



Maladie veineuse thrombo-emboliques

Basile HENRIOT
DES médecine interne

4 mars 2022

Thromboprophylaxie

Ann Intern Med. 2007 Feb 20;146(4):278-88.

Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients.

Dentali F¹, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA.

9 études dont 7 en double aveugles → 19958 patients

Réduction :

- embolie pulmonaire (RR à 0,43), NST 345, réduction absolue de 0,23%
- embolie pulmonaire fatale (RR à 0,38), NST 400, réduction absolue de 0,25%

Réduction non significative :

- taux de phlébite symptomatique : RR à 0,47 (0,22 à 1)
- mortalité globale : RR à 0,97 (0,79 à 1,19)

Augmentation non significative :

- taux de saignement : RR à 1,32 (0,73 à 2,37)

Thromboprophylaxie

J Hosp Med. 2012 Mar;7(3):231-8. doi: 10.1002/jhm.1002. Epub 2011 Dec 21.

Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients.

Amin AN¹, Varker H, Prinic N, Lin J, Thompson S, Johnston S.

11 139 patients (cancer, insuffisance cardiaque, insuffirance respiratoire, maladie infectieuse).

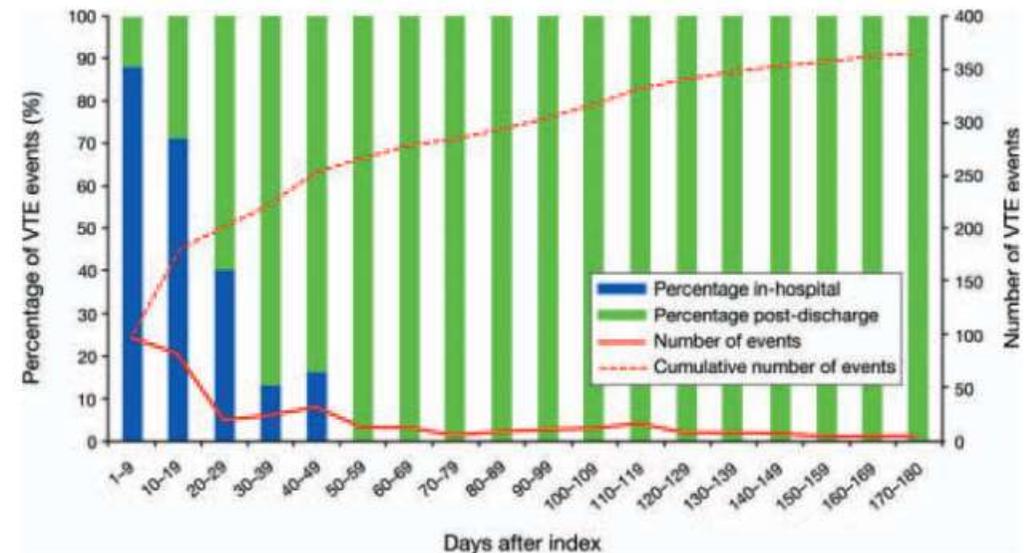
Age moyen 67 ans

→ 46% thromboprophylaxie durant le séjour*

→ 8% thromboprophylaxie au décours

366 (3,3%) ont présenté une TVP symptomatique, dont 179 dans les 3 premières semaines (pic à J8)

Plus de la moitié (56,6%) ont eu lieu au décours (NB : durée moyenne d'hospitalisation de 5,3 jours)



*Acutely ill Hospitalized Medical patients : finding from the international medical prevention registry on venous thromboembolism. Tapson et al. Chest 2007

Thromboprophylaxie au décours

Ann Intern Med. 2010 Jul 6;153(1):8-18. doi: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004.

Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial.

Hull RD¹, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, Vicaut E, Turpie AG, Yusen RD; EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study.

2978 patients groupe LOVENOX 28 jours après sortie

2988 patient groupe placebo

→ réduction MTEV (2,5% vs 4%)

→ majoration des saignements majeur (0,8% vs 0,3%)

Mais changement des critères d'éligibilité en cours d'inclusion (indidence plus faible qu'attendue → prédominance de patients à risque)

90% des évènements thrombo-emboliques surviennent dans les 3 mois*

*A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score S Barbar, F Noventa, V Rossetto J Thromb Haemost, 2010

Thromboprophylaxie au décours

REVIEW OF THERAPEUTICS

Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis in Medically Ill Patients

Brandon Cave,¹ Augustus Hough,² and Paul P. Dobesh^{3*} 

¹Fort Loudoun Medical Center, Lenoir City, Tennessee; ²West Palm Beach Veterans Affairs Medical Center, West Palm Beach, Florida; ³College of Pharmacy, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska

Table 5. Extended Thromboprophylaxis Trials: Efficacy End Points

Trial		Primary efficacy outcome, ^a %	p value	Symptomatic proximal or distal DVT, %	p value	Symptomatic nonfatal PE, %	p value	VTE-related mortality, %	p value
EXCLAIM ²⁹	Enoxaparin (n=2485)	2.5	< 0.003	0.2	< 0.042	0.0	NS	0.0	NS
	Placebo (n=2510)	4.0		0.8		0.2			
ADOPT ³⁰	Apixaban (n=2211)	2.7	0.44	0.2	NR	0.3	NR	0.1	NR
	Enoxaparin + placebo (n=2284)	3.1		0.7		0.4			
MAGELLAN ³¹	Rivaroxaban (n=2967)	4.4	0.02	0.4	NR	0.3	NR	0.6	NR
	Enoxaparin + placebo (n=3057)	5.7		0.5		0.5			
MAGELLAN D-dimer (+) Subgroup ³³	Rivaroxaban (n=1285)	6.5	< 0.001	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Enoxaparin + placebo (n=1348)	9.3		NR		NR			
APEX ³²	Cohort 1	Betrixaban (n=1914)	0.054	0.7	NR	0.3	NR	0.6	NR
		Enoxaparin + placebo (n=1956)		8.5		1.0		0.9	
	Cohort 2	Betrixaban (n=2842)	0.03	0.5	NR	0.3	NR	0.5	NR
		Enoxaparin + placebo (n=2893)		7.1		0.7		0.6	
	Cohort 3	Betrixaban (n=3112)	0.006	0.4	NR	0.3	NR	0.4	NR
		Enoxaparin + Placebo (n=3174)		7.0		0.7		0.6	

DVT = deep vein thrombosis; NR = not reported; NS = not significant; VTE = venous thromboembolism.

^aThe primary efficacy outcome in the ADOPT, MAGELLAN, and APEX trials included symptomatic DVT, asymptomatic proximal DVT, symptomatic PE, and fatal PE/VTE-related death. The EXCLAIM trial did not include symptomatic distal VTE.

Pour tous les patients ?

JAMA Intern Med. 2014 Oct;174(10):1577-84. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.3384.

Hospital performance for pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis and rate of venous thromboembolism : a cohort study.

Flanders SA¹, Greene MT¹, Grant P¹, Kaatz S², Paje D³, Lee B⁴, Barron J⁵, Chopra V⁶, Share D⁷, Bernstein SJ⁶.

Population médicale tout venant, étude de 20 794 patients
70% ont bénéficié d'une thromboprophylaxie médicamenteuse

Incidence de 226 patients (pour 1 765 449 patients-jours)
Peu de différence entre le fait de recevoir une prophylaxie ou non

Pour tous les patients ?

J Thromb Haemost. 2010 Nov;8(11):2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.

A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score.

Barbar S¹, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, De Bon E, Tormene D, Pagnan A, Prandoni P.

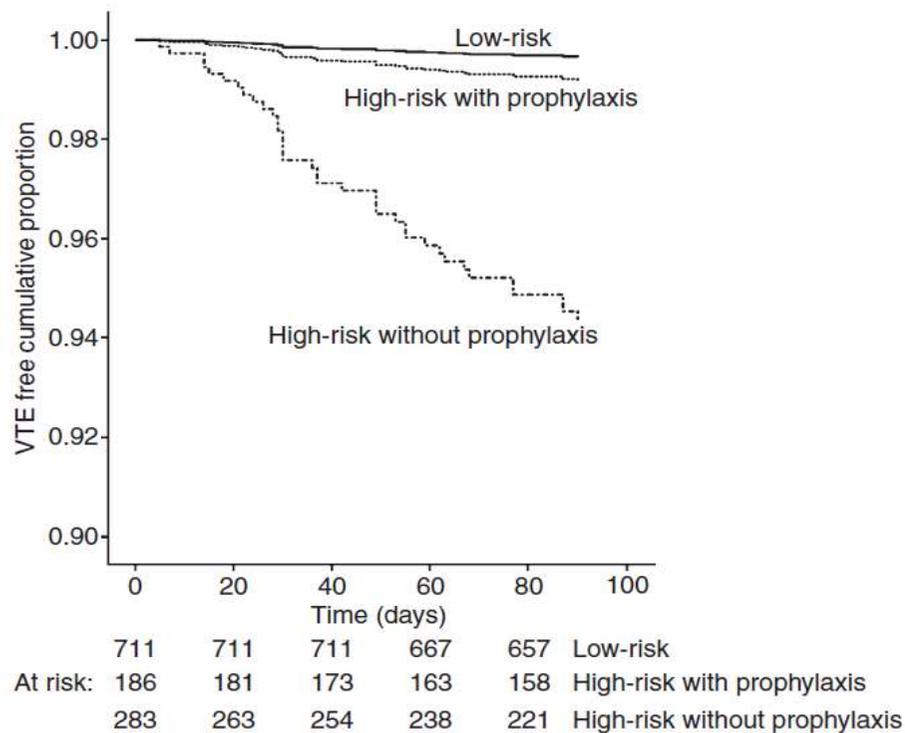


Fig. 2. Kaplan-Meier event-free probability in the three patient groups.

Table 1. RAMs used in medical inpatients

RAM	Points
Padua VTE RAM: score ≥ 4 indicates high VTE risk*	
Reduced mobility	3
Active cancer	3
Previous VTE (excluding superficial thrombophlebitis)	3
Known thrombophilic condition	3
Recent trauma and/or surgery (<1 mo)	2
Elderly age (ie, >70 y)	1
Heart and/or respiratory failure	1
Acute myocardial infarction or ischemic stroke	1
Ongoing hormonal treatment	1
Obesity (body mass index >30)	1
Acute infection and/or rheumatologic disorder	1

CI, confidence interval; CCU, Coronary Care Unit; GFR, glomerular filtration rate; ICU, Intensive Care Unit; INR, international normalized ratio.

*A total of 60.3% of patients in this study were low risk (Padua score 0-3). VTE prophylaxis was administered by provider choice from among several medications and with or without concomitant compression stockings.³⁶

VTE incidence without VTE prophylaxis:

Padua score 0 to 3: 0.3%

Padua score ≥ 4 : 11%

Among at-risk patients (Padua score ≥ 4)

Overall VTE hazard ratio (HR), 32 (95% CI, 4.1-251)

Incidence of VTE

No prophylaxis: 11%

With prophylaxis: 2.2%

VTE HR with prophylaxis, 0.13 (95% CI, 0.04-0.4)

Incidence of major or clinically relevant nonmajor bleeding with prophylaxis = 1.6% (95% CI, 0.5-4.6)

Interpretation: among at-risk patients (Padua score ≥ 4), the reduction in VTE appears to outweigh the increased risk of bleeding with pharmacologic prophylaxis.

Pour tous les patients ?

Chest. 2011 Sep;140(3):706-714. doi: 10.1378/chest.10-1944. Epub 2011 Mar 24.

Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE.

Spyropoulos AC¹, Anderson FA Jr², FitzGerald G², Decousus H³, Pini M⁴, Chong BH⁵, Zotz RB⁶, Bergmann JF⁷, Tapson V⁸, Froehlich JB⁹, Monreal M¹⁰, Merli GJ¹¹, Pavanello R¹², Turpie AGG¹³, Nakamura M¹⁴, Piovella F¹⁵, Kakkar AK¹⁶, Spencer FA¹⁷; IMPROVE Investigators.

Table 6—Adjusted Cox Associative Model for 3-Month VTE and Points Assigned to Each Patient Characteristic (N = 15,125)

Patient Characteristic	HR (95% CI)	χ^2	P Value	Points
Previous VTE ^a	4.7 (3.0-7.2)	48	< .001	3
Known thrombophilia	3.5 (1.1-11)	5.2	.04	2
Current lower-limb paralysis	3.0 (1.6-5.7)	11	.001	2
Current cancer	2.8 (1.9-4.2)	27	< .001	2
Immobilized ≥ 7 d ^b	1.9 (1.3-2.7)	11	.001	1
ICU/CCU stay	1.8 (1.1-2.9)	6.1	.01	1
Age > 60 y	1.7 (1.1-2.6)	6.3	.01	1

See Table 3 legend for expansion of abbreviations.

^aPrevious VTE and age are both known to have occurred prior to 3-month VTE; the other patient factors are known to have been present at or during hospital admission.

^bDays immobile immediately prior to and during hospital admission.

Table 7—Calibration of Associative Model With Risk Score and Observed VTE Events (N = 15,125)

Score	Patients, % (No.)	3-Mo Expected VTE Risk, % ^a	Observed VTE Rate, % (No. VTE Events) ^b	Observed PE Rate, % (No. of PEs) ^b
0	27 (4,029)	0.4	0.4 (14)	0.3 (11)
1	42 (6,350)	0.6	0.6 (33)	0.3 (19)
2	16 (2,420)	1.0	1.5 (31)	0.6 (13)
3	9 (1,335)	1.7	1.6 (18)	0.8 (9)
4	5 (729)	2.9	4.8 (30)	2.8 (17)
5-10	2 (262)	7.2	8.1 (17)	3.8 (7)

See Table 5 legend for expansion of abbreviation.

^aFrom the Cox regression model relating VTE to VTE risk score; predicted risks are means for patients in a given risk score group. A total of 31 patients with incomplete covariate information were dropped from the final model.

^bKaplan-Meier method.

Thromboprophylaxie au décours

Table 6. Previous Extended Thromboprophylaxis Trials: Major Safety End Points

Trial	Treatment of safety population	Major bleeding, %	p value	Major and CRNM bleeding, %	p value
EXCLAIM ²⁹	Enoxaparin (n=2975)	0.8	< 0.05	NR	NR
	Placebo (n=2988)	0.3		NR	
ADOPT ³⁰	Apixaban (n=3184)	0.5	0.04	2.7	0.12
	Enoxaparin + placebo (n=3217)	0.2		2.1	
MAGELLAN ³¹	Rivaroxaban (n=3997)	1.1	< 0.001	4.1	< 0.001
	Enoxaparin + placebo (n=4001)	0.4		1.7	
MAGELLAN D-dimer (+) subgroup ³³	Rivaroxaban (n=1781)	NR	NR	4.8	< 0.001
	Enoxaparin + placebo (n=1834)	NR		2.2	
APEX ³²	Cohort 1	Betrixaban (n=2311)	0.72	3.1	0.009
		Enoxaparin + placebo (n=2310)		0.7	
	Cohort 2	Betrixaban (n=3402)	0.56	3.2	< 0.001
		Enoxaparin + placebo (n=3387)		0.6	
	Cohort 3	Betrixaban (n=3716)	0.55	3.1	< 0.001
		Enoxaparin + placebo (n=3716)		0.6	

CRNM = clinically relevant nonmajor; NR = not reported.

Thromboprophylaxie - rein

CALCIPARINE : toutes les données d'utilisation reposent sur des données pharmacologiques

PREVENTIF	Dialyse	Clairance < 30mL/min	Clairance < 30mL/min
ENOXAPARINE	0,4mL/j	A éviter (possibilité demi-dose si > 20mL/min)	0,4mL/j
TINZAPARINE	4500UI/j sc	4500UI/j sc	4500UI/j sc

Thromboprophylaxie - rein

TRAITEMENT PREVENTIF

- **Clairance créatinine > 20 ml/mn/1.73m²**
→ Enoxaparine (LOVENOX®) : 4 000 unités par jour
- **Clairance créatinine < 20 ml/mn/1.73m²**
→ Tinzaparine (INNOHEP®) : 4 500 unités par jour



poids < 50 kgs : risque d'accumulation

→ vérifier l'activité anti-Xa quelle que soit l'HBPM utilisée **4 heures après la 3^{ème} injection** , puis 1 fois par semaine.

Si activité anti-Xa > 0.70 U/mL , discuter une modification de la posologie

Thromboprophylaxie - rein

TRAITEMENT CURATIF

1 Cas particuliers

- HNF IVSE
 - pour les embolies pulmonaires graves (*coeur droit*)
 - en soins intensifs et en réanimation
 - bolus puis IVSE (*cf protocole HNF dans le guide de l'antithrombotique : http://intranet:8082/downloadCHUfiles/003_2017_Guide_antithrombotique_regroupe.pdf*)
 - adaptation quotidienne sur activité anti-Xa
 - pour la néphrologie : en post-greffe immédiat si nécessité de reprendre une anticoagulation curative rapidement en cas de **valve cardiaque mécanique ou de maladie thrombo-embolique récidivante**
- Tinzaparine (INNOHEP®) : molécule à privilégier en cas de **néoplasie** (175 U/kg/jour) (*poids mesuré*)

2 Clairance créatinine > 30 ml/mn/1.73m²

- AOD = molécules à privilégier
- Enoxaparine (LOVENOX®) : 100 UI/kg toutes les 12h avec relais AVK
- Si AVK, enoxaparine avec relais AVK (warfarine) dès J1

3 Clairance créatinine < 30 ml/mn/1.73m²

- Tinzaparine (INNOHEP®) : 175 U/kg/jour et relais warfarine (COUMADINE®)



poids < 50 kgs, notamment chez les sujets âgés, et/ou DFG très bas (< 10) : risque d'accumulation
→ vérifier l'activité anti-Xa **4 heures après la 3^{ème} injection** puis ajuster la posologie :

- si l'activité anti Xa est supérieure à **1,5 U/ml**, il faut vérifier le poids exact du patient, le calcul et la dose précise administrée, arrondie au mille inférieur, avant d'envisager une diminution de dose de 20 %. Modification éventuelle 2 jours après le changement si l'activité anti-Xa est toujours trop haute

- si l'activité anti Xa > **2 U/ml ou plus**, sauter une injection et se référer aux recommandations précédentes.

Thromboprophylaxie - Obésité

Published in final edited form as:

Thromb Haemost. 2014 January ; 111(1): 88–93. doi:10.1160/TH13-01-0042.

Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients

Tzu-Fei Wang^{1,2}, Paul E. Milligan³, Catherine A. Wong³, Eli N. Deal⁴, Mark. S. Thoenke², and Brian F. Gage²

¹Division of Hematology, Department of Medicine, The Ohio State University

²Department of Medicine, Washington University School of Medicine, Saint Louis, MO

³Center for Clinical Excellence, BJC HealthCare, Saint Louis, MO

⁴Department of Pharmacy, Barnes-Jewish Hospital, Saint Louis, MO

Etude rétrospective

Analyse de 9241 patients > 100kg avec analyse héparine haute dose (calciparine 3 injections/j ou HBPM double dose) vs prophylaxie standard

Venous thromboembolic (VTE) events in the cohort stratified by BMI and Prophylaxis.

Population	Prophylaxis	VTE	No VTE	VTE (%)	OR	95% CI	p Value
BMI < 40 kg/m ² (N = 5313)	Standard	68	4343	1.54	ref.		
	High-dose	17	885	1.88	1.23	0.72-2.10	0.46
BMI ≥ 40 kg/m ² (N = 3928)	Standard	35	2334	1.48	ref.		
	High-dose	12	1547	0.77	0.52	0.27-1.00	0.05

Prévention : questions non résolues

Efficacité des HBPM non remise en question, mais peu de certitude quand à la compression mécanique

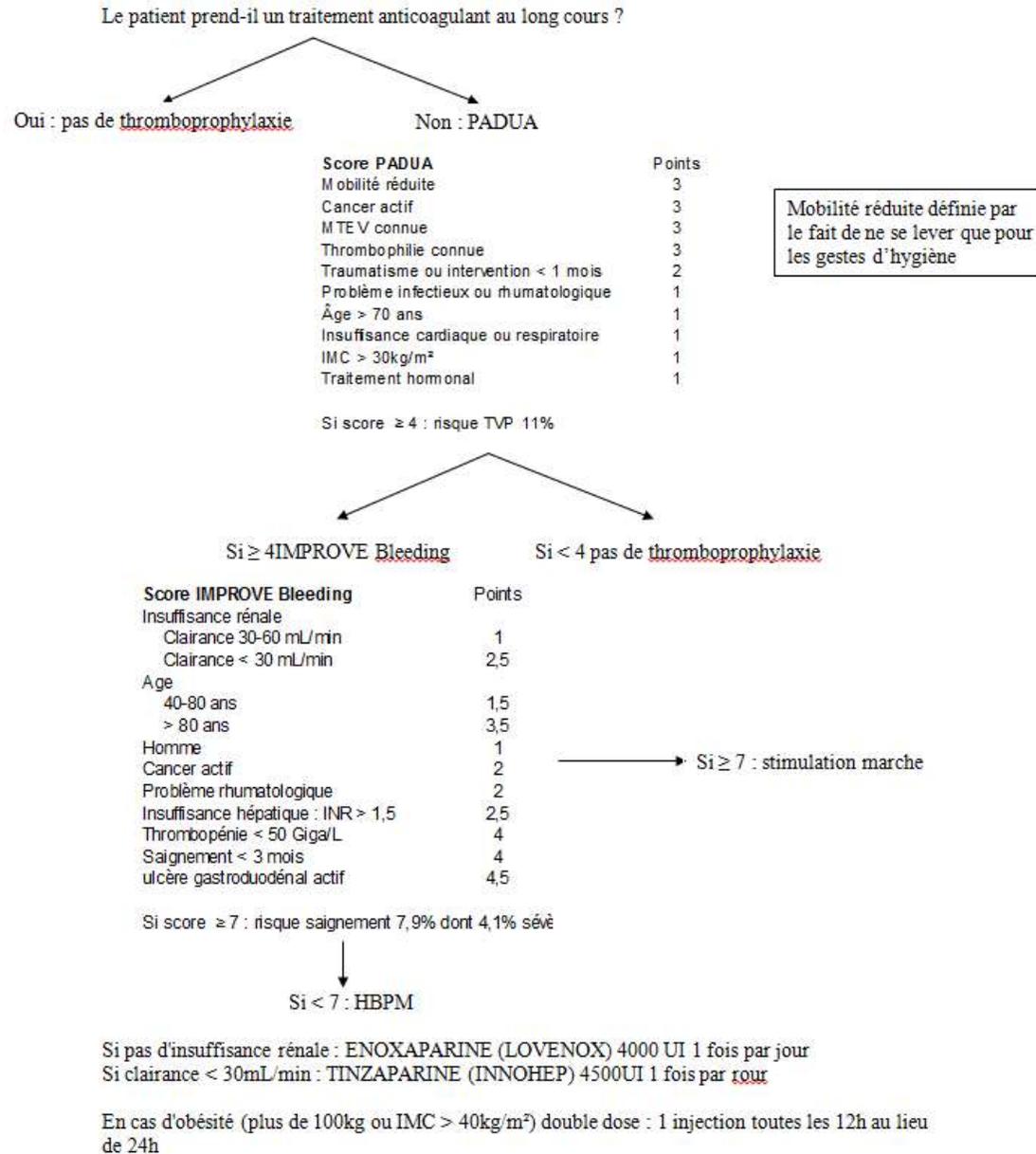
→ étude GAPS en cours

Efficacité des HBPM préventive en médecine sur nos pratiques

→ étude SYMPTOMS (CHU Brest) en cours

Place de AOD et ratio coût-efficacité en prophylaxie

Protocole de prévention



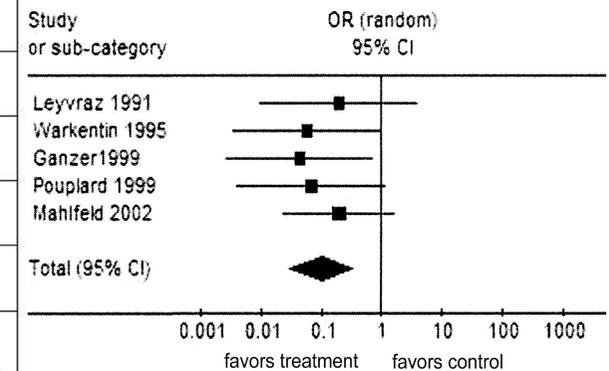
Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis

Clinical Trials & Observations

Nadine Martel, James Lee, Philip S. Wells

Analysis 2: HIT outcome (studies from categories A and B)

Study or subcategory	Treatment-LMWH, n/N	Control-UFH, n/N	Weight, %	OR random (95% CI)
Leyvraz et al, ¹¹ 1991	0/174	2/175	15.64	0.20 (0.01, 4.17)
Warkentin et al, ³ 1995	0/333	8/332	17.76	0.06 (0.00, 1.00)
Ganzer et al, ¹³ 1999	0/325	10/307	17.95	0.04 (0.00, 0.75)
Pouplard et al, ¹⁴ 1999	0/171	6/157	17.41	0.07 (0.00, 1.22)
Mahlfeld et al, ¹² 2002	1/252	5/252	31.23	0.20 (0.02, 1.70)
Total (95% CI)	1255	1223	100.00	0.10 (0.03, 0.33)



Surveillance

Recommandations 2011 de l'Afssaps

Traitement par HBPM	Contexte chirurgical ou traumatique	Contexte non chirurgical / non traumatique (sauf patients à risque)
Surveillance plaquettaire	systématique	non systématique
Dosage plaquettaire	<ul style="list-style-type: none">avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement,puis 2 fois par semaine pendant 1 moispuis 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement, en cas de traitement prolongé	<ul style="list-style-type: none">avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement,en cas de manifestation clinique évocatrice de thrombopénie induite par l'héparine.

Recommendation 1.1.b

For patients receiving heparin in whom the risk of HIT is considered intermediate (0.1% to 1.0%) or high (>1.0%), the ASH guideline panel *suggests* platelet count monitoring to screen for HIT. If the patient has received heparin in the 30 days before the current course of heparin, the ASH guideline panel *suggests* platelet count monitoring beginning on day 0 (the day heparin is initiated). If the patient has not received heparin in the 30 days before the current course of heparin, the ASH guideline panel *suggests* monitoring the platelet count from day 4 until day 14 or until heparin is stopped, whichever occurs first, if practicable. In high-risk patients, the ASH guideline panel *suggests* monitoring the platelet count at least every other day. In intermediate-risk patients, the ASH guideline panel *suggests* monitoring the platelet count every 2 to 3 days (conditional recommendations, very low certainty in the evidence about effects ⊕○○○). **Remarks:** Low-risk patients include medical and obstetric patients receiving LMWH, patients receiving LMWH after minor surgery or minor trauma, and any patients receiving fondaparinux. Intermediate-risk populations include medical and obstetric patients receiving UFH and patients receiving LMWH after major surgery or major trauma. High-risk populations include surgical and trauma patients receiving postoperative UFH. Some patients may receive a combination of UFH and LMWH or UFH and fondaparinux; these patients should be considered to belong to the UFH group.

In patients at intermediate or high risk for HIT who have not received heparin in the 30 days before the current course of heparin, some clinicians may choose to begin monitoring the platelet count before day 4 because platelet count values before day 4 may aid in the interpretation of platelet count values beyond day 4.

