

13

Congrès national
de médecine
vasculaire



SAMEV



**Avancées
thérapeutiques
dans les
maladies
vasculaires**

06 et 07 juin 2024
Hôtel Mercure, Alger

Thèmes :

- La pathologie des artères périphériques :
 - L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)
 - Les accidents vasculaires cérébraux (AVC)
 - L'aorte abdominale et ses branches
- Diabète type 2 : Nouveautés thérapeutiques et protection cardiovasculaire.
- Actualités dans la prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA)
- Traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) : Comment et combien de temps ?
- Nouveaux anticoagulants : Quoi de neuf en Algérie ?
- Insuffisance veineuse chronique :
 - Modalités de prise en charge en 2024.
- Nouvelles connaissances en lymphologie et prise en charge du lymphoedème
- Plaies chroniques d'origine vasculaire.

Ateliers/ Masterclass

Abstracts, Information et Inscription sur :

SAMEV-DZ.COM

La problématique

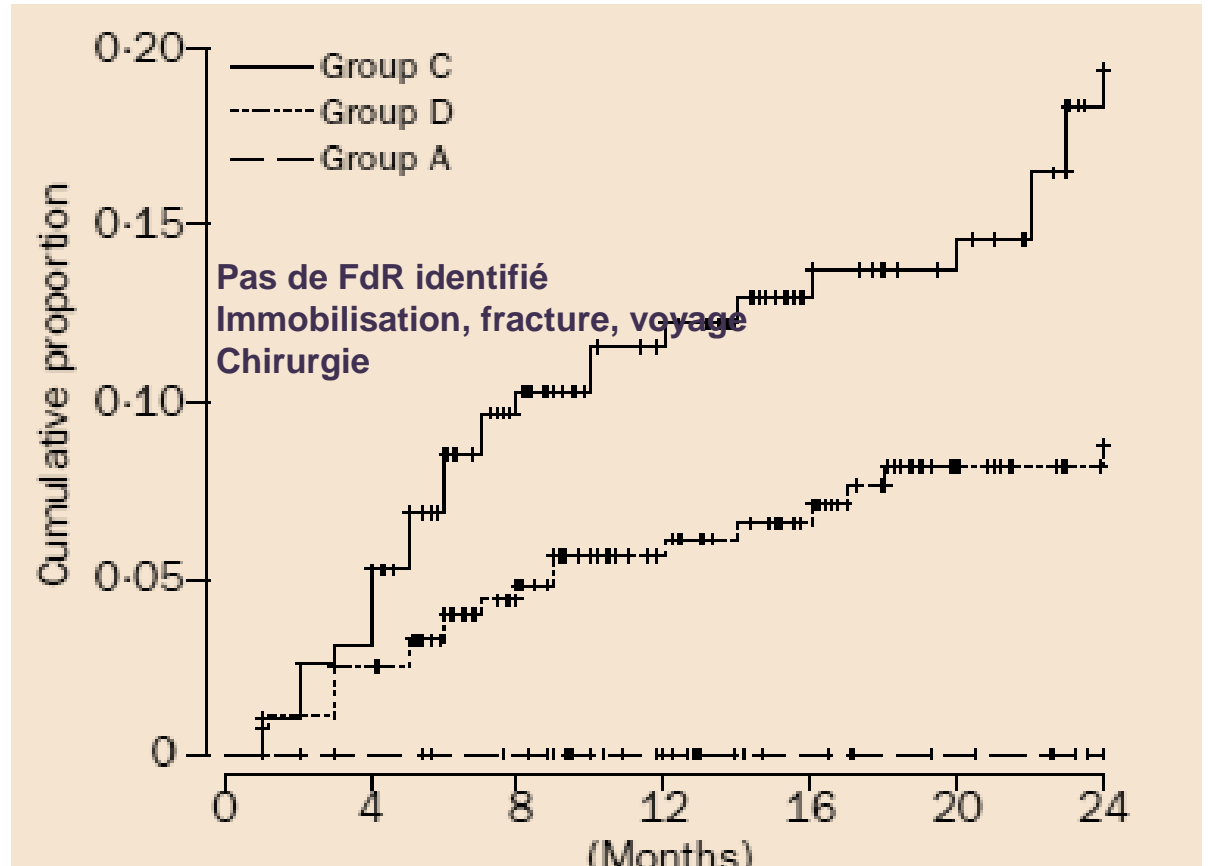
La durée du traitement anticoagulant dans la MTEV

