

# La MTEV : d'hier à aujourd'hui

Dr Benoit Côté

Spécialiste en médecine interne

Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de  
Québec



# Objectifs

- Décrire les faits marquants en MTEV des 20 dernières années
- Présenter les avenues thérapeutiques futures possibles au cours des 20 prochaines années

# Conflits d'intérêts

- J'ai obtenu des honoraires de conférencier de la part de **BMS, Pfizer** et **Bayer**
  
- J'ai obtenu des honoraires pour des conseils consultatifs de **BMS/Pfizer, Servier** et **LEOpharma**

# Autre divulgation

- En 2000, j'étais au secondaire...



# Question 1

Vous êtes en 2004.

Une femme de 64 ans se présente à l'urgence pour une embolie pulmonaire hémodynamiquement stable. Il n'y a aucun FDR identifié.

Quel traitement allez-vous débiter ?

# Question (suite)

Quel traitement allez-vous débiter ?

1. AVK seul
2. Héparine IV avec un traitement AVK en chevauchement
3. HBPM seul
4. HBPM seul avec un traitement AVK en chevauchement
5. Ximélagatran PO (inhibiteur de la thrombine)

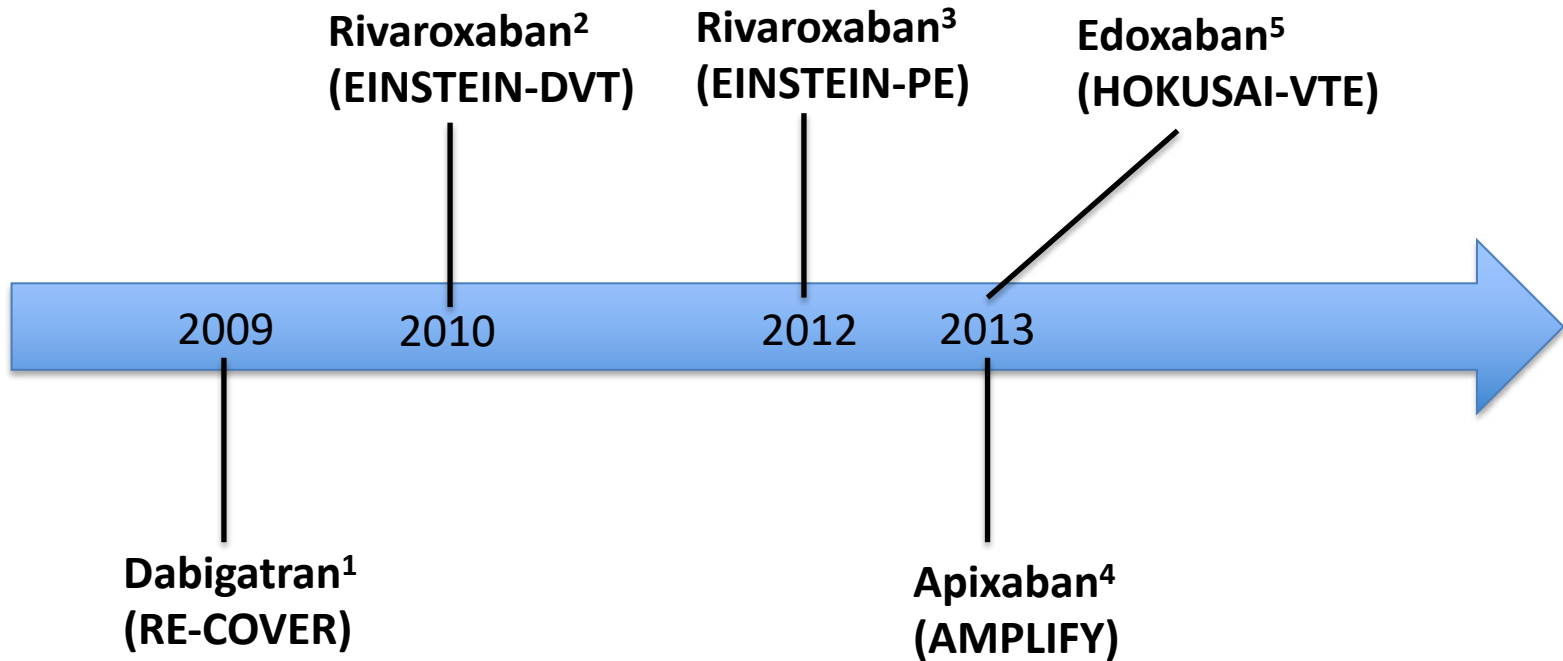
# Les standards de traitement en 2004

4.1.4. In acute nonmassive PE, we recommend initial treatment with LMWH or UFH for at least 5 days (**Grade 1C**).

4.1.3. In patients with acute nonmassive PE, we recommend LMWH over UFH (**Grade 1A**).

4.1.9. We recommend initiation of VKA together with LMWH or UFH on the first treatment day and discontinuation of heparin when the INR is stable and  $> 2.0$  (**Grade 1A**).

