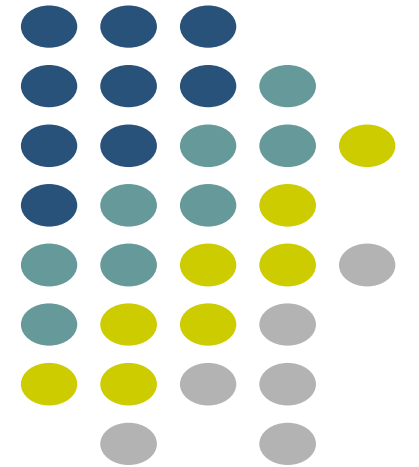


# Thrombose veineuse profonde : prise en charge au cabinet

Télémeeting du 17.04.2024

Dre Claire Ritz, *service de médecine de premier recours, HUG*

Dr Marc Righini, *service d'angiologie et d'hémostase, HUG*



## Cas 1 - ♀ 59 ans

- BSH, aucun traitement
- Douleur et important œdème du mollet D depuis 5 jours, sans traumatisme
- D-dimères 985 ng/ml
- Echo-doppler des MI: TVP fémoro-poplitée D
- FSC, crase, test hépatiques, créatinine: N
- Poids 81 kg

Vous initiez le traitement avec :

- A. Fondaparinux avec relais AVK
- B. Dabigatran 2 x 150 mg/j
- C. Rivaroxaban 1 x 20 mg/j
- D. Rivaroxaban 2 x 15 mg/j
- E. Apixaban 2 x 10 mg/j
- F. Edoxaban 1 x 60 mg/j

# **Anticoagulants oraux directs (ACOD)**

## Principales molécules

# Traitement phase initiale MTEV

---

## Dabigatran

RECOVER

NEJM 2009; 361:2342-2352.

**AC parentérale 1 sem puis 2 x 150 mg/j**

---

## Rivaroxaban

EINSTEIN-DVT  
EINSTEIN-PE

NEJM 2010; 363:2499-2510.  
NEJM 2012; 366:1287-1297.

**2 x 15 mg/j 3 sem puis 1 x 20 mg/j**

---

## Apixaban

AMPLIFY

NEJM 2013; 369:799–808.