A. Hatri

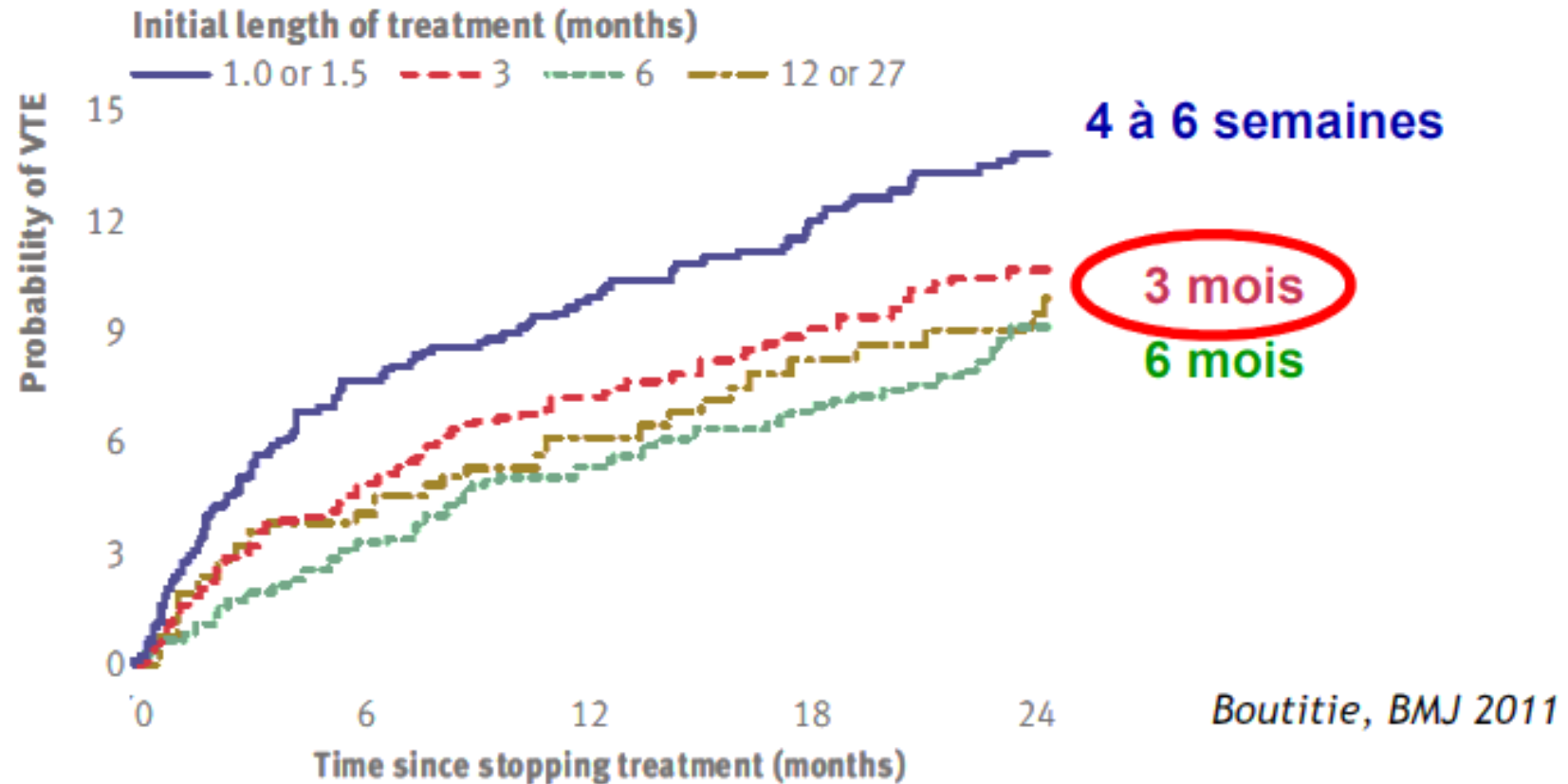
MTEV : Durée du traitement

La problématique

- La durée optimale du traitement anticoagulant oral reste controversée.
- Evaluer
 - l'effet bénéfique des anticoagulants (réduction de l'incidence des **récidives**)
 - effet secondaire (complications **hémorragiques**).
- Fonction de **la gravité** de la maladie thrombo-embolique veineuse et de la **présence ou non de facteurs de risque**