# Nouvelle ère : Les AOD



<sup>1</sup> Schulman S et Al, N Engl J Med 2009;361:2342-52.

<sup>2</sup> EINSTEIN investigators, N Engl J Med 2010;363:2499-510.

<sup>3</sup> Buller A.R et Al, N Engl J Med 2012;366:1287-97.

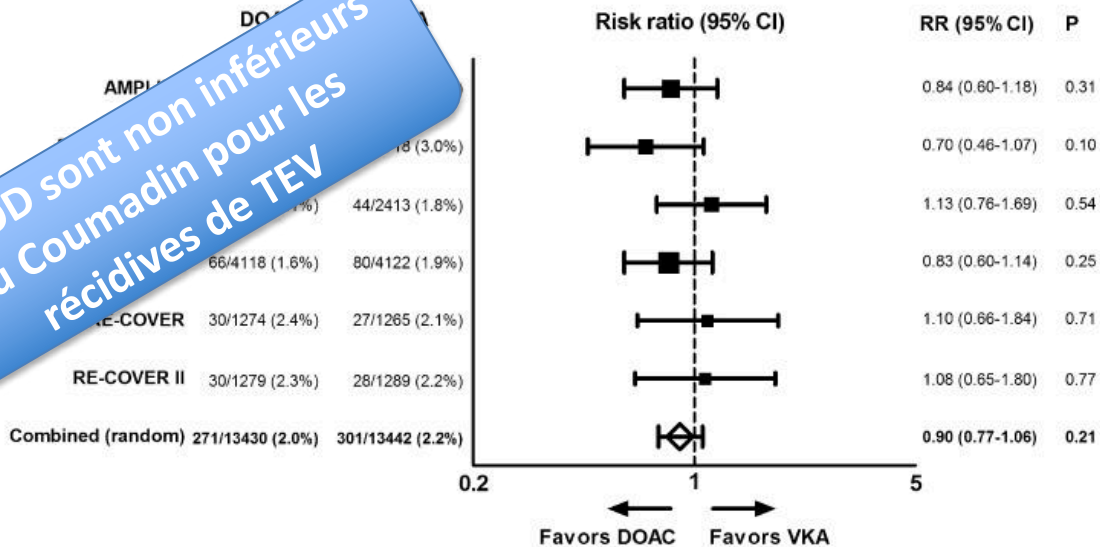
<sup>4</sup> Agnelli G et Al, N Engl J Med 2013;369:799-808.

<sup>5</sup> Hokusai-VTE investigators N Engl J Med 2013;369:1406-15.



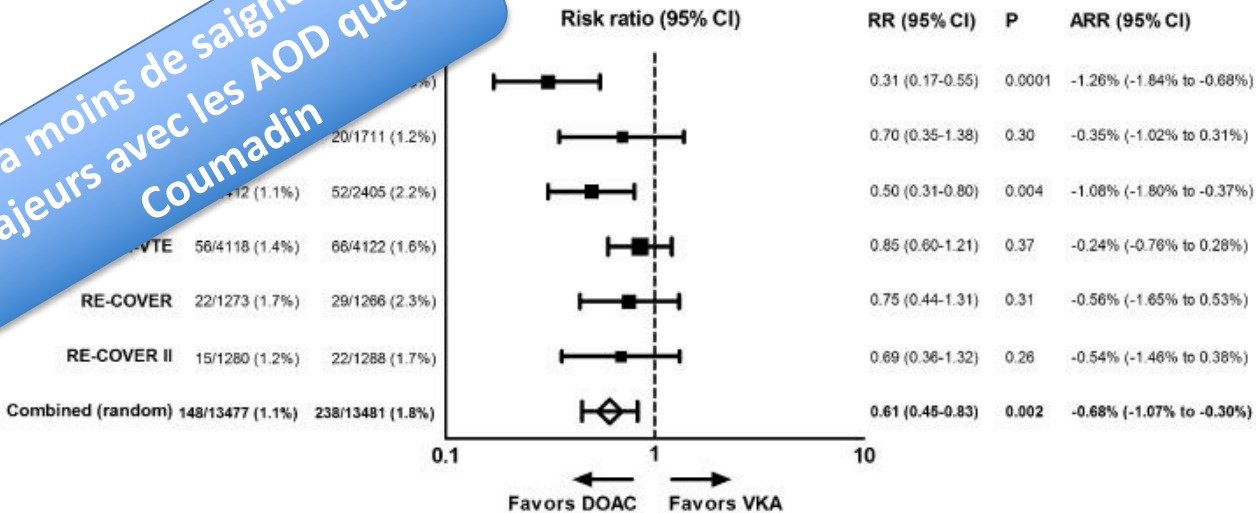
## Risque de récédives

Les AOD sont non inférieurs au Coumadin pour les récédives de TEV






Il y a moins de saignements majeurs avec les AOD que le Coumadin

## Risque de saignements



# Les lignes directrices évoluent

- Les AOD sont maintenant le traitement de choix.