**2 x 10 mg/j 1 sem puis 2 x 5 mg/j**

---

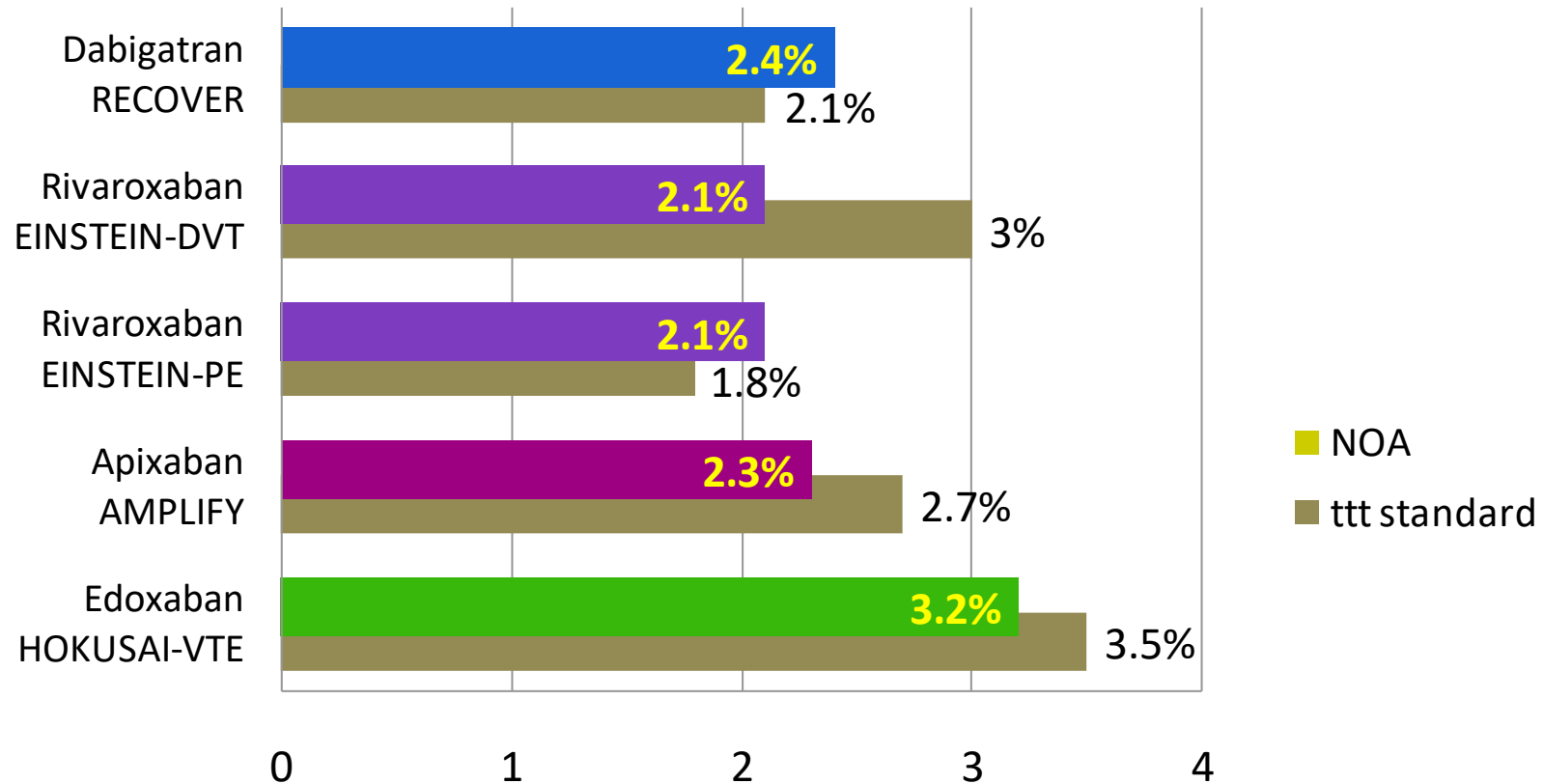
## Edoxaban

HOKUSAI-VTE

NEJM 2013; 369:1406-1415.