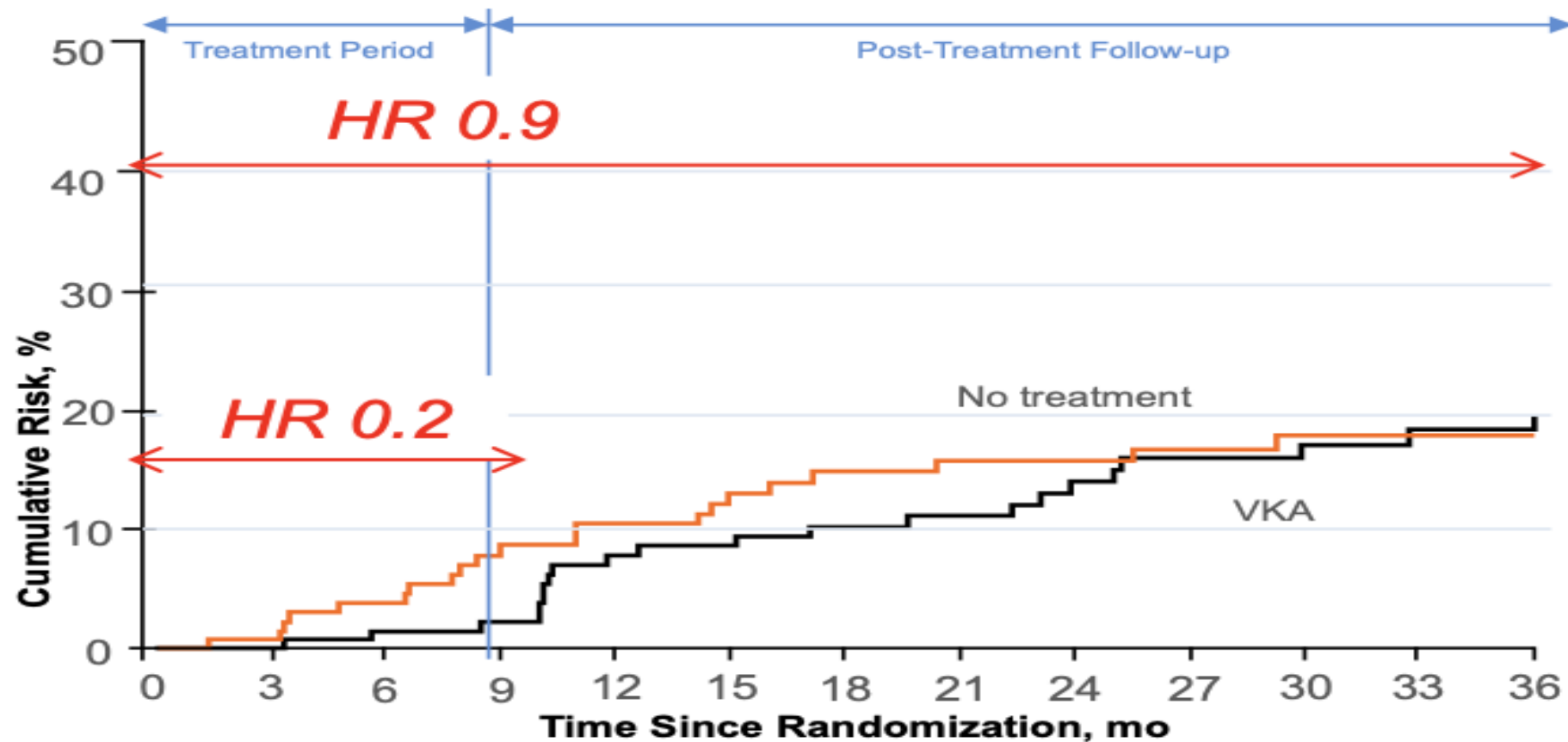
Durée minimale



8.1.1 Il est recommandé de traiter par anticoagulant au moins 3 mois une EP ou une TVP proximale (Grade 1+).

WODIT DVT (n=267) open RCT

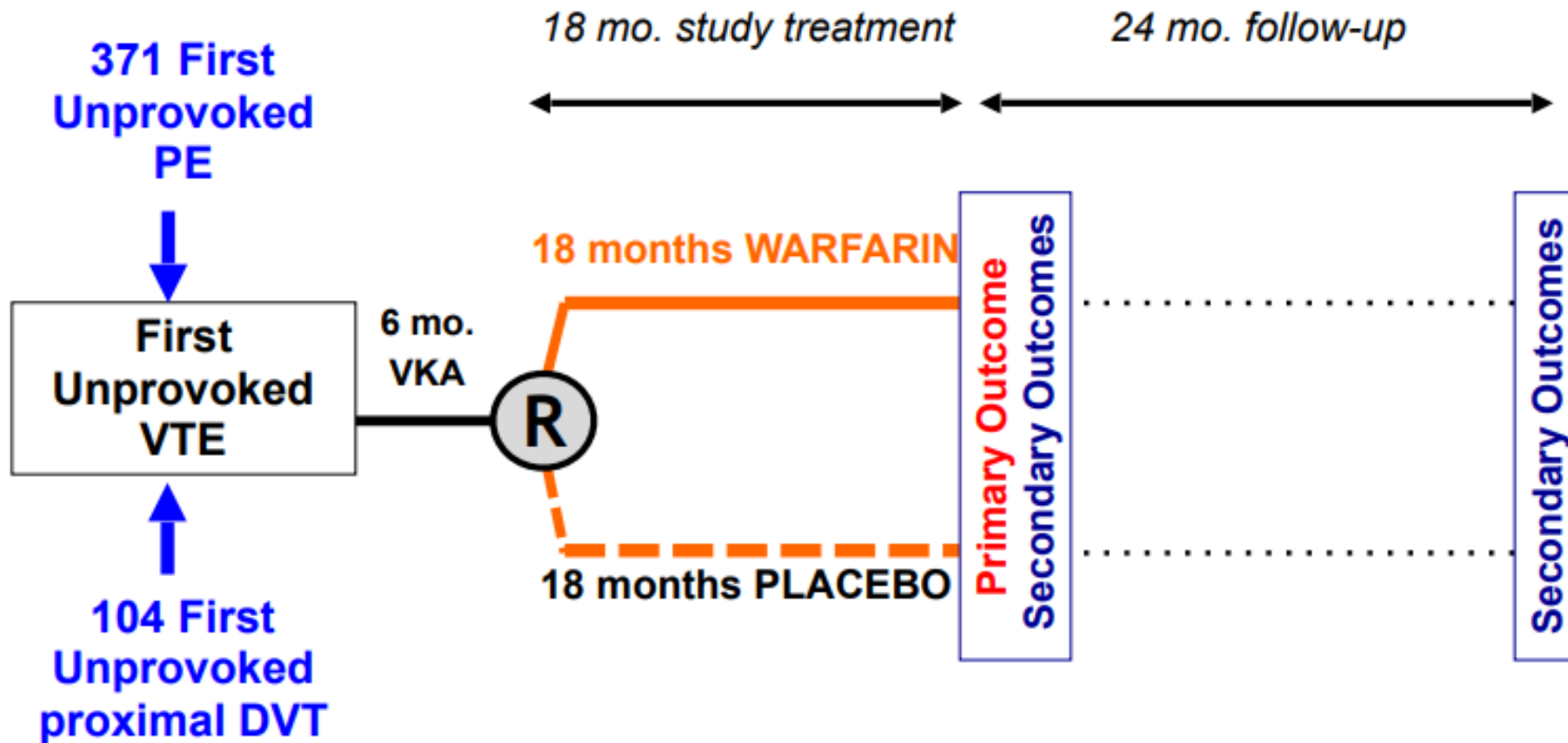
Après 3 mois: + 9 mois AVK vs pas de traitement



Agnelli G et al, NEJM 2001

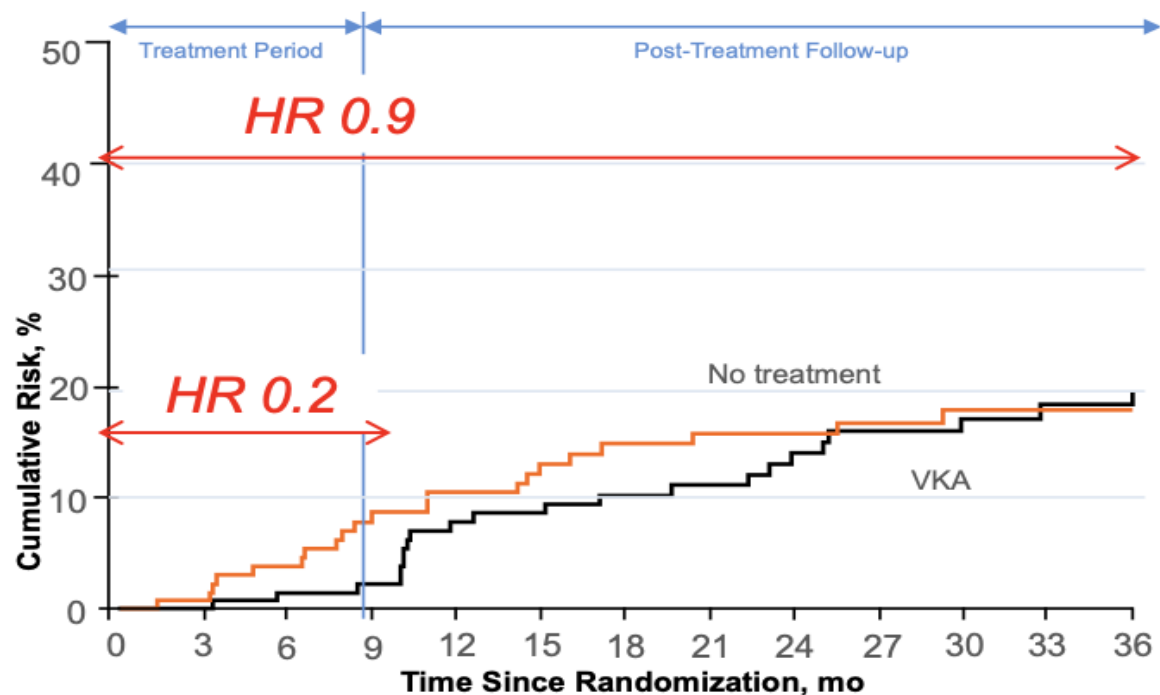
6 vs 24 months after unprovoked DVT or PE