	CHEST <sup>1</sup> 2016	ESC <sup>2</sup> 2019	ASH <sup>3</sup> 2020
			
Favoriser AOD* au Coumadin	✓ (IIB)	✓ (IA)	✓ (conditionnelle, niveau d'évidence modéré)

\* Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban et Apixaban

<sup>1</sup>Kearon C.. et al. CHEST 2016; 149(2):315-352

<sup>2</sup>Konstantinides S. et Al, European Heart Journal (2019) 00, 1-61

<sup>3</sup>published online 2 October 2020. DOI 10.1182/bloodadvances.2020001830.

# Question (suite)

Vous êtes toujours en 2004, avec cette patient et son EP idiopathique.

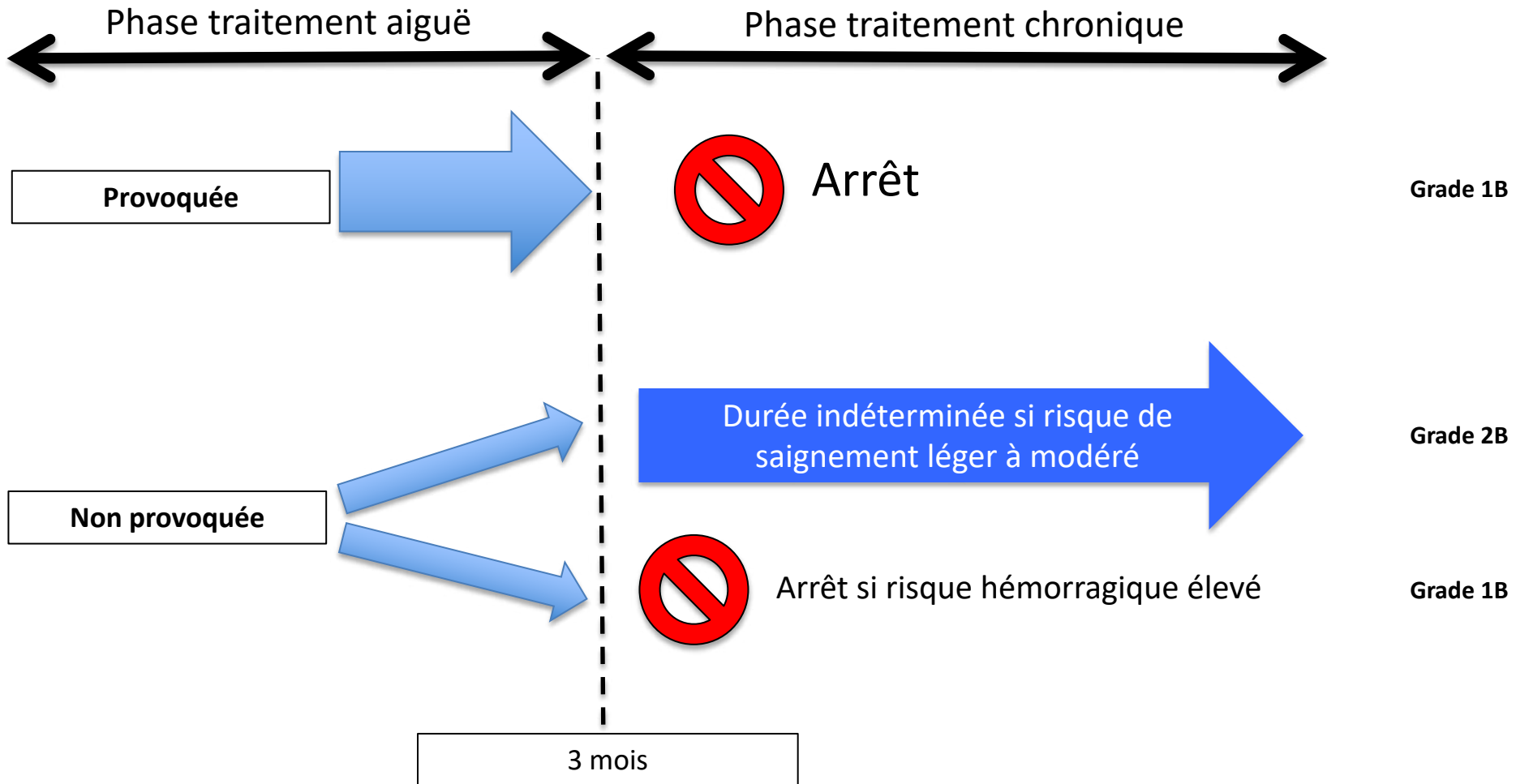
Combien de temps allez-vous la traiter ?