**AC parentérale 5 jrs puis 1 x 60 mg/j**  
(1 x 30 mg/j si ClCr 30-50ml/min, poids ≤ 60kg, inhibiteurs P-gp)

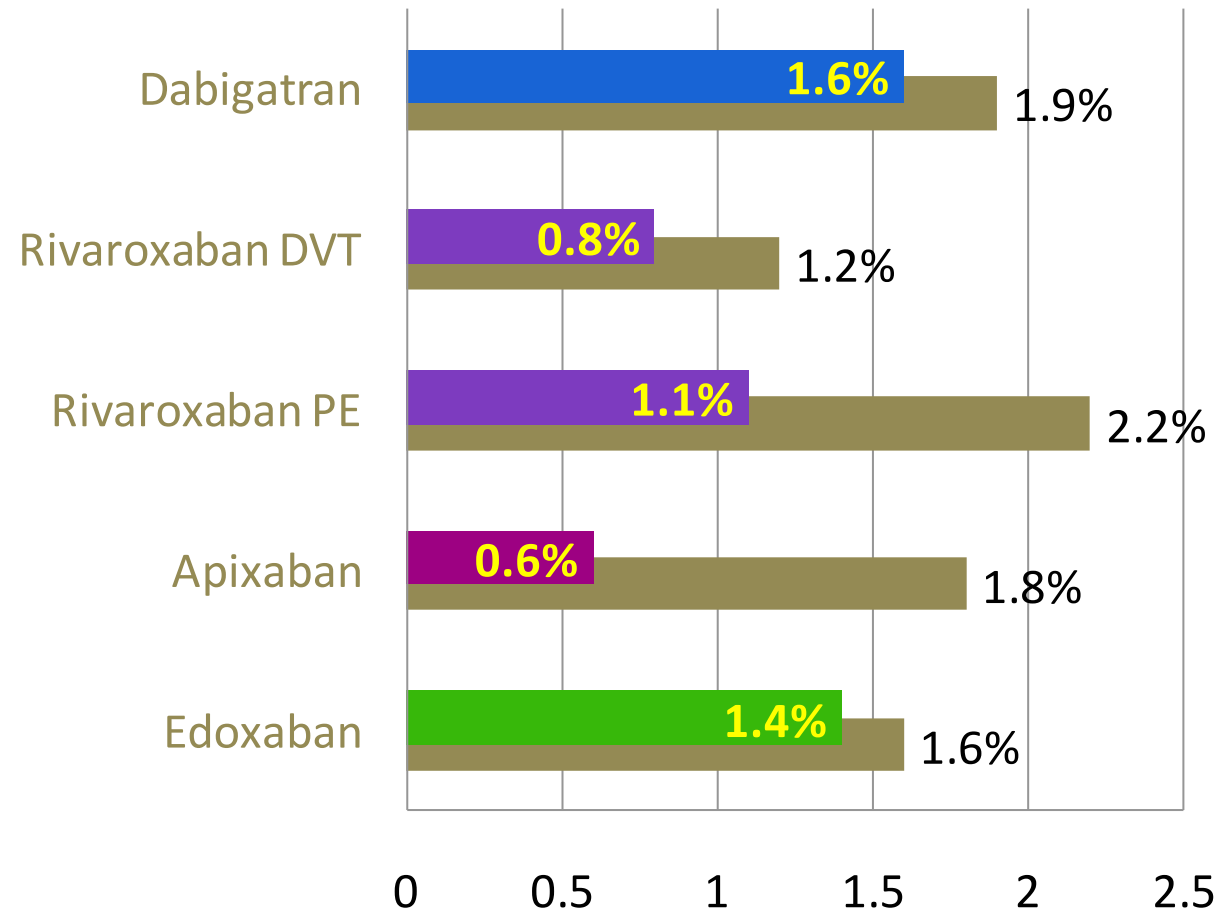
# Primary efficacy outcome VTE studies



✓ Pre-specified non-inferiority criteria met in all studies

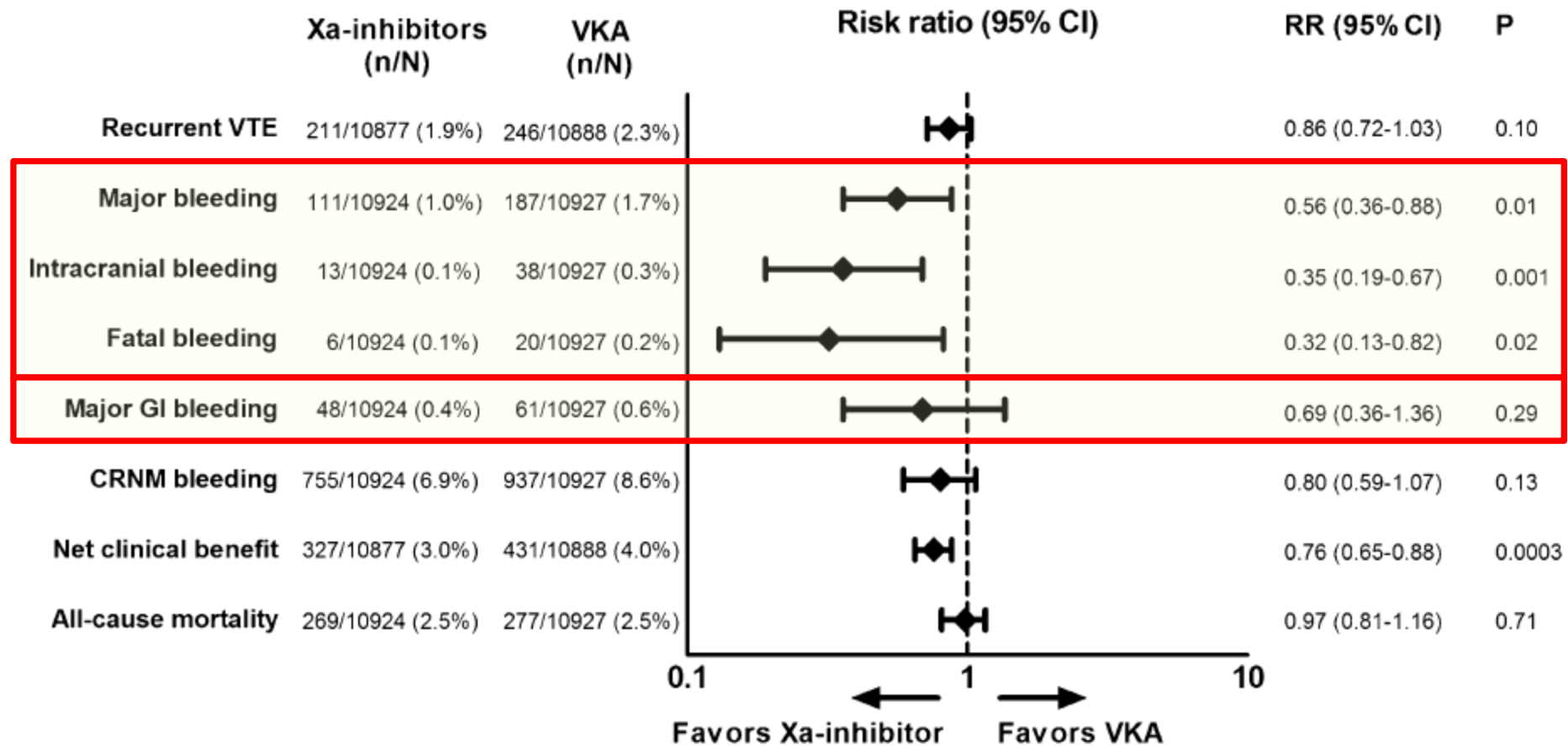
# Safety outcome in VTE studies

## Major bleeding rate



# Efficacy and safety of Xabans in VTE studies

## Meta-analysis of phase III trials



## Recommendations for acute-phase treatment of intermediate- or low- risk PE (1)

Recommendations	Class	Level
<b>Initiation of anticoagulation</b>		
Initiation of anticoagulation is recommended without delay in patients with high or intermediate clinical probability of PE, while diagnostic work-up is in progress.	I	C
If anticoagulation is initiated parenterally, LMWH or fondaparinux is recommended (over UFH) for most patients.	I	A
<b>Oral anticoagulants</b>		
When oral anticoagulation is started in a patient with PE who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a VKA.	I	A



NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; LMWH = low molecular weight heparin; VKA = vitamin K antagonist; UFH = unfractionated heparin.



## Cas 1 - ♀ 59 ans

- BSH, aucun traitement
- Douleur et important œdème du mollet D depuis 5 jours, sans traumatisme
- D-dimères 985 ng/ml
- Echo-doppler des MI: TVP fémoro-poplitée D
- FSC, crase, test hépatiques, créatinine: N
- Poids 81 kg

Vous initiez le traitement avec :

- A. Fondaparinux avec relais AVK
- B. Dabigatran 2 x 150 mg/j
- C. Rivaroxaban 1 x 20 mg/j
- D. Rivaroxaban 2 x 15 mg/j
- E. Apixaban 2 x 10 mg/j
- F. Edoxaban 1 x 60 mg/j

## Cas 1 - ♀ 59 ans

- BSH, aucun traitement
- Douleur et important œdème du mollet D depuis 5 jours, sans trauma
- D-dimères 985 ng/ml
- Echo-doppler des MI: TVP fémoro-poplitée D
- FSC, crase, test hépatiques, créatinine: N
- Poids 81 kg

Vous initiez le traitement avec :

A. Fondaparinux avec relais AVK

B. Dabigatran 2 x 150 mg/j

C. Rivaroxaban 1 x 20 mg/j

D. Rivaroxaban 2 x 15 mg/j

E. Apixaban 2 x 10 mg/j

F. Edoxaban 1 x 60 mg/j

Aussi possibles mais nécessité  
ttt parentéral initial 5-7 jours...