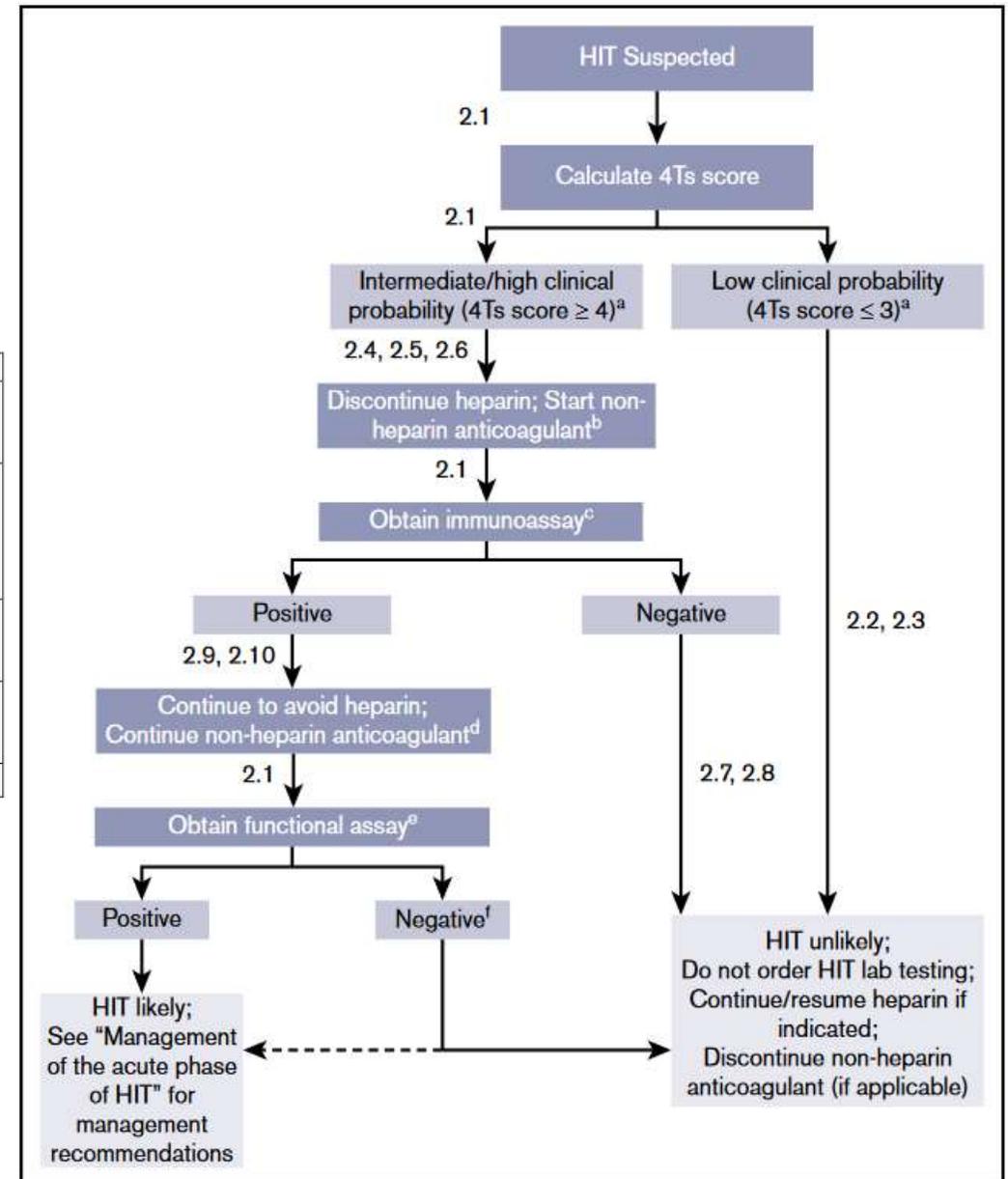
Surveillance

<p><u>Surveillance biologique des traitements anticoagulants parentéraux</u></p>	R12.1 (ou R.159) - Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale à partir d'une estimation de la clairance de la créatinine (Cl Cr), à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault, avant tout traitement anticoagulant parentéral ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement.	1+
	R12.2 (ou R.160) - Il est recommandé de ne pas déterminer l'activité anti-Xa lors d'un traitement par HBPM ou fondaparinux administré par voie sous-cutanée.	1-
	R12.3 (ou R.161) - Il est recommandé de prescrire l'héparine non fractionnée (HNF) selon une posologie adaptée à un test biologique.	1+
	<ul style="list-style-type: none"> Pour le test biologique, il est suggéré de suivre l'effet anticoagulant de HNF, prescrite par voie intraveineuse, par la mesure de l'activité anti-Xa préférentiellement au TCA. L'effet anticoagulant optimal de l'HNF à dose curative correspond à une activité anti-Xa comprise entre 0,3 et 0,7 UI/ml. 	2+
	R12.4 (ou R.162) - Il est recommandé de déterminer l'activité anti-Xa ou à défaut le TCA 6 heures après le début du traitement par HNF par voie intraveineuse continue et 4 à 6 heures après chaque changement posologique.	1+
	<ul style="list-style-type: none"> Dans le cadre d'un traitement par HNF par voie sous-cutanée, il est possible de ne pas faire de surveillance biologique à condition d'utiliser les posologies suivantes (330 UI/kg pour la première injection sous-cutanée et 250 UI/kg toutes les 12 heures pour les suivantes). 	2+
	R12.5 (ou R.163) - Il est recommandé d'obtenir une numération plaquettaire avant tout traitement héparinique/HBPM ou par fondaparinux ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement.	1+
	R12.6 (ou R.164) - Dans le cas d'un traitement par HBPM, dans le contexte de maladie thromboembolique veineuse non chirurgicale, il est suggéré de ne pas faire de surveillance systématique de la numération plaquettaire,	2-
	<ul style="list-style-type: none"> Mais il est recommandé de réaliser une numération plaquettaire en cas de suspicion clinique de TIH. 	1+
	R12.7 (ou R.165) - Dans le cadre d'un traitement par HNF, dans le contexte de maladie thromboembolique veineuse non chirurgicale, il est recommandé de faire une surveillance systématique de la numération plaquettaire.	1+
R12.8 (ou R.166) - Dans le cas d'un traitement dans le contexte de maladie thromboembolique veineuse chirurgicale, il est recommandé de réaliser une surveillance systématique de la numération plaquettaire :	1+	
<ul style="list-style-type: none"> ~ En cas de traitement par HNF sous-cutanée ou intraveineuse / HBPM avec une numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant 1 mois, ~ Devant toute suspicion clinique de TIH, 		

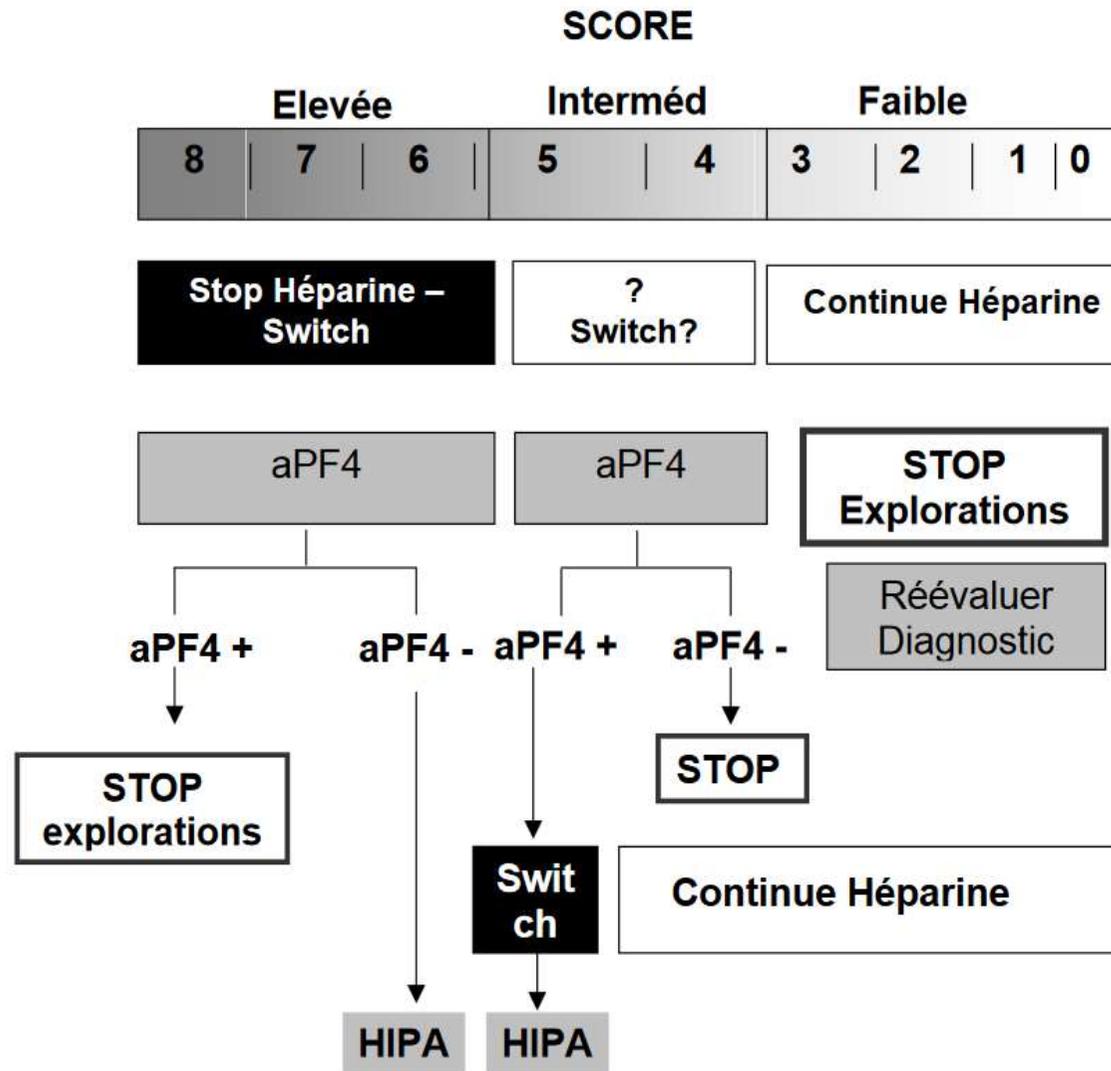
Surveillance

Score de probabilité de TIH

Score 4T	Score	2	1	0
Thrombopénie (taux le plus bas)		20-100G/l ou Chute > 50%	10-19 G/l ou Chute 30-50%	< 10 G/l ou Chute < 30%
« Timing » chute PlaQ		J 5-10 ou ≤ J1 si heparine ≤ 30j précédent	> J10 Ou ≤ J1 si exposition 31 - 100 j ou Indéterminée (pas de NFS)	≤ J4 (sans héparine récente)
Thrombose		Thrombose prouvée, nécrose cutanée	Récidive ou extension de thrombose ; suspicion non documentée	Aucune
Autres causes de thrombopénie		Aucune évidente	possible	définie
SCORE				



Surveillance

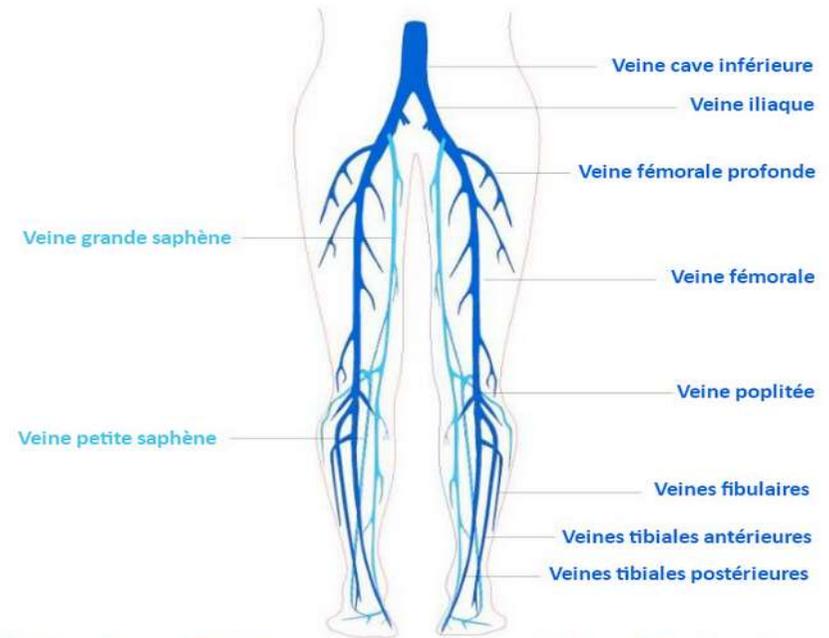
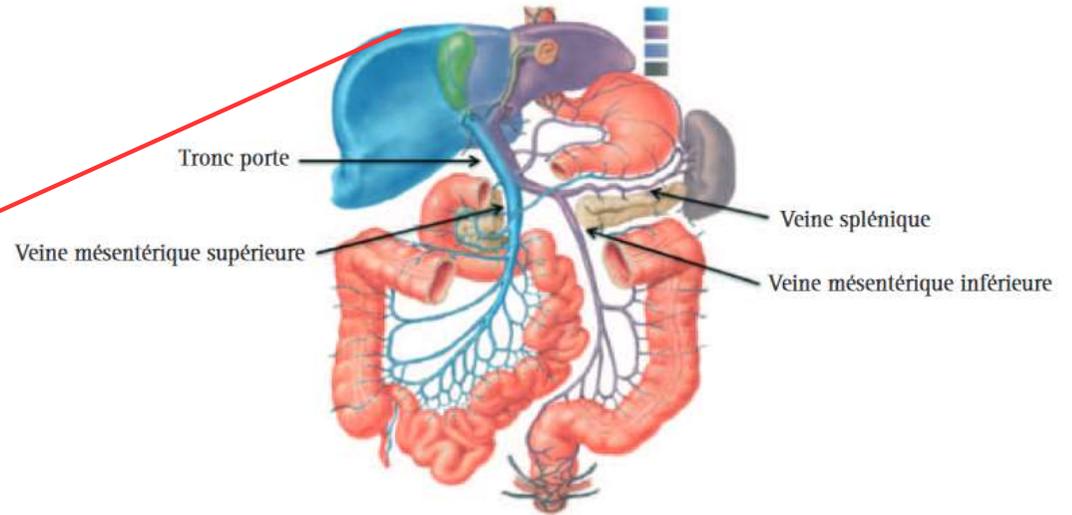
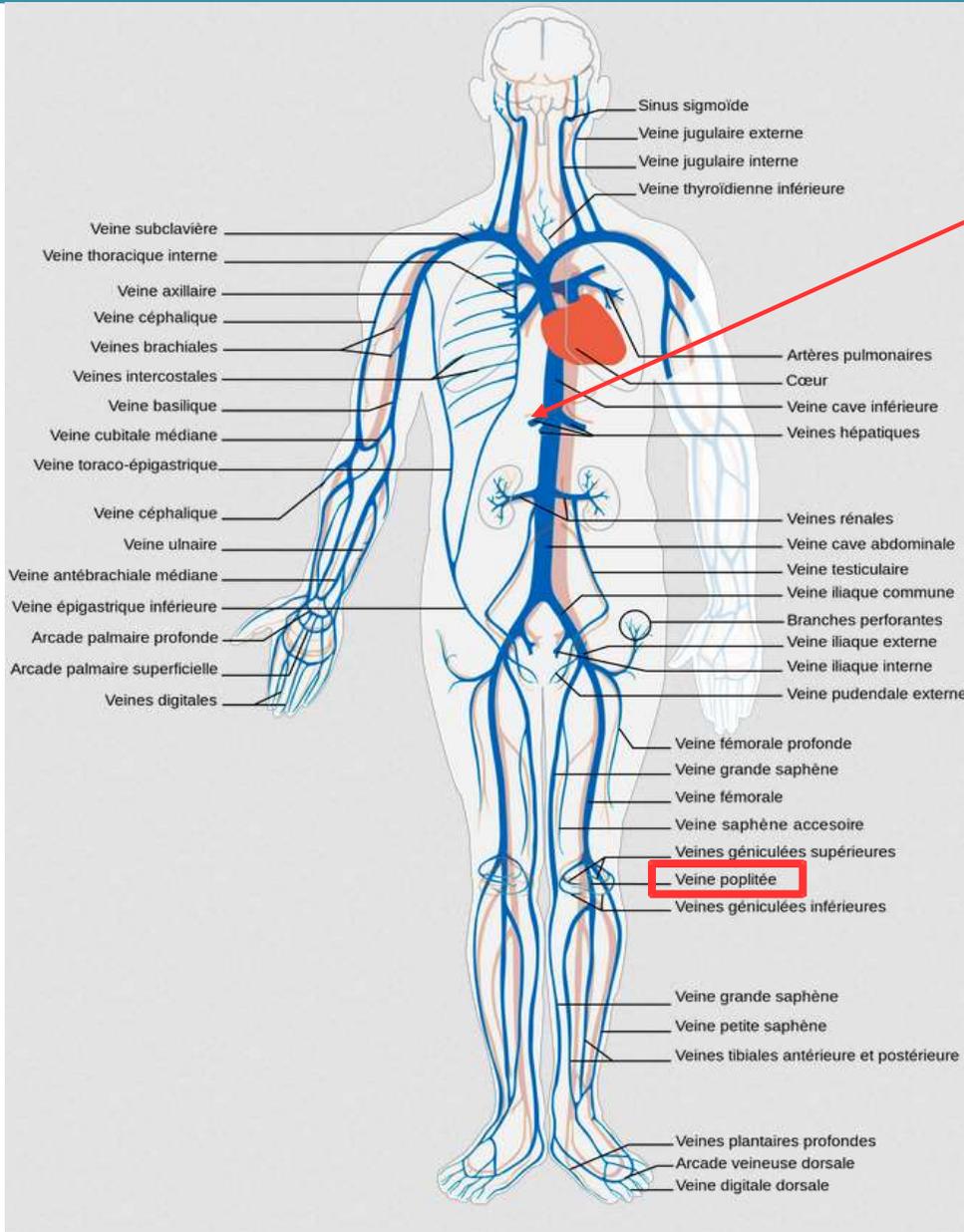


aPF4 : Recherche d'anticorps anti PF4 /

HIPA : test d'agrégation plaquettaire en présence d'héparine (non en urgence, nécessite des témoins)

Warkentin TE et al, Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2003;:497-519 ; Lo GK et al, J Thromb Haemost 2006, 4 : 759-65.

Anatomie veineuse



Veines Superficielles

Veines Profondes

Epidémiologie MTEV

Am J Med. 2014 September ; 127(9): 829–839.e5. doi:10.1016/j.amjmed.2014.03.041.

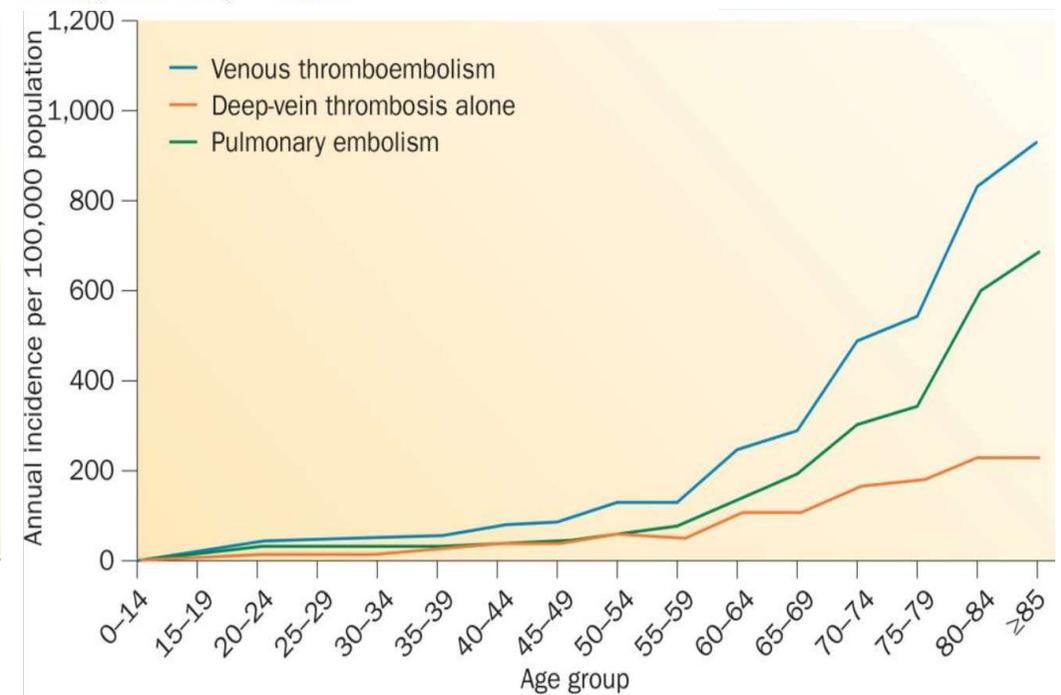
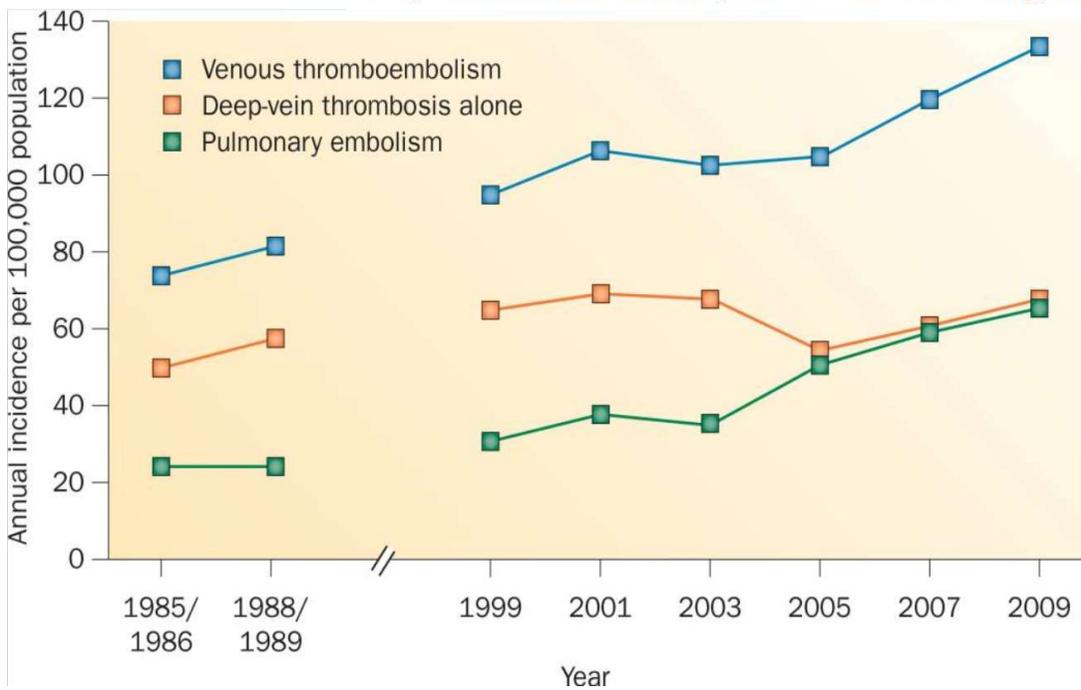
Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester venous thromboembolism study (1985 to 2009)

Wei Huang, MS^a, Robert J. Goldberg, PhD^b, Frederick A. Anderson, PhD^a, Catarina I Kiefe, MD, PhD^b, and Frederick A. Spencer, MD^c

^aCenter for Outcomes Research, Department of Surgery, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA

^bDepartment of Quantitative Health Science, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA

^cDepartment of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada



ORIGINAL BASIC RESEARCH

Open Access

Incidence of venous thromboembolism in France: a retrospective analysis of a national insurance claims database



Stéphane Bouée^{1*}, Corinne Emery¹, Adeline Samson^{2,3}, Julie Gourmelen⁴, Cécile Bailly³ and François-Emery Cotté³

Entre 2010 et 2011 : incidence de 184 / 100 000 personnes soit 119 670 évènements annuels
→ Thrombose veineuse profonde : 119 / 100 000 personnes soit 77 903 évènements annuels
→ Embolie pulmonaire : 64,2 / 100 000 personnes soit 41 767 évènements annuels

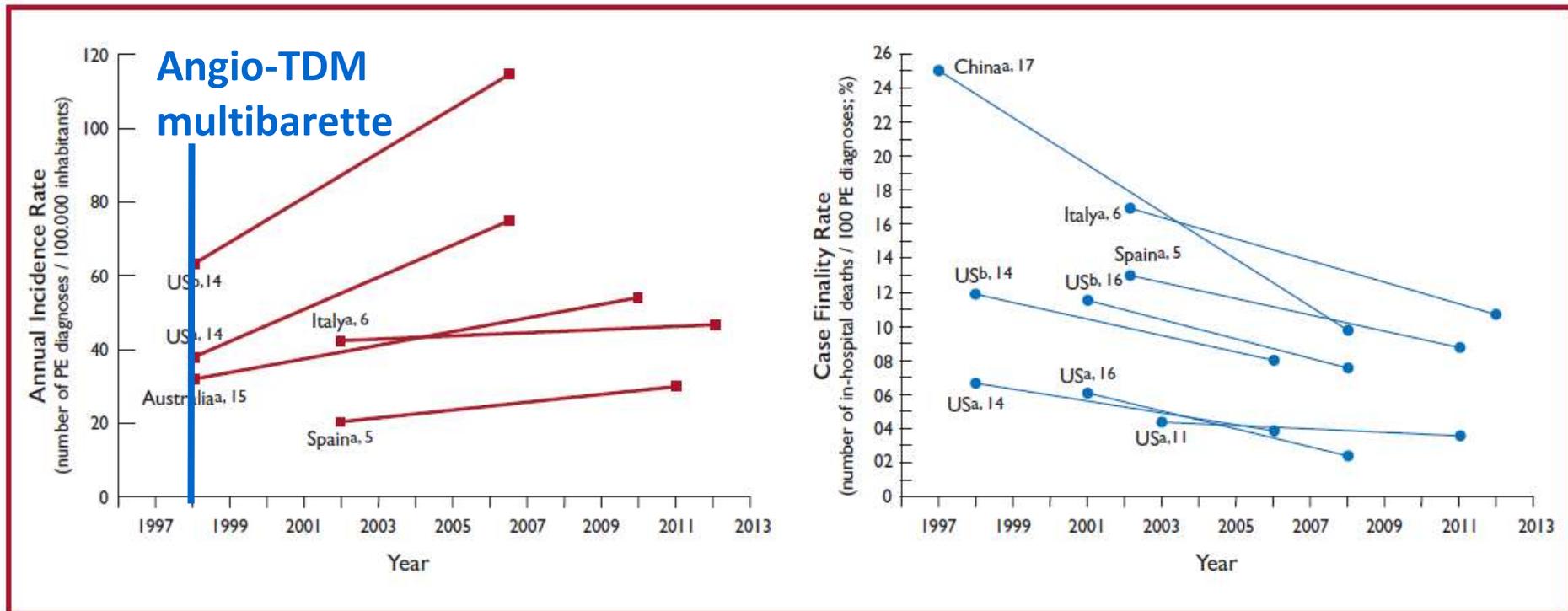
Sex ratio proche de 1

Âge moyen de 65 ans

Récurrence : 5,5% à 1 an

Mortalité de 6,2% à 1 an

Epidémiologie MTEV



Quelles sont les embolies pulmonaires qui comptent ?