1. 6 semaines
2. 3 mois
3. 6 à 12 mois
4. À vie

# Les standards de traitement en 2004

5.1.2. For patients with a first episode of idiopathic PE, we recommend treatment with a VKA at least 6 to 12 months (**Grade 1A**).

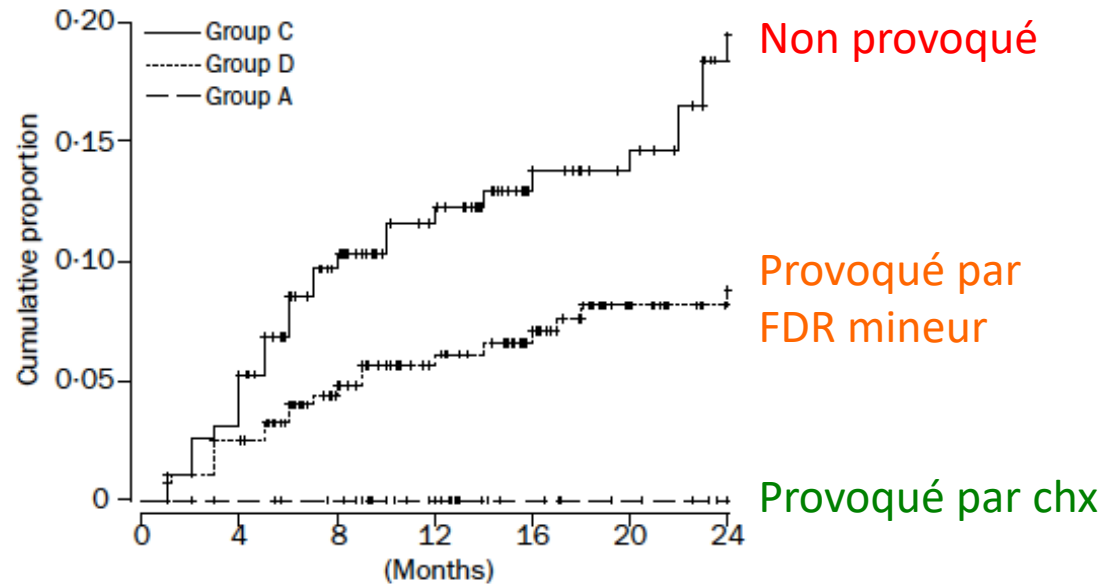
5.1.3. We suggest that patients with first-episode idiopathic PE be considered for indefinite anticoagulant therapy (**Grade 2A**).



# Qu'est-ce qu'un événement provoqué ?

<b>FDR Majeur ( &lt; 3 mois ) RR &gt;10</b>	<b>FDR Mineur ( &lt; 2 mois ) RR 3-10</b>	<b>FDR Persistant</b>
Chirurgie (AG > 30 min)	Chirurgie (AG < 30 min)	Cancer actif
Hospitalisation pour condition aiguë > 3 jours	Hospitalisation pour condition aiguë < 3 jours	MII
Césarienne	Thérapie oestrogénique	
	Grossesse/PP	
	Confiné au lit à l'extérieur de l'hôpital > 3 jours	
	Blessure à la jambe avec immobilisation > 3 jours	