PADIS Study Design



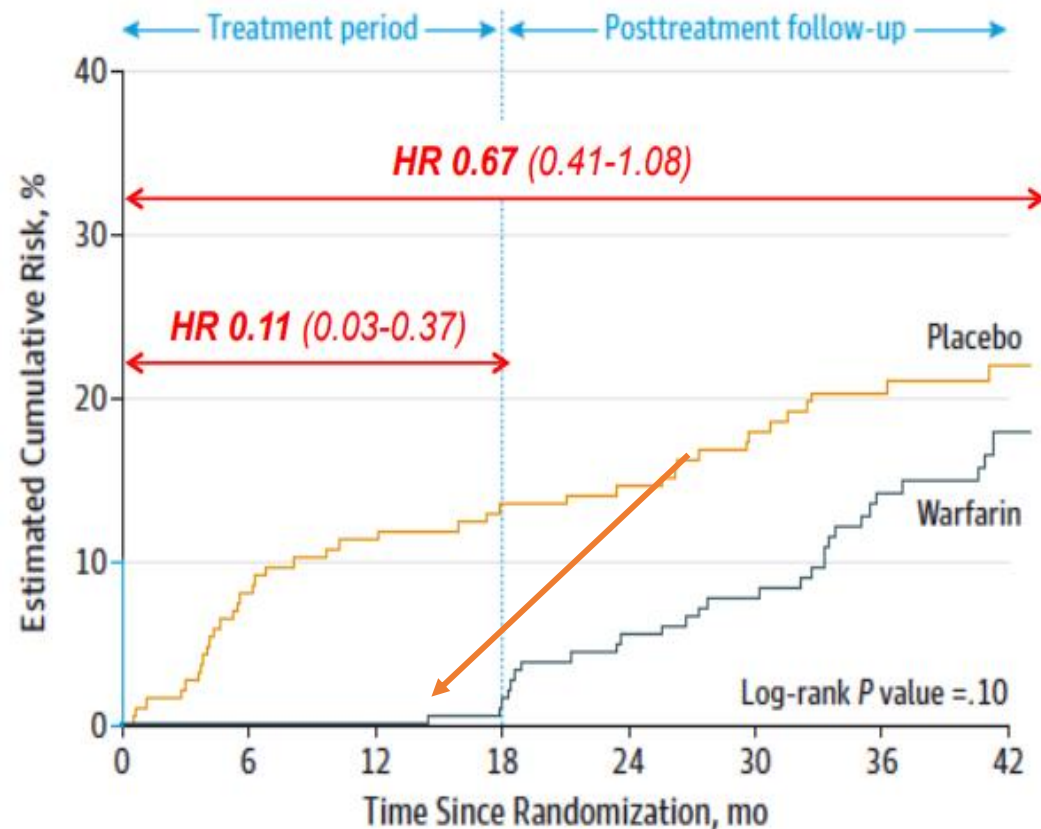
WODIT DVT (n=267) open RCT

Après 3 mois: + 9 mois AVK vs pas de traitement



Agnelli G et al, NEJM 2001

Recurrent VTE in PADIS-PE trial



Couturaud F et al, JAMA 2015;314:31-40

On a juste décaler la problématique

Quel impact d'un traitement prolongé ?

AUCUN

2 options de traitement seulement:

- 1- Traitement court = 3 (voire 6 mois)**
- 2- Traitement non limité**

8.1.2 Pour une EP ou une TVP proximale, il est recommandé de choisir entre deux options, soit un traitement anticoagulant d'une durée courte (3 ou 6 mois maximum), soit d'une durée non limitée (**Grade 1+**).

Comment déterminer la durée du traitement anticoagulant



Le bon choix !

Le bon choix



- **1er épisode de MTEV non provoquée** : 30 à 40 % récidive à l'arrêt du traitement.
- Durée minimale du traitement anticoagulant est de 6 mois.
- **Au-delà de 6 mois**, la décision de poursuivre ou non le traitement repose sur :
 - la nature de l'événement
 - la présence de facteurs de risque majeurs
 - la gravité de la récidive,
 - le risque hémorragique.



Comment déterminer la durée du traitement?

1/ Identifier les facteurs majeurs de récurrence

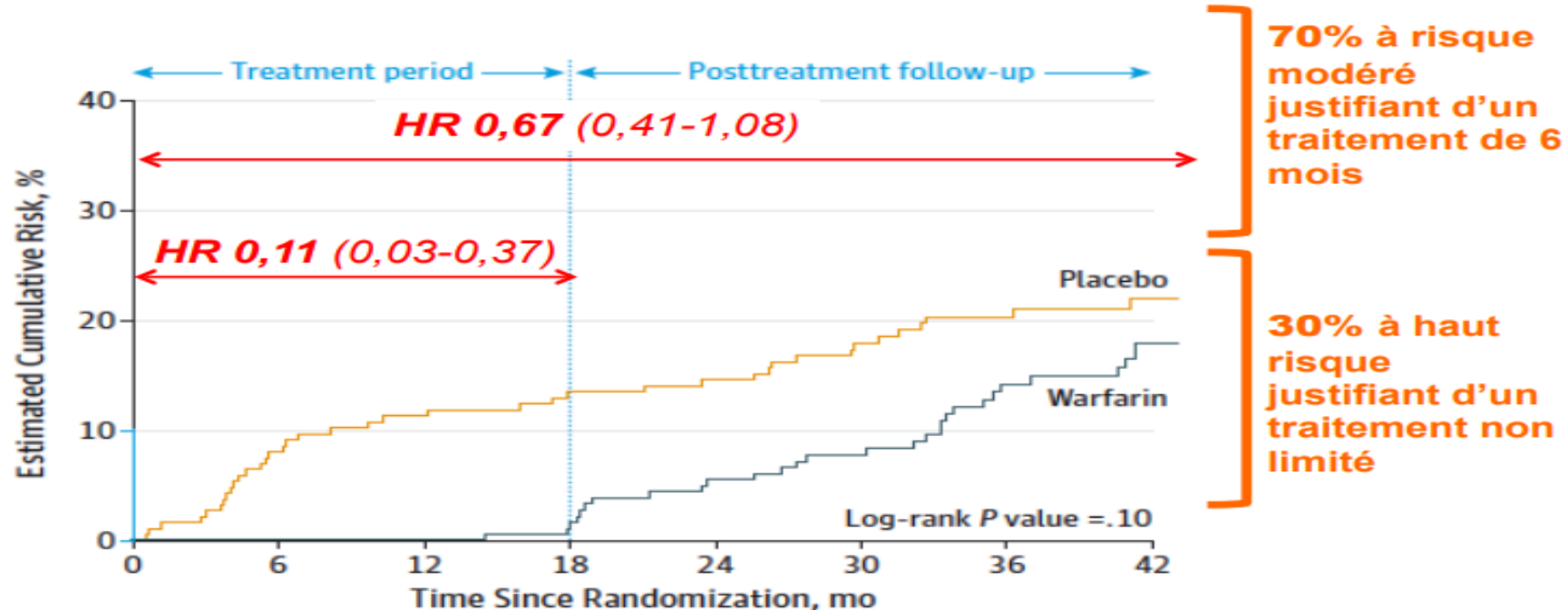
Tableau II. Définition des facteurs de risque de récurrence thromboembolique intervenant dans la décision de la durée du traitement anticoagulant (1).

	Facteurs transitoires	Facteurs persistants
Majeur¹	Chirurgie avec anesthésie générale > 30 min (< 3 mois) Fracture des membres inférieurs (< 3 mois) Immobilisation > 3 j pour motif médical (< 3 mois) Contraception estroprogestative ² , grossesse ² , post-partum ² , traitement hormonal de la ménopause ²	Cancer actif Thrombophilies sévères ³ : déficit en antithrombine, syndrome des antiphospholipides
Mineur²	Chirurgie avec anesthésie générale < 30 min (< 2 mois) Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite ≥ 3 j Immobilisation < 3 j pour motif médical (< 2 mois) Voyage > 6 h	Thrombophilie non sévère: déficit en protéine C, protéine S, mutation homozygote FV, FII, double hétérozygote FV et FII Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires: maladie de Crohn, rectocolite hémorragique

2/ Evaluer la gravité de récidence

**Comment distinguer
les 30% à haut risque
des 70% à faible risque ?**

6 vs 24 mois d'AVK après une EP ou TVP non provoquée « PADIS-EP PADIS-TVP »



scores de prédiction des récurrences

Tableau 2. Scores clinico-biologiques de prédiction des récurrences de MTEV.