Découvertes fortuites ?

[Arch Intern Med.](#) Author manuscript; available in PMC 2012 May 9.

PMCID: PMC3140219

Published in final edited form as:

NIHMSID: NIHMS308222

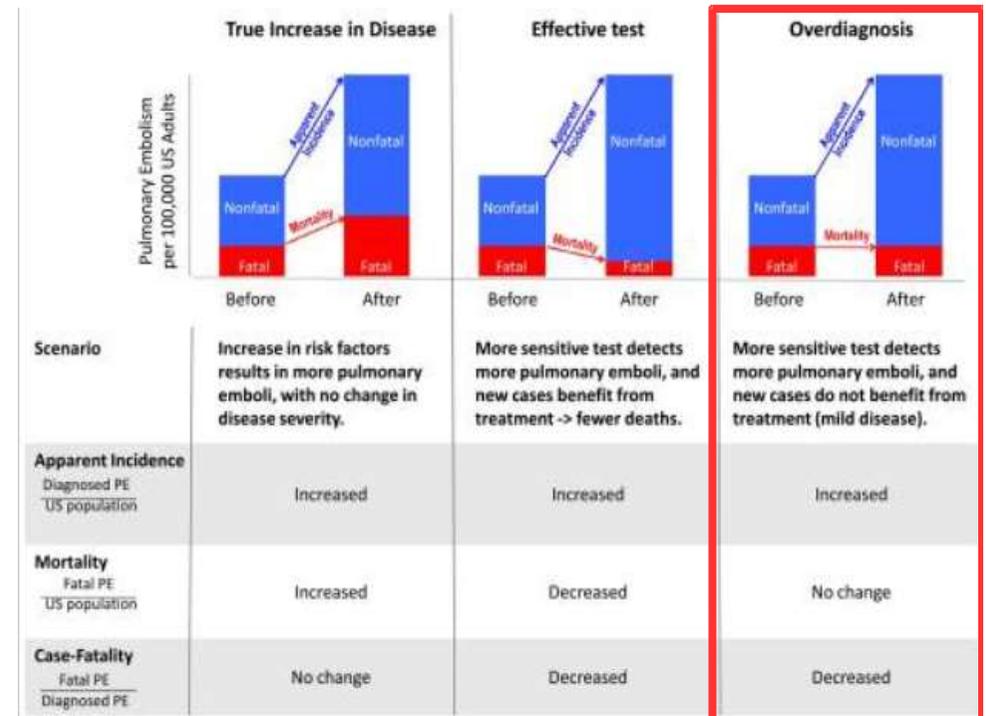
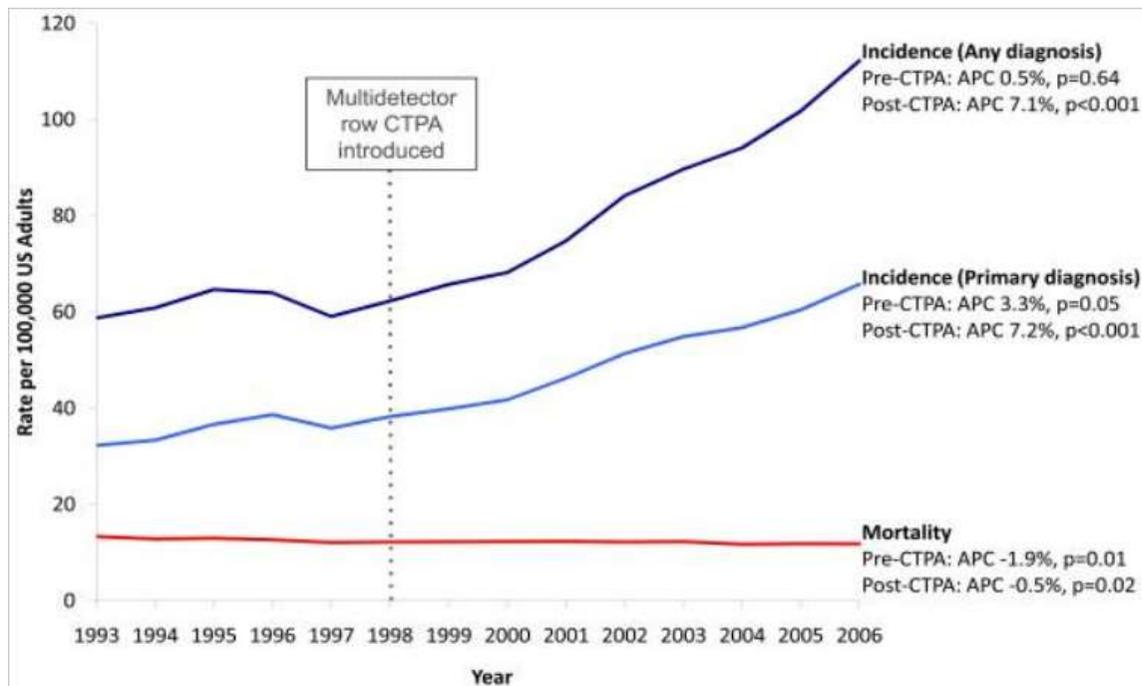
[Arch Intern Med.](#) 2011 May 9; 171(9): 831–837.

PMID: 21555660

doi: [10.1001/archinternmed.2011.178](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.178)

Time Trends in Pulmonary Embolism in the United States: Evidence of Overdiagnosis

[Renda Soylemez Wiener](#), MD, MPH, [Lisa M. Schwartz](#), MD, MS, and [Steven Woloshin](#), MD, MS



Découvertes fortuites ?

Thorax. 2007 Jun; 62(6): 536–540.

PMCID: PMC2117210

Published online 2006 Dec 8. doi: [10.1136/thx.2006.062299](https://doi.org/10.1136/thx.2006.062299)

PMID: [17158631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17158631/)

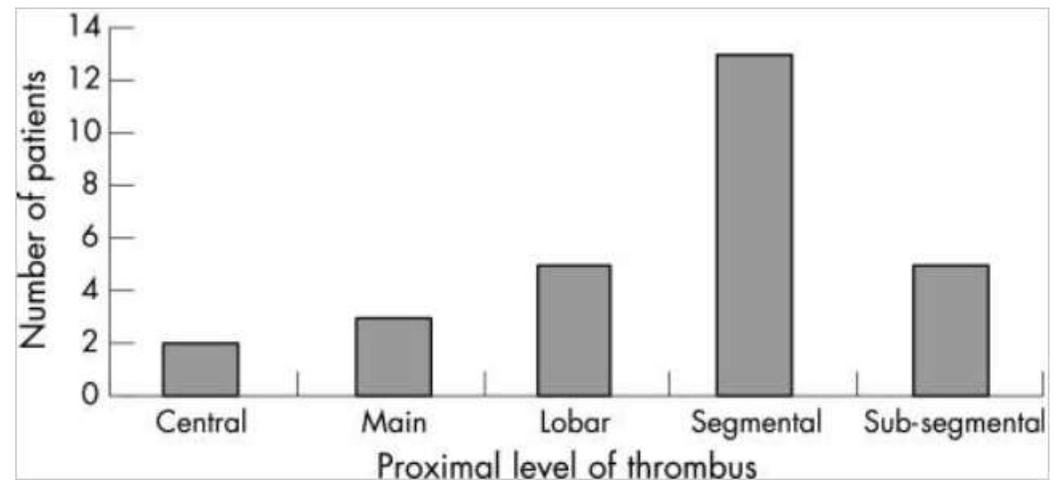
Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on contrast enhanced multidetector CT (MDCT) scanning

[Gillian Ritchie](#), [Simon McGurk](#), [Catriona McCreath](#), [Catriona Graham](#), and [John T Murchison](#)

Analyse de 487 scanners consécutifs pour motif extra-embolique (recherche ou suivi cancer notamment)

Table 2 Age distribution of positive scans

Age (years)	N	N (%) positive
<50	47	0 (0)
50–59	75	3 (4)
60–69	147	5 (3.4)
70–79	152	9 (5.9)
>80	66	11 (16.7)



Découvertes fortuites ?

| COMMON CLINICAL QUESTIONS IN CANCER-ASSOCIATED VENOUS THROMBOEMBOLISM |



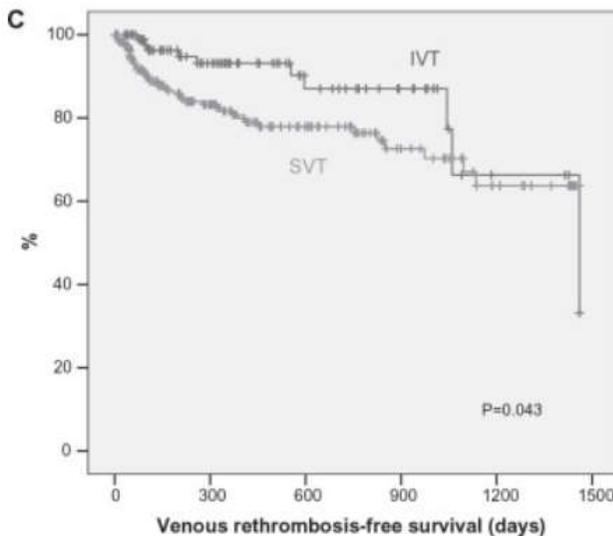
Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated?

Marcello Di Nisio^{1,2} and Marc Carrier³

2017

¹Department of Medicine and Ageing Sciences, G. D'Annunzio University, Chieti, Italy; ²Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; and ³Department of Medicine, Ottawa Hospital Research Institute at the University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

Recueil prospectif 2006 à 2009 de 340 patients : 94 découverte fortuite (IVT) et 246 symptomatiques (SVT)*



	SVT (%) N = 246	IVT (%) N = 94
Femoropopliteal	116 (47)	6 (6)
Pulmonary embolism	63 (26)	56 (60)
Subclavian and/or jugular	45 (18)	5 (5)
Inferior vena cava	2 (1)	16 (17)
Proximal arm	10 (4)	1 (1)
Iliac veins	0	9 (10)
Superior vena cava	7 (3)	1 (1)
Cerebral veins	3 (1)	0
Indwelling catheter	43 (18)	1 (1)

	SVT (%) N = 246	IVT (%) N = 94	P
Anticoagulant therapy			0.003
Indefinite LMWH	127 (52)	48 (51)	
Indefinite LMWH/OAC	55 (22)	18 (19)	
6 months LMWH	53 (21)	13 (14)	
≤3 months LMWH	11 (4)	15 (16)	
Major bleeding	24 (10)	7 (7)	NS
Venous rethrombosis	44 (18)	10 (11)	NS
Deaths	175 (71)	67 (71)	NS
Cancer progression	133	58	
Infection	12	2	
Venous thromboembolism	13	3	
Arterial thrombosis	3	0	
Bleeding	14	4	
Mean survival after VT index event	469 ± 445	497 ± 405	NS

* Ann Oncol, 22 (9), 2101-6 Sep 2011 Incidental Versus Symptomatic Venous Thrombosis in Cancer: A Prospective Observational Study of 340 Consecutive Patients
C Font 1, B Farrús, L Vidal, T M Caralt, L Visa, B Mellado, D Tàssies, J Monteagudo, J C Reverter, P Gascon

Découvertes fortuites ?

| COMMON CLINICAL QUESTIONS IN CANCER-ASSOCIATED VENOUS THROMBOEMBOLISM |



Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated?

Marcello Di Nisio^{1,2} and Marc Carrier³

2017

¹Department of Medicine and Ageing Sciences, G. D'Annunzio University, Chieti, Italy; ²Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; and ³Department of Medicine, Ottawa Hospital Research Institute at the University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

Recueil rétrospectif de 93 embolies pulmonaires sous-segmentaires isolées*

De 2001 à 2007 :

- 10453 TDM analysables

- 1463 embolies pulmonaires

Identification 115 EP sous-segmentaire

93 retenues

→ 22 non traitées

→ 71 traitées

Données discordantes sur la question

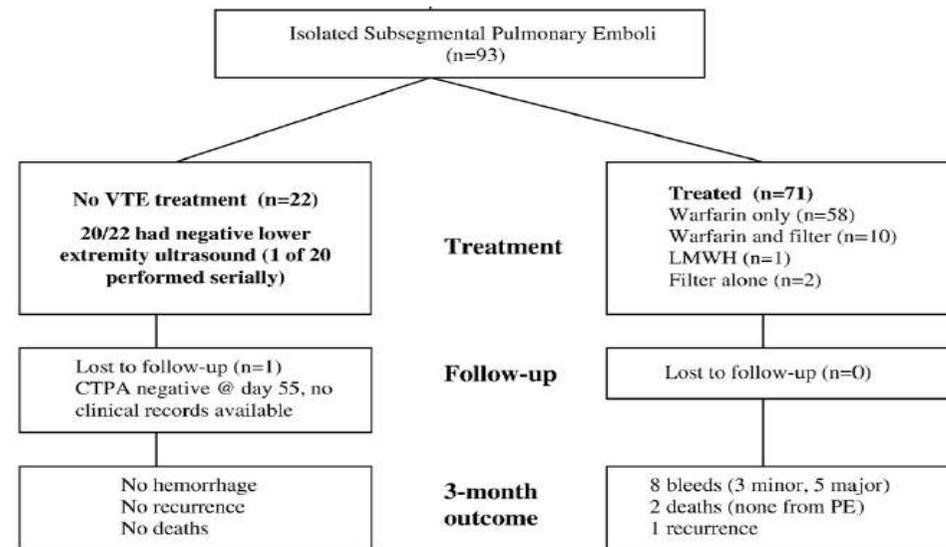


Fig. 1. Recruitment and Outcomes of Patients.

* Thromb Res, 126 (4), e266-70 Oct 2010 Clinical Outcomes in Patients With Isolated Subsegmental Pulmonary Emboli Diagnosed by Multidetector CT Pulmonary Angiography Anthony A Donato 1, Swapnil Khoche, Joseph Santora, Brent Wagner

Découvertes fortuites ?

| COMMON CLINICAL QUESTIONS IN CANCER-ASSOCIATED VENOUS THROMBOEMBOLISM |



Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated?

Marcello Di Nisio^{1,2} and Marc Carrier³

2017

¹Department of Medicine and Ageing Sciences, G. D'Annunzio University, Chieti, Italy; ²Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; and ³Department of Medicine, Ottawa Hospital Research Institute at the University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

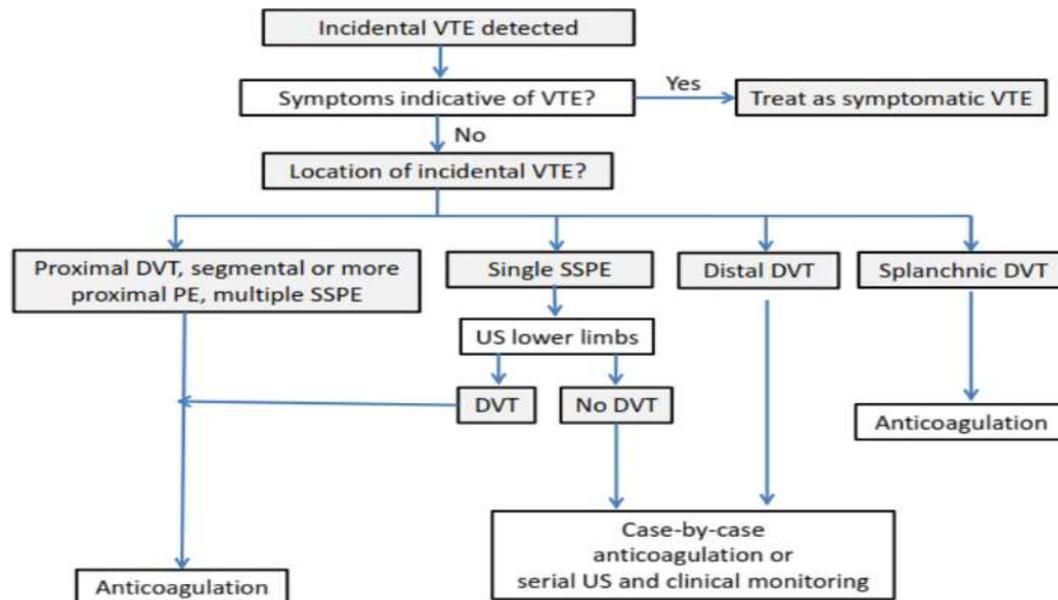


Figure 1. Management of incidental venous thromboembolism.

SPLF 2019

Quelle est la prise en charge des EP sous-segmentaires ?

R269 – En cas de diagnostic d'embolie pulmonaire sous-segmentaire, il est recommandé :

- de relire systématiquement l'angioscanner, et d'effectuer une échographie-doppler des veines des membres inférieurs (grade 1+) ;
- en cas de cathéter veineux central il est recommandé de réaliser également un écho-Doppler veineux des membres supérieurs (grade 1+).

R270 – Il est suggéré de ne pas traiter une embolie pulmonaire sous-segmentaire isolée (c'est-à-dire sans thrombose veineuse profonde associée) en l'absence d'un facteur de risque de MVTE persistant majeur (grade 2–).

R271 – En l'absence de traitement anticoagulant, il est recommandé de surveiller cliniquement le patient (grade 1+).

R272 – Il est suggéré de traiter une embolie pulmonaire sous-segmentaire isolée (i.e. absence de thrombose veineuse profonde associée) en présence d'un facteur de risque de MVTE persistant majeur (grade 2+).

Ces suggestions sont à moduler en fonction de la préférence du patient et du risque hémorragique.

ESC 2019

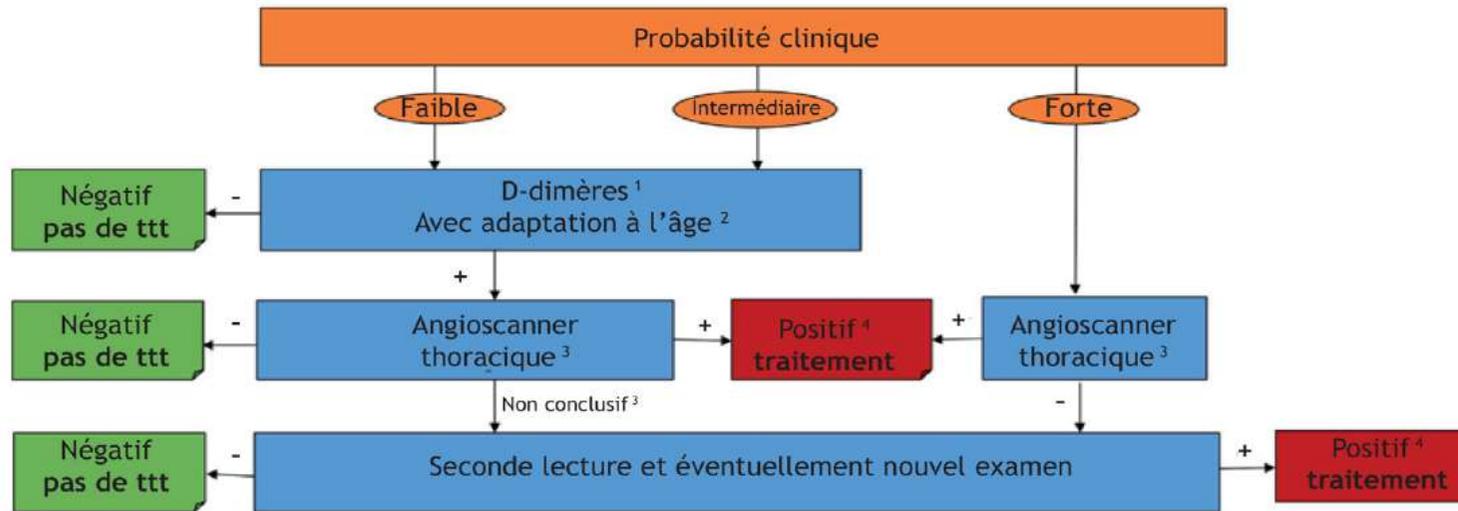
In patients with cancer, management of incidental PE in the same manner as symptomatic PE should be considered, if it involves segmental or more proximal branches, multiple subsegmental vessels, or a single subsegmental vessel in association with proven DVT.^{376,377}

Ila

B

Diagnostic MTEV

Algorithme diagnostique utilisant le score de Genève simplifié et l'angio-TDM thoracique



1. Avec une technique ELFA ou turbidimétrique et si le patient n'est pas anticoagulé à dose curative depuis plus de 24 heures. Si une autre technique est utilisée, le test D-dimères est applicable qu'en cas de probabilité clinique faible et sans adaptation à l'âge
2. Adaptation à l'âge : test considéré négatif (-) si résultat $< \text{âge} \times 10 \mu\text{g/L}$ après 50 ans
3. Si qualité ne permettant pas une analyse jusqu'au niveau sous-segmentaire (résultat non conclusif) : faire une seconde lecture et éventuellement un nouvel examen (échographie de compression proximale, deuxième angioscanner, scintigraphie...).
4. L'angioscanner est considéré positif s'il montre un ou plusieurs embolies au niveau segmentaire ou supra. En cas d'embolie(s) uniquement sous-segmentaire(s), une seconde lecture et une prise en charge spécifique est nécessaire (cf. Chapitre spécifique)
5. Si la probabilité clinique est forte, que l'angioscanner est non conclusif ou négatif et ne peut pas en évidence une autre pathologie expliquant les symptômes : faire une seconde lecture et éventuellement, un nouvel examen diagnostique (échographie de compression proximale, scintigraphie...)

Si état de choc :

- patient transportable :
angio-TDM en urgence
- patient non transportable : ETT
(recherche dilatation VD)

TVP : score de Wells
Doppler veineux restant
le gold standard

Et démarrer anticoagulation curative +++

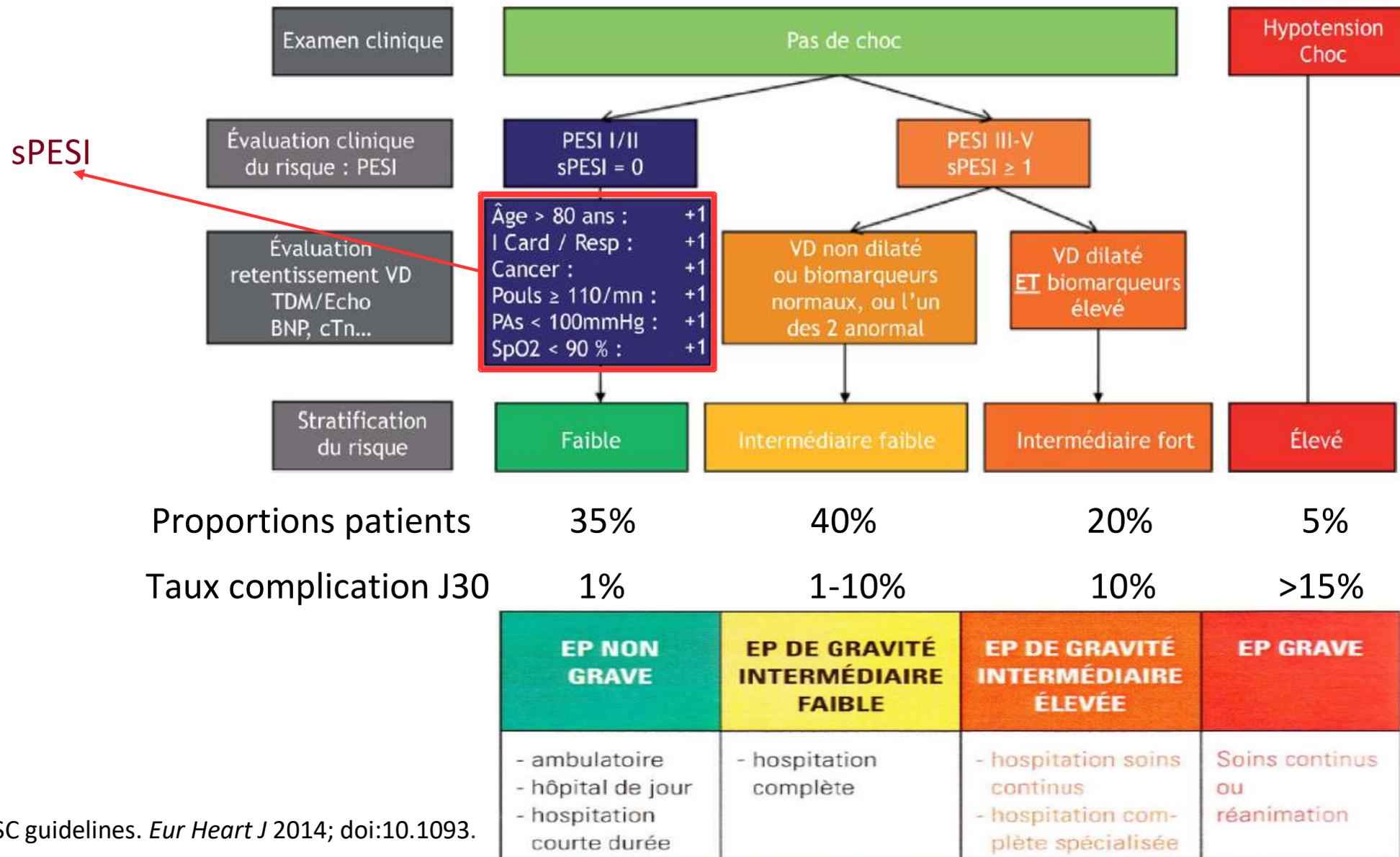
Si probabilité forte

Si probabilité intermédiaire et délai angio-TDM > 4h

Si probabilité faible et délai angio-TDM > 24h

Grade 2 +

Facteur pronostic : PESI



Traitement initial

Traitement initial de l'EP : clairance créatinine ≥ 30 ml/min

	EP NON GRAVE	EP DE GRAVITÉ INTERMÉDIAIRE FAIBLE	EP DE GRAVITÉ INTERMÉDIAIRE ÉLEVÉE	EP GRAVE
Thrombolyse	NON		NON	OUI
HNF	NON en 1 ^{ère} intention		OUI	OUI
HBPM fondaparinux	OUI		OUI	NON
relais AVK	précoce dès J1		différé*	différé*
Switch AOD	OUI		OUI	différé*
AOD d'emblée	OUI		OUI **	NON

* différé après stabilisation clinique ; ** en fonction de l'AMM

Définition MTEV provoquée ou non

Tableau 12 Définition des facteurs de risque cliniques de MVTE.

	Transitoire	Persistant
Majeur ^a	Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois Contraception estroprogestative ^b , grossesse ^b , <i>post-partum</i> ^b , traitement hormonal de la ménopause ^b	Cancer actif
Mineur ^c	Chirurgie avec anesthésie générale < 30 minutes dans les 2 derniers mois Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite \geq 3 jours Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois Voyage > 6 heures	Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique

Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.

^a Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme majeurs car ils ont un impact majeur sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant.