## Cas 2 - ♀ 37 ans

- BSH hormis séropositivité HIV, menorrhagies importantes
- Douleur et œdème du mollet G
- D-dimères 1240 ng/ml
- Echo-doppler des MI: TVP poplitée G
- Hb 98g/L, plaquettes N, crase, test hépatiques, créatinine: N
- Poids 52 kg

Vous la traitez avec :

- A. Fondaparinux / HBPM avec relais AVK
- B. Ac parentérale + Dabigatran 2 x 150 mg/j
- C. Rivaroxaban 2 x 15 mg/j
- D. Apixaban 2 x 10 mg/j
- E. Ac parentérale + Edoxaban 1 x 60 mg/j

## Interactions

### Interactions significatives<sup>5</sup> avec les inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)

	Inhibiteurs CYP3A4/P-gp ↑ AUC	Inducteurs CYP3A4 ↓ AUC
	Puissants	Puissants
Association contre-indiquée	Antimycotiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) Inhibiteurs de la protéase VIH (ritonavir)	Rifampicine Phénytoïne Carbamazépine Phénobarbital Millepertuis
	Puissants/modérés	
Association à éviter	Clarithromycine	
Pas de recommandation claire	Erythromycine Diltiazem	

### Interactions significatives<sup>5</sup> avec l'inhibiteur du facteur IIa (dabigatran)

	Inhibiteurs P-gp ↑ AUC	Inducteurs P-gp ↓ AUC
Association contre-indiquée	Quinidine Antimycotiques azolés (kétoconazole, itraconazole) Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus)	
Association à éviter	Amiodarone Verapamil Ritonavir Clarithromycine	Rifampicine Phénytoïne Carbamazépine Millepertuis

## ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Guide d'utilisation proposé par le service d'angiologie et d'hémostase des HUG  
A l'attention des médecins

Service d'angiologie et d'hémostase  
Pr Marc Righini, Pr Pierre Fontana,  
Dre Hella Robert-Ebadé, Dre Françoise Boehlen

### Anticoagulants

- ▶ Rivaroxaban (Xarelto®) Bayer
- ▶ Apixaban (Eliquis®) Bristol-Myers Squibb
- ▶ Edoxaban (Lixiana®) Daiichi Sankyo
- ▶ Dabigatran (Pradaxa®) Boehringer Ingelheim

## Cas 2 - ♀ 37 ans

- BSH hormis séropositivité HIV, ménorrhagies importantes
- Douleur et œdème du mollet G
- D-dimères 1240 ng/ml
- Echo-doppler des MI: TVP poplitée G
- Hb 98g/L, plaquettes N, crase, test hépatiques, créatinine: N
- Poids 52 kg

Vous la traitez avec :

- A. Fondaparinux / HBPM avec relais AVK
- B. Ac parentérale + Dabigatran 2 x 150 mg/j
- C. Rivaroxaban 2 x 15 mg/j
- D. Apixaban 2 x 10 mg/j
- E. Ac parentérale + Edoxaban 1 x 60 mg/j

sous trithérapie  
incl **ritonavir**

## Cas 4

- interactions

- ménorrhagies (femmes en âge de procréer)

## Cas 2 - ♀ 37 ans

- BSH hormis séropositivité HIV, ménorrhagies importantes
- Douleur et œdème du mollet G
- D-dimères 1240 ng/ml
- Echo-doppler des MI: TVP poplitée G
- Hb 98g/L, plaquettes N, crase, test hépatiques, créatinine: N
- Poids 52 kg

Vous la traitez avec :

- A. Fondaparinux / HBPM avec relais AVK
- B. Ac parentérale + Dabigatran 2 x 150 mg/j
- C. Rivaroxaban 2 x 15 mg/j
- D. Apixaban 2 x 10 mg/j
- E. Ac parentérale + Edoxaban 1 x 60 mg/j

sous trithérapie  
incl **ritonavir**

Une autre raison  
pour ne pas  
administrer un  
ACOD?

## Cas 2 - ♀ 37 ans

- BSH hormis séropositivité HIV, menorrhagies importantes
- Douleur et œdème du mollet G
- D-dimères 1240 ng/ml
- Echo-doppler des MI: TVP poplitée G
- Hb 98g/L, plaquettes N, crase, test hépatiques, créatinine: N
- Poids 52 kg

**Est-ce que vous faites un bilan de thrombophilie ?**

# Bilan étiologique : thrombophilie

- Permet d'évaluer le risque de récurrence
- Pas de routine! → seulement si influence la modalité du traitement
  - ❖ TVP sans facteur de risque identifié chez les jeunes (<45 ans)
  - ❖ Thrombose de localisation inhabituelle, surtout si anamnèse familiale positive (1<sup>e</sup> degré)
  - ❖ Sexe féminin avec histoires de fausses couches répétées, mort IU, ischémie placentaire, retard de croissance IU, prééclampsie
  - ❖ Ne pas proposer un bilan de thrombophilie de routine aux parents de 1<sup>e</sup> degré d'un-e patient-e avec TVP/EP et thrombophilie.

→ ***Référer au spécialiste***



# Bilan étiologique : néoplasie

- Pas de bénéfice à rechercher activement une néoplasie en l'absence de signe d'appel clinique
- Dépistage oncologique recommandé à faire en fonction de l'âge et du sexe des patient-es.