# Récidives à l'arrêt de l'a/c d'un événement provoqué

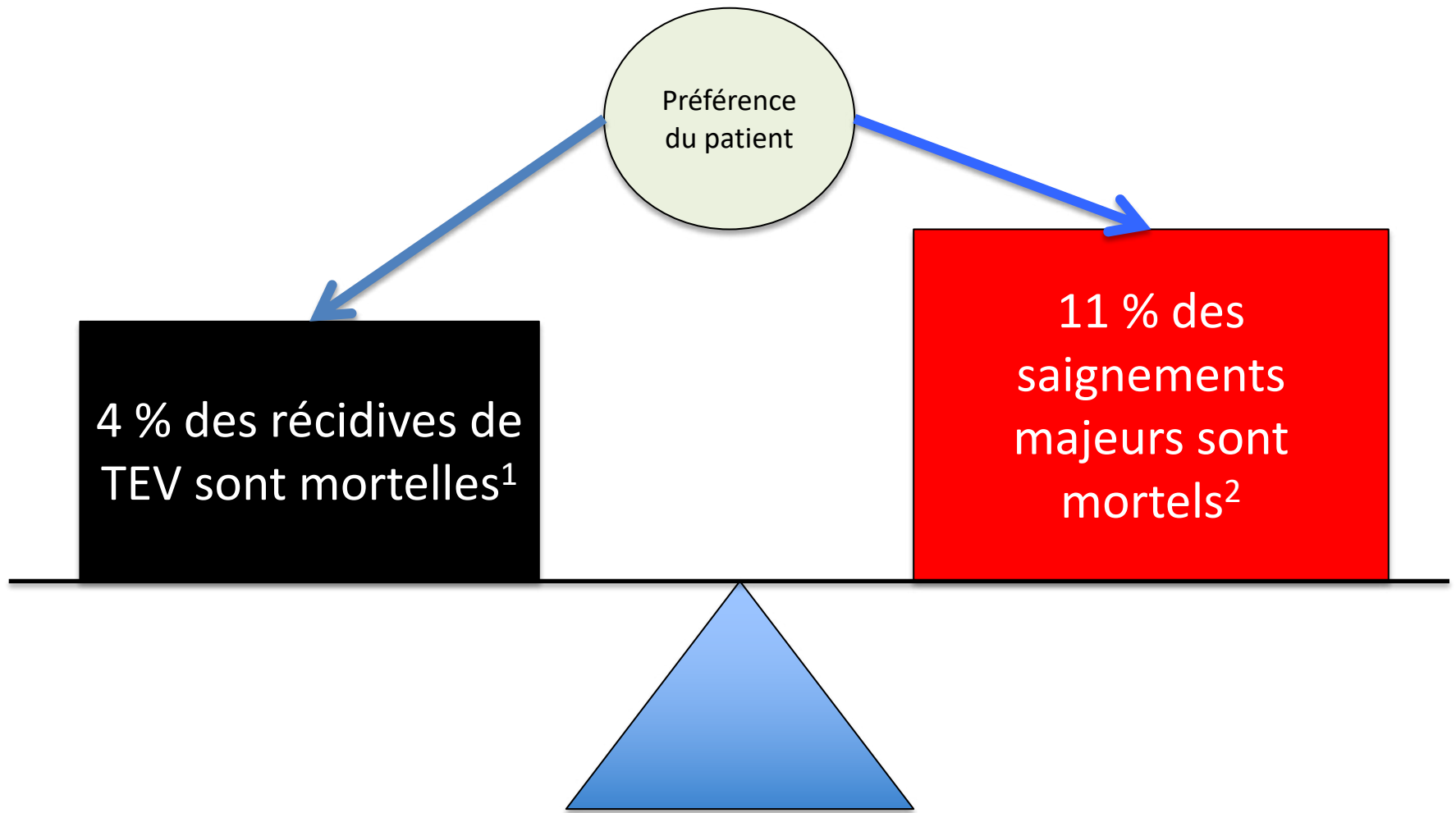


Number at risk		0	4	8	12	16	20	24
Group C	193	184	153	133	110	98	81	
Group D	279	269	235	209	185	155	139	
Group A	86	82	79	71	61	58	53	

Figure 1: **Cumulative proportions of recurrent thrombosis after cessation of anticoagulant therapy**

Data for group B are not included because it was a small group with no recurrences.

# Balance risques/bénéfices...





<sup>1</sup>Khan F. et AL, BMJ 2019;366:l4363

<sup>2</sup>Carrier M. et Al. Ann Intern Med 2010; 152(9):578-89



# Dernières recommandations de l'anticoagulation au long terme

	ESC <sup>1</sup> 2019	ASH <sup>2</sup> 2020
		
2 <sup>e</sup> événement non provoqué	✓ (IB)	✓ (forte, niveau d'évidence modéré)
Événement non provoqué	✓ (IIA)	✓ (conditionnelle, niveau d'évidence modéré)
Événement associé à un FDR chronique	✓ (IIC)	✓ (conditionnelle, niveau d'évidence modéré)
Événement associé à un FDR mineur	✓ (IIC)	<b>X</b>

<sup>1</sup>Konstantinides S. et Al, European Heart Journal (2019) 00, 1-61

<sup>2</sup>published online 2 October 2020. DOI 10.1182/bloodadvances.2020001830.


# Les patients avec FDR mineur ?

	Xarelto (10 et 20 mg)	ASA	Placebo
<b>Non provoqué</b>			
Récidives à 1 an	2.0 %	5.9 %	10.0 %
Saignement majeur	0.7 %	0.2 %	0.0 %
<b>Provoqué FDR mineur persistant</b>			
Récidives à 1 an	2.4 %	4.5 %	10.7 %
Saignement majeur	0.2 %	0.0 %	0.0 %
<b>Provoqué FDR transitoire *</b>			
Récidives à 1 an	0.4 %	4.2 %	4.2 %
Saignement majeur	1.1 %	0.0 %	0.0 %

\* Inclus : MII, parésie ou paralysie MI, insuffisance cardiaque, IMC >30, clairance de la créatinine <50, ATCD fam de TEV, Thrombophilie

\*\* Inclus : histoire d'immobilisation, voyage d'avion ≥ 8h, CO, grossesse et péri-partum, blessure orthopédique à un MI

# Lequel choisir ?

		ASH <sup>1</sup> 2020
		
	Pour le traitement initial du patient avec TVP et/ou EP aucun AOD <i>n'est suggéré</i> par dessus les autres	✓ (conditionnelle, bas niveau d'évidence)



- 2760 patients avec TEV (TVP prox ou EP non sous-segmentaire)
- Randomisation à **Apixaban** vs **Rivaroxaban** pour 3 mois
- Critère d'efficacité primaire : Composite de **saignements majeurs** et **saignements cliniquement** significatifs à J90



