

THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ET EMBOLIE PULMONAIRE CHEZ L'ADULTE

Le présent guide d'usage optimal s'adresse aux professionnels de la santé. Il est fourni à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du clinicien qui exerce les activités qui lui sont réservées par la loi ou par un règlement. Les recommandations ont été élaborées à l'aide d'une démarche systématique; elles sont soutenues par la littérature scientifique ainsi que par le savoir et l'expérience de cliniciens et d'experts québécois. Pour plus de détails, consulter inesss.qc.ca.

THROMBOSE VEINEUSE
PROFONDE ET EMBOLIE
PULMONAIRE CHEZ L'ADULTE

FACTEURS DE RISQUE DE RÉCIDIVE

- ▶ À l'heure actuelle, aucun des modèles élaborés pour évaluer le risque de récurrence de la thromboembolie veineuse (TEV) ne fait consensus sur leur valeur prédictive.
- ▶ Les risques de récurrence de la TEV peuvent toutefois être généralisés, comme l'illustre le tableau ci-dessous. Pour obtenir plus de détails, consulter [le site Web de Thrombose Canada](#) (guide intitulé *Venous Thromboembolism: Duration of Treatment*).

Type de TEV	Risque de récurrence
Associée à une chirurgie	3 % de récurrence à 5 ans
Associée à un facteur de risque transitoire non chirurgical*	15 % de récurrence à 5 ans
Associée à un cancer	15 % de risque de récurrence annualisé
Idiopathique	30 % de récurrence à 5 ans (10 % la première année et 5 % par année subséquente)

* Ex. : traitement aux estrogènes, grossesse, blessure à la jambe, voyage en avion de plus de 8 heures.

PRINCIPES DE TRAITEMENT

- ▶ Toute personne qui présente une thrombose veineuse profonde (TVP) proximale ou une embolie pulmonaire (EP) doit recevoir une anticoagulothérapie.
- ▶ Un anticoagulant oral direct (AOD) devrait être préféré à un antagoniste de la vitamine K (AVK)¹ chez les nouveaux utilisateurs d'un traitement anticoagulant oral sans état de santé particulier. Il n'est toutefois pas possible, dans l'état actuel des connaissances, d'effectuer une recommandation favorisant un AOD par rapport à un autre².
- ▶ Le transfert à un AOD d'une personne traitée par AVK et dont le rapport normalisé international (RNI) est stable pourrait être considéré, à la suite d'une discussion éclairée sur les risques et bénéfices des anticoagulants oraux et selon ses valeurs et ses préférences.
- ▶ En raison de la courte demi-vie des AOD, tous les patients traités à l'aide de ces médicaments doivent être sensibilisés à l'importance d'une bonne observance thérapeutique, et ce, avant le début du traitement et lors des suivis.
- ▶ Pour plus de détails sur les caractéristiques des AOD et de la warfarine, consulter le [tableau de pharmacocinétique](#).

1. Dans tout le document, les AVK désignent les dérivés de synthèse de la coumarine, tels que la warfarine et l'acénocoumarol.

2. Aucune étude ne compare directement l'efficacité et l'innocuité des différents AOD entre eux et il existe des différences importantes dans les définitions de saignements utilisées et dans les populations de patients recrutées dans les grandes études sur les AOD.

