



**OBJECTIF :**

Décrire une démarche fondée sur des données probantes pour le traitement des patients présentant une thrombose veineuse profonde.

**RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX :**

On estime à 45 000 le nombre de Canadiens touchés par une thrombose veineuse profonde (TVP) chaque année. Ce nombre correspond à une incidence annuelle d'environ 1 ou 2 cas par tranche de 1 000 personnes. Pour un médecin de famille canadien typique exerçant seul, cette incidence se traduit par 2 à 4 cas de TVP par an au sein de sa pratique. Environ un tiers des patients ayant subi une TVP présentent aussi une embolie pulmonaire (EP) symptomatique, un tiers présenteront un syndrome post-thrombotique et un tiers présenteront une récurrence de TVP ou d'EP dans les 10 années suivantes. Le diagnostic et le traitement rapides de la TVP sont essentiels pour prévenir ces complications. Un cancer évolutif, une intervention chirurgicale (en particulier une chirurgie orthopédique), l'immobilisation et l'utilisation d'œstrogène/la grossesse sont autant de facteurs de risque transitoire courants de TVP. Toutefois, jusqu'à 50 % des premiers épisodes de TVP ne sont pas liés à des facteurs de risque (ils sont « idiopathiques »).

**PRISES EN CHARGE :**

**Mesures générales :**

- À moins qu'une échographie veineuse de compression soit rapidement réalisable, l'anticoagulothérapie doit être instaurée avant la confirmation du diagnostic lorsque le degré de suspicion d'une TVP est modéré à élevé (sauf chez les patients présentant un risque élevé d'hémorragie). Un examen d'imagerie de confirmation doit être effectué le plus tôt possible.
- Une prise en charge en consultation externe est privilégiée à un traitement à l'hôpital, à moins qu'une hospitalisation soit indiquée pour une autre raison.
- Le traitement initial doit avoir un effet anticoagulant immédiat. Par conséquent, la warfarine en monothérapie n'est pas le traitement initial approprié.
- Une consultation avec un hématologue ou un spécialiste des thromboses est recommandée pour les patients qui ne peuvent pas recevoir d'anticoagulothérapie en raison d'une hémorragie active ou de risques élevés de saignement. La prise en charge peut comprendre l'implantation d'un filtre de la veine cave inférieure (VCI) temporaire si l'anticoagulothérapie ne peut être administrée de manière sûre pendant la période aiguë [voir le guide clinique **Filtre de veine cave**].

**Anticoagulants et posologie**

Les options d'anticoagulothérapie initiale comprennent : un anticoagulant oral direct (AOD) en monothérapie (dans le cas de l'apixaban et du rivaroxaban), une héparine non fractionnée (HNF) ou une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), suivi d'un AOD (dans le cas du dabigatran et de

l'edoxaban) ou une anticoagulothérapie de relais vers la warfarine, ou une HBPM en monothérapie. *Les recommandations des lignes directrices de pratique clinique privilégient généralement un traitement par un AOD plutôt qu'une anticoagulothérapie de relais classique par une HBPM avant la warfarine.* Bien que ces deux stratégies soient efficaces, les AOD s'avèrent plus pratiques et semblent présenter des risques plus faibles de saignement. Tous les patients doivent recevoir une anticoagulothérapie pendant au moins trois mois [voir le **guide clinique Thromboembolie veineuse : Durée du traitement**].

## Anticoagulants

**NACO ou AOD (anticoagulants oraux non antagonistes de la vitamine K ou, plus couramment, anticoagulants oraux directs) – apixaban (Eliquis®), rivaroxaban (Xarelto®), dabigatran (Pradaxa), edoxaban (Lixiana®) :**

De vastes études de phase III ont montré l'efficacité et l'innocuité de ces agents dans le traitement initial (apixaban et rivaroxaban) de la TVP, ainsi que dans le traitement aigu et à long terme (tous les agents). Quatre AOD sont approuvés au Canada pour le traitement des patients qui présentent une TVP. Un traitement initial de 5 à 10 jours par une HBPM est requis avant l'instauration du dabigatran ou de l'edoxaban, mais non avant l'instauration de l'apixaban ou du rivaroxaban.