^b Ces facteurs sont définis comme mineurs transitoires dans la classification de Kearon et al. Toutefois, dans notre classification, ils sont classés comme majeurs transitoires car le risque de récurrence après arrêt de traitement est aussi faible (une fois le facteur absent) qu'après une chirurgie et que leur impact est donc majeur sur la décision de stopper le traitement anticoagulant.

^c Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme mineurs car ils ont un impact mineurs ou non démontré sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant (il s'agit donc de facteurs de modulation).

Définition MTEV provoquée ou non

Estimated risk for long-term recurrence ^a	Risk factor category for index PE ^b	Examples ^b
Low (<3% per year)	Major transient or reversible factors associated with >10-fold increased risk for the index VTE event (compared to patients without the risk factor)	<ul style="list-style-type: none"> • Surgery with general anaesthesia for >30 min • Confined to bed in hospital (only “bathroom privileges”) for ≥3 days due to an acute illness, or acute exacerbation of a chronic illness • Trauma with fractures
Intermediate (3–8% per year)	Transient or reversible factors associated with ≤10-fold increased risk for first (index) VTE	<ul style="list-style-type: none"> • Minor surgery (general anaesthesia for <30 min) • Admission to hospital for <3 days with an acute illness • Oestrogen therapy/contraception • Pregnancy or puerperium • Confined to bed out of hospital for ≥3 days with an acute illness • Leg injury (without fracture) associated with reduced mobility for ≥3 days • Long-haul flight
	Non-malignant persistent risk factors	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatory bowel disease • Active autoimmune disease
	No identifiable risk factor	
High (>8% per year)		<ul style="list-style-type: none"> • Active cancer • One or more previous episodes of VTE in the absence of a major transient or reversible factor • Antiphospholipid antibody syndrome



©ESC 2019

PE = pulmonary embolism; VTE = venous thromboembolism.

^aIf anticoagulation is discontinued after the first 3 months (based on data from Baglin *et al.*³⁴⁰ and Iorio *et al.*³⁴¹).

^bThe categorization of risk factors for the index VTE event is in line with that proposed by the International Society on Thrombosis and Haemostasis.³³⁸ The present Guidelines avoid terms such as ‘provoked’, ‘unprovoked’, or ‘idiopathic’ VTE.

Anticoagulation au long cours

REVIEWS | 4 MAY 2010

Systematic Review: Case-Fatality Rates of Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding Events Among Patients Treated for Venous Thromboembolism

Marc Carrier, MD, MSc; Grégoire Le Gal, MD, PhD; Philip S. Wells, MD, MSc; Marc A. Rodger, MD, MSc

Importante revue de littérature :

Dans les 6 premiers mois sous anticoagulant: N=11032 patients

- mortalité de 13,7% dont 0,5% directement imputable à la MTEV
- récurrence de MTEV de 3,3%
- mortalité liée à l'anticoagulant : 0,2%
- saignements majeurs : 2,1%

Après arrêt de l'anticoagulation : N=4763 patients

- mortalité de 3,6%
- récurrence de 7,6%
- mortalité MTEV de 0,3%

Chez les patients âgés ?

Anticoagulation au long cours

Randomized Controlled Trial

> JAMA, 314 (1), 31-40 2015 Jul 7

Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial

Francis Couturaud¹, Olivier Sanchez², Gilles Pernod³, Patrick Mismetti⁴, Patrick Jegou⁵, Elisabeth Duhamel⁶, Karine Provost⁷, Claire Bal dit Sollier⁸, Emilie Presles⁹, Philippe Castellant¹⁰, Florence Parent¹¹, Pierre-Yves Salaun¹², Luc Bressollette¹³, Michel Nonent¹⁴, Philippe Lorillon¹⁵, Philippe Girard¹⁶, Karine Lacut¹, Marie Guégan¹, Jean-Luc Bosson¹⁷, Silvy Laporte⁹, Christophe Leroyer¹, Hervé Décousus⁴, Guy Meyer², Dominique Mottier¹, PADIS-PE Investigators

Etude prospective de 2015 sur 371 patients avec 1er épisode d'embolie pulmonaire non-provoquée

→ groupe placebo : 6 mois AVK puis suivi simple (18 mois de placebo + 24 mois)

→ groupe AVK : 24 mois AVK puis suivi simple (24 mois)

Plus de 70% de patient d'âge > 65 ans

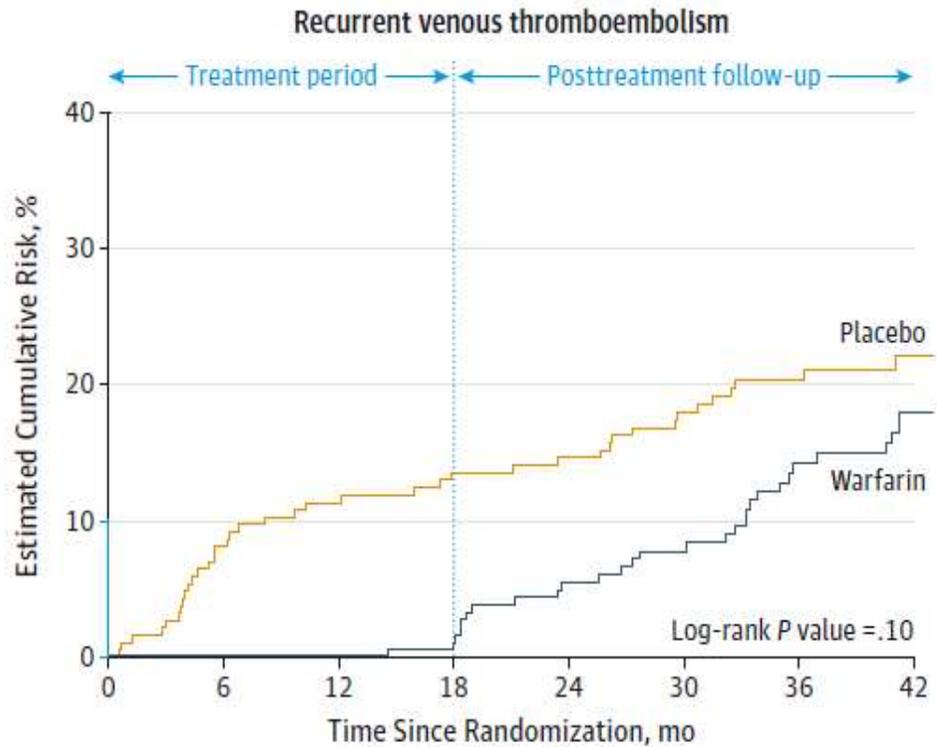
20% d'insuffisants respiratoires chroniques

30% de TVP associée

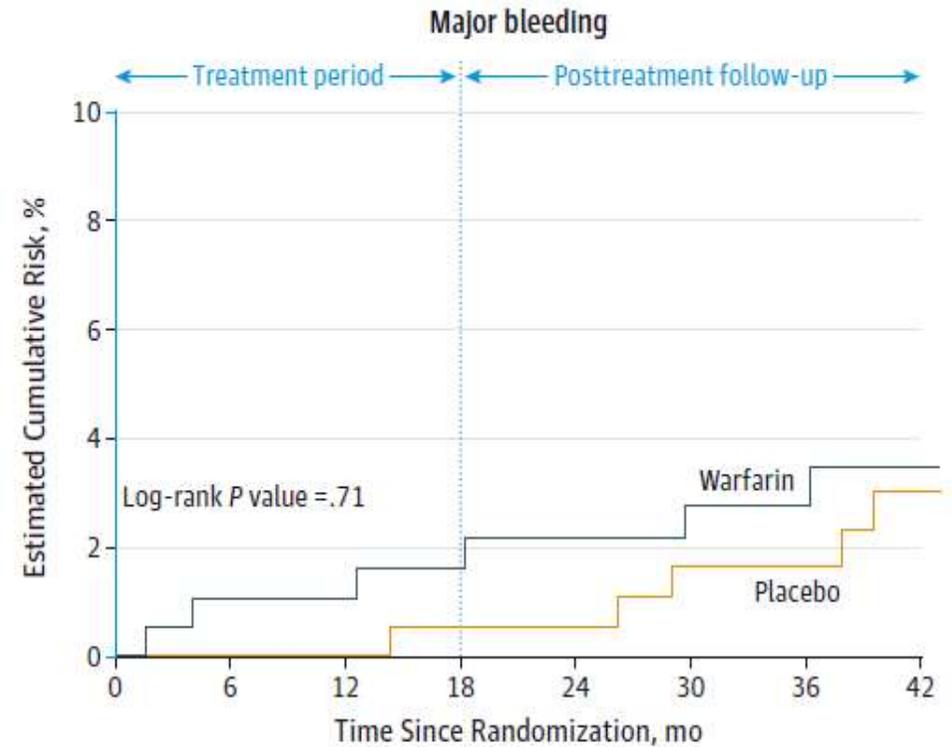
70% des traitements AVK étaient de la WARFARINE

45% à haut risque hémorragique

Anticoagulation au long cours



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo	187	170	162	158	155	141	117	105
Warfarin	184	182	180	174	168	150	120	110



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo	187	185	183	182	181	170	148	130
Warfarin	184	182	180	177	176	162	138	126

The unadjusted hazard ratios for warfarin-placebo for recurrent venous thromboembolism were 0.11 (95% CI, 0.03-0.37) during the treatment period and 0.67 (95% CI, 0.41-1.08) during the entire study period. The unadjusted hazard ratios warfarin-placebo for major bleeding were 4.07 (95% CI,

0.45-36.38) during the treatment period and 1.25 (95% CI, 0.384-10) during the entire study period. The y axis that is shown in blue indicates the range of estimated cumulative risk from 0% to 10%.

Anticoagulation au long cours

Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial

Francis Couturaud,¹ Gilles Pernod,² Emilie Presles,³ Elisabeth Duhamel,⁴ Patrick Jegou,⁵ Karine Provost,⁵ Brigitte Pan-Petesches,⁷ Claire Bal dit Sollier,⁸ Cécile Tromeur,¹ Clément Hoffmann,⁹ Luc Bressollette,⁹ Philippe Lorillon,¹⁰ Philippe Girard,¹¹ Emmanuelle Le Moigne,¹ Aurélie Le Hir,¹ Marie Guégan,¹ Silvy Laporte,³ Patrick Mismetti,¹² Karine Lacut,¹ Jean-Luc Bosson,¹³ Laurent Bertoletti,¹² Oliver Sanchez,¹⁴ Guy Meyer,¹⁴ Christophe Leroyer¹ and Dominique Mottier¹ for the "PADIS-DVT" investigators.*



Haematologica 2019
Volume 104(7):1-9

Etude prospective de 2019 sur 104 patients avec 1er épisode de phlébite proximale non provoqué

→ groupe placebo : 6 mois AVK puis suivi simple (18 mois de placebo + 24 mois)

→ groupe AVK : 24 mois AVK puis suivi simple (24 mois)

Âge moyen de 60 ans

10% d'insuffisants respiratoires chroniques

50% des traitements AVK étaient de la WARFARINE

50% à haut risque hémorragique

Anticoagulation au long cours

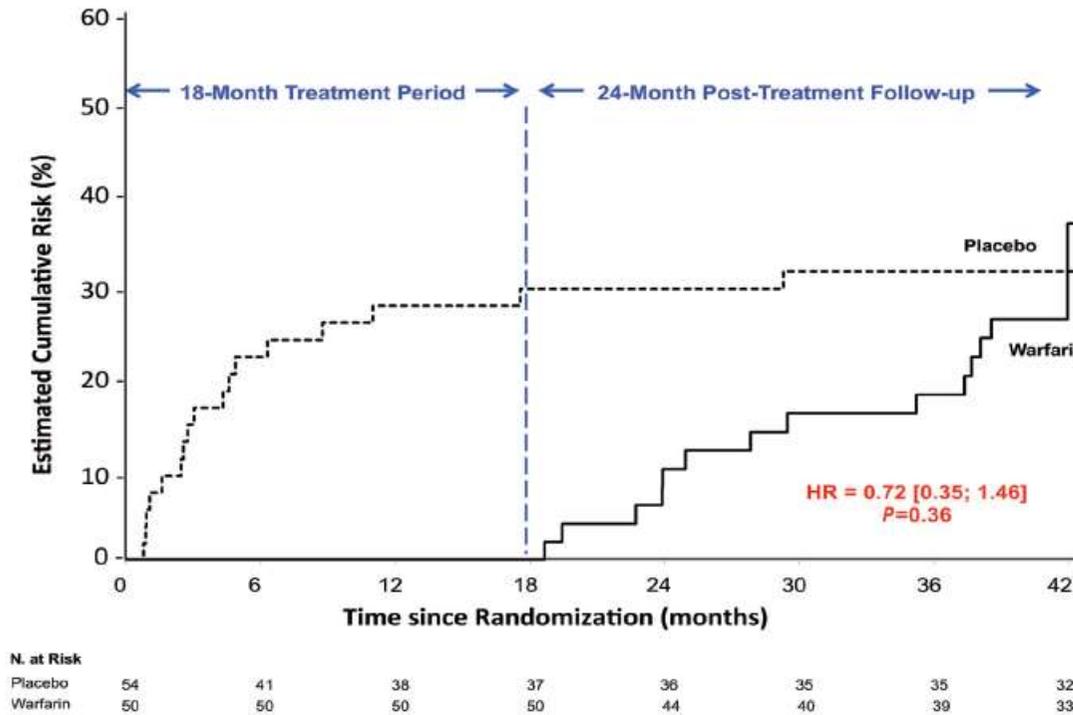
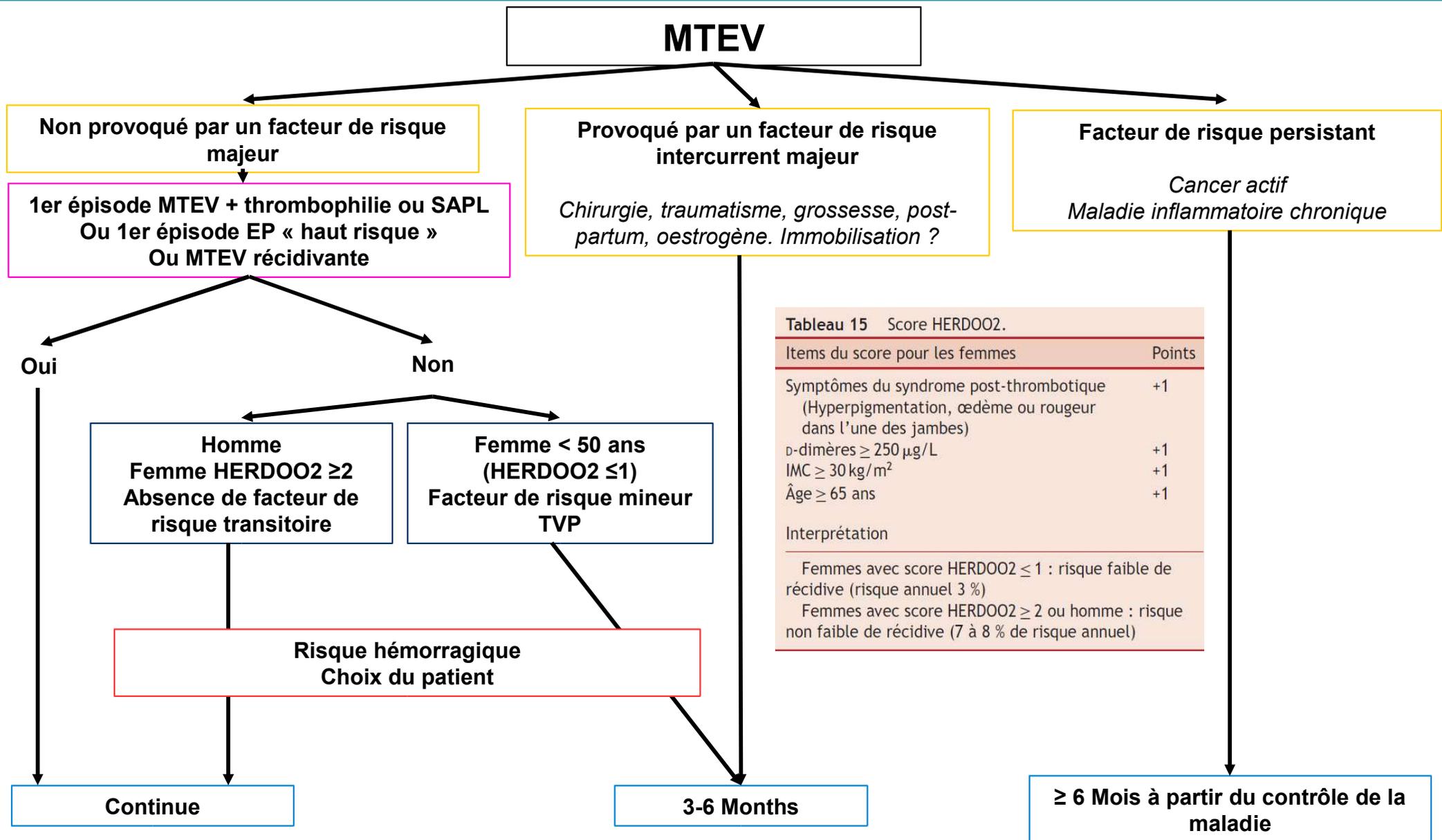


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of the probability of the composite outcome of recurrent venous thromboembolism and major bleeding during the entire study period, according to study group. The unadjusted hazard ratios (95% confidence interval) warfarin/placebo were 0.03 (0.01 to 0.51) during the treatment period and 0.72 (0.35 to 1.46) during the entire study period.

Pas de complication hémorragique
33% de récurrence dont une embolie pulmonaire fatale

Algorithme thérapeutique



Algorithme thérapeutique

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

ESC 2019

8.4 Recommendations for the regimen and duration of anticoagulation after pulmonary embolism in patients without cancer

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Therapeutic anticoagulation for ≥ 3 months is recommended for all patients with PE. ³⁴⁷	I	A
Patients in whom discontinuation of anticoagulation after 3 months is recommended		
For patients with first PE/VTE secondary to a major transient/reversible risk factor, discontinuation of therapeutic oral anticoagulation is recommended after 3 months. ^{331,340,341}	I	B
Patients in whom extension of anticoagulation beyond 3 months is recommended		
Oral anticoagulant treatment of indefinite duration is recommended for patients presenting with recurrent VTE (that is, with at least one previous episode of PE or DVT) not related to a major transient or reversible risk factor. ³⁵⁸	I	B
Oral anticoagulant treatment with a VKA for an indefinite period is recommended for patients with antiphospholipid antibody syndrome. ³⁵⁹	I	B
Patients in whom extension of anticoagulation beyond 3 months should be considered^{c,d}		
Extended oral anticoagulation of indefinite duration should be considered for patients with a first episode of PE and no identifiable risk factor. ^{330,331,347,351-353}	IIa	A
Extended oral anticoagulation of indefinite duration should be considered for patients with a first episode of PE associated with a persistent risk factor other than antiphospholipid antibody syndrome. ^{330,352,353}	IIa	C
Extended oral anticoagulation of indefinite duration should be considered for patients with a first episode of PE associated with a minor transient or reversible risk factor. ^{330,331,352}	IIa	C

SPLF 2019

Figure 11. Durée optimale de traitement anticoagulant en fonction des facteurs de risque. MVTE : maladie veineuse thromboembolique, thrombose veineuse proximale ou embolie pulmonaire (EP) ; HTP-TEC : hypertension pulmonaire thromboembolique chronique ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; AVK : antivitamine K ; AOD : anticoagulant oral direct, en France en 2017, seuls le rivaroxaban et l'apixaban ont une AMM et sont remboursés dans l'indication MVTE ; AOD pleine dose : rivaroxaban 15 mg × 2/j pendant 21 jours puis 20 mg/j ; apixaban : 10 mg × 2/j pendant 7 jours puis 5 mg × 2/j ; AOD demi-dose : rivaroxaban 10 mg/j, apixaban : 2,5 mg × 2/j ; SAPL : syndrome des antiphospholipides. ¹ La durée optimale proposée pourra être raccourcie à 3 mois en cas de risque hémorragique élevé. ² La durée optimale proposée pourra être raccourcie à 6 mois voire 3 mois en cas de risque hémorragique élevé. ³ Dans cette situation, la durée

Bilan étiologique ?

Acquired			Genetic	Mixed
Medical	Drugs	Behavioural		
Age	Oral contraceptives	Obesity	Non-O blood group	High FVIII
Major surgery	Postmenopausal hormones	Long-haul travel	Antithrombin deficiency	High VWF
Neurosurgery	In vitro fertilization	Smoking	Protein C deficiency	High FIX
Orthopaedic surgery	Chemotherapy	No alcohol	Protein S deficiency	High FXI
Prostatectomy	Psychotropic drugs	No exercise	Factor V Leiden (rs6025)	High prothrombin
Malignancy	Thalidomide	Exercise (elderly)	Prothrombin 20210A (rs1799963)	dysfibrinogenaemia
Trauma	Corticosteroids	Coffee	fibrinogen 10034 T (rs2066865)	Low TFPI
Prolonged bed rest		Strenuous work (arm thrombosis)	factor XIII val34leu (rs5985)	High PCI
Central venous catheter			SERPINC1 (rs2227589)	High fibrinogen
Plaster cast			FXI (rs2289252)	High TAFI
Myeloproliferative disease			FXI (rs2036914)	Hypofibrinolysis
Heparin induced Thrombocytopenia			GP6 (rs1613662)	Hyperhomocysteinaemia
Hyperthyroid disease			FV (rs4524)	Hypercysteinaemia
Cushing syndrome			HIVEP1 (rs169713)	
Arthroscopy			TSPAN15 (rs78707713)	
Lupus anticoagulant			SLC44A2 (rs2288904)	
			ORM1 (rs150611042)	

F factor, *VWF* von Willebrand factor, *GP6* glycoprotein VI Platelet, *TFPI* tissue factor pathway inhibitor, *TAFI* thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, *PCI* protein C inhibitor

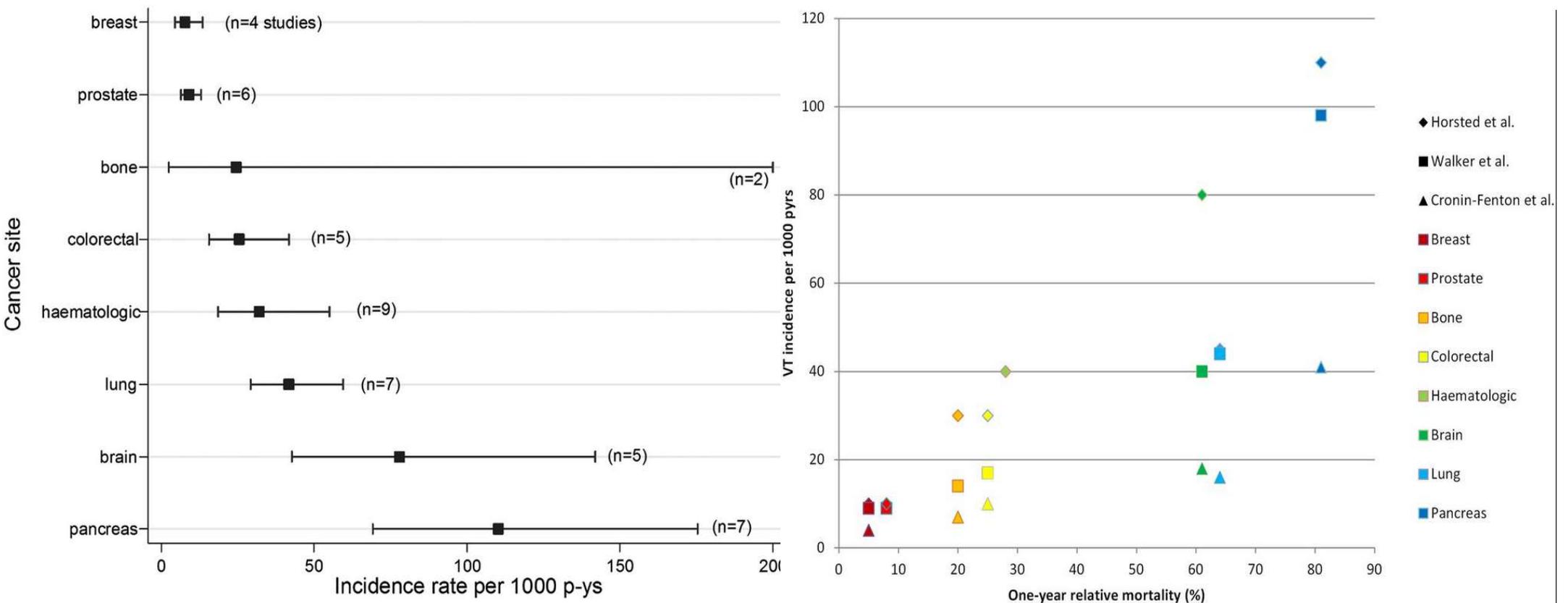
* Rosendaal, F.R. Causes of venous thrombosis. *Thrombosis J* 14, 24 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0108-y>

Cancer et MTEV

Environ 20% des premiers épisodes de MTEV sont associés à un cancer*

Risque relatif de 5 de développer une MTEV *

Incidence de 1 à 8% de développer une MTEV dans les 2 ans*



* Cancer-associated Thrombotic Disease | September 5, 2013 Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis, Jasmijn F. Timp,, Sigrid K. Braekkan, , Henri H. Versteeg, , Suzanne C. Cannegieter

Quid des patients avec 1er épisode ?

Review

> Ann Intern Med, 149 (5), 323-33 2008 Sep 2

Systematic Review: The Trousseau Syndrome Revisited: Should We Screen Extensively for Cancer in Patients With Venous Thromboembolism?

Marc Carrier ¹, Grégoire Le Gal, Philip S Wells, Dean Fergusson, Tim Ramsay, Marc A Rodger

Affiliations + expand

PMID: 18765702 DOI: 10.7326/0003-4819-149-5-200809020-00007

Revue de littérature de 2008 : analyse poolé de 9516 patients dont 3297 avec épisode provoqué

→ à 12 mois : prévalence cancer de 6,3% (10% si 1er épisode, seulement 2,6% si MTEV récidivante). La majorité dans les 6 premiers mois

Comparaison de stratégie « limitée » vs stratégie « extensive » : généralement réalisée dans les 4 semaines suivant l'épisode

→ suggère un apport du TDM abdomino-pelvien : majoration de la performance diagnostique de 20%

Quid des patients avec 1er épisode ?