ANTICOAGULOTHÉRAPIE

THROMBOSE VEINEUSE
PROFONDE ET EMBOLIE
PULMONAIRE CHEZ L'ADULTE

		Apixaban	Édoxaban	Rivaroxaban	Dabigatran	Warfarine
Posologie		10 mg PO BID durant 7 jours suivi de 5 mg PO BID	60 mg PO DIE À débiter après un traitement initial d'au moins 5 jours par anticoagulant parentéral	15 mg PO BID durant 21 jours suivi de 20 mg PO DIE	150 mg PO BID À débiter après un traitement initial de 5 à 10 jours par anticoagulant parentéral	PO DIE Dosage à ajuster selon le RNI À débiter en concomitance avec un traitement par anticoagulant parentéral qui sera interrompu après l'obtention d'un RNI $\geq 2,0$ pendant 2 jours consécutifs.
		Si un traitement à long terme est envisagé, réduire la dose à 2,5 mg PO BID après une période de traitement initiale de 6 mois.	Réduire la dose à 30 mg PO DIE en présence de : • Clcr de 30 à 50 ml/min ¹ ou • Poids ≤ 60 kg ou • Traitement concomitant à l'aide d'un puissant inhibiteur de la glycoprotéine-P	Si un traitement à long terme est envisagé, considérer une réduction de la dose à 10 mg PO DIE après une période de traitement initiale de 6 mois.	Réduire la dose à 110 mg PO BID en présence de : • Âge ≥ 80 ans ou • Risque élevé de saignements	
Populations particulières chez qui certains AOD peuvent être considérés						
Clcr (ml/min) ¹	15 à 30	⚠	?	⚠	?	✓
	< 15	?	?	?	?	✓
Cancer actif ²		⚠ ³	⚠ ³	⚠ ³	?	Préférer une HFPM
Syndrome des antiphospholipides		?	?	?	?	✓
Poids supérieur à 120 kg		⚠ ⁴	⚠ ⁴	⚠ ⁴	⚠ ⁴	✓
Gastrectomie pariétale		⚠	?	✗ ⁵	✗	✓
EP et instabilité hémodynamique ⁶		?	?	?	?	Après traitement par héparine
Insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B)		⚠ ⁷	⚠ ⁷	⚠ ⁷	⚠ ⁷	⚠ ⁷
Populations chez qui les AOD ne doivent pas être utilisés						
Femme enceinte		✗	✗	✗	✗	✗ ⁸
Femme qui allaite		✗	✗	✗	✗	✓
Prothèse valvulaire mécanique		✗	✗	✗	✗	✓
Fibrillation auriculaire accompagnée d'une cardiopathie rhumatismale ou d'une sténose mitrale modérée à sévère		✗	✗	✗	✗	✓
Insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C) ou accompagnée d'une coagulopathie		✗	✗	✗	✗	⚠ ⁷
Pontage gastrique (bypass)		✗	✗	✗	✗	✓

Légende : ✓ Recommandé ⚠ Peut être considéré avec prudence, en fonction des risques et bénéfices ✗ Non recommandé ? Données insuffisantes

- Les valeurs de clairance de la créatinine doivent être calculées selon la formule de Cockcroft et Gault.
- Au cours des six premiers mois de traitement ou si le cancer demeure actif (extensif, métastatique ou traité par chimiothérapie).
- Prudence, surtout en présence d'un cancer gastro-intestinal ou uro-génital.
- Peu de données sont disponibles sur l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients avec un poids supérieur à 120 kg. Avant de prescrire un AOD, il est important de bien informer le patient de l'information limitée disponible et des risques potentiels de sous-dosage.
- Le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les personnes ayant subi une gastrectomie pariétale. Il peut toutefois être considéré pour les personnes qui reçoivent une dose de 10 mg PO DIE pour la prévention à long terme des récurrences de TEV, si les bénéfices surpassent les risques.
- Personne dont la tension est inférieure à 90 mmHg pendant plus de 15 minutes et chez laquelle un traitement par fibrinolyse systémique pourrait être envisagé.
- Lorsqu'il est jugé sécuritaire à la suite d'une consultation avec un spécialiste.
- La warfarine ne doit pas être administrée chez la femme enceinte au cours du 1er trimestre de la grossesse ou au cours des 2 à 4 semaines avant l'accouchement. Elle peut toutefois être considérée pour le reste de la grossesse si les bénéfices surpassent les risques.