Modèle	HERDOO-2 Rodger <i>et al.</i>	Vienna Prediction model Eichinger <i>et al.</i>	DASH prediction model Tosetto <i>et al.</i>
Méthodologie	Cohorte prospective multicentrique internationale	Cohorte prospective multicentrique autrichienne	Cohorte prospective multicentrique internationale
Critères d'inclusion	Premier épisode de MTEV non provoqué chez des patients de plus de 18 ans traités au moins 3 mois		
Critère de jugement principal	Première récurrence symptomatique et documentée de MTEV		
	Modèles pronostiques		
	HERDOO-2 Tous les hommes sont traités au long cours Chez les femmes : Hyperpigmentation Œdème ou rougeur D-dimères (sous traitement seuil > 250 µg/ml) Obésité (IMC > 30) Âge (> 65 ans)	VIENNA Sexe Localisation de la thrombose (EP, phlébite proximale ou phlébite distale) D-dimères (à l'arrêt du traitement)	DASH D-dimères (à l'arrêt du traitement, seuil > 500 µg/ml) Âge (< 50 ans, +1) Sexe (masculin, +1) Traitement hormonal (-2) Arrêt du traitement si DASH score ≤ 1

IMC : indice de masse corporelle

Identifier des Phénotypes à Faible Risque

SCORES

HERDOO2 ¹ n= 3155	
HOMME ou FEMME + ≥ 2 items: - Âge ≥ 65 - DD ≥ 250 avec AC - PTS - BMI ≥ 30	
FEMME HERDOO2 ≤ 1	3%
FEMME HERDOO2 ≥ 2 ou HOMME	7% à 8%

VALIDÉ

Faible risque: stop traitement

**22,7% classés à risque faible
(= femmes HERDOO2 ≤ 1)**

Groups	Low risk women* who discontinued oral anticoagulants (n=591)
Age <50 (n=429):	2.0 (0.8 to 3.9)
Oestrogen (n=291)	1.4 (0.4 to 3.7)
No oestrogen (n=138)	3.1 (0.8 to 7.9)
Age ≥ 50 (n=162):	5.7 (2.6 to 10.9)
Oestrogen (n=24)	0
No oestrogen (n=138)	6.8 (3.1 to 12.8)

**53% des femmes HERDOO2 ≤ 1 étaient
sous oestrogènes**

Incertitude > 50 ans

Identifier des Phénotypes à Haut Risque

PADIS PE score

Predictors for recurrent venous thromboembolism after a first episode of unprovoked pulmonary embolism: the “PADIS-PE” score.

Variables		OR	Points
Age	50-65 ans	2	+2
	>65 ans	3	+3
Ac Antiphospholipides		2	+2
Obstruction vasculaire pulmonaire : ≥40% d'obstruction au diagnostic d'EP, ou ≥5% d'obstruction résiduelle (à 6 mois de ITT)		2	+2

Score Values

Incidence Rate of Recurrent
VTE

Low Risk = 0*

Intermediate Risk = 2 or
3

High Risk > 3

<2 %/year

3-5 %/year

>12 %/year

* Sensitivity 95% Negative Predictive Value 94%

Risque de récurrence fatale: **létalité**

Présentation clinique de la récurrence				
Phénotype initial	Phénotype récurrence	<u>LAFIT</u>	<u>WODIT</u> <u>PE-DVT</u>	<u>PADIS</u> <u>EP-TVP</u>
		EP non provoquée	EP	75%
	Non provoquée	100%	85%	87%
	Létalité	15%	10%	8%
TVP non provoquée	TVP	90%	81%	93%
	Non provoquée	100%	100%	97%
	Létalité	0%	0%	3%

En balance, risque hémorragique:

-vraie vie: risque de décès/hémorragie grave= **20%**

-essais cliniques: risque de décès/hémorragie grave= **10%**

3/ Evaluer le risque hémorragique

Caractéristiques du sujet	Points
Age > 75 ans	1
Cancer métastatique	2
Immobilisation ≥ 4 jours	1
Hémorragie majeure récente (< 30 jours) (cf définition p. 20)	1,5
TP anormal	1
Clairance de créatinine < 30 ml/mn	1
Plaquettes < 100 G/l	1
Anémie (H : Hb < 13 gdl, F : Hb < 12 g/dl)	1
Thombose veineuse distale	-1

bas risque : 0, risque intermédiaire 1-4, risque élevé > 4

Score Riete

**Également
facteurs de
risque de
récidive de
MVTE**

Estimer le risque hémorragique sous traitement anticoagulant

- Sous warfarine, le risque de saignement majeur est 2 fois plus élevé que sous AOD dans les essais ayant comparé AVK et AOD au cours des 6 premiers mois de traitement .
- Peu de données sont disponibles concernant les traitements de 1 an ou plus.
- La seule étude ayant comparé directement la warfarine au dabigatran sur 18 mois, une réduction de 50 % du risque de saignements majeurs dans le groupe dabigatran par rapport au groupe AVK.

12. Linkins LA et al. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(11):893-900.

13. Schulman S et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):709-18.

Facteurs majeurs transitoires

Risque Relatif d'un 1^{er} épisode de MVTE > 10

CHEST 2021

- Chirurgie (AG > 30 min)
- Trauma (fractures)
- Alitement > 3 jours
- Césarienne

Dans les 3 mois

ESC 2019

- Chirurgie (AG > 30 min)
- Trauma (fractures)
- Alitement > 3 jours

Dans les 3 mois

Définition

Durée de traitement

3 mois (1B)

Facteurs mineurs transitoires

Risque Relatif d'un 1^{er} épisode de MVTE < 10

CHEST 2021

- Chirurgie (AG < 30 min)
- Trauma (SANS fracture)
- Alitement < 3 jours (\pm H)
- Estrogènes
- Grossesse, post-partum

Dans les 2 mois

3 mois (1B)

ESC 2019

- Chirurgie (AG < 30 min)
- Trauma (SANS fracture)
- Alitement < 3 jours (\pm H)
- Estrogènes
- Grossesse, post-partum

Dans les 2 mois



Non limité (2C)

Définition

Durée de traitement

MVTE à très haut risque de récurrence

CHEST 2021

ESC 2019

Définition

- MVTE non provoquée récidivante
- Cancer actif

- MVTE non provoquée récidivante
- Cancer actif

**Incidence d'une récurrence
> 10% à un an**

Durée de traitement

Non limité (1A)

Non limité (1A)

Biologie et récidence

Les 2 seules thrombophilies associées à un risque de récidence:

- déficit AT
- SAPL

Segal, JAMA 2009

Kearon, BLOOD 2008

M.N.D. Di Minno et al. 2015

D-dimères:

- **NON discriminants seuls**
- incorporé dans scores ?

Palaretti, NEJM 2006

Kearon, Ann Intern Med 2015

HERDOO2 ¹ n= 3155	
For women only	
HER: any Hyperpigmentation, Edema, or Redness in either leg:	1pt
VIDAS D-dimer $\geq 250 \mu\text{g/L}$:	1pt
Obesity (BMI $> 30\text{kg/m}^2$):	1pt
Older age ≥ 65 years:	1pt
Women HERDOO2 ≤ 1	<3%
Women HERDOO2 ≥ 2 or Men	7% to 8%

Limites:

- D-dimères >250 sous AVK: seuil inconnu sous AOD
- Score non performant si âge des femmes > 50 ans
- Ne prend pas en compte les ATCD de MVTE chez les femmes