## Cas 2 - ♀ 37 ans

- BSH hormis séropositivité HIV, ménorrhagies importantes
- Douleur et œdème du mollet G
- D-dimères 1240 ng/ml
- Echo-doppler des MI: TVP poplitée G
- Hb 98g/L, plaquettes N, crase, test hépatiques, créatinine: N
- Poids 52 kg

### Bilan étiologique :

- Rechercher cliniquement une pathologie obstétrique antérieure
- et /ou en l'absence de facteur de risque

→ ***Référer au spécialiste***

## Cas 3 - ♀ 87 ans

- Atcd: IAMI stenté > 10 ans sous ASA, ulcère gastrique, THS
- Oedème marqué du MID au retour d'un voyage de 12 heures
- D-dimères 1'999 ng/ml, écho-doppler des MI: TVP ilio-fém-poplitée D
- Hb 119, plq 175, Quick 92%, PTT 30 sec, créat 99 µmol/L, tests hépatiques sp
- Poids 48 kg

Vous la traitez avec :

- A. HBPM avec relais AVK
- B. HNF avec relais AVK
- C. Rivaroxaban 2 x 15 mg/j
- D. Rivaroxaban 1 x 15 mg/j
- E. Apixaban 2 x 5 mg/j
- F. Edoxaban 1 x 60 mg/j

# Pharmacocinétique

Agent	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Source	Synthetic	Synthetic	Synthetic	Synthetic
Molecular weight (Da)	628	436	460	548
Target	Thrombin	FXa	FXa	FXa
Type of inhibition	Direct	Direct	Direct	Direct
Prodrug	Yes (as etexilate)	No	No	No
Bioavailability (%)	6	80–100	50	62
Half-life	14–17 h	5–13 h	12 h	6–11 h
Metabolism	Glucuronidation (<10%)	CYP3A4 > CYP2J2	CYP3A4/5 > CYP21A2, SC8, 2C9/19, 2J2	Hydrolysis >CYP3A4/5
Renal excretion (% of administered dose)	5 (4 unchanged)	66 (33 unchanged)	27 (22 unchanged)	35 (24 unchanged)
Renal excretion (% of absorbed dose)	85 (80 unchanged)	73 (37 unchanged)	54 (44 unchanged)	56 (39 unchanged)
Biliary–fecal excretion (% of administered dose)	≈95 (non-absorbed fraction)	34	56	62

**Elimination rénale**

**Dabigatran > 80%**

**Xabans < 50%**

# Clairance de la créatinine

Estimation selon la  
formule de Cockcroft-Gault

**< 30 ml/min**

## Posologies

Indication	CICr C-G (ml/min) <sup>1</sup>	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique majeure	≥30	10 mg 1x/j; première dose 6-10 heures post-op	2,5 mg 2x/j; première dose 12-24 heures post-op	Non autorisé en Suisse	Non autorisé en Suisse
	<30	Contre-indiqué <sup>2</sup>	Contre-indiqué	Non autorisé en Suisse	Non autorisé en Suisse
Traitement de la MTEV	≥50	15 mg 2x/j pendant les 21 premiers jours puis 20 mg 1x/j avec les repas	10 mg 2x/j pendant les 7 premiers jours puis 5 mg 2x/j	Anticoagulation parentérale 5 jours puis 60 mg 1x/j [30 mg 1x/j si poids ≤60 kg et/ou utilisation d'inhibiteurs forts de la P-gp]	Anticoagulation parentérale 5 jours puis 150 mg 2x/j
	30-49	15 mg 2x/j pendant les 21 premiers jours puis 20 mg 1x/j avec les repas	10 mg 2x/j pendant les 7 premiers jours puis 5 mg 2x/j	Anticoagulation parentérale 5 jours puis 30 mg 1x/j	Anticoagulation parentérale 5 jours puis 110 mg 2x/j <sup>3</sup>
	<30	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Prévention au long cours de la récurrence de la MTEV (indication et dose à discuter au cas par cas)	≥50	20 mg 1x/j avec les repas	2,5 mg 2x/j ou 5 mg 2x/j	60 mg 1x/j [30 mg 1x/j si poids ≤60 kg et/ou utilisation d'inhibiteurs forts de la P-gp]	150 mg 2x/j
	30-49	20 mg 1x/j avec les repas	2,5 mg 2x/j	30 mg 1x/j	110 mg 2x/j <sup>3</sup>
	<30	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Prévention des AVC en cas de FA non valvulaire	≥50	20 mg 1x/j avec les repas	5 mg 2x/j 2,5 mg 2x/j si: > 80 ans <u>et</u> < 60 kg	60 mg 1x/j [30 mg 1x/j si poids ≤60 kg et/ou utilisation d'inhibiteurs forts de la P-gp]	150 mg 2x/j [110 mg 2x/j si ≥80 ans]
	30-49	15 mg 1x/j avec les repas	5 mg 2x/j [2,5 mg 2x/j si un ou plus des facteurs suivants: >80 ans, <60 kg]	30 mg 1x/j	110 mg 2x/j
	<30	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué

<sup>1</sup> Estimation de la fonction rénale selon la formule de Cockcroft-Gault: CICr C-G (ml/min)= [(140-âge) x poids/créatinine plasmatique] x k. k homme 1,23; k femme 1,03.

<sup>2</sup> La limite inférieure de la clairance à la créatinine fixée à 15 ml/min proposée dans le Compendium suisse des médicaments nous semble risquée.