Table 4. Prevalent and Incident Cases of Previously Undiagnosed Cancer

Author, Year (Reference)	Patients with VTE, n	Total Cases of Previously Undiagnosed Cancer, n	Prevalent Cases Diagnosed by Limited Screening Alone, n	Prevalent Cases Diagnosed by Extensive Screening, n*	Incident Cases Diagnosed during Follow-up, n	Patients without New Diagnosis of Cancer, n
Monreal et al., 1991 (35)						
All	113	12	8	11	1	101
Unprovoked VTE	31	7	4	7	0	24
Sannella and O'Connor, 1991 (36)						
All	228 (only 21 followed)	11	3	10	1	217 (only 10 followed)
Unprovoked VTE	21	11	3	10	1	10
Barrelier et al., 1992 (37)						
All	125	3	2	3	0	122
Unprovoked VTE	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Monreal et al., 1993 (38)						
All	78	9	6	7	2	69
Unprovoked VTE	27	7	4	5	2	20
Pistorius et al., 1994 (39)						
All	53	9	8	8	1	44
Unprovoked VTE	17	9	8	8	1	8
Bastounis et al., 1996 (40)						
All	293	29	13	24	7	264
Unprovoked VTE	86†	NA	NA	NA	NA	86†
Cailloux et al., 1997 (41)						
All	148	6	5	6	0	142
Unprovoked VTE	36†	NA	NA	NA	NA	36†
Monreal et al., 1997 (18)						
All	685	34	11	26	8	651
Unprovoked VTE	112	23	7	16	7	89
Fahrig et al., 1998 (42)						
All	318	24	20	24	0	294
Unprovoked VTE	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Netzer et al., 1999 (43)						
All	135	14	8	10	4	121
Unprovoked VTE	135	14	8	10	4	121
Enguidanos et al., 2002 (46)						
All	48	8	5	6	0	40
Unprovoked VTE	48	8	5	6	2	40
Ronsdorf et al., 2003 (44)						
All	485	42	14	16	26	443
Unprovoked VTE	236	27	10	11	16	209
Monreal et al., 2004 (12)						
All	864	61	34	47	14	803
Unprovoked VTE	345†	NA	NA	NA	NA	345†
Piccioli et al., 2004 (13)						
All	339	56	32	45	11	283
Unprovoked VTE	339	56	32	45	11	283
van Doormaal et al., 2007 (45)						
All	444	28	12	16	12	416
Unprovoked VTE	444	28	12	16	12	416
Total						
All	4356	346/4356	181/346	259/346	87/346	4010/4356
Unprovoked VTE	1877	190/1877	93/190	134/190	56/190	1687/1877

1877 patients avec MTEV « non provoquée »

190 cancers

93 diagnostiqués sur stratégie limitée

134 diagnostiqués sur stratégie extensives

Et 56 survenus au décours

Jusqu'ou aller ?

NA = not applicable; VTE = venous thromboembolism.

* Pooled data across the different extensive screening strategies.

† Number of provoked VTE events diagnosed by limited and extensive screening not reported.

Quid des patients avec 1er épisode ?

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 79–84

DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04101.x

ORIGINAL ARTICLE

Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted?

F. F. VAN DOORMAAL,* W. TERPSTRA,‡ R. VAN DER GRIEND,§ M. H. PRINS,¶ M. R. NIJZIEL,** M. A. VAN DE REE,§ H. R. BÜLLER,* J. C. DUTILH,†† A. TEN CATE-HOEK,¶ S. M. VAN DEN HEILIGENBERG,‡‡ J. VAN DER MEER§§† and J. M. OTTEN¶¶*

*Academic Medical Center; ‡Onze lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam; §Diakonessenhuis, Utrecht/Zeist; ¶Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht; **Maxima Medisch Centrum, Eindhoven; ††Meander Medisch Centrum, Amersfoort, New aliation Universitair Medisch Centrum, Utrecht; ‡‡Westfriesgasthuis, Hoorn; §§Universitair Medisch Centrum, Groningen; and ¶¶Slotervaart ziekenhuis, Amsterdam, the Netherlands

Etude prospective :

Stratégie limitée : examen clinique et anamnèse attentive, NFS, créat, ASAT, ALAT, LDH, PAL, calcémie et radiographie pulmonaire +/- complément sur point d'appel

Stratégie extensive : idem + TDM thoraco-abodmino-pelvien

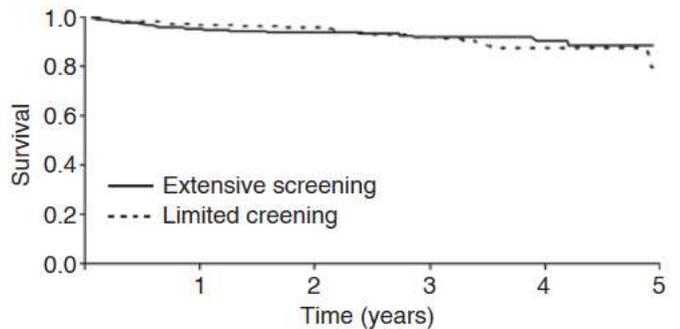
Inclusion de 630 patients, âge moyen 62 ans

Quid des patients avec 1er épisode ?

Après les 1ers examens, suspicion de néoplasie chez environ 20% des patients
 Confirmation de 7 patients (2,4%) dans le groupe limité, et de 13 patients (3,5%) dans le groupe extensif

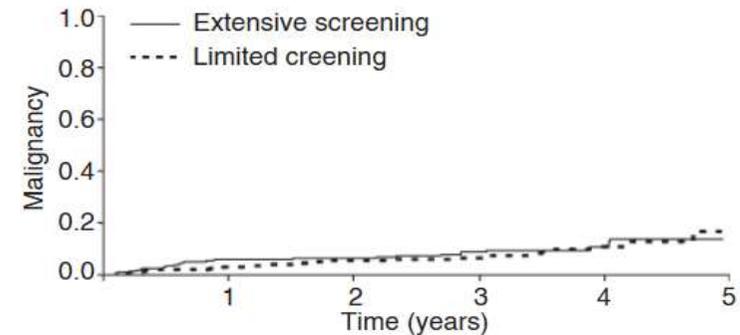
Mais... dans le groupe extensif : suspicion néoplasie majorée à 30% → 50 examens nécessaire pour détecter un cancer.

Durant suivi (moyenne de 2,5 ans) : 30 nouveaux cancers (dont 13 potentiellement curables) dans le groupe « extensif » soit 8,8% et 21 (dont 11 potentiellement curables) dans le groupe limité soit 7,3%



Ext. scr	342	295	218	142	63	4
centre	342	342	342	342	342	342
Lim. scr	288	254	187	122	69	6
centre	288	288	288	288	288	288

Fig. 3. Kaplan–Meier curve of survival in the extensive and limited cancer screening groups.



Ext. scr	342	289	213	137	63	4
centre	342	342	342	342	342	342
Lim. scr	288	249	183	116	64	5
centre	288	288	288	288	288	288

Fig. 2. Kaplan–Meier curve of malignancy in the extensive and limited cancer screening groups.

MTEV et cancer : actuellement

Incidence révisée de 5% dont la moitié connue à la phase initiale* dont la plupart avec terrain tabagique**

Echec d'un score prédictif de ces patients**

Pas d'apport du PET-TDM dans le screening des patients***

ESC
2019

A number of studies have reported that a proportion of patients presenting with PE in the absence of identifiable risk factors develop cancer within the first year after diagnosis.³⁷¹ Consequently, the optimal strategy to achieve early diagnosis of these occult cancers was investigated. Two large randomized trials failed to show that comprehensive CT of the abdomen or ¹⁸F deoxy-fluoro-glucose positron emission tomography were able to detect more cancers than limited screening in patients with an unprovoked VTE.^{372,373} Therefore, based on current evidence, the search for occult cancer after an episode of VTE may be restricted to careful history taking, physical examination, basic laboratory tests, and a chest X-ray (if no CTPA was performed to diagnose PE).^{372,374,375}

SPLF 2019

R132 – Chez les patients présentant un premier épisode non provoqué de MVTE, il est recommandé :

- d'effectuer un examen physique attentif et de recueillir les antécédents néoplasiques personnels et familiaux et de répéter cette évaluation au cours des six premiers mois de suivi et d'orienter les investigations en fonction des éventuelles anomalies observées (grade 1+) ;
- en dehors de la surveillance du traitement anticoagulant classique (ionogramme sanguin avec créatininémie, tests hépatiques), de réaliser une radiographie de thorax (si un scanner thoracique n'a pas été réalisé pour le diagnostic d'EP), une numération formule sanguine, calcémie (grade 1+) ;
- de mettre à jour les dépistages recommandés dans la population générale (grade 1+) : réaliser un frottis chez toutes les femmes, une mammographie après 50 ans, et un PSA chez tous les hommes de plus de 50 ans, sauf si ces examens ont été réalisés dans l'année précédente ;
- les éventuelles autres explorations seront guidées par les résultats des premiers examens (grade 1+).

* Thromb Res, 164, 79-84 Apr 2018 ; Real-world Incidence of Cancer Following a First Unprovoked Venous Thrombosis: Results From the EPIGETBO Study Aurélien Delluc et al.

** J Thromb Thrombolysis , 48 (1), 111-118 Jul 2019 A Clinical Practice-Based Evaluation of the RIETE Score in Predicting Occult Cancer in Patients With Venous Thromboembolism Axel Rosell 1 , Staffan Lundström 2 3 , Nigel Mackman 4 , Håkan Wallén 5 , Charlotte Thålin 6

*** Lancet Oncol, 17 (2), 193-199 Feb 2016 Limited Screening With Versus Without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for Occult Malignancy in Unprovoked Venous Thromboembolism: An Open-Label Randomised Controlled Trial, Philippe Robin et al.

Bilan étiologique proposé

Hémogramme +++ : recherche syndrome myéloprolifératif

Calcémie et phosphore : recherche argument pour lyse osseuse

ASAT, ALAT, GGT, PAL : recherche argument pour lésion hépatique

Ferritinémie : recherche argument indirect pour saignement digestif occulte

TP, TCA : pré-thérapeutique + recherche argument pour allongement spontané TCA évoquant SAPL

Urée, créatinémie : pré-thérapeutique

Radiographie pulmonaire si TDM thoracique non réalisé

Mise à jours des dépistages préconisés :

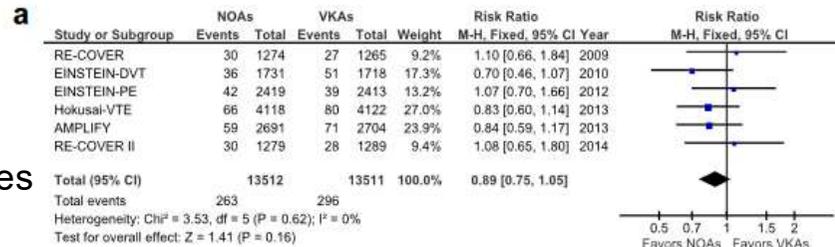
- Mammographie jusqu'à 74 ans
- Frottis cervico-utérin jusqu'à 64 ans
- Hemocult jusqu'à 74 ans
- PSA jusqu'à 69-74 ans

Et suivi ++++++

+ si siège atypique ou récurrence sous anticoagulation bien conduite : JAK 2, clone HPN, électrophorèse des protéines recherche anticoagulant circulant (2 tubes citratés, avant toute mise sous anticoagulant), anti-B2GP1 et anticardiolipine, TDM thoraco-abdomino-pelvien et éventuellement anti-thrombine III

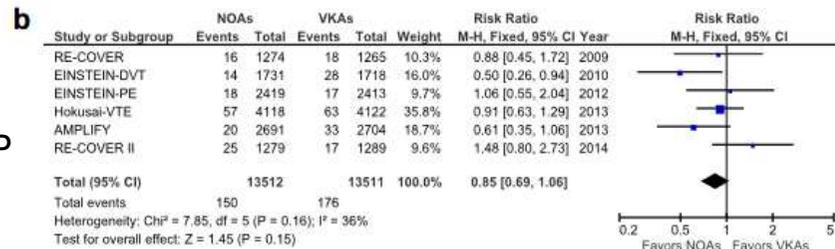
Modalité pratique de l'anticoagulation

Récidives symptomatiques

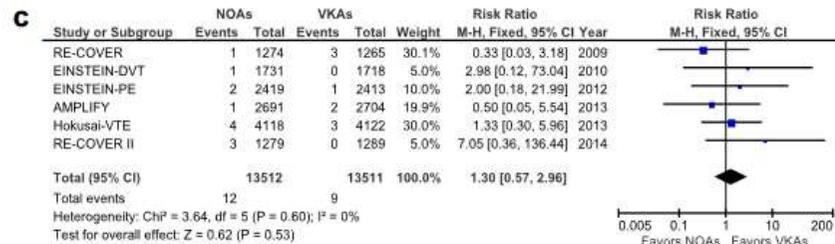


RE-COVER : 2564 patients, âge moyen 55 ans
 EINSTEIN-DVT : 3349 patients, âge moyen 56 ans
 EINSTEIN-PE : 4832 patients, âge moyen 57 ans
 HOKUSAI-VTE : 8292 patients, âge moyen 57 ans
 AMPLIFY : 2609 patients, âge moyen 57 ans
 RE-COVER II : 2589 patients, âge moyen 55 ans

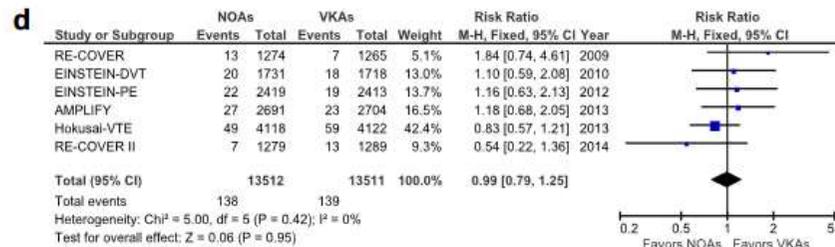
Récidives TVP



Mortalité EP



Récidives EP



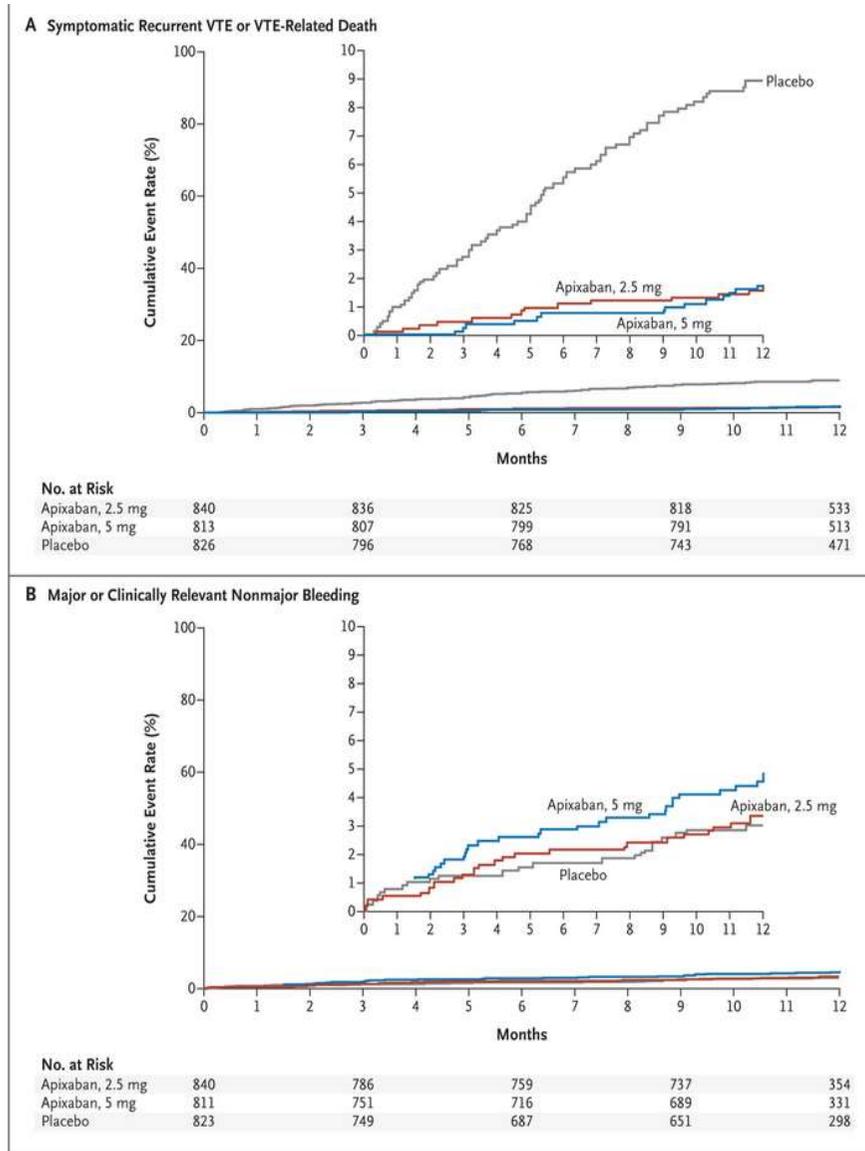
(toutes en accès libre)

Patients âgés ?

Figure 3. Efficacy of new oral anticoagulants (NOAs) in the treatment of venous thromboembolism (VTE). NOAs were more effective than vitamin K antagonists (VKAs) in preventing recurrent symptomatic VTE (Fig. 3a). This difference was exclusively driven by an also non-significant reduction of deep vein thrombosis (Fig. 3b). Such a trend was not observed for fatal pulmonary embolism (PE) (Fig. 3c) or non-fatal PE (Fig. 3d).

* Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2014; 48(5): 565-575

Modalité pratique de l'anticoagulation



AMPLIFY-EXT
 Récurrence :
 Pleine-dose : 1,7%
 Demi-dose : 1,7%
 Placebo : 8%

Saignement :
 Pleine dose : 0,2%
 Demi-dose : 0,2%
 Placebo : 0,5%

Mortalité :
 Pleine dose : 0,5%
 Demi-dose : 0,8%
 Placebo : 1,7%

Exclusion patient à haut risque hémorragique ou EP avec signe de gravité

* N Engl J Med , 368 (8), 699-708 2013 Feb 21 Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism Giancarlo Agnelli 1 , Harry R Buller, Alexander Cohen, Madelyn Curto, Alexander S Gallus, Margot Johnson, Anthony Porcari, Gary E Raskob, Jeffrey I Weitz, AMPLIFY-EXT Investigators

Modalité pratique de l'anticoagulation

[Thromb J. 2014; 12: 21.](#)

PMCID: [PMC4314657](#)

Published online 2014 Oct 13. doi: [10.1186/1477-9560-12-21](#)

PMID: [25650285](#)

Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants

[Vincent Geldhof](#),¹ [Christophe Vandenbriele](#),² [Peter Verhamme](#),² and [Thomas Vanassche](#)^{2,3}

Analyse poolé des patients de plus de 75 ans des principales études

RE-COVER : 2564 patients, âge moyen 55 ans		259 patients
EINSTEIN-DVT : 3349 patients, âge moyen 56 ans		1283 patients
EINSTEIN-PE : 4832 patients, âge moyen 57 ans		1004 patients
HOKUSAI-VTE : 8292 patients, âge moyen 57 ans		768 patients
AMPLIFY : 2609 patients, âge moyen 57 ans		
RE-COVER II : 2589 patients, âge moyen 55 ans		

Modalité pratique de l'anticoagulation

Thromb J. 2014; 12: 21.

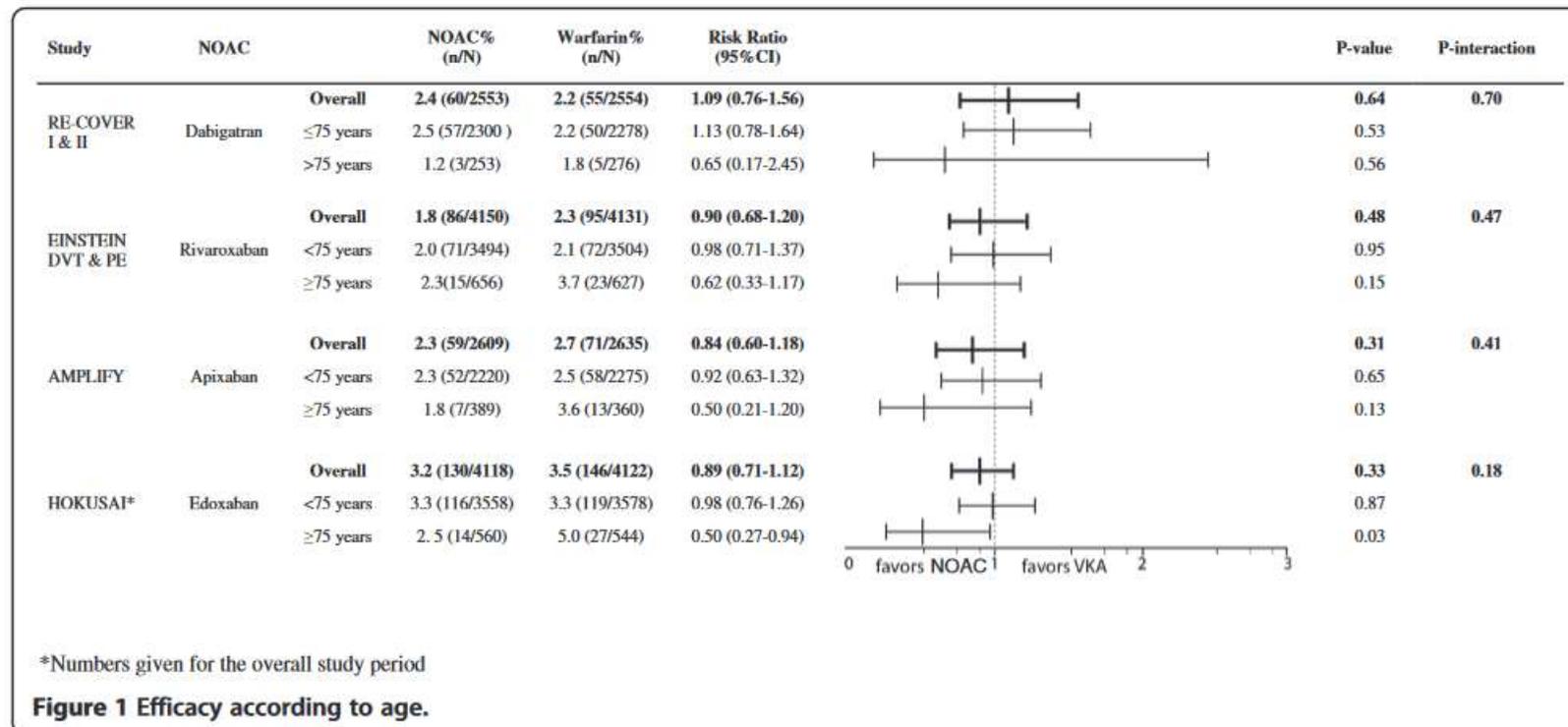
PMCID: PMC4314657

Published online 2014 Oct 13. doi: [10.1186/1477-9560-12-21](https://doi.org/10.1186/1477-9560-12-21)

PMID: [25650285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25650285/)

Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants

Vincent Geldhof,¹ Christophe Vandembrielle,² Peter Verhamme,² and Thomas Vanassche^{2,3}



Modalité pratique de l'anticoagulation

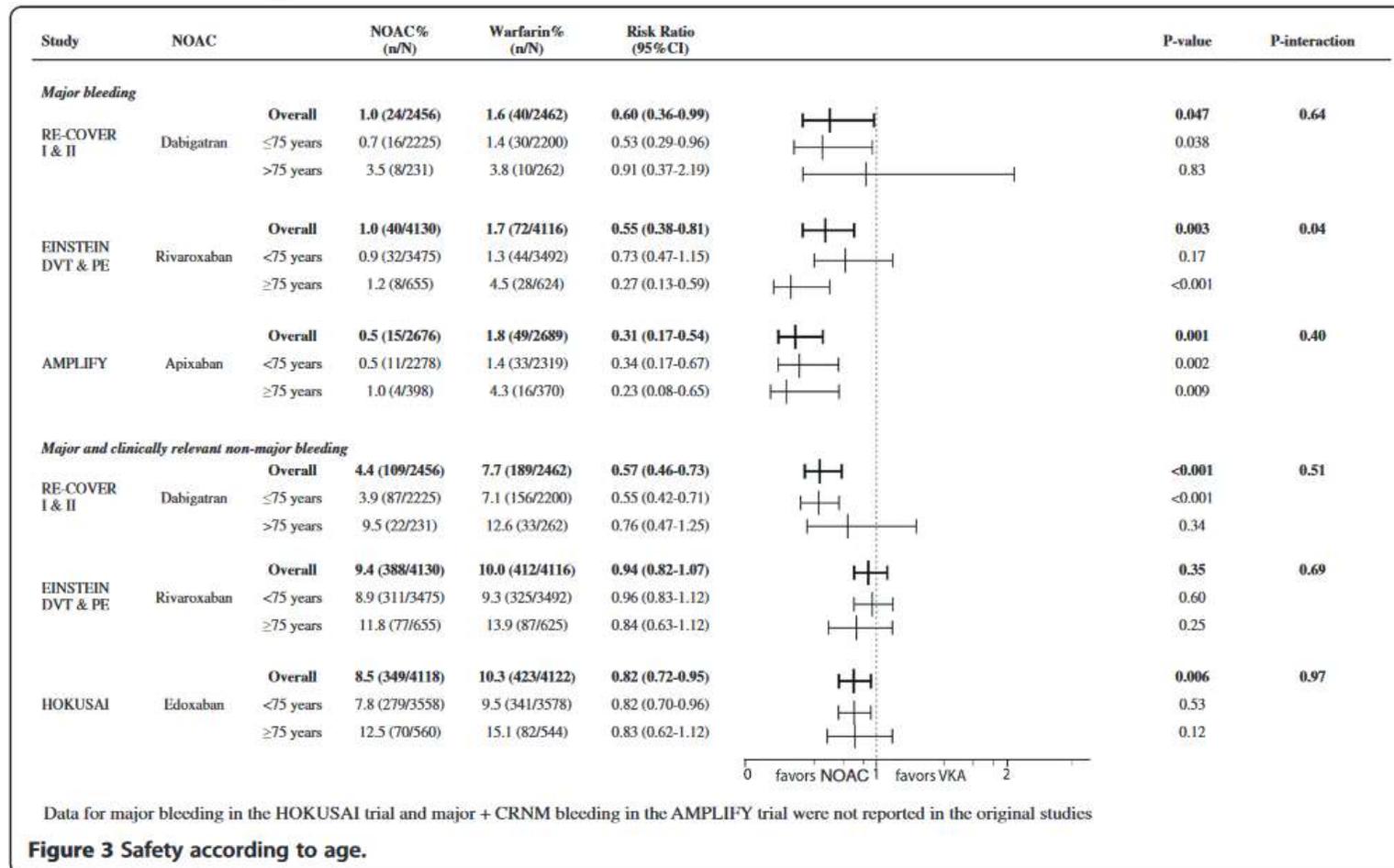
Thromb J. 2014; 12: 21.