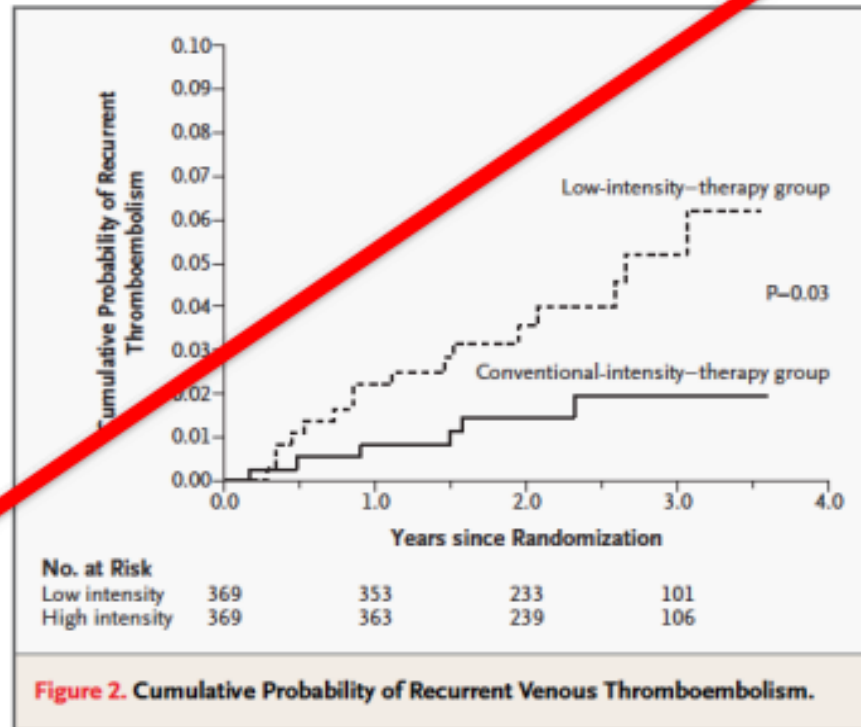
Rodger M, et al. BMJ 2017

Traitement non limité

- **quel anticoagulants choisir ?**

Extended treatment in **high risk patients** with low-dose **WARFARIN?** “**ELATE-Study**”

738 VTE (70% of ≥ 2 unprovoked VTE at inclusion) treated during 3 to 6 months with anticoagulant and **WARFARIN (INR 1.5-1.9) versus WARFARIN (INR 2-3)**

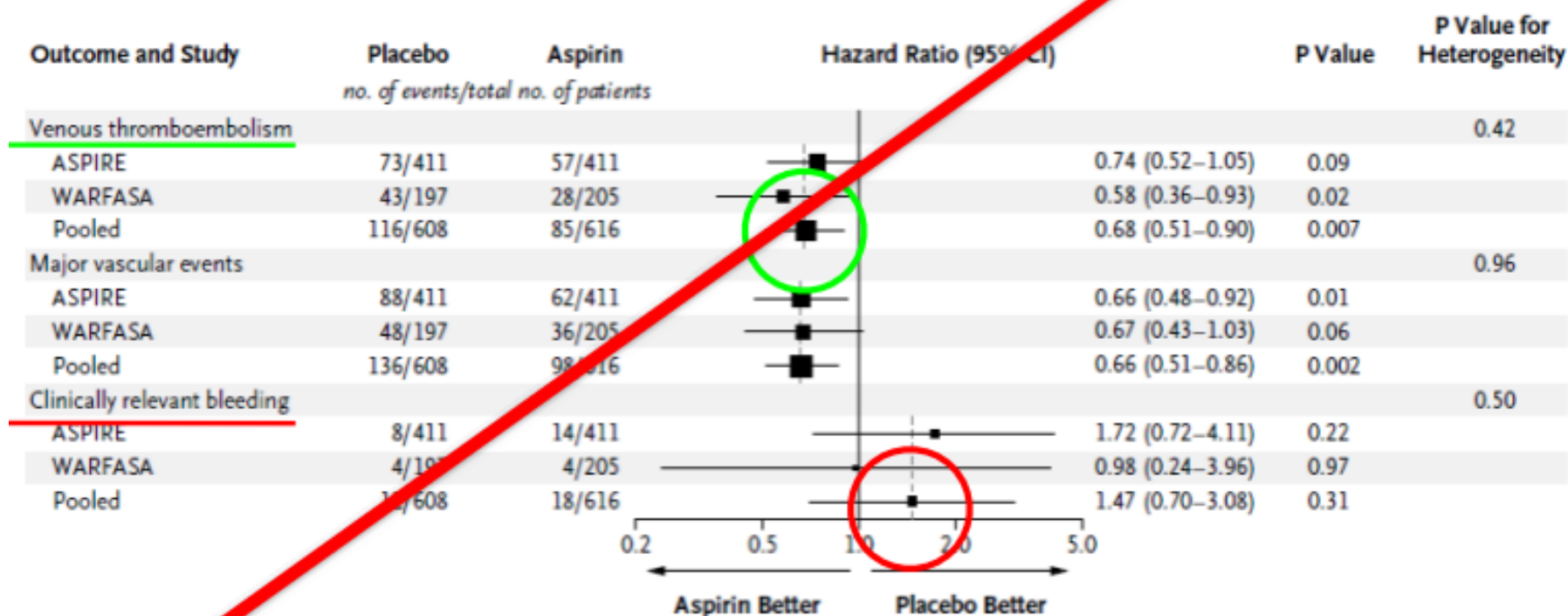


Warfarin low-intensity :

- More recurrent VTE
- No reduction of bleeding

WARFASA (NEJM 2012) et ASPIRE (NEJM 2012)

ASPIRINE 100 mg versus PLACEBO



Réduction du Risque Relatif

ASPIRINE = 30%

AOD/AVK = 80-90%

50% d'augmentation du risque hémorragique potentiel

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 21, 2013

VOL. 368 NO. 8

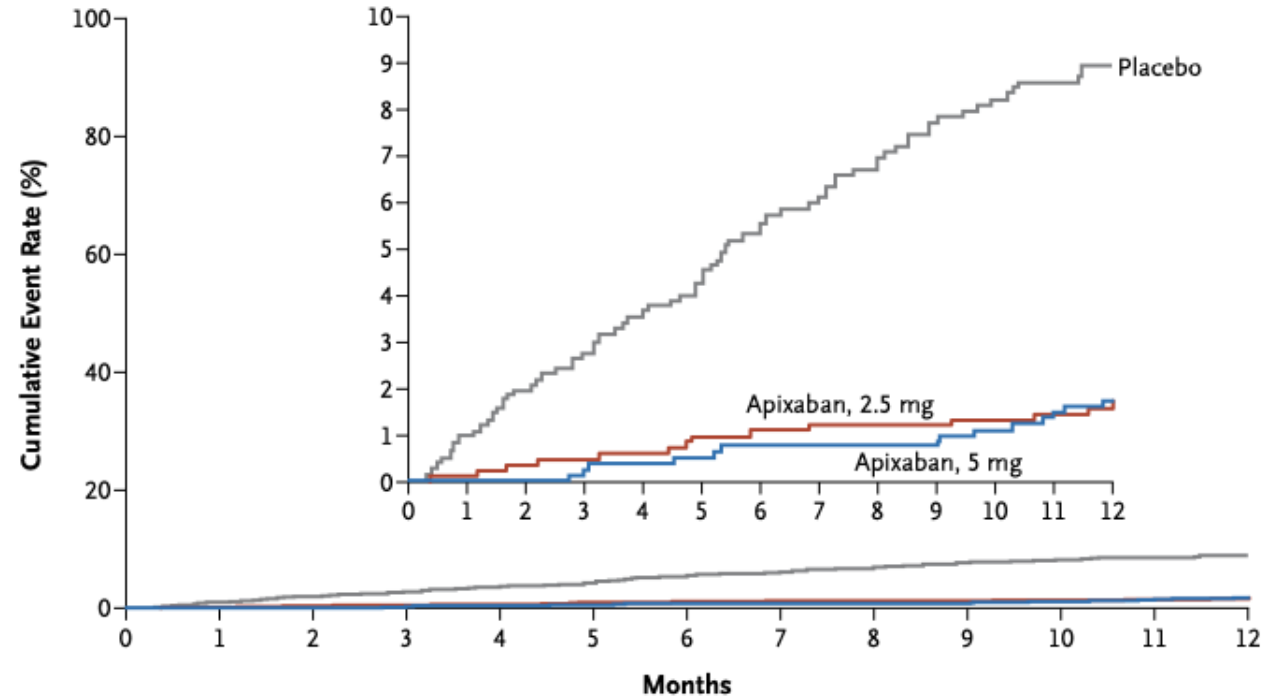
Apixaban for Extended Treatment of Venous
Thromboembolism