# Pour le futur

- Mieux définir les patients qui vont bénéficier d'une anticoagulation au long terme
  - Meilleure estimation du risque de TEV de chaque patient
    - HERDOO2<sup>1</sup>
    - Scintigraphie V/Q<sup>2</sup>
    - L-TRRiP score<sup>3</sup>
  - Meilleure estimation du risque de saignement de chaque patient
    - VTE-BLEED<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Rodger M.A et al. BMJ 2017;356:j1065

<sup>2</sup> Raj L et al, Am J Med. 2020 Aug;133(8):e406-e421, Wan T et al. Thrombosis Research 162 (2018) 104-109, Pesavento R. and al. Eur Respi J 2017; 49: 1601980, Tromeur C et al. Eur Respi J 2017; 51: 1701202

<sup>3</sup> Timp J F et al. PLoS Med . 2019 Oct 11;16(10):e1002883.

<sup>4</sup> Klok F. A et al. Eur Respir J 2016; 48: 1369–1376

# Question (suite)

Vous êtes toujours en 2004, avec cette patiente et son EP idiopathique.

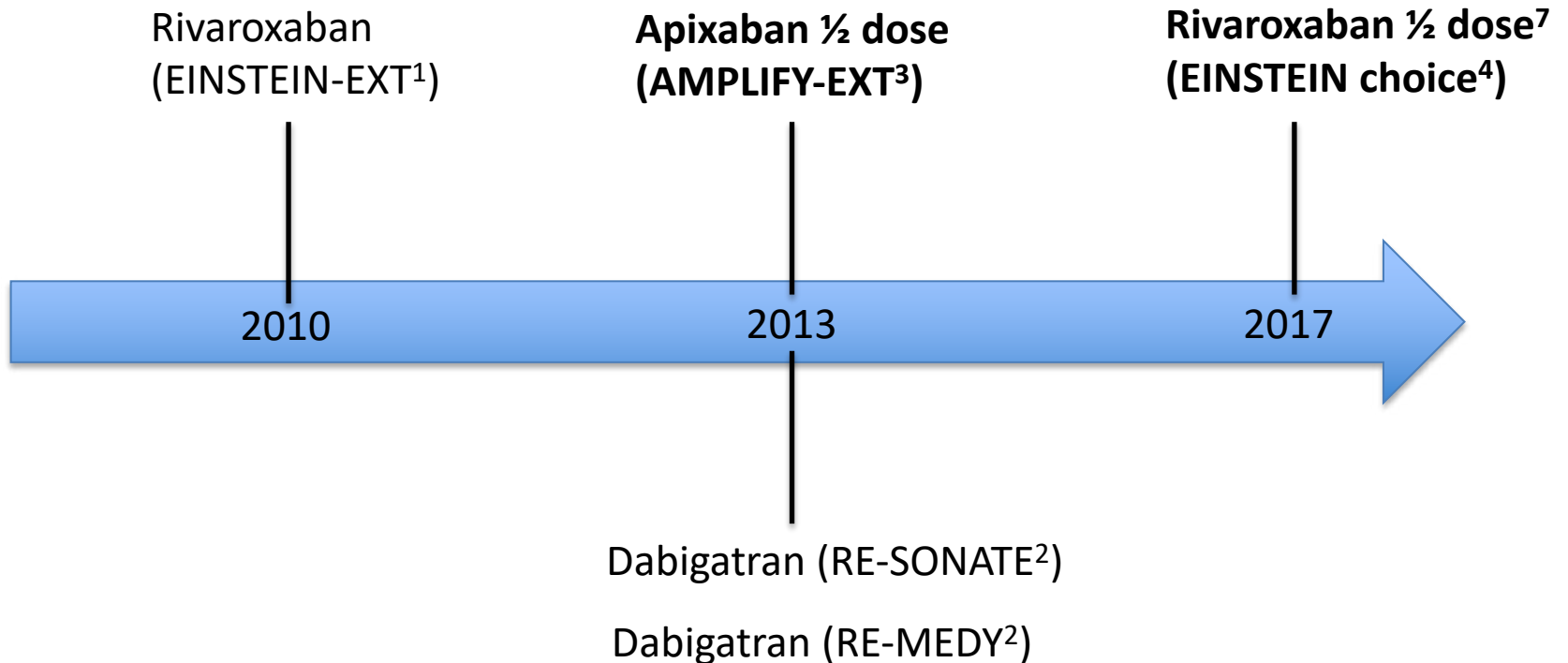
Avec quoi allez-vous la traiter ?