PMCID: PMC4314657

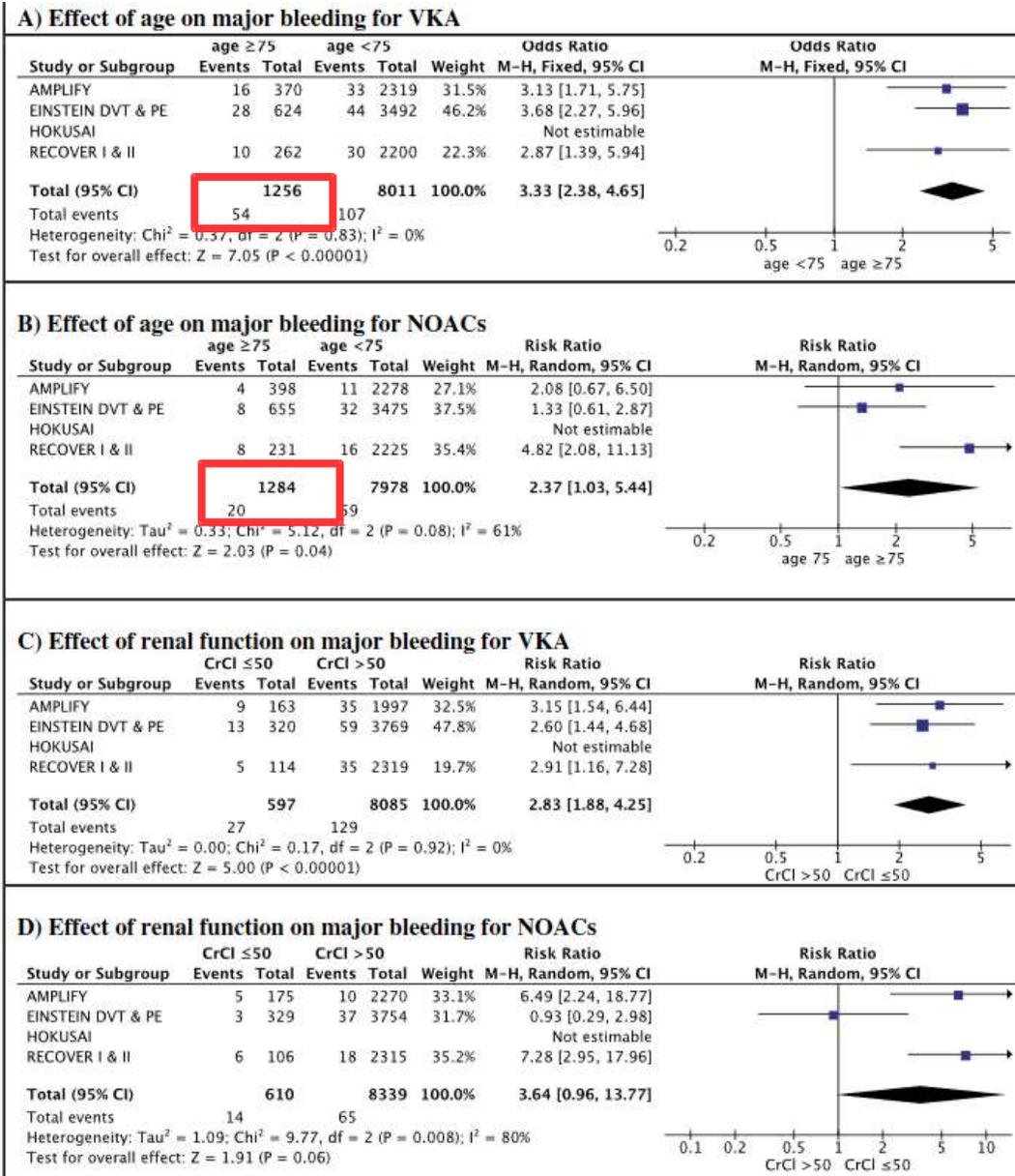
Published online 2014 Oct 13. doi: [10.1186/1477-9560-12-21](https://doi.org/10.1186/1477-9560-12-21)

PMID: [25650285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25650285/)

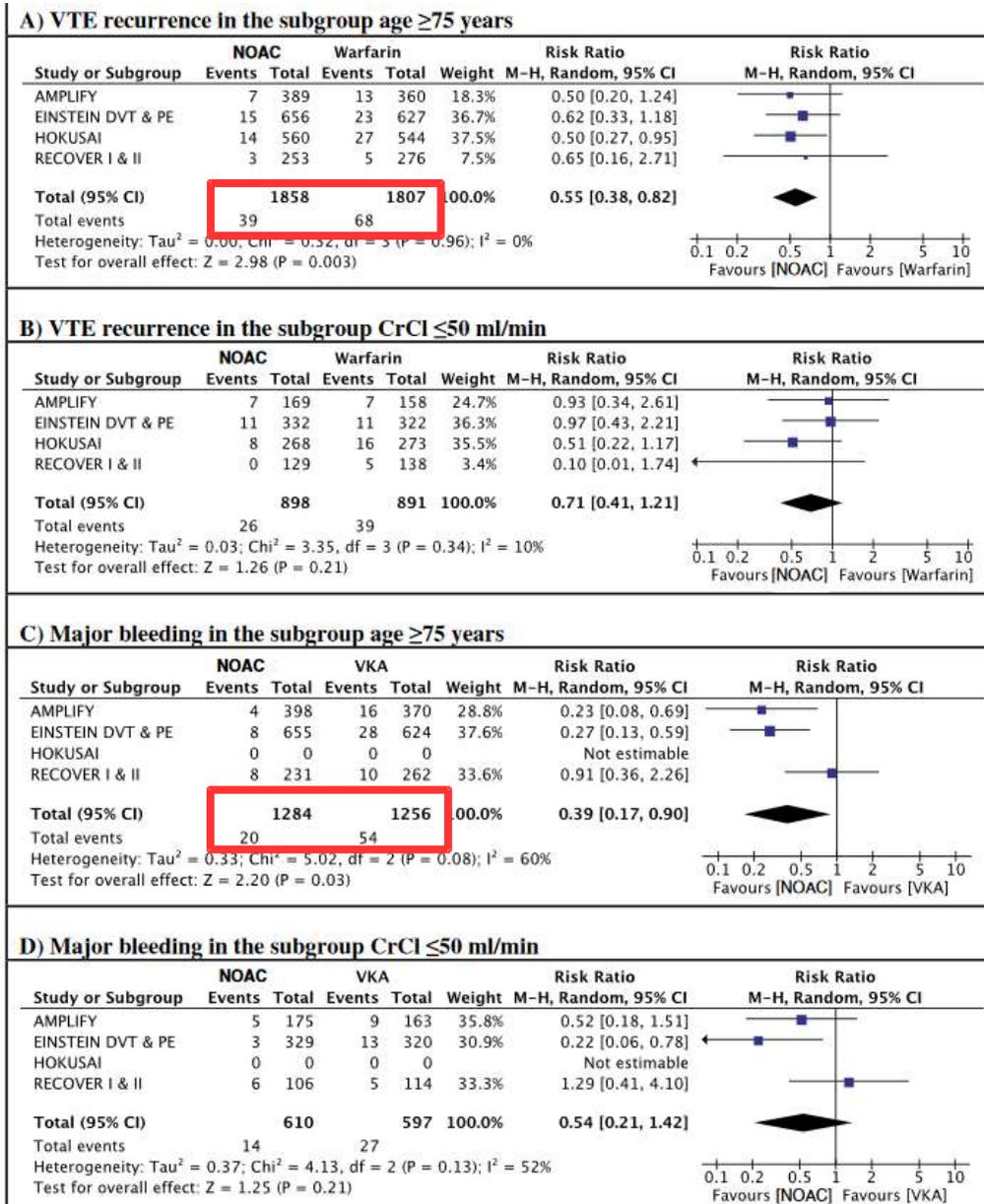
Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants



Modalité pratique de l'anticoagulation



Modalité pratique de l'anticoagulation



Modalité pratique de l'anticoagulation

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

Daniela Poli^{a,*}, Emilia Antonucci^b, Lorenza Bertù^c, Elisa Vignini^d, Lucia Ruocco^e, Daniela Mastroiacovo^f, Carmelo Paparo^g, Daniele Pastori^h, Sophie Testaⁱ, Walter Ageno^c, Gualtiero Palareti^b, coordinator of START2 Register

Prospectif 2019
Patients > 85 ans

Clinical characteristics of patients.

	All patients (N = 272)	VKA (N = 156)	DOACs (N = 116; naive 93, 80.2%)	p Value
	N%	N%	N%	
Sex- female	178 (65.4)	99 (63.5)	79 (68.1)	0.4
Age (years) - mean (SD)	88.1 (3.0)	87.6 (2.3)	88.8 (3.7)	0.001
Weight < 60 kg	65 (23.9)	42 (26.9)	23 (19.8)	0.17
Follow-up (years)	429	312	117	
Mean follow-up (months) (SD)	19.1 (16.8)	24.3 (19.0)	12.2 (9.6)	0.01
Co-morbidity				
Creatinine clearance < 30 mL/min	34 (12.5)	28 (17.9)	6 (5.2)	0.001
Creatinine clearance 30-50 mL/min	150 (55.1)	83 (53.2)	67 (57.8)	0.46
Hemoglobin < 10 g/dL	12 (4.7)	7 (4.5)	5 (4.3)	1.0
Platelet count < 100,000	3 (1.1)	2 (1.3)	1 (0.9)	1.0
Chronic disease	16 (5.9)	10 (6.4)	6 (5.2)	0.8
Active cancer	11 (4.0)	9 (5.8)	2 (1.7)	0.2
Diabetes mellitus	36 (13.0)	16 (10.3)	20 (17.2)	0.1
Hypertension	191 (70.2)	114 (73.1)	77 (66.4)	0.2
Previous stroke/TIA	27 (9.9)	10 (6.4)	17 (14.7)	0.04
Previous bleeding	11 (4.0)	3 (1.9)	8 (6.9)	0.06
Coronary artery disease	29 (10.7)	19 (12.2)	10 (8.6)	0.4
Heart failure	18 (6.6)	11 (7.1)	7 (6.0)	0.8
POAD	18 (6.6)	9 (5.8)	9 (7.8)	0.6
COPD	38 (14.0)	24 (15.4)	14 (12.1)	0.5
Frail subjects ^a	50 (18.4)	31 (19.9)	19 (16.4)	0.5
Bleeding risk stratification scores				
HASBLED - mean (SD)	2.0 (0.7)	2.05 (0.7)	2.0 (0.8)	NS

Adverse events during treatment.

	VKA (N = 156)	DOACs (N = 116)	Univariate	Multivariate ^a
	N (x 100 pt-yrs)	N (x 100 pt-yrs)	HR (95%CI)	HR (95%CI)
Bleeding events	6 (1.9)	9 (7.7)	4.7(1.5;15.0)	7.5(2.4;23.6)
Bleeding events at 12 months	1	3	5.1 (0.6;42.1)	6.2 (0.5;71.7)
Major bleedings	2 (0.6)	3 (2.6)		
Cerebral	1	0		
Gastrointestinal	1 ^c	3		
CRNM bleedings	4 (1.3)	6 (5.1) ^d		
Soft tissue ematoma	1	2		
Gastrointestinal	2	1		
Other	1	3		
Thrombotic events	4 (1.3)	4 (3.4)	4.5 (1.5;13.3)	5.7 (1.6;20.3)
Thrombotic events at 12 months	0	4	-	-
Recurrent VTE	1 (0.3)	2 (1.7)		
Arterial events	3 (1.0)	2 (1.7) ^b		
Death for all causes	50 (16.0)	5 (4.3)	0.3 (0.1;0.9)	0.30(0.1;0.8)
Death at 12 months	15	3	0.33 (0.10;1.13)	0.19 (0.06;0.55)

^a Patient with dementia or bed rest or prone to fall.

Adaptation de dose : feeling ou Vidal ?

Multicenter Study

> J Am Coll Cardiol, 69 (23), 2779-2790 2017 Jun 13

Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction

Xiaoxi Yao¹, Nilay D Shah², Lindsey R Sangaralingham³, Bernard J Gersh⁴, Peter A Noseworthy⁵

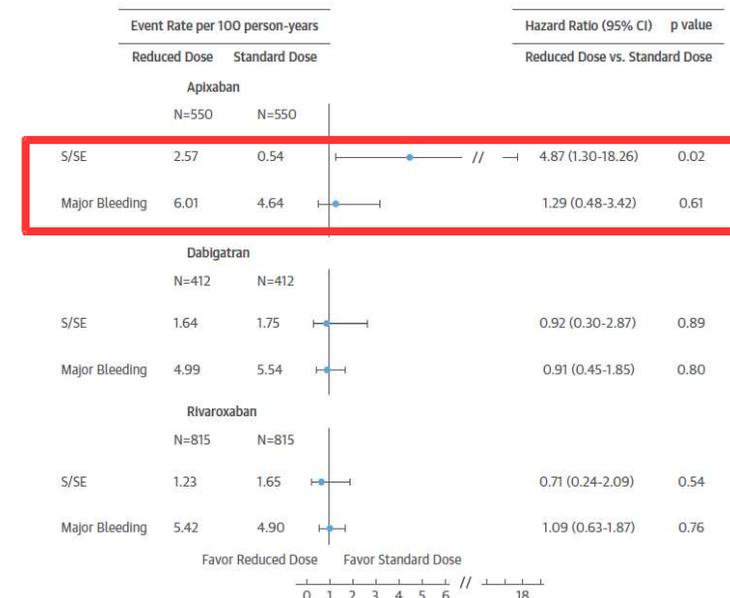
Etude de pharmacovigilance sur 14 864 patients avec fibrillation atriale non valvulaire, âge moyen 70 ans (âge moyen de 77,5 patients pour les 1473 patients sous demi-dose, avec 95% score HAS-BLED > 2)

- 43% des patients avec indication dose réduite recevaient une pleine dose
- 13,3% des patients avec indication pour pleine dose recevaient une dose réduite

TABLE 2 Events and Event Rates in Patients With Renal Indication for Dose Reduction

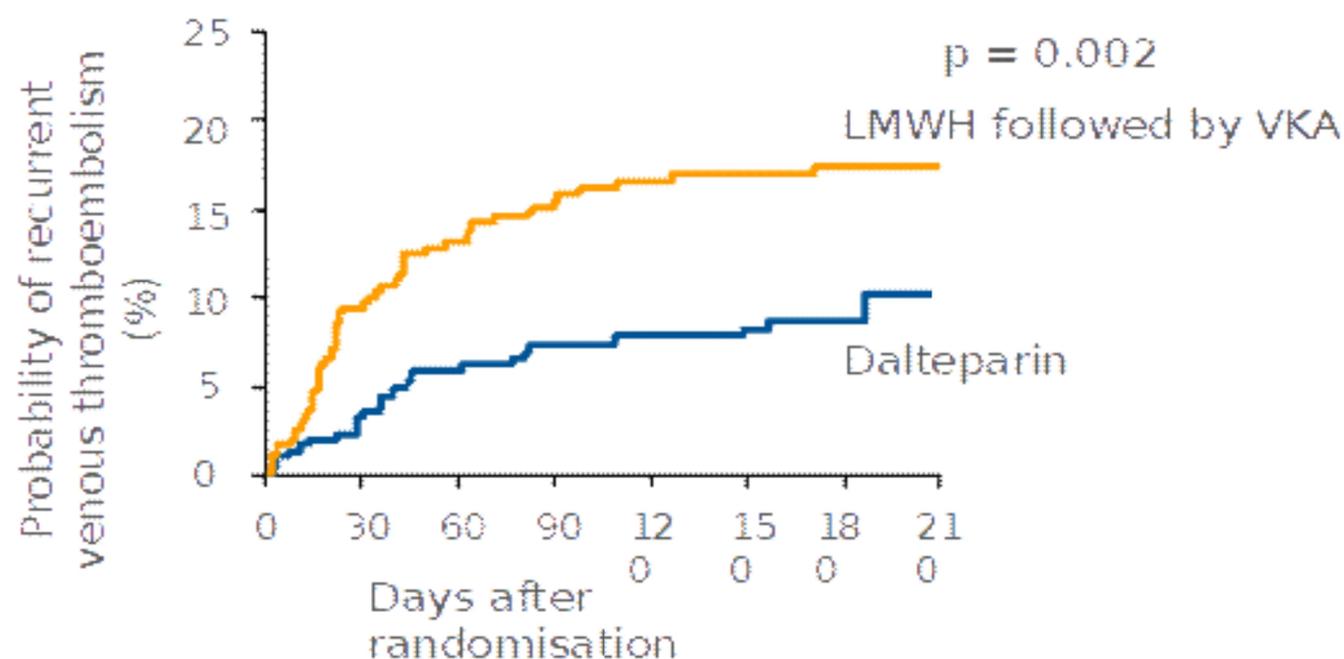
	Reduced Dose			Standard Dose		
	Event (n)	Total Follow-Up (PY)	Event Rate per 100 PY (95% CI)	Event (n)	Total Follow-Up (PY)	Event Rate per 100 PY (95% CI)
Overall		(N = 410)		(N = 410)		
S/SE	4	216.25	1.85 (0.70-6.54)	5	215.68	2.32 (0.97-6.91)
Major bleeding	11	217.30	5.06 (2.83-9.90)	24	212.53	11.29 (7.58-17.47)
Apixaban		(n = 77)		(n = 77)		
S/SE	2	28.23	7.08 (1.52-69.28)	0	28.40	0.00 (NA)
Major bleeding	1	28.61	3.49 (NA)	3	28.22	10.63 (3.32-50.71)
Dabigatran		(n = 19)		(n = 19)		
S/SE	0	18.51	0.00 (NA)	0	11.39	0.00 (NA)
Major bleeding	0	18.51	0.00 (NA)	2	11.33	17.65 (3.59-159.21)
Rivaroxaban		(n = 314)		(n = 314)		
S/SE	2	169.51	1.18 (0.26-11.45)	5	175.89	2.84 (1.19-8.47)
Major bleeding	10	170.17	5.88 (3.19-11.94)	19	172.98	10.98 (7.01-18.05)

CI = confidence interval; NA = not applicable; PY = person-years; S/SE = ischemic stroke/systemic embolism.



→ Respect Vidal

Etude CLOT



No. at risk

Dalteparin	336	301	264	235	227	210	164
Oral anticoagulant	336	280	242	221	200	194	154

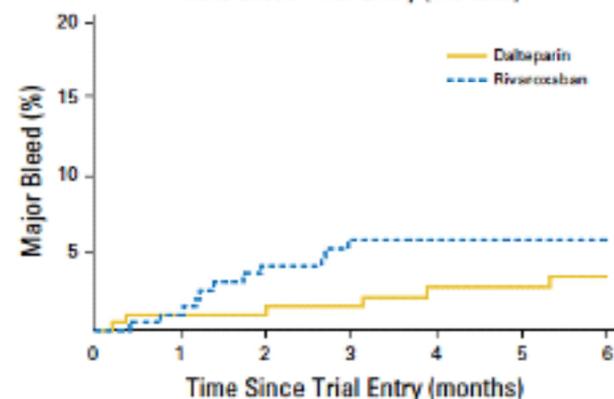
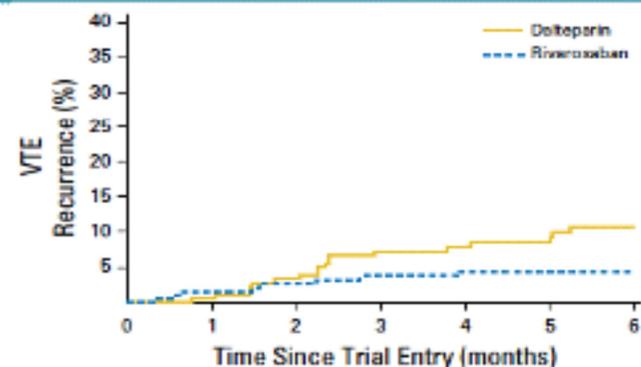
Etude SELECT-D

406 patients

Groupe rivaroxaban: 8 évènements TE et 11 saignements sur 203

Groupe dalteparin 18 évènements TE et 6 saignements sur 203
(HR 0,43)

Clinical Outcome	HOKUSAI VTE ²		SELECT-D ¹		ADAM-VTE ³	
	Edoxaban N=522	Dalteparin N=524	Rivaroxaban N=203	Dalteparin N=203	Apixaban N=145	Dalteparin N=142
2019						
Recurrent VTE	41 (7.9)*	59 (11.3)	8	18	1 (0.7)	9 (6.3)
HR	0.71 [0.48-1.06]		0.43 [0.19-0.99]		0.099 [0.013 – 0.78]	
Major Bleeding	36 (6.9)	21 (4.0)	11	6	0	2 (1.4)
HR	1.77 [1.03-3.04]		1.83 [0.68-4.96]		-	
CRNMB	76 (14.6)	58 (11.1)	25	7	9 (6.2)	7 (4.2)
HR	1.38 [0.98-1.94]		3.76 [1.63-8.69]		-	
Major/CRNMB	97 (18.6)	73 (13.9)	-	-	9 (6.2)	9 (6.3)
HR	1.40 [1.03-1.89]					
All-cause death	206 (39.5)	192 (36.6)	48	56	23 (16)	15 (11)
HR	1.12 [0.92-1.37]		-			



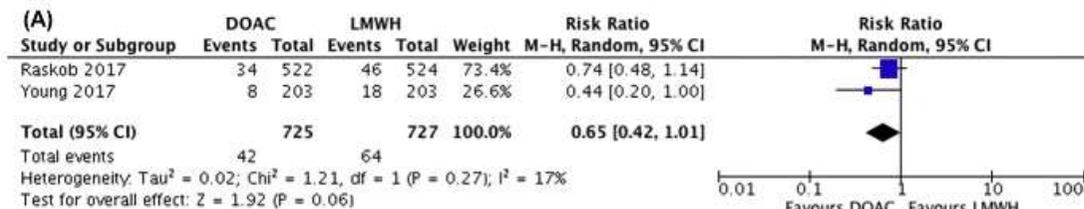
Aucun essai AOD vs AOD

Anticoagulation et cancer

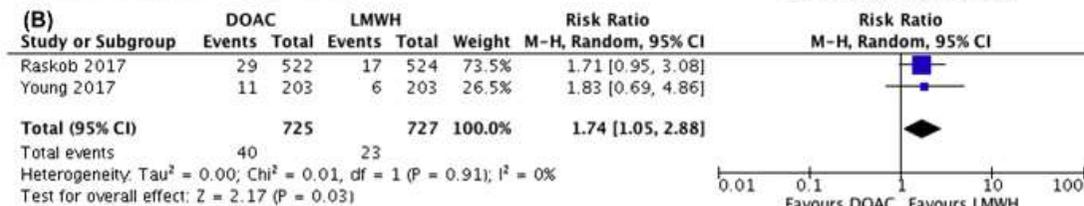
Meta-Analysis

> *Thromb Res*, 173, 158-163 Jan 2019

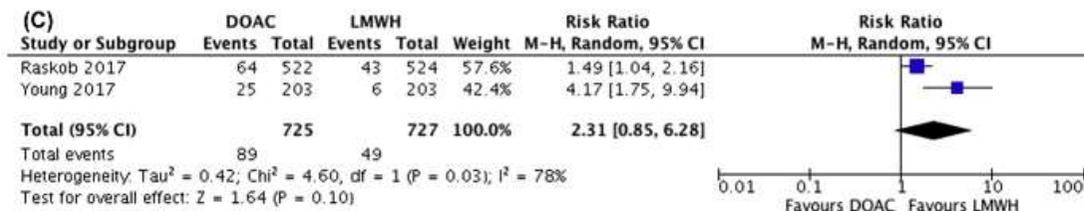
Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Versus Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH) for Treatment of Cancer Associated Thrombosis (CAT): A Systematic Review and Meta-Analysis



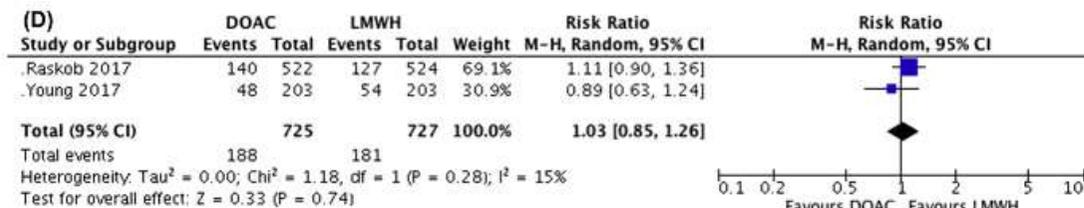
A= taux de récidence à 6 mois



B= saignements majeurs à 6 mois (notamment cancers gastro-intestinaux)



C= saignements mineurs et majeurs à 6 mois



D= mortalité à 6 mois

Anticoagulation et cancer

> Circ J, 83 (11), 2271-2281 2019 Oct 25

Cancer-Associated Venous Thromboembolism in the Real World - From the COMMAND VTE Registry

Jiro Sakamoto¹, Yugo Yamashita², Takeshi Morimoto³, Hidewo Amano⁴, Toru Takase⁵, Seiichi

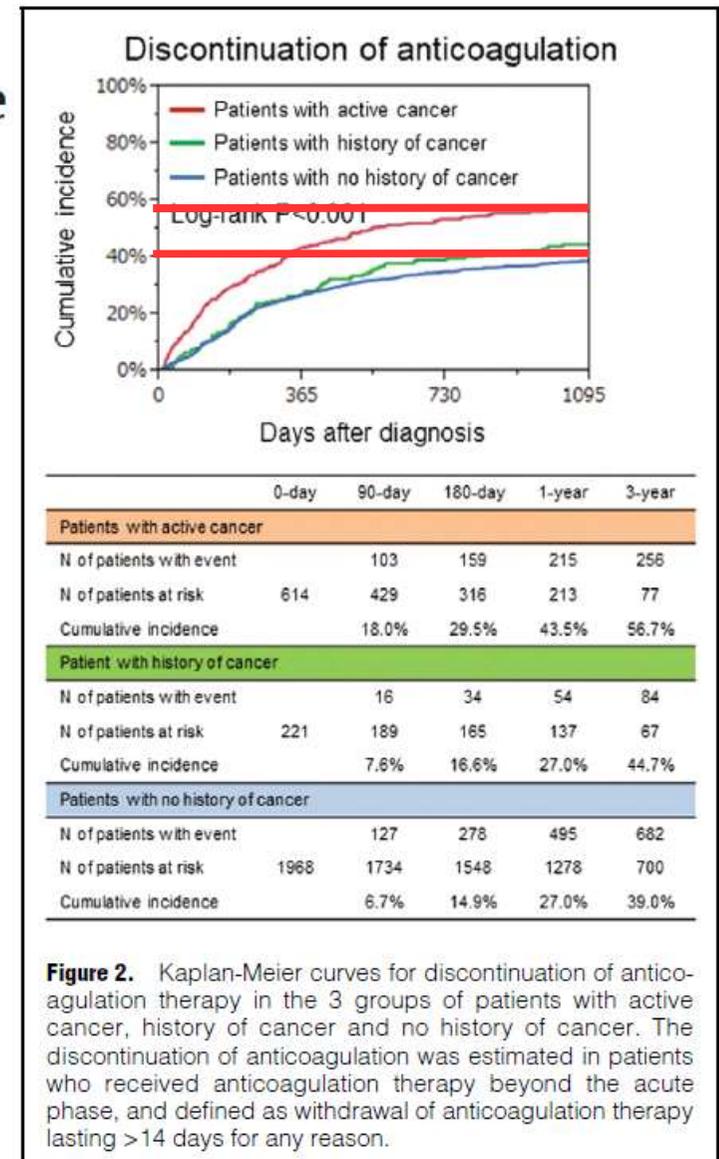
695 patients avec cancer actifs, âge moyen $66,5 \pm 12,2$ ans (la moitié sous chimiothérapie, et 1/3 métastatiques)

243 patients avec terrain de cancer, âge moyen $72,2 \pm 11,4$ ans

2089 patients sans cancer, âge moyen $66,8 \pm 16,5$ ans

20% de récurrence en cas de cancer (vs 10 et 8,9% sinon)