	Apixaban	Édoxaban	Rivaroxaban	Dabigatran	Warfarine
Durée du traitement	<ul style="list-style-type: none"> Le traitement d'une TEV doit être poursuivi pendant une durée minimale de 3 mois. Un traitement anticoagulant prolongé pendant une période de plus de 3 mois devrait être considéré : <ul style="list-style-type: none"> - dans les cas de TVP proximale (excluant les veines du mollet) ou d'EP non provoqués; - en présence d'un cancer actif; - chez les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides. L'anticoagulothérapie orale utilisée pour le traitement à court terme pourrait être poursuivie lorsqu'un traitement prolongé est requis. Il faut noter que l'acide acétylsalicylique n'est pas aussi efficace que les anticoagulants oraux pour la prévention secondaire de la TEV. 				
Code d'exception (et critères de remboursement par la RAMQ)	CV169 (traitement) Posologie standard (autorisation de 6 mois) CV170 (prévention des récidives-TEV idiopathique) Posologie 2,5 mg BID (autorisation de 12 mois – renouvelable)	CV239 Posologie standard (autorisation de 12 mois)	CV157 (TVP) Posologie standard (autorisation de 6 mois) CV165 (EP) Posologie standard (autorisation à long terme)	N'est pas inscrit dans les listes de médicaments pour cette indication	—
Antidote disponible	Non	Non	Non	Oui	Oui
Précautions importantes					
Avant d'amorcer le traitement	Évaluation de la fonction rénale (Clcr) et formule sanguine complète.				
Interactions médicamenteuses	AOD : Consulter le Tableau des interactions médicamenteuses avec les AOD Warfarine : Consulter l'annexe du protocole médical national de l'INESSS sur l'ajustement de la warfarine Les informations sur les interactions médicamenteuse doivent être utilisées avant tout pour minimiser le risque de saignements. Une réduction de dose ne devrait être envisagée que lorsque précisé dans l'outil.				
Directives particulières	Prendre avec ou sans nourriture.	Prendre avec ou sans nourriture.	Prendre les doses de 15 mg et de 20 mg avec de la nourriture.	Prendre avec ou sans nourriture. En cas de dyspepsie, prendre avec de la nourriture.	Prendre avec ou sans nourriture.
	Les comprimés peuvent être écrasés.	Les comprimés peuvent être écrasés.	Les comprimés peuvent être écrasés.	La capsule ne doit pas être écrasée, croquée ou ouverte.	Les comprimés peuvent être écrasés.
	Peut être administré par tube nasogastrique.	Peut être administré par tube nasogastrique.	Peut être administré par tube nasogastrique.	Ne pas administrer par tube nasogastrique.	Peut être administré par tube nasogastrique.
	—	—	—	Sensible à l'humidité : conserver dans l'emballage original ou en pilulier ¹ .	Conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Dose oubliée	Prendre la dose oubliée dès que possible. Ne pas prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.	Prendre la dose oubliée dès que possible. Ne pas prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.	15 mg PO BID : prendre la dose oubliée sur-le-champ (la dose totale quotidienne doit être de 30 mg). Dans ce cas, deux comprimés de 15 mg peuvent être pris en même temps. 10-20 mg PO DIE : prendre la dose oubliée dès que possible. Ne pas prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.	Prendre la dose oubliée dès que possible, jusqu'à 6 heures avant la dose suivante prévue. Sinon, ne pas prendre la dose oubliée.	Prendre la dose oubliée dès que possible, le même jour. Ne pas prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.

1. Le dabigatran est stable 3 mois en pilulier.

ÉVALUATION DU RISQUE DE COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES

- ▶ Aucun outil clinique validé dans un contexte de TEV n'est disponible actuellement pour guider le clinicien dans son évaluation du risque de complications hémorragiques d'une personne traitée par anticoagulothérapie.
- ▶ L'évaluation du risque de complications hémorragiques repose donc sur le jugement du clinicien, qui peut considérer les principaux facteurs suivants dans son évaluation :
 - âge
 - antécédent de saignements
 - insuffisance rénale
 - thrombocytopénie

SUIVI

- ▶ La pertinence du traitement anticoagulant prolongé devrait être réévaluée périodiquement.

	AOD	AVK
Mesure de l'activité anticoagulante	Aucune pour le suivi normal	Suivi périodique du RNI
Autres mesures	Fonction rénale (Clcr) et formule sanguine complète au moins 1 fois par année* (Surveiller également le poids corporel.)	

* À adapter selon la modification du profil médicamenteux ou de l'état de santé.

AUTOSURVEILLANCE ET AUTOGESTION DU TRAITEMENT PAR AVK

- ▶ Les données scientifiques actuelles montrent que l'autosurveillance et l'autogestion sont au moins aussi efficaces et sécuritaires qu'un suivi standard (prise en charge complète par un professionnel de la santé). Ces résultats concernent entre autres les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique.
- ▶ L'autosurveillance et l'autogestion devraient donc être offertes à toute personne qui :
 - reçoit un traitement de longue durée par AVK;
 - désire suivre elle-même ses valeurs de RNI;
 - est physiquement et mentalement apte à faire un tel suivi de façon adéquate¹;
 - a accès à un professionnel de la santé habilité à effectuer le suivi d'une anticoagulothérapie orale par AVK.
- ▶ Une formation spécifique et adéquate doit être donnée aux personnes qui choisissent l'autosurveillance ou l'autogestion de leur traitement par AVK.
- ▶ Un suivi médical, au moins une fois par année, doit être mis en place à l'intention des patients qui assurent l'autosurveillance ou l'autogestion de leur anticoagulothérapie par AVK. Cela inclut le contrôle de qualité externe de leur coagulomètre selon les recommandations du fabricant.
- ▶ Consulter l'outil clinique « [Dialogue avec votre patient](#) » pour faciliter la prise de décision partagée.