<sup>3</sup> Dose non testée dans les études de phase III mais basée sur des études pharmacocinétiques.

## Limitations d'emploi

- ▶ Hypersensibilité au principe actif ou à l'un de ses excipients
- ▶ Grossesse et allaitement
- ▶ Age < 18 ans
- ▶ Cirrhose hépatique modérée à sévère (Child-Pugh B et C)
- ▶ Hépatopathie avec anomalie des tests hépatiques (transaminases  $\geq 2$  x la limite supérieure de la norme) et/ou coagulopathie
- ▶ Hémorragie récente ou risque hémorragique élevé
- ▶ Insuffisance rénale sévère avec ClCr C-G < 30ml/min  
Attention: prudence chez les patients ayant une ClCr C-G proche de 30 ml/min, surtout s'ils sont âgés ( $\geq 80$ ans) et/ou de faible poids corporel ( $\leq 50$  kg) et en cas d'utilisation prolongée (risque d'accumulation)
- ▶ Valves cardiaques mécaniques
- ▶ Syndrome des anticorps antiphospholipides

## Cas 3 - ♀ 87 ans

- Atcd: IAMI stenté > 10 ans sous ASA, ulcère gastrique, THS
- Oedème marqué du MID au retour d'un voyage de 12 heures
- D-dimères 1'999 ng/ml, écho-doppler des MI: TVP ilio-fém-poplitée D
- Hb 119, plq 175, Quick 92%, PTT 30 sec, créat 99 µmol/L, tests hépatiques sp
- Poids 48 kg

Vous la traitez avec :

- A. HBPM avec relais AVK
- B. HNF avec relais AVK
- C. Rivaroxaban 2 x 15 mg/j
- D. Rivaroxaban 1 x 15 mg/j
- E. Apixaban 2 x 5 mg/j
- F. Edoxaban 1 x 60 mg/j



## Cas 3 - ♀ 87 ans

- Atcd: IAMI stenté > 10 ans sous ASA, ulcère gastrique, THS
- Oedème marqué du MID au retour d'un voyage de 12 heures
- D-dimères 1'999 ng/ml, écho-doppler des MI: TVP ilio-fém-poplitée D
- Hb 119, plq 175, Quick 92%, PTT 30 sec, créat **99  $\mu\text{mol/L}$** , tests hépatiques sp
- Poids **48 kg**

Vous la traitez avec :

- A. HBPM avec relais AVK
- B. HNF avec relais AVK
- C. Rivaroxaban 2 x 15 mg/j
- D. Rivaroxaban 1 x 15 mg/j
- E. Apixaban 2 x 5 mg/j
- F. Edoxaban 1 x 60 mg/j

**CICr Cockcroft  
27 ml/min**

### Cas 3

- IR sévère
- Faible poids
- R saignement digestif

## Cas 3 - ♀ 87 ans

- Atcd: IAMI stenté > 10 ans sous ASA **ulcère gastrique**, THS
- Oedème marqué du MID au retour d'un voyage de 12 heures
- D-dimères 1'999 ng/ml, écho-doppler des MI: TVP ilio-fém-poplitée D
- Hb 119, plq 175, Quick 92%, PTT 30 sec, créat **99  $\mu\text{mol/L}$** , tests hépatiques sp
- Poids **48 kg**

Vous la traitez avec :

- A. HBPM avec relais AVK**
- B. HNF avec relais AVK**
- C. Rivaroxaban 2 x 15 mg/j
- D. Rivaroxaban 1 x 15 mg/j
- E. Apixaban 2 x 5 mg/j
- F. Edoxaban 1 x 60 mg/j

**CICr Cockcroft  
27 ml/min**

D'autres raisons  
pour ne pas  
administrer un  
ACOD?

## Cas 3 - ♀ 87 ans

- Atcd: IAMI stenté > 10 ans sous ASA, ulcère gastrique, THS
- Oedème marqué du MID au retour d'un voyage de 12 heures
- D-dimères 1'999 ng/ml, écho-doppler des MI: TVP ilio-fém-poplitée D
- Hb 119, plq 175, Quick 92%, PTT 30 sec, creat 99 µmol/L, tests hépatiques sp
- Poids 48 kg

Vous la traitez avec :

- A. HBPM avec relais AVK**
- B. HNF avec relais AVK**
- C. Rivaroxaban 2 x 15 mg/j
- D. Rivaroxaban 1 x 15 mg/j
- E. Apixaban 2 x 5 mg/j
- F. Edoxaban 1 x 60 mg/j

**Feriez-vous encore  
autre chose chez  
cette patiente?**

## Cas 4 - ♂ 61 ans

- TVP fémoro-poplitée G sans FR transitoire il y a 6 mois, sous AVK bien supporté, stable et sans complications
- BSH, pas de cancer
- Fonction rénale N, tests hépatiques N

Que feriez-vous?