Mais 83% d'utilisation AVK même en cas de cancer



Anticoagulation et cancer

> Circ J, 83 (11), 2271-2281 2019 Oct 25

Cancer-Associated Venous Thromboembolism in the Real World - From the COMMAND VTE Registry

Jiro Sakamoto¹, Yugo Yamashita², Takeshi Morimoto³, Hidewo Amano⁴, Toru Takase⁵, Seiichi

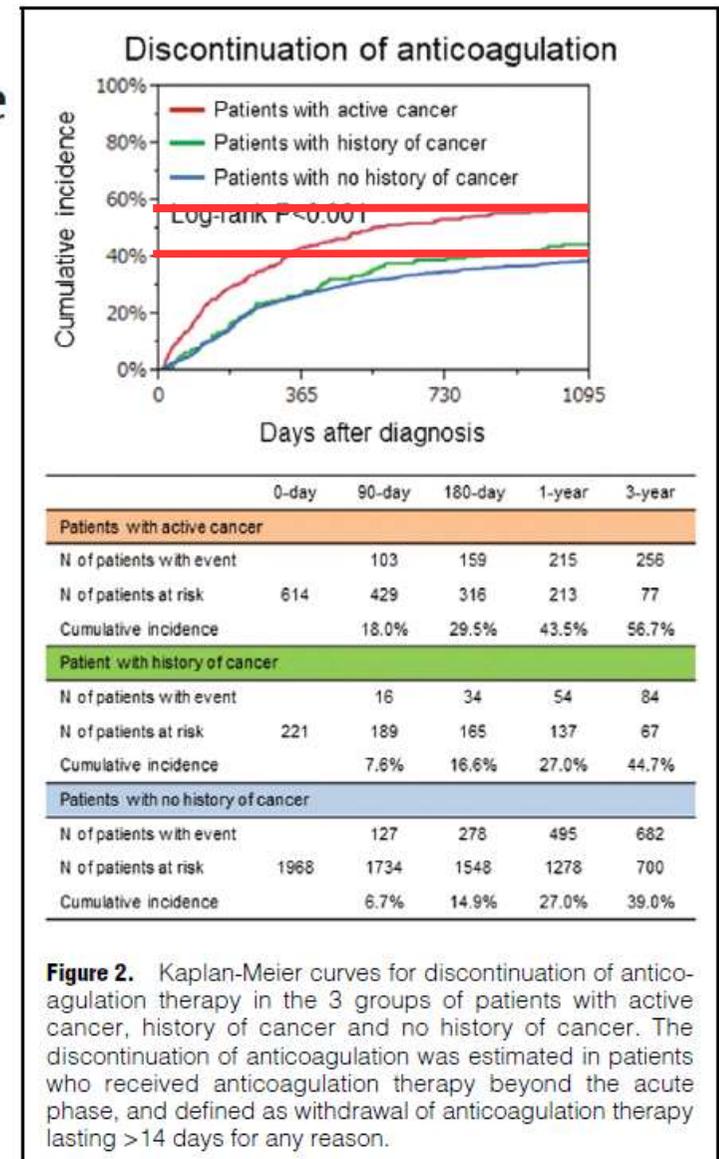
695 patients avec cancer actifs, âge moyen $66,5 \pm 12,2$ ans (la moitié sous chimiothérapie, et 1/3 métastatiques)

243 patients avec terrain de cancer, âge moyen $72,2 \pm 11,4$ ans

2089 patients sans cancer, âge moyen $66,8 \pm 16,5$ ans

20% de récurrence en cas de cancer (vs 10 et 8,9% sinon)

Mais 83% d'utilisation AVK même en cas de cancer



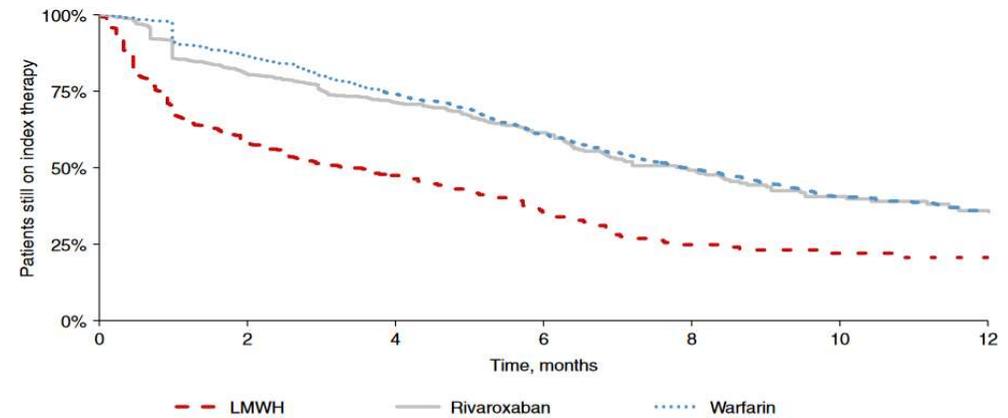
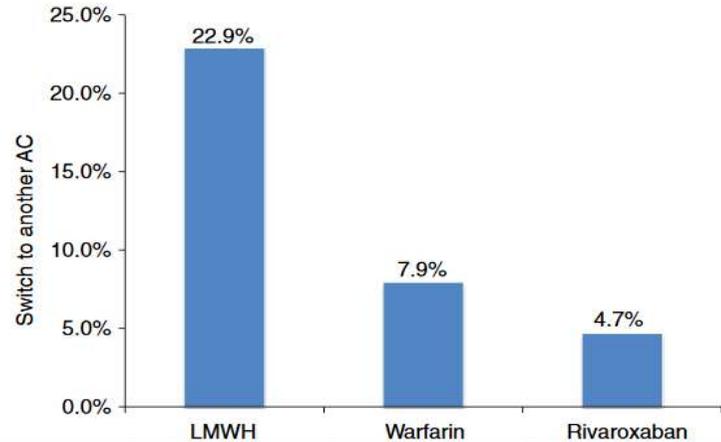
Anticoagulation et cancer

> Res Pract Thromb Haemost, 1 (1), 14-22 2017 May 30 eCollection Jul 2017

Current Practice Patterns and Patient Persistence With Anticoagulant Treatments for Cancer-Associated Thrombosis

Alok A Khorana¹, Keith R McCrae¹, Dejan Milentijevic², Jonathan Fortier³, Winnie W Nelson², François Laliberté³, Concetta Crivera², Patrick Lefebvre³, Daniel Yannicelli⁴, Jeff Schein²

	LMWH [A]	Warfarin [B]	Rivaroxaban [C]	P-values ^a	
	(N=735)	(N=1403)	(N=709)	[A] vs [B]	[A] vs [C]
Age, mean (SD) [median]	71.2 (10.4) [71.0]	73.3 (10.5) [73.0]	73.3 (9.5) [73.0]	<.001	<.001
Gender, female, n (%)	389 (52.9)	699 (49.8)	353 (49.8)	.173	.233



Switched to	LMWH	Warfarin	Rivaroxaban
LMWH, %	–	2.7%	1.0%
Rivaroxaban, %	9.9%	4.3%	–
Warfarin, %	12.0%	–	3.1%
Others,*%	1.0%	0.9%	0.6%

*Includes apixaban, dabigatran, fondaparinux, and other combinations.

Cohort	Median treatment duration	Kaplan-Meier rates	
		6 months	12 months
LMWH	3.3	37%	21%
Warfarin	7.9	61%	35%
Rivaroxaban	7.9	61%	36%

^aDiscontinuation was defined as a gap of more than 60 days between the end of the days of supply of a dispensing and the start date of the next dispensing of the index therapy, if any.

Anticoagulation et cancer

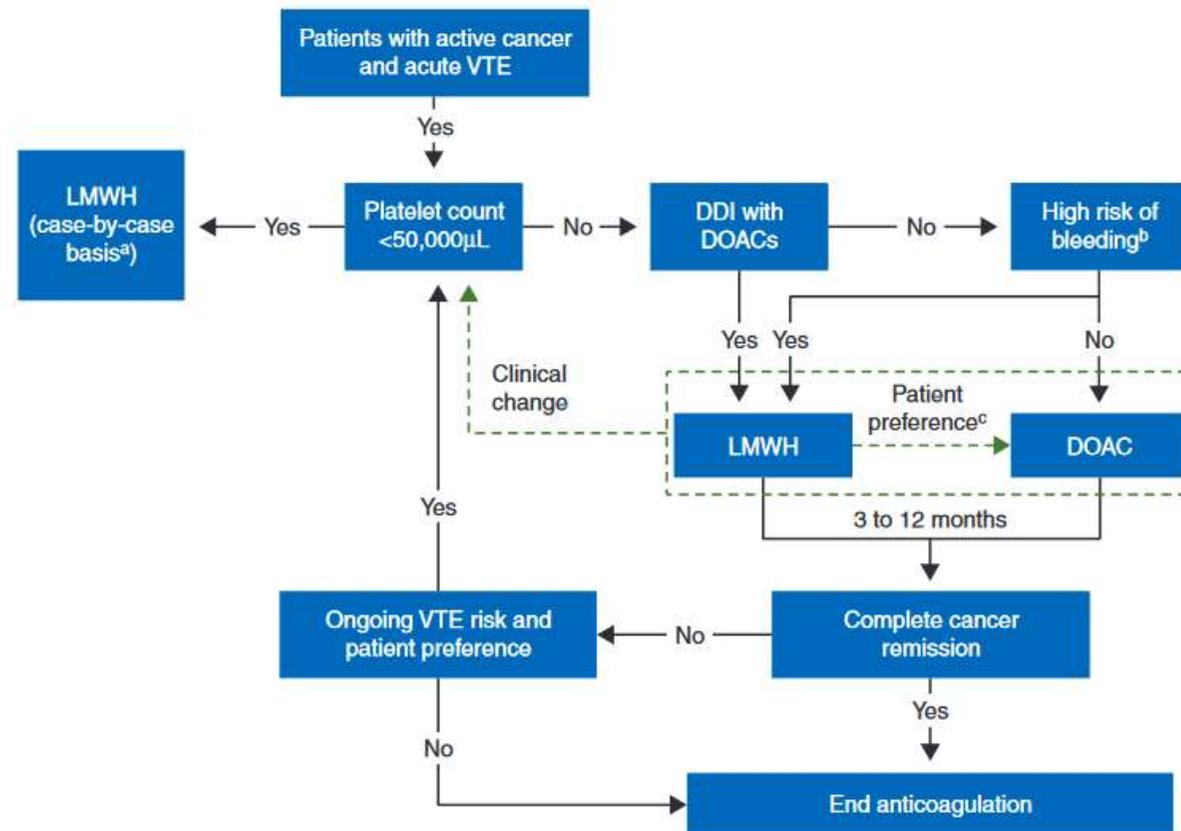
Ann Oncol. 2019 Jun; 30(6): 897–907.

PMCID: PMC6594460

Published online 2019 Mar 27. doi: [10.1093/annonc/mdz111](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz111)

PMID: [30918939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30918939/)

Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of

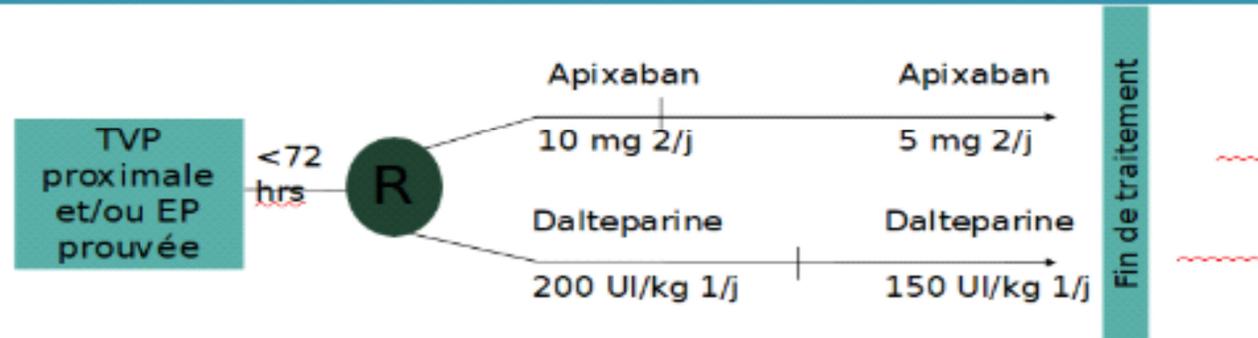


Attention aux interactions médicamenteuses (inducteur et suppresseur cytochrome 450 3A4)

Figure 1. Potential treatment approach for cancer-associated VTE based on current treatment guidelines and new randomized controlled trial evidence. ^aReduced dose or full dose following transfusion. ^bIncludes patients with gastrointestinal cancer as well as risk factors unrelated to cancer. ^cOn a case-by-case basis with an understanding of the relative risks and benefits. DDI, drug–drug interactions; DOAC, direct oral anticoagulant; LMWH, low-molecular-weight heparin; VTE, venous thromboembolism.

Etude CARAVAGGIO

Etude de **non infériorité**, ouverte



	Apixaban N=576	Dalteparin N=579
Âge moyen (Année) (SD)	67.2 (11.3)	67.2 (10.9)
Homme, n (%)	292 (50.7)	276 (47.7)
Poids moyen, kg (SD)	75.7 (16.1)	76.1 (16.7)
EP avec ou sans TVP	304 (52.8)	334 (57.7)
TVP unique	272 (47.2)	245 (42.3)
TVP/EP symptomatique	460 (79.9)	465 (80.3)
Découverte fortuite EP/TVP	116 (20.1)	114 (19.7)
Cancer actif, N (%)	559 (97.0)	565 (97.6)
Cancer métastasé ou localement avancé, N (%)	389 (67.5)	396 (68.4)
Traité pour cancer lors de l'inclusion, N (%) §	350 (60.8)	367 (63.4)
Traité pour un cancer dans les 6 derniers mois, N (%) §	143 (24.8)	129 (22.3)
Traité pour un cancer durant l'étude, N (%) §	344 (59.7)	346 (59.8)
Terrain MTEV, N (%)	45 (7.8)	61 (10.5)
Thrombopénie < 100 000 éléments/mm ³ , N (%)	21 (3.6)	22 (3.8)
Clairance ≤50 ml/min, N (%)	51 (8.9)	61 (10.5)

STATUT NUTRITIONNEL?

Etude CARAVAGGIO

Sous-type cancer

	Apixaban N=576	Dalteparin N=579
Tumeur solide, N(%)	543 (94.3)	527 (91.0)
Colorectale	121 (21.0)	113 (19.5)
Poumon	105 (18.2)	95 (16.4)
Sein	79 (13.7)	76 (13.1)
génito-urinaire	66 (11.5)	73 (12.6)
Gynécologique	60 (10.4)	59 (10.2)
Pancréatique ou hépato-biliaire	44 (7.6)	43 (7.4)
Voie hautes digestives	23 (4.0)	31 (5.4)
ORL	14 (2.4)	8 (1.4)
Os et tissus mous	11 (1.9)	7 (1.2)
Mélanome	4 (0.7)	7 (1.2)
Autre	16 (2.8)	15 (2.6)
Hémopathies, N (%)	33 (5.7)	52 (9.0)

1/3 de tumeur gastro-intestinales (GI)

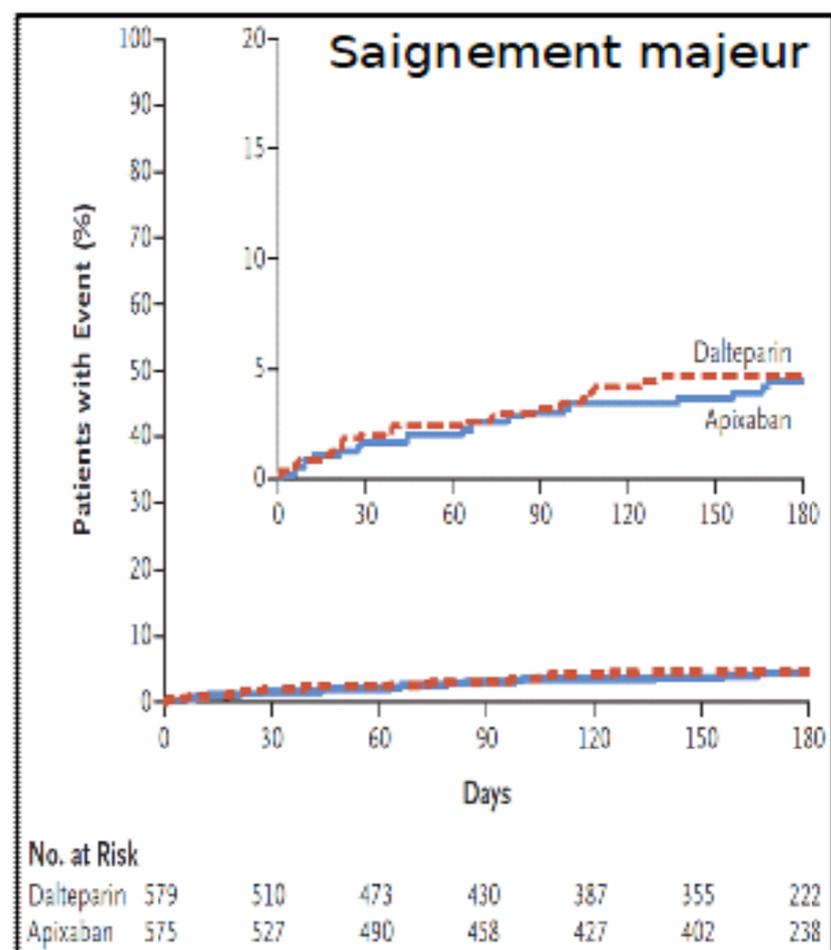
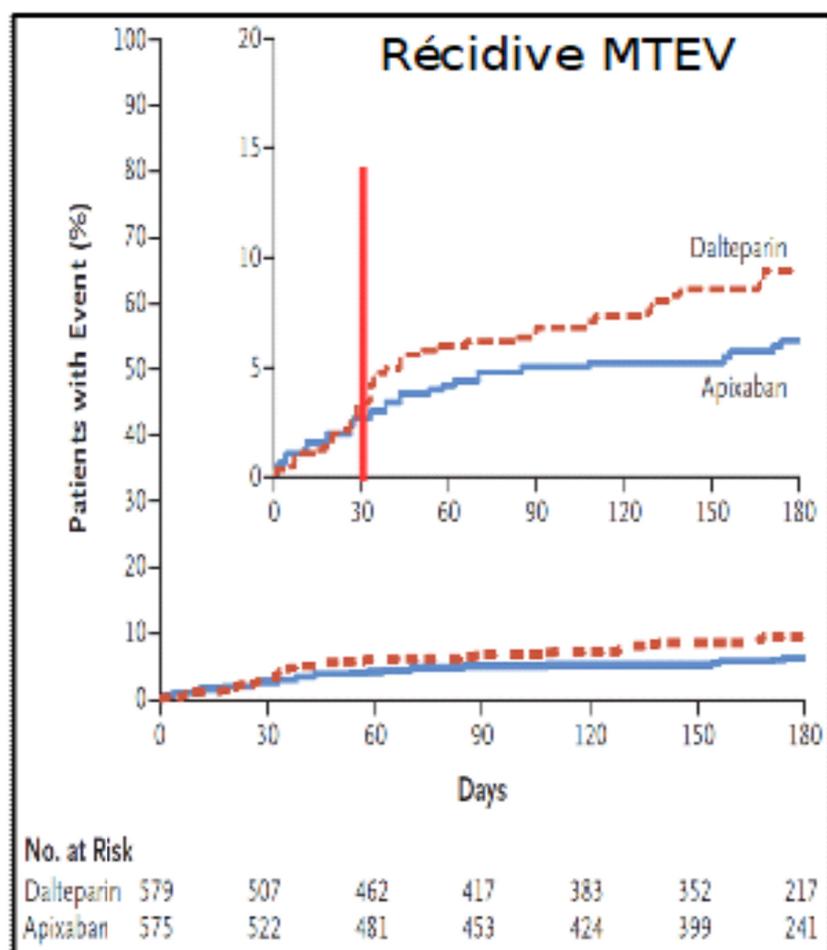
Moins de patients avec un cancer de la partie supérieure du tube digestif (**4%** dans le bras expérimental) ou un cancer génito-urinaire (**11,5%** dans le bras expérimental) que dans les autres études AOD

Etude CARAVAGGIO : résultats

	Apixaban N=576	Dalteparin N=579	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Récidive MTEV, N (%)	32 (5.6)	46 (7.9)	0.63 (0.37-1.07)	<0.001 for non-inferiority 0.08 for superiority
Récidive TVP, N (%)	13 (2.3)	15 (2.6)	0.87 (0.34-2.21)	
Récidive EP, N (%)	19 (3.3)	32 (5.5)	0.54 (0.29-1.03)	
EP fatale, N (%)	4 (0.7)	3 (0.5)	1.93 (0.40-9.41)	

	Apixaban N=576	Dalteparin N=579	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Saignement majeur, N (%)	22 (3.8)	23 (4.0)	0.82 (0.40-1.69)	0.60
Origine GI, N (%)	11 (1.9)	10 (1.7)	1.05 (0.44-2.50)	
Non GI, N (%)	11 (1.9)	13 (2.2)	0.68 (0.21-2.20)	
Saignement Mineur, N (%)	52 (9.0)	35 (6.0)	1.42 (0.88-2.30)	
Saignements Majeur + Mineur, N (%)	70 (12.2)	56 (9.7)	1.16 (0.77-1.75)	

Etude CARAVAGGIO : résultats



Pourquoi réduction dose HBPM à J30???

Etude CARAVAGGIO : critères d'exclusion

Patients cancéreux en bonne santé

- 1) Age < 18 years
- 2) ECOG Performance Status III or IV
- 3) Life expectancy of less than 6 months
- 4) Administration of therapeutic doses of LMWH, fondaparinux, or UFH for more than 72 hours before randomization
- 5) 3 or more doses of a vitamin K antagonist before randomization
- 6) Thrombectomy, vena cava filter insertion, or thrombolysis used to manage the index episode
- 7) Indication for anticoagulant treatment for a disease other than the index VTE episode
- 8) Concomitant use of strong inhibitors or inducers of both cytochrome P-450 3A4 and P-glycoprotein
- 9) Concomitant thienopyridine therapy (clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor) or aspirin over 165 mg daily or dual antiplatelet therapy
- 10) Active bleeding or high risk of bleeding contraindicating anticoagulant treatment
- 11) Recent (in the last 1 month prior to randomization) brain, spinal or ophthalmic surgery
- 12) Hemoglobin level lower than 8 g/dL (5.0 mmol/L) or platelet count <75x10⁹/L or history of heparin-induced thrombocytopenia
- 13) Creatinine clearance < 30 ml/min based on the Cockcroft Gault equation
- 14) Acute hepatitis, chronic active hepatitis, liver cirrhosis; or an alanine aminotransferase level 3 times or more and/or bilirubin level 2 times or more the upper limit of the normal range
- 15) Uncontrolled hypertension (systolic BP > 180 mm Hg or diastolic BP > 100 mm Hg despite antihypertensive treatment)
- 16) Bacterial endocarditis
- 17) Hypersensitivity to the study drugs or to any of their excipients
- 18) Patient's participation in other pharmaco-therapeutic program with an experimental therapy that is known to affect the coagulation system
- 19) Women of childbearing potential (WOCBP) who do not practice a medically accepted highly effective contraception during the trial and one month beyond
- 20) Pregnancy or breast feeding
- 21) Any condition that, as judged by the investigator, would place the subject at increased risk of harm if he/she participated in the study

Anticoagulation et cancer dec 2020

Nature du traitement des six premiers mois

R221 – Il est recommandé de traiter les malades atteints de cancer actif (Tableau 21) et d'une thrombose veineuse proximale ou d'une embolie pulmonaire par une héparine de bas poids moléculaire sans relais par AVK pendant les six premiers mois de traitement (Tableau 8) (grade 1+).

R222 – En cas d'intolérance aux héparines de bas poids moléculaire, quand le risque hémorragique est faible et sauf cancer digestif ou urologique, il est suggéré un anticoagulant oral direct plutôt qu'un AVK (grade 2+).

Durée du traitement

R223 – Après 6 mois de traitement anticoagulant pour un ETEV dans un contexte de cancer, il est suggéré d'interrompre le traitement anticoagulant lorsque le cancer n'est plus actif (absence de maladie tumorale détectable et absence de traitement anticancéreux depuis plus de six mois (y compris hormonothérapie)) et absence de récurrence thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement anticoagulant (grade 2+).

R224 – Après 6 mois de traitement anticoagulant pour un ETEV dans un contexte de cancer, il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant lorsque le cancer est actif (présence d'une maladie tumorale détectable, y compris par l'existence d'un biomarqueur, et poursuite d'un traitement antitumoral, y compris hormonothérapie, dans les six mois) ou récurrence thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement (grade 1+).

Traitement des thromboses sur cathéters veineux centraux

R232 – Il est suggéré de traiter les thromboses veineuses profondes symptomatiques sur cathéter veineux central pendant au moins trois mois, que le cathéter soit retiré ou non (grade 2+).

R233 – Il est suggéré de poursuivre le traitement anticoagulant au-delà de trois mois quand le cathéter est laissé en place et que le cancer est actif (grade 2+).

R234 – Il est suggéré de traiter les thromboses veineuses profondes symptomatiques sur cathéter veineux central par HBPM, AVK plutôt que par AOD (grade 2+).

R235 – Il est suggéré de maintenir le cathéter en place s'il est fonctionnel (avec un bon reflux) (grade 2+) et que les conditions suivantes sont remplies :

- l'extrémité distale du cathéter est en bonne position à la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite ;
- le cathéter est nécessaire pour la prise en charge du patient ;
- absence de signe évoquant une infection de cathéter.

Dans les autres cas, il est suggéré de retirer le cathéter (grade 2+).

En cas de récurrence : relais par HBPM. Si déjà sous HBPM : majoration dose de 25%

Anticoagulation et cancer mars 2021

Traitement des six premiers mois

R16.1 - Il est recommandé de traiter les patients atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'une embolie pulmonaire pendant au moins les six premiers suivant le diagnostic de MVTE (Grade 1+).

R16.2 Pour traiter les patients atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'une embolie pulmonaire :

- il est recommandé une héparine de bas poids moléculaire sans relais par AVK (Grade 1+);
- il est recommandé un traitement par apixaban¹ (Grade 1+);
- en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par edoxaban² (Grade 2+);
- en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par rivaroxaban (Grade 2+).

R16.3 - En cas d'insuffisance rénale sévère (DFG 15 à 30 ml/mn), il est suggéré d'avoir recours à une HBPM, en raison d'une moindre efficacité des AVK, (Grade 2+).

Durée du traitement

R16.4 - Après 6 mois de traitement anticoagulant pour un ETEV dans un contexte de cancer, il est suggéré d'interrompre le traitement anticoagulant lorsque le cancer n'est plus actif (absence de maladie tumorale détectable et absence de traitement anticancéreux depuis plus de six mois (y compris hormonothérapie) et en l'absence de récurrence veineuse thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement anticoagulant (Grade 2+).

R16.5 - Après 6 mois de traitement anticoagulant pour un ETEV dans un contexte de cancer, il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant lorsque le cancer est actif (présence d'une maladie tumorale détectable, y compris par l'existence d'un biomarqueur, et/ou poursuite d'un traitement anticancéreux, y compris hormonothérapie, dans les six mois) ou récurrence veineuse thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement (Grade 1+).