Giancarlo Agnelli, M.D., Harry R. Buller, M.D., Ph.D., Alexander Cohen, M.D., Madelyn Curto, D.V.M., Alexander S. Gallus, M.D., Margot Johnson, M.D., Anthony Porcari, Ph.D., Pharm.D., Gary E. Raskob, Ph.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D., for the AMPLIFY-EXT Investigators*

AOD en Demi-dose : une option d'avenir ?

APIXABAN FOR EXTENDED TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

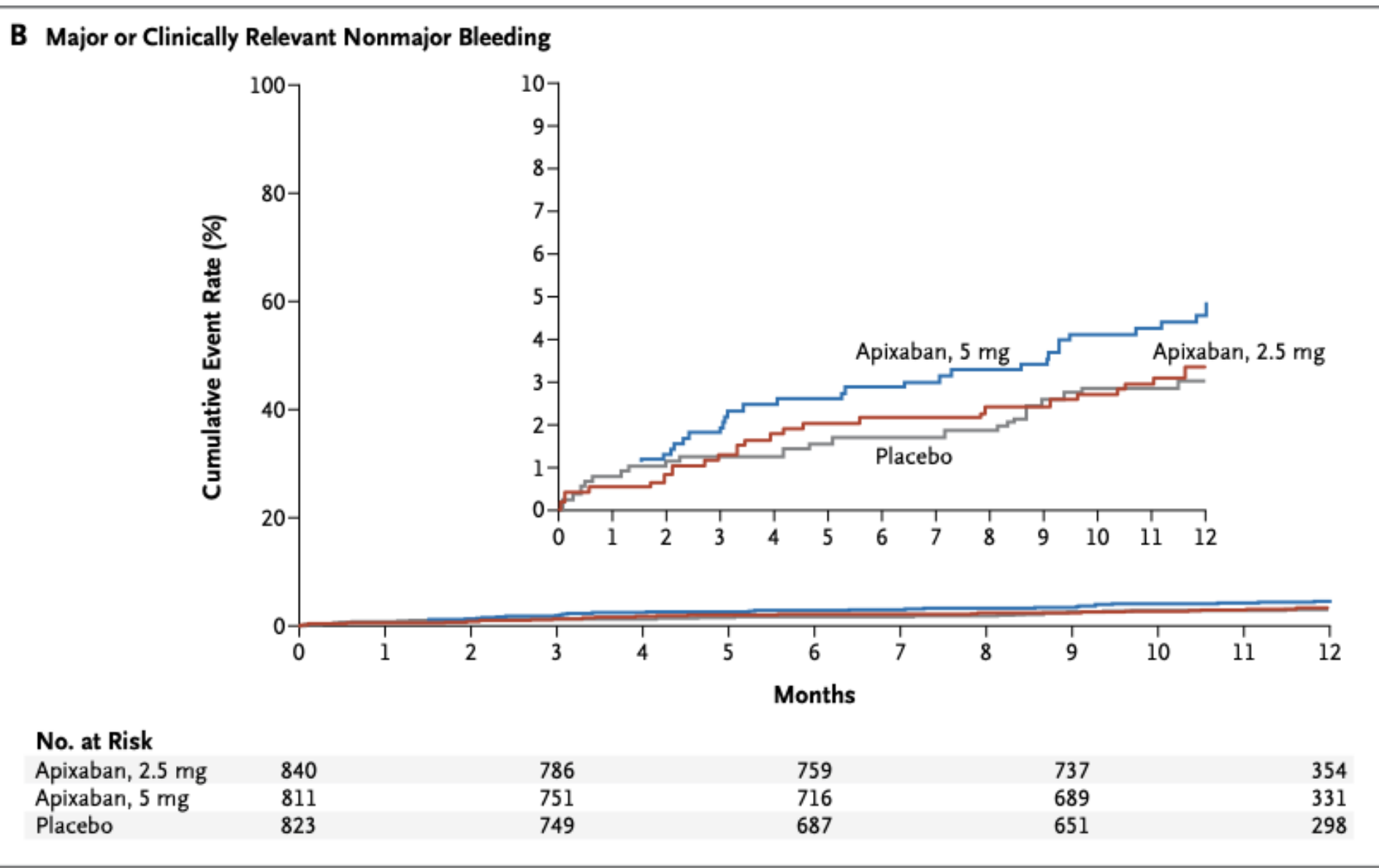
A Symptomatic Recurrent VTE or VTE-Related Death



No. at Risk

Apixaban, 2.5 mg	840	836	825	818	533
Apixaban, 5 mg	813	807	799	791	513
Placebo	826	796	768	743	471

From May 2008 through July 2011, a total of 2486 patients were enrolled at 328 sites in 28 countries. Two patients in the 2.5-mg apixaban group



