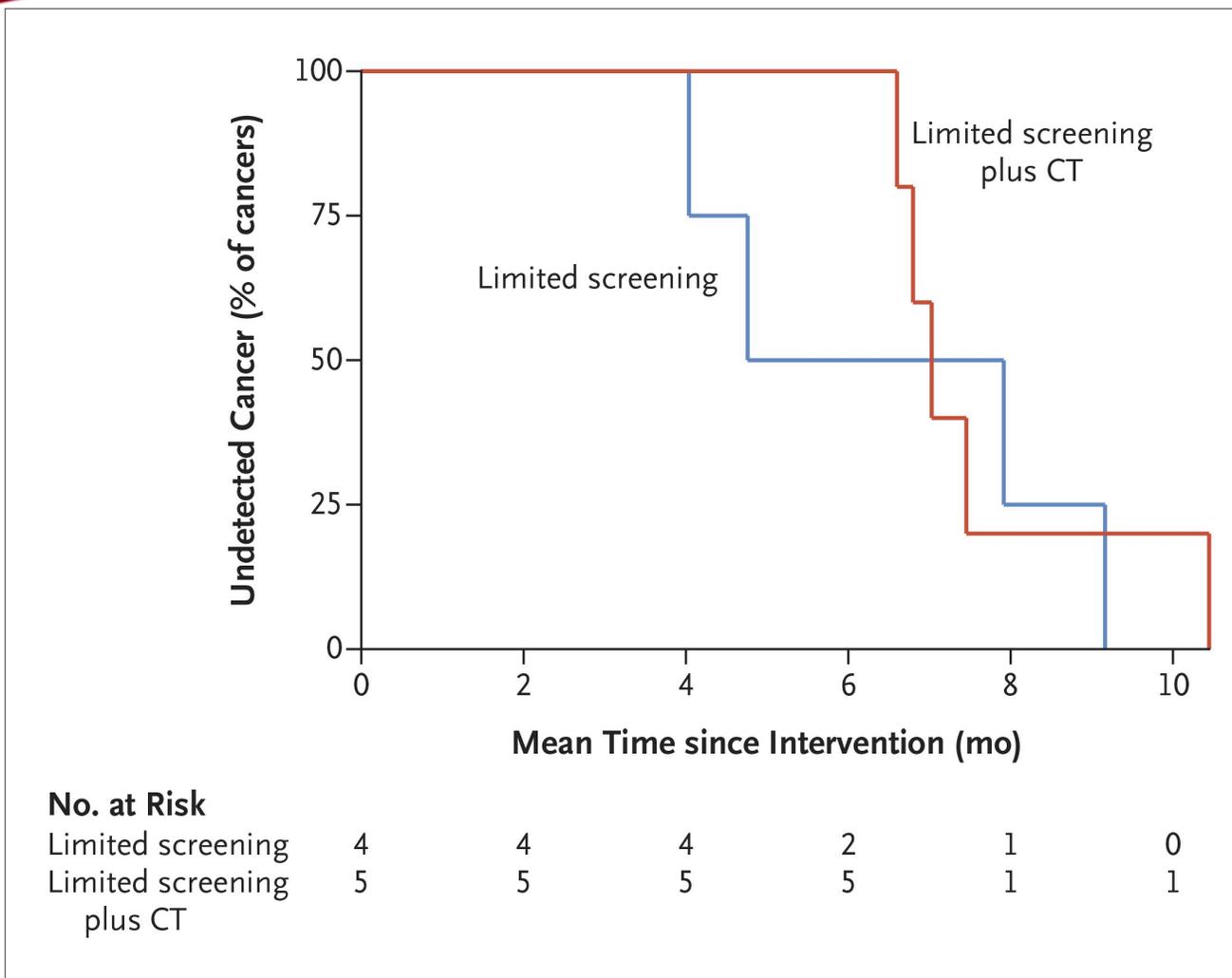
Original Article

Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism

Marc Carrier, M.D., Alejandro Lazo-Langner, M.D., Sudeep Shivakumar, M.D., Vicky Tagalakakis, M.D., Ryan Zarychanski, M.D., Susan Solymoss, M.D., Nathalie Routhier, M.D., James Douketis, M.D., Kim Danovitch, C.C.R.P., Agnes Y. Lee, M.D., Gregoire Le Gal, M.D., Philip S. Wells, M.D., Daniel J. Corsi, Ph.D., Timothy Ramsay, Ph.D., Doug Coyle, Ph.D., Isabelle Chagnon, M.D., Zahra Kassam, M.D., Hardy Tao, M.D., Marc A. Rodger, M.D., for the SOME Investigators

- This trial showed that the addition of abdominopelvic CT to routine measures in patients with unprovoked venous thrombosis did not detect additional occult cancers.
- The incidence of cancer in first unprovoked venous thrombosis was 4%, not 10% as had been previously reported.

Kaplan–Meier Curves for Time to Detection of Missed Occult Cancer.



ET LE POIDS?