R16.6 - Quand le traitement anticoagulant est poursuivi au-delà de six mois, il est suggéré de réévaluer son indication tous les six mois (Grade 2+).

Anticoagulation et cancer mars 2021

Nature du traitement après le 6^e mois

R16.7 — Quand le traitement anticoagulant est poursuivi au-delà du 6^e mois, il est suggéré de prendre en compte les éléments suivants pour le choix de la classe d'anticoagulants à utiliser :

- l'activité du cancer (en concertation avec l'équipe oncologique) ;
- le risque de rechute du cancer en cas de rémission ;
- le traitement du cancer en cours ;
- le type de traitement anticoagulant dans les 6 premiers mois ;
- la tolérance et l'acceptation du traitement anticoagulant dans les 6 premiers mois ;
- la survenue d'une récurrence thromboembolique veineuse dans les 6 premiers mois ;
- et la préférence du patient (grade 2+).

R16.8 — Quand le traitement anticoagulant est poursuivi au-delà du 6^e mois, il est suggéré :

- de poursuivre l'HBPM quand ce traitement est bien toléré, efficace et bien accepté par le patient (grade 2+) ;
- de remplacer l'HBPM par un anticoagulant oral, de préférence un AOD plutôt qu'un AVK, quand le traitement par HBPM est mal accepté ou mal toléré (grade 2+) ;
- de poursuivre le traitement par AOD quand ce traitement est bien toléré, efficace et bien accepté par le patient (grade 2+).

Traitement des récurrences thromboemboliques veineuses sous traitement anticoagulant

R16.9 - Devant une récurrence thromboembolique sous traitement, il est suggéré (Grade 2+) de :

- documenter la récurrence par un examen d'imagerie, notamment en cas d'ETEVE de découverte fortuite ;
- prendre en compte le type de récurrence TEV (TVP/EP), sa gravité et le risque hémorragique ;
- évaluer le traitement anticoagulant en cours (molécule, posologie) ;
- évaluer l'adhérence au traitement anticoagulant en cours ;
- rechercher une évolutivité du cancer.

R16.10 - Devant une récurrence TEV sous traitement par AVK, il est suggéré de remplacer l'AVK par une HBPM à dose curative (Grade 2+).

R16.11 - Devant une récurrence thromboembolique sous HBPM, si la dose d'HBPM est inférieure à la dose curative, il est suggéré de revenir à une posologie curative, et d'augmenter la dose d'HBPM de 25 % si l'HBPM était déjà donnée à dose curative (Grade 2+).

R16.12 Devant une récurrence thromboembolique sous AOD, il est suggéré de remplacer l'AOD par une HBPM à dose curative (Grade 2+).

R16.13 - Il est suggéré de ne pas utiliser de filtre cave en cas de récurrence de MVTE sauf si la récurrence est une EP, qu'elle est grave et/ou que le risque hémorragique est élevé ne permettant pas d'augmenter la dose d'HBPM (Grade 2-).

Anticoagulation et cancer mars 2021

Traitement des thromboses sur cathéters veineux centraux

R16.14 - Il est suggéré de traiter les thromboses veineuses profondes symptomatiques sur cathéter veineux central pendant au moins trois mois, que le cathéter soit retiré ou non (Grade 2+).

R16.15 - Il est suggéré de poursuivre le traitement anticoagulant au-delà de trois mois quand le cathéter est laissé en place et que le cancer est actif (Grade 2+).

R16.16 - Il est suggéré de traiter les thromboses veineuses profondes symptomatiques sur cathéter veineux central par HBPM, AVK ou AOD (Grade 2+).

R16.17 - Il est suggéré de maintenir le cathéter en place s'il est fonctionnel (avec un bon reflux) (Grade 2+) et que les conditions suivantes sont remplies : (1) l'extrémité distale du cathéter est en bonne position à la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite), (2) le cathéter est nécessaire pour la prise en charge du patient, (3) absence de signe évoquant une infection de cathéter. Dans les autres cas, il est suggéré de retirer le cathéter (Grade 2+).

Conduite à tenir en cas de thrombopénie sous traitement anticoagulant

R16.19 - En cas de thrombopénie survenant sous traitement anticoagulant pour un EVTE chez un patient traité pour cancer, il est suggéré les adaptations suivantes du traitement anticoagulant par HBPM¹ (Grade 2+) :

- pendant le premier mois après la thrombose :
 - si plaquettes > 50 G/L : pas de modification de posologie,
 - si plaquettes 30–50 G/L : réduction de la dose de 25 %,
 - si plaquettes < 30 G/L : transfusion plaquettaire, dose prophylactique d'HBPM, sauf si saignement ; si la thrombopénie persiste : pose d'un filtre cave ;
- au-delà du 1^{er} mois de la thrombose :
 - si plaquettes entre 50 et 100 G/L : pas de modification de posologie,
 - si plaquettes 30–50 G/L : réduction de la dose de 50 %,
 - si plaquettes < 30 G/L : dose prophylactique d'HBPM, sauf si saignement. Si la thrombopénie persiste, discuter une transfusion plaquettaire.

APIXABAN vs RIVAROXABAN ?

Clinical Trials Update

January 25, 2022

Apixaban vs Rivaroxaban for Preventing Recurrent VTE

Anita Slomski

JAMA. 2022;327(4):314. doi:10.1001/jama.2021.25108

Comparative Study

> *Ann Intern Med*. 2022 Jan;175(1):20-28. doi: 10.7326/M21-0717.

Epub 2021 Dec 7.

Risk for Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding With Apixaban Compared With Rivaroxaban: An Analysis of Real-World Data

Ghadeer K Dawwas¹, Charles E Leonard¹, James D Lewis¹, Adam Cuker¹

APIXABAN vs RIVAROXABAN ?

18 618 patients sous apixaban vs 18 618 patient sous rivaroxaban

Durées moyenne de suivi respectivement de 102 et 105 jours

En faveur APIXABAN :

A 2 mois :

- réduction du risque absolu récidive de 0,6%
- réduction du risque absolu saignement de 1,1%

A 6 mois :

- réduction du risque absolu de 1,1%
- réduction du risque absolu saignement de 1,5%

Gestion péri-opératoire

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

	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé ^b
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif ^a Pas de relais ^c Pas de dosage	Dernière prise à j-3
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » ^d au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée Anticoagulant à dose « curative » ^d dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif : entre 24 et 72 heures)

^a Quelles que soient les doses et les modalités d'administration (matin, soir, matin et soir).

^b Pour les gestes à très haut risque hémorragique (anesthésie neuraxiale, neurochirurgie...), une dernière prise à j-5 est proposée.

^c Les patients à très haut risque thromboembolique (événement thromboembolique < 1 mois) peuvent faire l'objet d'une prise en charge individualisée après concertation multidisciplinaire.

^d Héparines ou AOD selon les situations (pas de chevauchement lors des changements de molécules).

Chirurgie semi-urgente :
- dosage AOD
→ si dosage < 50ng/mL (ou <30ng/mL pour neurochirurgie) :
intervention possible

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

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

Gestion péri-opératoire

Gestion des agents antiplaquettaires (AAP) pour une procédure invasive programmée

		Risque hémorragique de la procédure À évaluer avec le chirurgien ou le responsable de la procédure			
		Faible	Intermédiaire	Elevé	
Risque thrombotique du patient	Aspirine en prévention primaire	Arrêt ou poursuite	Arrêt	Arrêt	
	AAP en prévention secondaire (prévention cardiovasculaire, artériopathie des membres inférieurs, antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique)	Aspirine en monothérapie	Poursuite	Poursuite	Arrêt
		Clopidogrel en monothérapie	Poursuite	Arrêt <u>et</u> relais par aspirine	Arrêt
	Bithérapie antiplaquettaire pour stent coronaire <i>Différer la procédure à la fin de la bithérapie antiplaquettaire en absence de risque vital ou fonctionnel</i>	- Stent <1 mois - Stent <6 mois à haut risque thrombotique * - IDM <6 mois	Différer la procédure Si impossible : Poursuivre les 2 AAP	Différer la procédure Si impossible : Poursuivre l'aspirine Interrompre l'anti-P2Y ₁₂	Différer la procédure Si impossible : Interrompre les 2 AAP **
		Aucun des 3 critères ci-dessus	Poursuivre les 2 AAP	Poursuivre l'aspirine Interrompre l'anti-P2Y ₁₂	Interrompre les 2 AAP

Risque hémorragique de la procédure

Faible : Réalisable sous bithérapie antiplaquettaire (ex: cataracte)
Intermédiaire : Réalisable sous aspirine seule (ex: PTH)
Elevé : non réalisable sous AAP (ex: ampullectomie endoscopique)

Délai d'arrêt des AAP : dernière prise à :

J-3 pour l'aspirine
J-5 pour le clopidogrel et le ticagrelor
J-7 pour le prasugrel
(Ajouter 2 j à chaque durée si neurochirurgie intra-crânienne)

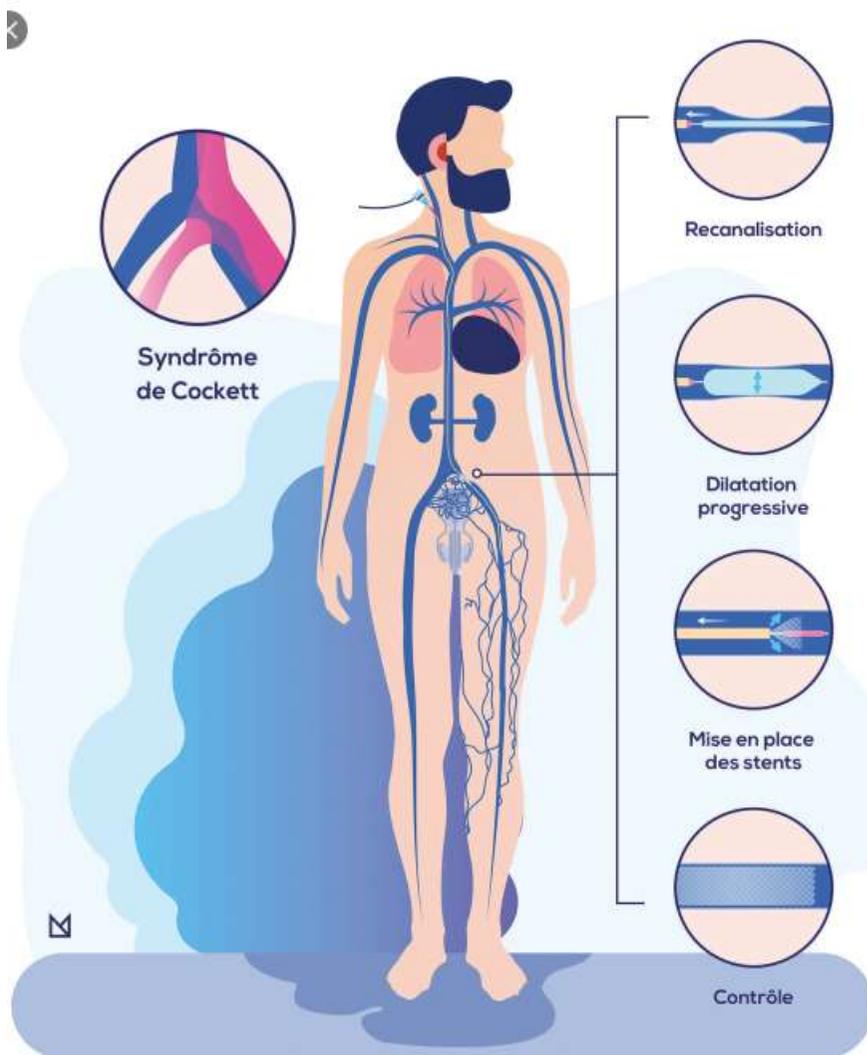
En post-opératoire, reprendre les 2 AAP au plus vite, en fonction du risque hémorragique

*Caractéristiques d'un stent à haut risque thrombotique

- Antécédent de thrombose de stent sous bithérapie AAP
- Maladie coronaire diffuse en particulier chez le diabétique
- Insuffisance rénale chronique (i.e. CrCl < 60 ml/min)
- Traitement d'une occlusion coronaire chronique
- Stenting de la dernière artère coronaire perméable
- Au moins 3 stents implantés
- Au moins 3 lésions traitées
- Bifurcation avec 2 stents implantés
- Longueur de stent totale > 60 mm

** Si stent <1 mois, discuter un relais par AAP injectable

Recanalisation veineuse



Nouvelle technique en cours de déploiement

Temps de procédure de 3-4 heures sous anesthésie locale

Mobilisation précoce ++++ impérative

Indication :

- TVP restant très symptomatique après 15 jours d'anticoagulations bien conduite
- phlébite ischémique
- discuté : syndrome post-phlébitique

Tableau 20 Score de Villalta pour diagnostiquer le syndrome post-thrombotique (SPT).

Pour chaque symptôme ou signe, des points sont attribués : 0 = absent, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = sévère

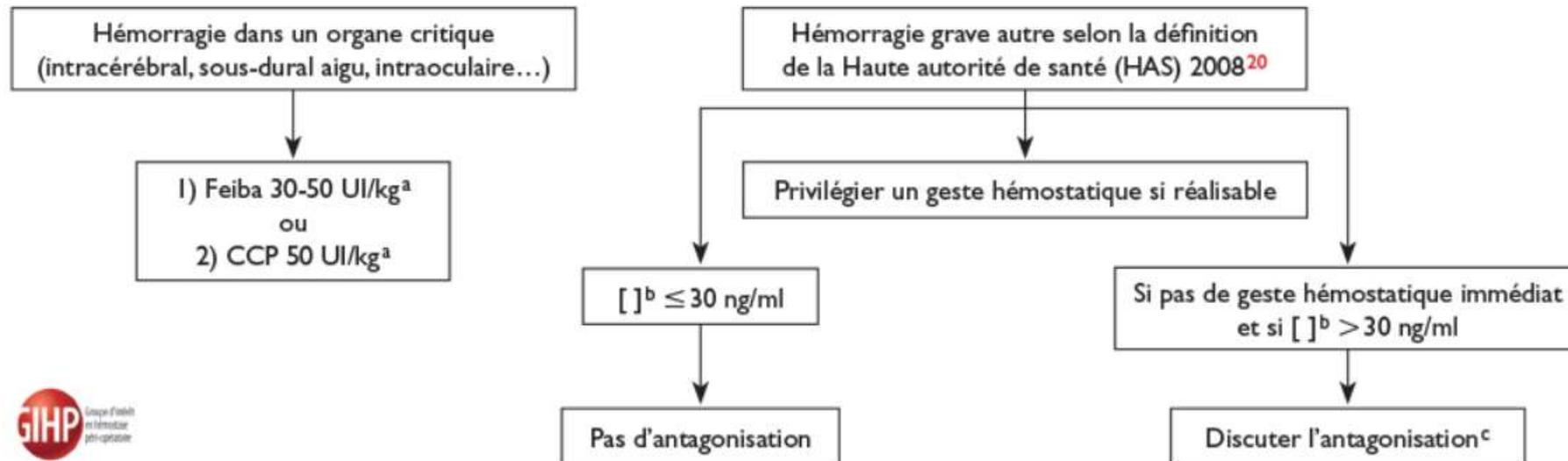
Symptômes subjectifs	Cotation de 0 à 3	Signes objectifs	Cotation de 0 à 3
Lourdeurs de jambes Douleurs des membres inférieurs		Œdème pré tibial Induration cutanée (hypodermite scléreuse)	
Crampes Prurit		Hyperpigmentation Nouvelles dilatations veineuses (cliniques)	
Paresthésies		Rougeur (érythème, dermo-hypodermite) Douleur à la compression du mollet	
Sous-total 1		Sous-total 2	
Le score de Villalta s'élève à : (Sous-total 1 + sous-total 2)		Définition du syndrome post-thrombotique (SPT)	
		Score < 5 = absence de SPT	
		Score entre 5 et 9 = SPT léger	
		Score entre 10 et 14 = SPT modéré	
		Score ≥ 15 ou ulcère veineux non cicatrisé présent = SPT sévère	

Ulcère veineux : ■ Absent ■ Présent

Si ulcère veineux non cicatrisé présent et score < 15 : alors score total sera = 15

Si ulcère veineux non cicatrisé présent et score ≥ 15 : on garde le score total du tableau

Accident hémorragique aux AODs



Accident hémorragique aux AODs

Dans tous les cas :

- Age, poids, nom du médicament, dose, nombre de prises par jour, heure de la dernière prise, indication.
- créatinine plasmatique avec calcul de la clairance de la créatinine selon Cockcroft
- coagulation standard (TCA, TP) est peu informatif. Les résultats peuvent être normaux, même en présence de taux significatifs de médicament, en particulier avec l'apixaban, ou au contraire anormaux du fait d'une coagulopathie associée.
- En cas de doute sur la prise effective au cours des dernières 24 heures, ou sur la nature de celui-ci, ces tests simples permettent d'identifier l'AOD en cause dabigatran (Temps de Thrombine très allongé), Xabans (unités anti-Xa-HBPM >>> 0,1 U/ml).

Hémorragie avec localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :

- ▶ hémorragie intracrânienne et intraspineale,
- ▶ hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire,
- ▶ hémorragie thorax, hémorragie rétro-péritonéale, hémopéricarde,
- ▶ hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge,
- ▶ hémorragie digestive aiguë,
- ▶ hémorragie, impliquant le système nerveux central.

Hémorragie grave, ou potentiellement grave, définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- ▶ hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- ▶ instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- ▶ nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- ▶ nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- ▶ S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

Références : Propositions du Groupe d'intérêt en hémostasie péri-opératoire (GIHP) 2015
 EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation - 2015.
 Société Française de Neuro-vasculaire : hémorragie intracérébrale sous anticoagulants oraux direct - juin 2016.

Traitements non spécifiques :

- ▶ Arrêt du médicament
- ▶ Compression
- ▶ Chirurgie.
- ▶ Embolisation.
- ▶ Remplissage vasculaire si nécessaire
- ▶ Charbon actif si prise < 2h
- ▶ Transfusion de CGR si nécessaire.
- ▶ Antifibrinolytique.
- ▶ Facteurs de coagulation : PFC, plaquettes, fibrinogène.

▶ Pour le Dabigatran administration de son antidote spécifique: idarucizumab PRAXBIND® : flacon 2,5 g/50 mL. Dose 5g soit 2 flacons IV lentes de 2,5 g à 15 minutes d'intervalles

▶ Pour les Xabans administration (ou si idarucizumab n'est pas disponible pour dabigatran) de concentrés de complexe prothrombinique (CCP) non activé: Kanokad®, Octaplex®, Confidex® : 50UI/Kg par voie IV lente ou Concentré de complexe prothrombinique (CCP) activé FEIBA® : 30-50 UI Kg IV lente

Les médicaments procoagulants peuvent raccourcir les tests de coagulation TP/TCA s'ils étaient initialement allongés mais ils n'accélérent pas l'élimination de l'AOD, qui doit être préservée en maintenant la fonction rénale. La surveillance est clinique et par imagerie. La décision d'une seconde administration en fonction de l'évolution est à discuter individuellement.

Si ratio TCA ≤ 1.2 et TP ≥ 70-80 % ou si concentration ≤ 30 ng/ml (Dabigatran ou Xaban) si dosage disponible pas d'antagonisation

Privilégier un geste hémostatique si réalisable.

▶ Si pas de geste hémostatique immédiat et si ratio TCA > 1.2 (isolé) ou TP < 70-80 % ou concentration > 30 ng/ml (Dabigatran ou Xaban) si dosage disponible.
 ▶ Discuter l'antagonisation (pas toujours nécessaire) et obtenir un dosage spécifique si possible.

Pour une intervention chirurgicale en urgence/procédures urgentes ne pouvant pas être différée de plus de 8 heures telles que :

- ▶ Neurochirurgie (incluant les hématomes intracérébraux, sous duraux aigus ou chroniques et extraduraux, chirurgie intraoculaire.
- ▶ Chirurgie dans une contexte de sepsis.
- ▶ Chirurgie cardiaque.
- ▶ Chirurgie orthopédique à haut risque hémorragique.
- ▶ Chirurgie digestive à haut risque hémorragique (ex : rupture splénique, rupture hépatique).
- ▶ Chirurgie vasculaire de localisation cervicale, thoracique, abdominale ou pelvienne
- ▶ Polytraumatisme

Dosage disponible : Dabigatran ou Xaban ≤ 30 ng/ml
 Dosage non disponible (ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques) : TCA ≤ 1.2 et TP ≥ 70-80 %

⚠ En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie du dabigatran est nettement augmentée

Dosage disponible : Concentration Dabigatran ou Xaban comprise entre 30 ng/ml et 200ng/ml
 Dosage non disponible (ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques) : 1.2 < TCA ≤ 1.5 ou TP < 70-80 %

Remarque: Les TP-TCA peuvent être perturbés pour d'autres raisons que l'anticoagulant.

On pourra recourir, dans un second temps :
 - pour le Xaban à l'analyse de l'activité antiXa, si celle-ci est normale, permet d'envisager une concentration de Xaban < 30 ng/ml
 - pour le Dabigatran à l'analyse du temps de thrombine (TT) ; si celui-ci est normal, permet d'exclure la présence de dabigatran.

Dosage disponible : Concentration Dabigatran ou Xaban comprise entre 200 ng/ml et 400ng/ml
 Dosage non disponible (ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques) : TCA > 1.5

Risque hémorragique majeur

Dosage disponible : Dabigatran ou Xaban > 400 ng/ml

L'obtention d'un dosage spécifique du Dabigatran ou du Xaban est la meilleure solution dans la gestion des accidents hémorragiques.

▶ Opérer

▶ Attendre jusqu'à 12 h si possible puis nouveau dosage Dabigatran ou Xaban ou nouveau TP- TCA mais essayer d'obtenir un dosage spécifique.
 ▶ ou (si délai incompatible avec l'urgence) opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant.

Antagonisation :
 ▶ Pour le Dabigatran administration de son antidote spécifique: idarucizumab PRAXBIND® : flacon 2,5 g/50 mL. 2 flacons soit 5g IV lentes de 2,5 g à 15 minutes d'intervalles
 ▶ Pour les Xabans administration (ou si idarucizumab n'est pas disponible pour dabigatran) de concentrés de complexe prothrombinique (CCP) non activé: Kanokad®, Octaplex®, Confidex® : 50UI/Kg par voie IV lente ou Concentré de complexe prothrombinique (CCP) activé FEIBA® : 30-50 UI Kg IV lente

▶ Attendre 12 à 24 h puis nouveau dosage Dabigatran ou Xaban ou nouveau TP- TCA mais essayer d'obtenir un dosage spécifique.
 ▶ ou (si délai incompatible avec l'urgence) retarder au maximum l'intervention
 ▶ Opérer, si saignement anormal : antagoniser.

▶ Surdosage – Risque hémorragique majeur
 ▶ Antagoniser.

Références : propositions du Groupe d'intérêt en hémostasie péri-opératoire (GIHP)

Ordonnance type AVK

Traitement

COUMADINE 4mg soir, objectif INR 2-3

LOVENOX 0,9mL toutes les 12h jusqu'à obtention d'un INR > 2

IDE

Faire pratiquer par IDE au domicile, y compris week-end et jours fériés:

Préparation pillulier

A l'introduction de la COUMADINE (jour à la discrétion de l'infirmière):

Relais par LOVENOX 0,9ml toutes les 12h jusqu'à obtention d'un INR > 2

Bilan biologique: surveillance INR (cible entre 2 et 3) toutes les 48-72h en cas de déséquilibre, puis espacement progressif à une fois par mois

A débiter à J3 de l'introduction

+ en cas de modification d'un autre traitement ou d'évènement intercurrent

Se référer au protocole join pour les adaptations thérapeutiques, ou appel de moi ou du médecin traitant

Résultats à transmettre au médecin traitant + à faxer au 02 96 85...

Coumadine 2mg[®] (cp bisécables) chez les patients > 70 ans, INR cible entre 2,0 et 3,0

Bilan avant traitement: NFS (Hb, plaquettes), hémostasie (TP, TCA, Fg). **Suivre la fiche uniquement si TP initial > 70%.**

Posologie : - 1^{ère} prise = J0 : 2 cps (soit 4 mg) à 18h
- 2^{ème} prise = J1 : 2 cps (soit 4 mg) à 18h
- 3^{ème} prise = J2 : 2 cps (soit 4 mg) à 18h

Adaptations posologiques (INR cible entre 2,0 et 3,0) :

• 1^{er} contrôle impératif à J3 le matin pour adapter la 4^e prise du soir :

- INR < 1,3 : augmenter la posologie à 2 cp ½/j (5 mg).
- 1,3 ≤ INR < 1,5 : maintenir la posologie à 2 cp/j (4 mg)
- 1,5 ≤ INR < 1,7 : diminuer la posologie à 1 cp ½/j (3 mg)
- 1,7 ≤ INR < 1,9 : diminuer la posologie à 1 cp/j (2 mg)
- 1,9 ≤ INR < 2,5 : diminuer la posologie à ½ cp/j (1 mg)
- INR ≥ 2,5 : arrêt jusqu'à INR < 2,5 puis ½ cp/j (1 mg)

• 2^e contrôle à J6 :

- INR ≤ 1,6 : augmenter la posologie de ½ cp (1 mg)
- 1,6 < INR ≤ 2,5 : continuer sans modifier la posologie
- 2,5 < INR ≤ 3,5 :
 - si posologie ≥ 1 cp (2 mg) : diminuer de ½ cp (1 mg)
 - si posologie = ½ cp (1mg), maintenir à ½ cp (1 mg)

Et surveiller l'INR dans les 24-48h.

- INR > 3,5 : cf encadré « surdosages »

• **Contrôles suivants :** toutes les 48 ou 72h jusqu'à l'obtention de l'équilibre (2 INR successifs entre 2,0 et 3,0). Si INR < 2, augmenter posologie de ½ cp (1 mg), attendre 1 semaine pour décider d'une nouvelle augmentation.

Relais héparine-AVK : arrêt héparine dès que INR > 2,0

- Après équilibre : INR 1x/sem pendant 1 mois puis 1x /15j
- Surveillance accrue des INR en cas de modification du traitement associé ou de pathologie intercurrente aiguë.

Gestion du surdosage en AVK (Chest 2004) (INR > 3,5)

Dans tous les cas, surveiller INR quotidiennement.

INR < 5,0 : supprimer prochaine(s) dose(s) jusqu'à INR < 3 ; réduire doses ultérieures

INR 5,0 à 9,0 : idem + vit K 1-2,5 mg *per os*

INR ≥ 9,0 : vit K 5-10 mg *per os* ; supprimer prochaines doses jusqu'à INR < 3 ; réduire doses ultérieures

INR > 15 : vit K 10mg IV
Saignement majeur PPSB (Kaskadil[®]) (20 à 30 UI/kg F.IXC) + vit K 10mg IV

Laboratoire d'hémostase : 4982 (8h-17h30) ; 7163 (17h30-8h)
Comité du Médicament – Hôpital Charles Foix (Mai 2006)

Merci de votre attention

**En médecine, la mode change aussi souvent qu'en haute couture : le médicament miracle d'aujourd'hui sera le poison mortel de demain
Groucho marx**