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 30, 2017

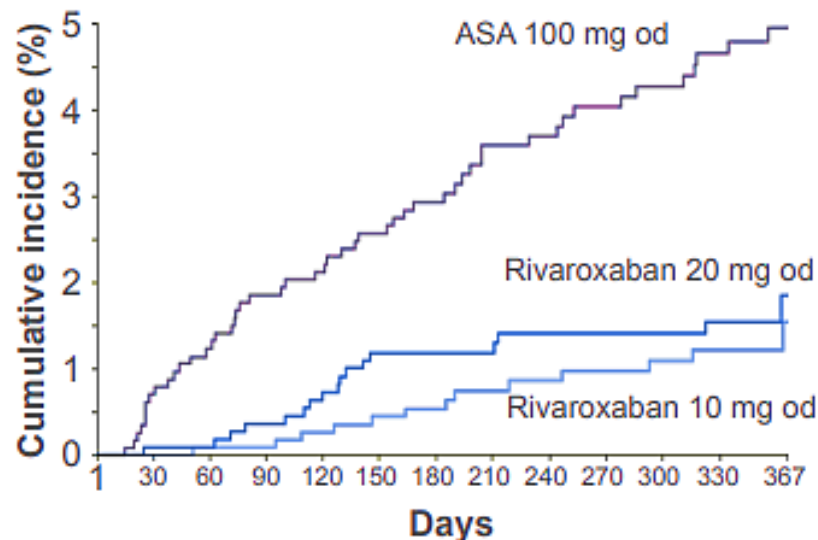
VOL. 376 NO. 13

Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous
Thromboembolism

J.I. Weitz, A.W.A. Lensing, M.H. Prins, R. Bauersachs, J. Beyer-Westendorf, H. Bounameaux, T.A. Brighton, A.T. Cohen, B.L. Davidson, H. Decousus, M.C.S. Freitas, G. Holberg, A.K. Kakkar, L. Haskell, B. van Bellen, A.F. Pap, S.D. Berkowitz, P. Verhamme, P.S. Wells, and P. Prandoni, for the EINSTEIN CHOICE Investigators*

**A total of 3365 patients were included in
the intention-to-treat**

Extended treatment in patients at “**equipoise**” with low-dose Rivaroxaban (**Einstein-Choice Study**)



Primary end point of recurrent or fatal VTE or unexplained death

Arms	Riva. 20	Riva. 10	Asp.
Recurrent VTE	1.5*	1.2*	4.4*
Major Bleeding	0.5[§]	0.4[§]	0.3[§]
M+CRNM bleeding	3.3[§]	2.4[§]	2.0[§]
Deaths	0.7	0.2	0.6

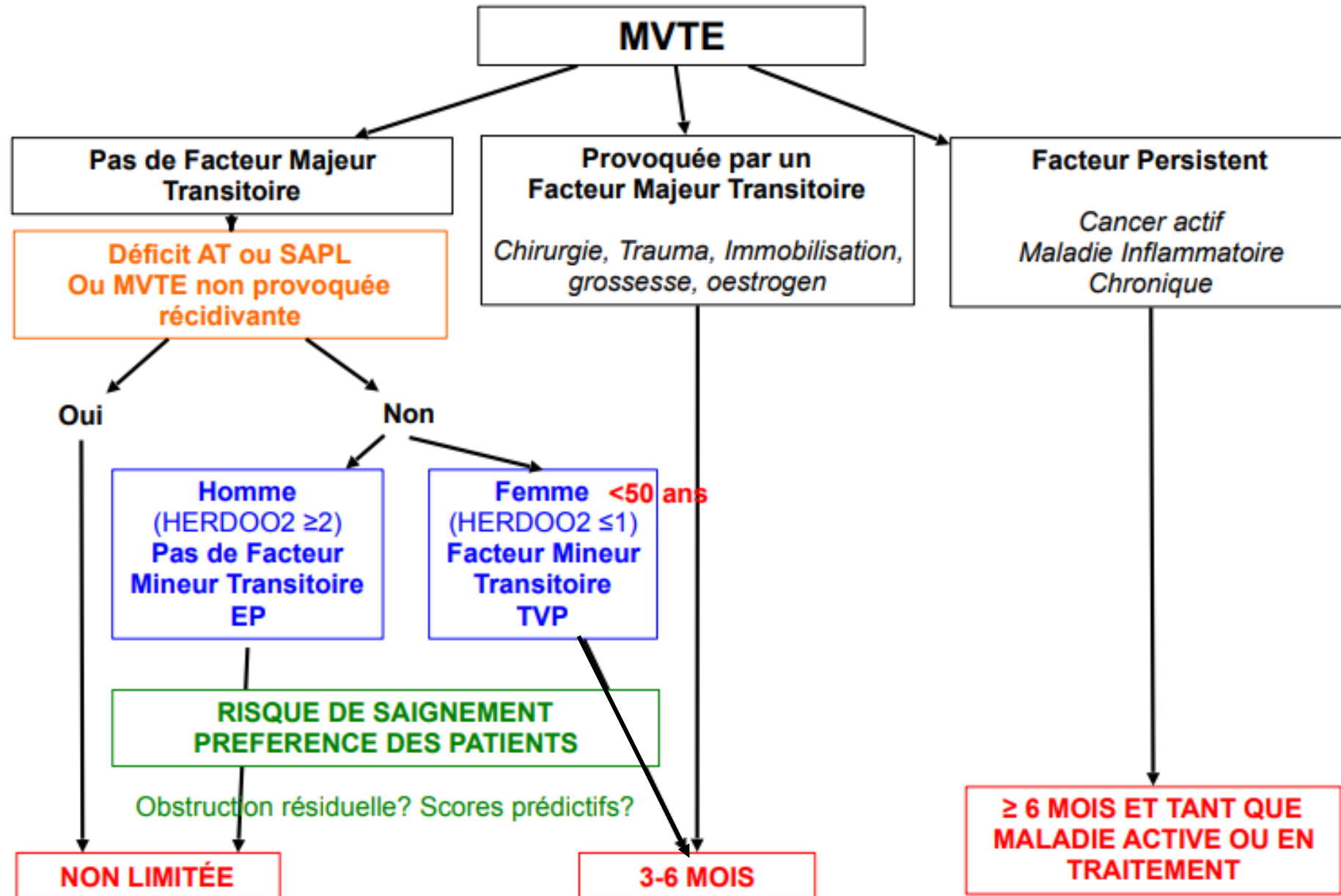
*Non-inferiority $p < 0.001$

**Superiority $< NS$

Not powered to evaluate IN HIGH RISK PATIENTS:

- **non-inferiority** for efficacy of **low / full-dose** Rivaroxaban
- **superiority** on safety of **low / full-dose** Rivaroxaban

Arbre décisionnel



Conclusion

- La durée du traitement anticoagulant dans la MVT doit être personnalisée en fonction des caractéristiques cliniques de chaque patient.
- Les décisions doivent tenir compte de
 - la nature de l'événement thromboembolique,
 - des facteurs de risque transitoires ou persistants
 - du risque de récurrence
 - du risque hémorragique.
- Une approche équilibrée et individualisée, basée sur des lignes directrices et des scores prédictifs validés, est essentielle pour optimiser la prise en charge thérapeutique.

Take Home Messages

- La durée du traitement anticoagulant est soit courte (3 ou 6 mois), soit non limitée d'emblée.
- En cas de MTEV provoquée par un facteur majeur transitoire, le traitement est court.
- Dans le cas d'une 1ere embolie pulmonaire à haut risque de décès ou en présence d'une thrombophilie majeure (déficit en antithrombine, syndrome des antiphospholipides) ou d'une embolie pulmonaire non provoquée récidivante, la durée du traitement anticoagulant est non limitée.

- Dans le cas d'une MTEV non provoquée, le choix entre traitement court et traitement non limité repose sur l'évaluation de la gravité de l'épisode initial, de la présence de facteurs de modulation et du risque hémorragique.
- Dans le cas d'une MTEV associée à un cancer, le traitement est de 6 mois minimum et poursuivi tant que le cancer est actif ou nécessite un traitement anticancéreux.