1. HBPM
2. AVK avec un INR entre 1.5 et 1.9
3. AVK avec un INR entre 2.0 et 3.0
4. AVK avec un INR entre 3.1 et 4.0

# Les standards de traitement en 2004

2.1.7. We recommend that the dose of VKA be adjusted to maintain a target INR of 2.5 (INR range, 2.0 and 3.0) for all treatment durations (**Grade IA**). We recommend **against** high-intensity VKA therapy (INR range, 3.1 to 4.0) [**Grade IA**]. We recommend **against** low-intensity therapy (INR range, 1.5 to 1.9) compared to INR range of 2.0 to 3.0 (**Grade IA**).

# Nouvelle ère : Les AOD au long terme



<sup>1</sup> EINSTEIN investigators, N Engl J Med 2010;363:2499-510.



<sup>2</sup> Schulman S et Al, N Engl J Med 2013;368: 709–718.

<sup>3</sup> Agnelli G et Al, N Engl J Med 2013;368:699-708.

<sup>4</sup> Weitz J et Al, N Engl J Med 2017; 376:1211-1222



# Dernières recommandations de l'anticoagulation au long terme

	ESC <sup>2</sup> 2019	ASH <sup>1</sup> 2020
		
Après 6 mois d'a/c considérer les AOD* ½ dose si l'anticoagulation est poursuivie	✓ (IIA)	✓ (conditionnelle, niveau d'évidence modéré)

\* Uniquement Rivaroxaban 10 mg PO ID et Apixaban 2,5 mg PO BID

<sup>1</sup>Konstantinides S. et Al, European Heart Journal (2019) 00, 1-61

<sup>2</sup>published online 2 October 2020. DOI 10.1182/bloodadvances.2020001830.

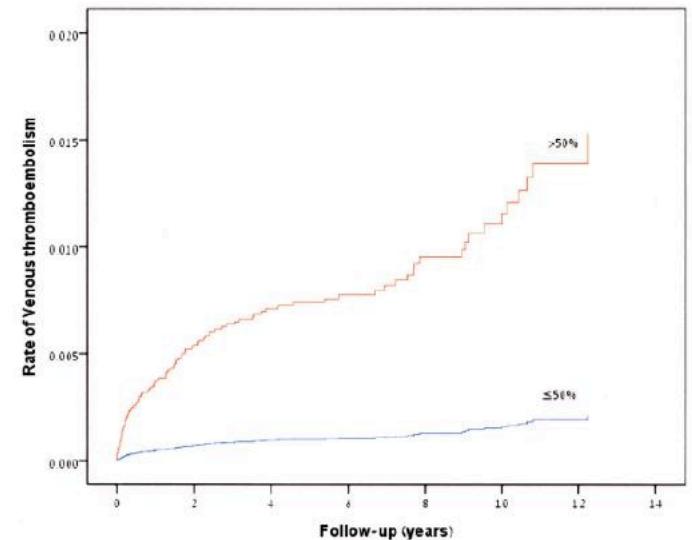
	Xarelto® (Rivaroxaban)	Eliquis® (Apixaban)	Lixiana® (Edoxaban)	Pradaxa® (Dabigatran)
Posologie*	15 mg PO BID x 3 semaines puis 20 mg ID <sup>1,2</sup>	10 mg PO BID x 7 jours puis 5 mg BID <sup>4</sup>	Tx après 5 jours d'HBPM minimum ; 60 mg PO ID <sup>6</sup>	Tx après 5 jours d'HBPM minimum ; 150 mg PO BID <sup>7</sup>
Ajustement de dose*	Aucun	Aucun	30 mg PO ID si ; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clairance 30-50cc/min</li> <li>• Rx puissant inhibiteur du Pgp</li> <li>• Poids &lt; 60 kg</li> </ul>	Aucun
Réduction de dose possible après 6 mois	10 mg PO ID après 6 mois <sup>3</sup>	2.5 mg PO BID après 6 mois <sup>5</sup>	NON	NON
Code RAMQ	CV 157 pour TVP x 6 mois CV 165 pour EP	CV 169 pour TVP/EP x 6 mois CV 170 pour TVP/EP après 6 mois si non provoquée	CV 239 pour TVP/EP x 12 mois	NON

\* S'applique aux AOD prescrit pour TEV, posologie et ajustement parfois différents en FA

# Pour le futur

- Nouvelles cibles pour l'anticoagulation
  - Inhibition du **Fx XI**

	Fx XI	n	Événements	HR ajusté
Événement cardiovasculaire	≤30 %	542	19	0.57 (0.35-0.93)
	30-50 %	693	16	0.52 (0.31-0.87)
	>50 %	8958	230	Référence
TEV	≤50 %	1235	3	0.26 (0.08-0.84)
	>50 %	8958	94	Référence



# Pour le futur :

## Définir les nouvelles limites des AOD

<b>Cancer</b>	✓ <sup>1</sup> (études en cours pour après 6 mois)
<b>SAPL</b>	✗ <sup>2</sup>
<b>IRC</b>	<b>De plus en plus utilisé</b> (Études en cours)
<b>Obésité</b>	<b>De plus en plus utilisé</b> (Recommandations de l'ISTH à venir)
<b>Thrombose sites atypiques</b>	<b>De plus en plus utilisé</b> (études en cours et inclus dans les recommandations de l'ISTH <sup>3</sup> pour les thromboses splanchniques)