1. Ou dispose de l'aide d'un proche qui possède les aptitudes nécessaires.

TEV RÉCIDIVANTE

- ▶ La récurrence de la TEV pendant une anticoagulothérapie efficace est inhabituelle. Dans ce cas, considérer :
 - une réévaluation du diagnostic de TEV récidivante;
 - une évaluation de l'observance thérapeutique du patient;
 - une évaluation de la présence d'une néoplasie sous-jacente ou autre thrombophilie acquise;
 - une consultation avec un spécialiste.

PRISE EN CHARGE PÉRIOPÉRATOIRE

THROMBOSE VEINEUSE
PROFONDE ET EMBOLIE
PULMONAIRE CHEZ L'ADULTE

- ▶ Voici une procédure générale simple de prise en charge des patients traités par AOD. Certains **outils locaux** peuvent être disponibles selon les régions pour compléter l'information contenue dans le présent guide. [Le site Web de Thrombose Canada](#) (guide intitulé *NOACs/DOACs: Perioperative Management*) peut aussi être consulté pour obtenir plus de détails.
- ▶ Consulter les protocoles locaux ou [le site Web de Thrombose Canada](#) (guide intitulé *Warfarin: Peri Operative Management*) pour connaître la procédure adéquate de prise en charge des patients traités par AVK.
- ▶ Dans les 3 premiers mois suivant un diagnostic de TVP proximale ou d'EP, considérer le report de toute chirurgie élective ou intervention nécessitant un arrêt de l'anticoagulothérapie. Tout cas de chirurgie urgente ou semi-urgente devrait être orienté vers un spécialiste.

	Chirurgie ou intervention avec risque hémorragique modéré	Chirurgie ou intervention majeure (risque hémorragique élevé)
Pré-opératoire		
Apixaban	Clcr ≥ 30 ml/min : interruption du traitement anticoagulant au moins 24 heures avant l'intervention	Clcr ≥ 30 ml/min : interruption du traitement anticoagulant au moins 48 heures avant l'intervention
Édoxaban		
Rivaroxaban		
Dabigatran	Clcr ≥ 80 ml/min : interruption du traitement anticoagulant au moins 24 heures avant l'intervention	Clcr ≥ 80 ml/min : interruption du traitement anticoagulant au moins 48 heures avant l'intervention
	Clcr 50 à 79 ml/min : interruption du traitement anticoagulant 24 à 48 heures avant l'intervention	Clcr 50 à 79 ml/min : interruption du traitement anticoagulant 48 à 72 heures avant l'intervention
	Clcr 30 à 49 ml/min : interruption du traitement anticoagulant 48 à 72 heures avant l'intervention	Clcr 30 à 49 ml/min : interruption du traitement anticoagulant 96 heures avant l'intervention
Post-opératoire		
Apixaban	Reprendre le traitement anticoagulant environ 24 heures après l'intervention.	Reprendre le traitement anticoagulant environ 48 à 72 heures après l'intervention. Une dose prophylactique d'anticoagulant peut être considérée dans l'intervalle.
Édoxaban		
Rivaroxaban		
Dabigatran		

PROCÉDURES DE TRANSFERT D'UN ANTICOAGULANT À UN AUTRE

TRANSFERT D'UN ANTICOAGULANT À UN AOD

Traitement initial	Apixaban	Édoxaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Héparine	Amorcer le traitement par apixaban dès l'arrêt de la perfusion d'héparine.	Amorcer le traitement par édoxaban 4 heures après l'arrêt de la perfusion d'héparine.	Amorcer le traitement par AOD dès l'arrêt de la perfusion d'héparine.	
Héparine de faible poids moléculaire (HFPM)	Amorcer le traitement par apixaban ou par édoxaban à l'heure prévue de la prochaine dose d'HFPM.		Amorcer le traitement par dabigatran ou par rivaroxaban au cours des 2 heures précédant l'heure prévue de la prochaine dose d'HFPM.	
AVK	Arrêter l'AVK et amorcer le traitement par AOD lorsque :			
	RNI < 2,0	RNI ≤ 2,5	RNI ≤ 2,5	RNI < 2,0