- A. Stop AC
- B. Poursuite AVK
- C. Rivaroxaban 1 x 20 mg/j
- D. Rivaroxaban 1 x 10 mg/j
- E. Apixaban 2 x 5 mg/j
- F. Apixaban 2 x 2,5 mg/j
- G. Edoxaban 1 x 60 mg/j

## Cas 4 - M. D 61 ans

- TVP fémoro-poplitée G sans FR transitoire il y a 6 mois, sous AVK bien supporté, stable et sans complications
- BSH, pas de cancer
- Fonction rénale N, tests hépatiques N

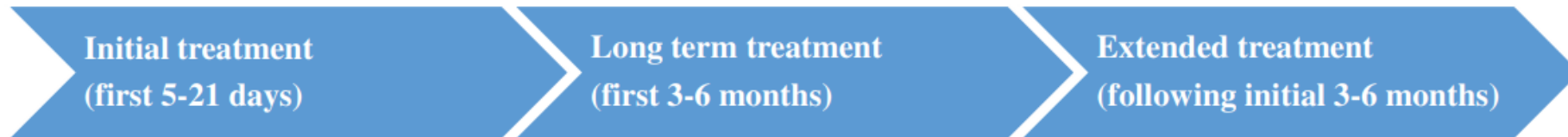
Que feriez-vous?

- A. Stop AC
- B. **Poursuite AVK**
- C. Rivaroxaban 1 x 20 mg/j
- D. **Rivaroxaban 1 x 10 mg/j**
- E. Apixaban 2 x 5 mg/j
- F. **Apixaban 2 x 2,5 mg/j**
- G. Edoxaban 1 x 60 mg/j



Attention à ne pas confondre avec le Xarelto VASCULAR 2 x 2,5 mg/j

# Traitement TVP : 3 phases

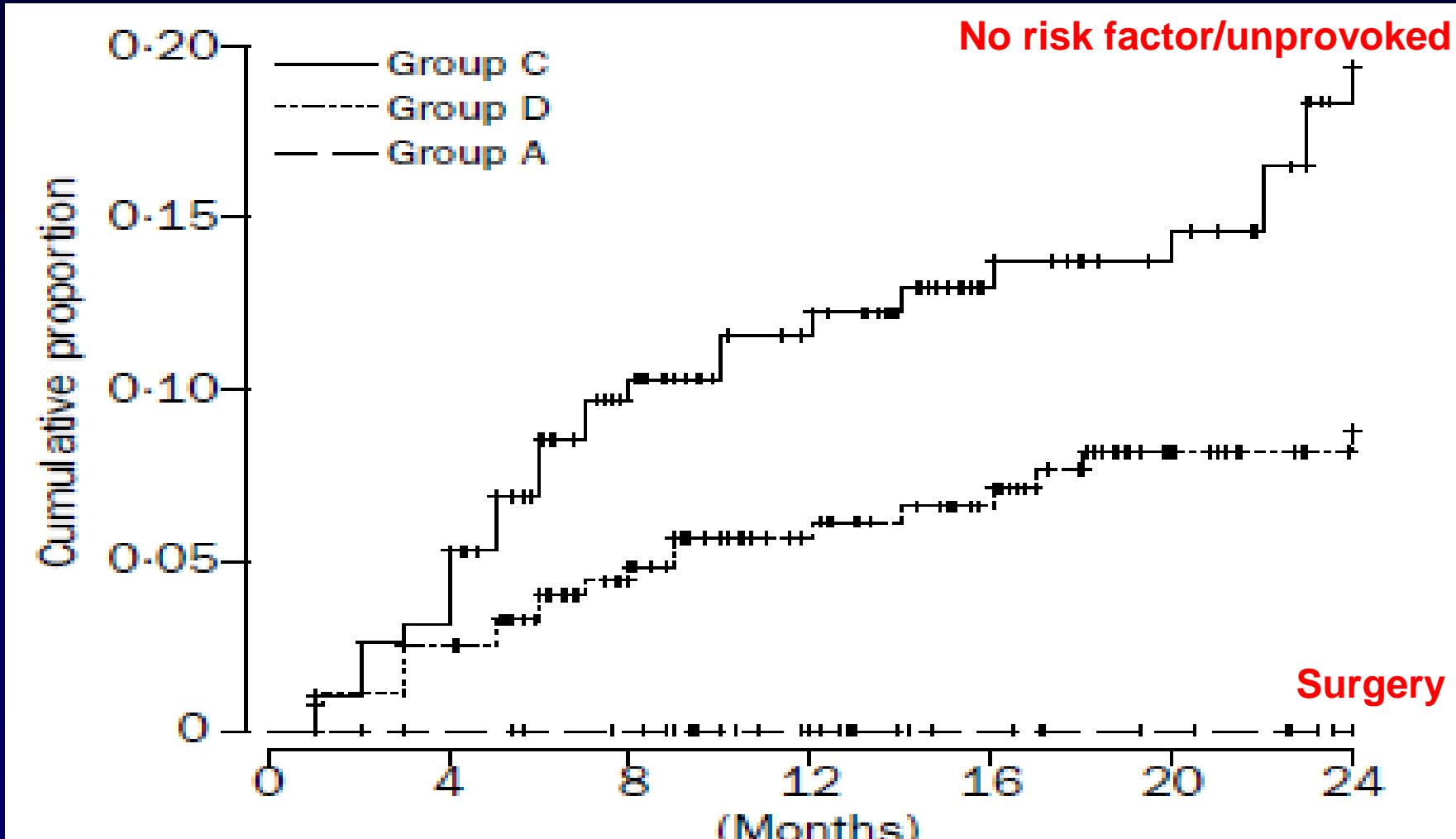


<b>Apixaban</b> 10 mg bid for 7 days	Apixaban 5mg bid; Apixaban 2,5mg bid beyond 6 months
<b>Dabigatran</b> 150 mg bid preceded by LMWH for 5-10 days	
<b>Edoxaban</b> 60 mg od (30mg od if ClCreat 50-30<ml/min or concomitant potent P-P inhibitors) preceded by LMWH for 5-10 days	
<b>Rivaroxaban</b> 15 mg bid for 21 days	Rivaroxaban 20mg od; Rivaroxaban 10 mg or 20 mg od beyond 6 months
<b>VKA</b> to achieve INR 2-3 preceded by LMWH for 5-10 days	

# Duration of treatment

## Unprovoked VTE

- What do we know?