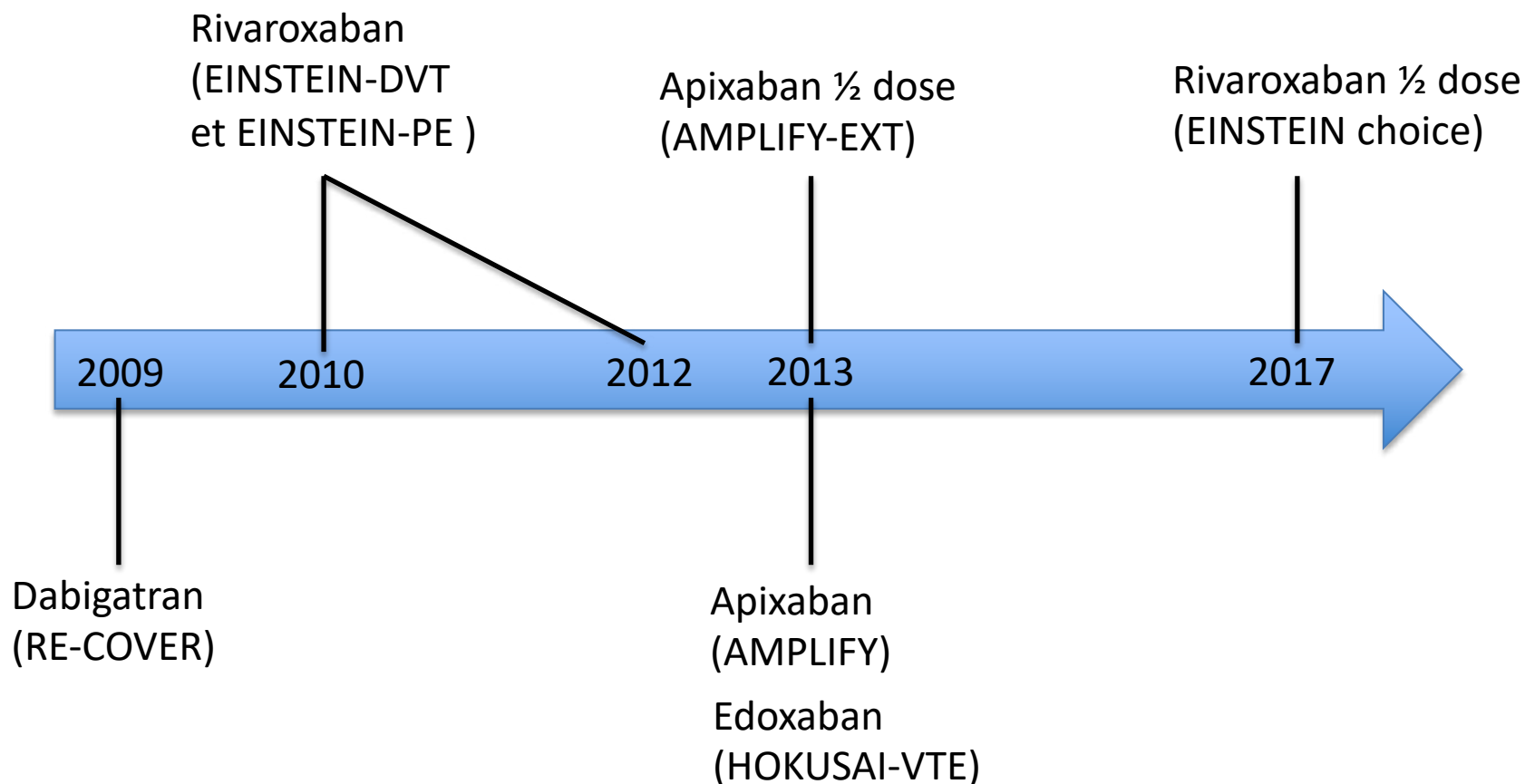
<sup>1</sup> Recommandé dans plusieurs lignes directrices : NCCN, National Comprehensive Cancer Network 2020, Konstantinides S. et Al, European Heart Journal (2019) 00, 1-61, Khorana AA et Al, J Thromb Haemost 2018;16:1891-4.

<sup>2</sup> Zuily S. et Al, J Thromb Haemost. 2020;18:2126–2137.

<sup>3</sup> Di Nisio M. et Al. J Thromb Haemost. 2020;18:1562–1568.

# En conclusion

- Les 20 dernières années ont été marquées par l'arrivée des AOD



# En conclusion

- L'histoire clinique afin de déterminer si la TEV est **provoquée ou non** demeure l'élément le plus important afin d'évaluer la poursuite de l'anticoagulation après la phase initiale.