TRANSFERT D'UN AOD À UN AUTRE ANTICOAGULANT

Traitement initial	Héparine ou HFPM	AVK
Apixaban	Arrêter l'AOD et amorcer le traitement par héparine ou par HFPM à l'heure prévue de la prochaine dose d'AOD.	Amorcer le traitement par AVK tout en poursuivant le traitement par AOD ¹ .
Édoxaban		Interrompre l'AOD lorsque le RNI est supérieur ou égal à 2,0 (effectuer la mesure du RNI juste avant la prise d'une dose d'AOD) ² .
Rivaroxaban		
Dabigatran	Amorcer le traitement par héparine ou par HFPM 12 heures après la dernière dose de dabigatran.	<p>Clcr ≥ 50 ml/min : amorcer le traitement par AVK 3 jours avant l'arrêt du dabigatran.</p> <p>Clcr 30 à 49 ml/min : amorcer le traitement par AVK 2 jours avant l'arrêt du dabigatran.</p>

1. Réduire de moitié la dose d'édoxaban pendant le traitement concomitant.
2. Les AOD peuvent augmenter les valeurs de RNI mesurées en laboratoire ou à l'aide d'un coagulomètre. Ainsi, une mesure du RNI doit généralement être effectuée le lendemain de l'arrêt de l'AOD pour confirmer la valeur obtenue.

PRISE EN CHARGE DES SAIGNEMENTS

Type de saignement	Personne traitée par AOD	Personne traitée par AVK
Mineur	Retarder de 1 dose ou de 1 jour l'administration de l'AOD.	Retarder l'administration de l'AVK jusqu'à ce que le RNI soit inférieur à 2. En cas de RNI supra-thérapeutique, considérer l'administration de vitamine K (2,5 à 5 mg PO).
Modéré à sévère	Ajouter un traitement symptomatique : <ul style="list-style-type: none"> • remplacement des fluides; • transfusion sanguine; • traitement de la cause du saignement. Considérer l'administration orale de charbon si un AOD a été récemment ingéré.	Ajouter un traitement symptomatique : <ul style="list-style-type: none"> • remplacement des fluides; • transfusion sanguine; • traitement de la cause du saignement. Considérer l'administration de vitamine K (10 mg IV).
Sévère ou potentiellement mortel	Considérer l'administration : <ul style="list-style-type: none"> • d'un antidote spécifique (dabigatran), ou • d'un concentré de complexe prothrombinique³ (50 U/kg, max. 5000 U) si aucun antidote n'est disponible (apixaban, édoxaban ou rivaroxaban). Considérer le remplacement des plaquettes sanguines en cas de thrombopénie ou de traitement antiplaquettaire.	Administrer de la vitamine K (10 mg IV). Considérer l'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (selon le protocole, en fonction du poids et du RNI du patient) ou de plasma frais congelé. Considérer le remplacement des plaquettes sanguines en cas de thrombopénie ou de traitement antiplaquettaire.

3. Les complexes prothrombiniques ne sont pas homologués par Santé Canada pour le traitement des saignements dans les cas de déficience acquise des facteurs de coagulation causée par un traitement par AOD. Il est toutefois de l'avis des experts que ce traitement constitue une option valable en cas de saignement sévère ou potentiellement mortel.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES

Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016;17(10):e452-e66.

Kearon C, Akl EA, Ornella J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(2):315-52.

Thrombose Canada. Deep Vein Thrombosis (DVT): Treatment. Thrombose Canada 2018. 18 juin 2018. Disponible à : <http://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/>.

Thrombose Canada. Venous Thromboembolism: Duration of Treatment. Thrombose Canada 2018. 9 octobre 2018. Disponible à : <http://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/>.

Pour consulter toutes les références : voir le [rapport en soutien au GUO](#) et le [rapport de revues systématiques](#).

Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux

Québec



THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ET EMBOLIE PULMONAIRE CHEZ L'ADULTE

Paramètres pharmacocinétiques des AOD et de la warfarine :

	Apixaban	Édoxaban	Rivaroxaban	Dabigatran	Warfarine
Mécanisme d'action	Inhibiteur direct et spécifique du facteur Xa			Inhibiteur direct et spécifique du facteur IIa (thrombine)	Inhibiteur des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K et des protéines anti-coagulantes C et S
Pic de l'effet anticoagulant	3 à 4 heures	1 à 2 heures	2 à 4 heures	0,5 à 2 heures	3 à 4 jours
Demi-vie	8 à 13 heures	10 à 14 heures	5 à 13 heures	11 à 17 heures	20 à 60 heures
Élimination rénale sous forme active	27 %	50 %	33 %	85 %	—

 [Retour au guide d'usage optimal](#)