Récidive TEV	<50 kgs N= 167	50-100 kgs N=6711	100kgs N= 1393
Coumadin N=4129	2.2%	2.4%	2.0%
Rivaroxaban N=4142	6.7% non ss	1.9%	2.3%

Saignements majeurs	<50 kgs N= 167	50-100 kgs N=6711	100kgs N= 1393
Coumadin N=4129	4.4% (SS)	1.8%	1.2%
Rivaroxaban N=4142	1.3%	1.0%	0.9%



DURÉE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

- ❖ TVP proximale ou EP avec facteur précipitant : 3 mois. Pas de place pour 6-12-24 mois (1B)
- ❖ TVP infra poplitée (distale) sans facteur précipitant: 3 mois (Si traitement!!!)
- ❖ TVP proximale ou EP sans facteur précipitant : minimum 3 mois, considérer long terme selon risque de saignement
- ❖ TVP-EP récidivante idiopathique : long terme

Ces indications de traitement doivent être réévaluées sur une base régulière selon le ratio risques-bénéfices

RISQUE DE RÉCIDIVE TEV

FACTEUR PRÉCIPITANT	RÉCIDIVE 1 AN	RÉCIDIVE 5 ANS
CHIRURGIE	1%	3%
NON-CHIRURGICAL*	5%	15%
IDIOPATHIQUE	10%	30%
IDIOPATHIQUE 2ième épisode	15%	45%

* FACTEURS PRÉCIPITANTS NON-CHIRURGICAUX:

OESTROGÈNES
GROSSESSE
TRAUMA MI
VOL PLUS DE 8 HEURES

RISQUE 50% MOINS SI TVP DISTALE

*Adapté ACCP Recommendations,
CHEST 02-2012 et 2016*



ÉTUDE REVERSE

- « MEN continue and HERDOO2 » score
 - Femme avec 2 des critères:
 - Hyperpigmentation, Edema or Redness (HER)
 - Ddimères vidas > 250
 - Obésité (IMC >30)
 - Âge >65 ans
- Suivi 5 ans
- 663 pts TEV non provoquée (2001-2006), Récidive global 5%/an



ETUDE REVERSE

	RISQUE ANNUEL DE RÉCIDIVE
Homme	7.4% (6.1-9%)
Femme haut risque	5.9% (4,2-8.1%)
Femme bas risque	1.1% (0.6%-2.0%)
Homme avec HER	10.6% (7.9-13.9%)

Rodger M, ISTH 2015

2 ANS PLUS TARD ,
SOUS RIVAROXABAN

ELLE EST EN PÉRIMÉNOPAUSE,

ELLE DEMANDE DES HORMONES
QUE RÉPONDEZ-VOUS?

ET LES HORMONES ?

Peu de données dans la littérature sur le risque de récurrence de TEV sous anticoagulants et hormonothérapie. OMS suggère éviter les oestrogènes.

1888 ptes < 60 ans AVK ou Xarelto®	1413 pas CO/ HTR	306 oestrogenes	217 progestatifs seuls
Récidive TEV	4.7 % / an	3.7%/ an	3.8%/an
# cas	38	4	3

L'utilisation d'hormones chez les patientes anticoagulées n'augmente pas le risque de récurrence de TEV

AODS & TRAITEMENT TPP/EP LONG TERME

	Dabigatran (RESONATE)	Rivaroxaban (EINSTEIN-EXT)	Apixaban (AMPLIFY-EXT)
DOSE Vs Placebo	150 mgs BID	20 mgs die	2.5 mgs BID Ou 5 mgs BID
LONG TERME (12-18 mois)	0,4% vs 5.6%	1.3% VS 7.1%	1.7% VS 8.8% (2 dosages aussi efficaces)
Saign majeurs et cliniquement significatif (LT)	5.3% VS 1.8% NR 2.92 ss	6% vs 1.2% HR 5.19 ss	2.5 mgs BID: 3.2% vs 2,7% HR 1,2 nss 5 mgs BID: 4.3% vs 2.7% NR 1.62 nss
Infx	0.9% vs 0.2% (p=0.02)	ns	ns

Attention : Populations différentes, nombre limité de patients, groupes hétérogènes, pas toujours des TEV non provoquées.

LES EXPERTS DE ACCP NE PRIVILÉGIENT AUCUN DES AODs (2016)

« NOUVEAUTÉS 2016 »

- Si anticoagulothérapie à long terme, pas indication de changer le type d'anticoagulant choisi initialement (*sauf si apixaban, diminuer le dosage après 6 mois*) (2C)
- EP sous-segmentaire, SANS TPP, à faible risque de récurrence :
Ne pas traiter, suivi serré
- Pour la thrombose veineuse distale à faible risque d'extension un suivi échographique est suggéré
- Aspirine à considérer en prévention des récurrences de TEV **SI** :
 - 1) TPP proximale ou EP **non** provoquée et
 - 2) Arrêt des anticoagulants (les anticoagulants ont une efficacité nettement supérieure à l'aspirine pour diminuer les récurrences TEV) et
 - 3) Sans risque de saignement élevé sous ASA

AODS & TRAITEMENT TPP/EP

RAPPEL DES DOSES

	Dabigatran <i>PRADAXA®</i>	Rivaroxaban <i>XARELTO®</i>	Apixaban <i>ELIQUIS®</i>
DOSE AIGÛE (3-6 MOIS)	HBPM 5-10 JOURS 150 mgs BID	15 mgs BID 3 sem, 20 mgs die (EN MANGEANT!!) <i>TPP: CV 157</i> <i>EP: CV 165</i>	10mgs BID 1 sem, 5 BID <i>CV 169</i>
LONG TERME (>6 mois)	150 mgs BID	20 mgs die <i>TPP: formulaire RAMQ</i> <i>EP : CV 165</i>	2.5 mgs BID <i>CV 170</i>

CONCLUSION

- L'accueil clinique permet d'éviter de diriger les patients avec suspicions de TPP à urgence
- Les DD ajusté pour l'âge devraient être intégrés dans les algorithmes dx de la TVP et de l'EP
- Les AODs sont le traitement de choix de la maladie thromboembolique veineuse (TVP MI et EP)
- En oncologie et chez la femme enceinte les HBPM sont le traitement de choix pour les thrombus veineux

QUESTIONS?

MERCI