Based on  
Prospective cohorts:

**10%/ first year**  
**30% at 5 years**

Based on  
randomized trials:

**≤1%/ first year**  
**3% at 5 years**

# Durée du traitement anticoagulant

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

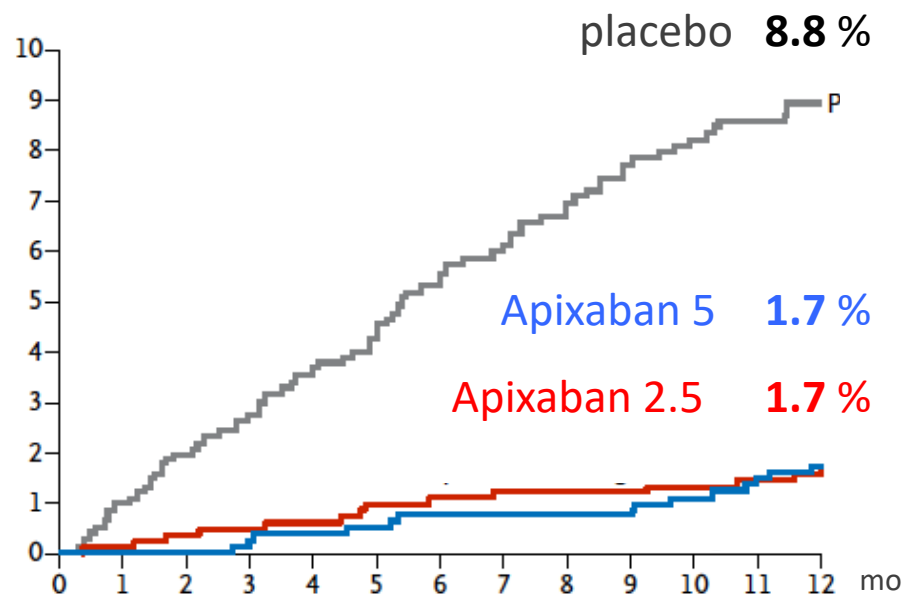


# Idiopathic VTE

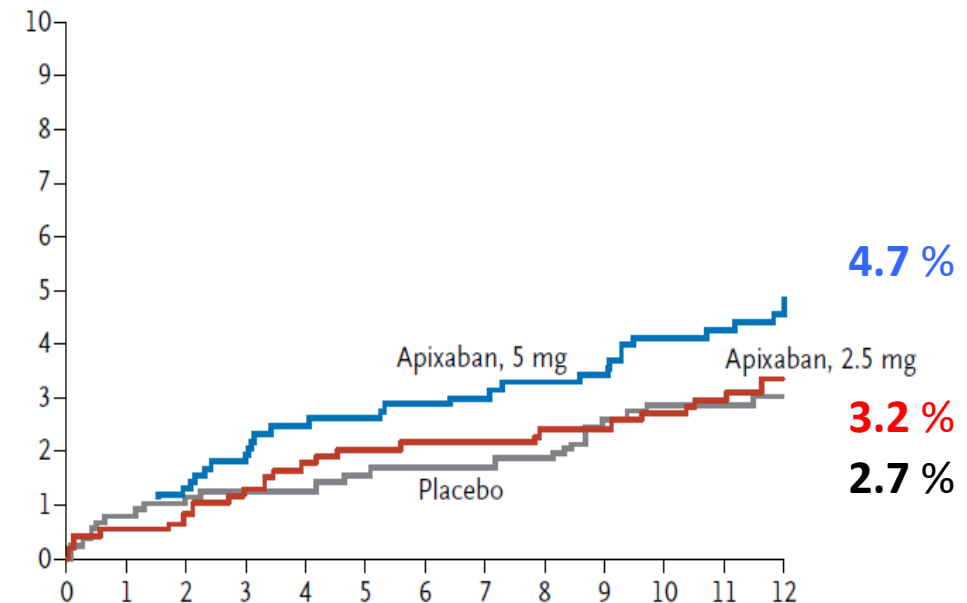
Extended treatment-Which dose ?

AMPLIFY EXTENSION *N Engl J Med* 2012

## Recurrent VTE



## Major Bleeding + CRNM Bleeding



# ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

---

Guide d'utilisation proposé par le service  
d'angiologie et d'hémostase des HUG

A l'attention des médecins

## Service d'angiologie et d'hémostase

Pr Marc Righini, Pr Pierre Fontana,  
Dre Helia Robert-Ebadi, Dre Françoise Boehlen

## Anticoagulants

- ▶ Rivaroxaban (Xarelto®) Bayer
- ▶ Apixaban (Eliquis®) Bristo-Myers Squibb
- ▶ Edoxaban (Lixiana®) Daiichi Sankyo
- ▶ Dabigatran (Pradaxa®) Boehringer Ingelheim



***Merci de votre attention***