Les AOD ne doivent pas être utilisés chez les femmes enceintes ou celles qui allaitent, ni chez les personnes présentant une insuffisance rénale grave [voir les guides cliniques : **Apixaban (Eliquis<sup>MD</sup>), Rivaroxaban (Xarelto<sup>MD</sup>), Dabigatran (Pradaxa<sup>MD</sup>) et Edoxaban (Lixiana<sup>MD</sup>)**].

**Apixaban (Eliquis®) :** L'apixaban est un anticoagulant oral qui agit en inhibant directement le facteur de coagulation Xa. L'apixaban doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine (ClCr) est de 15-29 mL/min; il est déconseillé chez les patients dont la ClCr est < 15 mL/min ou sous dialyse. Les vastes essais à répartition aléatoire évaluant l'apixaban chez des patients ayant subi une TEV et atteints de fibrillation auriculaire ont exclu les patients dont la ClCr était < 25 mL/min. La dose d'apixaban est de 10 mg par voie orale deux fois par jour pendant 7 jours, suivie d'une dose de 5 mg par voie orale deux fois par jour pendant le reste du traitement. Chez les patients qui poursuivent un traitement à long terme après 6 mois, il convient d'envisager de réduire la dose à 2,5 mg 2 f.p.j. par voie orale.

**Rivaroxaban (Xarelto®) :** Le rivaroxaban est un anticoagulant oral qui agit en inhibant directement le facteur de coagulation Xa. La dose de rivaroxaban est de 15 mg par voie orale deux fois par jour pendant 21 jours, suivie d'une dose de 20 mg par voie orale une fois par jour pendant le reste du traitement. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez ceux dont la ClCr est comprise entre 15 et < 50 mL/min, mais la prudence est recommandée chez les patients dont la ClCr est comprise entre 15 et < 30 mL/min. Les vastes essais à répartition aléatoire évaluant le rivaroxaban chez des patients ayant subi une TEV et atteints de fibrillation auriculaire ont exclu les patients dont la ClCr était < 30 mL/min. L'emploi du rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients dont la ClCr est inférieure à 15 mL/min. Chez les patients qui poursuivent un traitement à long terme après 6 mois, il convient d'envisager de réduire la dose à 10 mg par jour par voie orale.

**Dabigatran (Pradaxa®) :** Le dabigatran est un anticoagulant oral qui agit en inhibant directement le facteur de coagulation IIa (thrombine). Le dabigatran exige un traitement préalable de 5 à 10 jours avec un anticoagulant par voie parentérale (généralement une HBPM). Le dabigatran est administré à

150 mg par voie orale deux fois par jour pendant toute la durée du traitement. La diminution de la dose n'a pas été étudiée dans ce contexte. L'emploi du dabigatran est contre-indiqué si la ClCr est inférieure à 30 mL/min.

**Edoxaban (Lixiana®)** : L'apixaban est un anticoagulant oral qui agit en inhibant directement le facteur de coagulation Xa. Les études sur cet agent ont exclu les patients dont la ClCr était < 30 mL/min. L'edoxaban exige un traitement préalable de 5 à 10 jours avec un anticoagulant par voie parentérale (habituellement une HBPM). L'edoxaban est administré à 60 mg (ou à 30 mg chez les patients dont la ClCr est de 30-50 mL/min, pesant 60 kg ou moins, ou prenant en concomitance des inhibiteurs de la P-gp) par voie orale une fois par jour pendant toute la durée du traitement.

### **HBPM [voir le guide clinique Héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire et fondaparinux]**

Une HBPM peut être utilisée comme traitement initial en association à la warfarine pendant au moins les 5 premiers jours et jusqu'à ce que le rapport international normalisé (RIN) atteigne au moins 2,0 pendant 2 jours consécutifs. Une HBPM peut aussi être utilisée en monothérapie pendant toute la durée du traitement chez les patients atteints d'un cancer évolutif et chez les femmes enceintes atteintes d'une TVP [voir les guides cliniques intitulés **Cancer et thrombose et Grossesse : Traitement de la thromboembolie veineuse**]. La plupart des patients éprouvent peu de difficulté à s'autoadministrer le traitement, en particulier si un professionnel de la santé leur montre comment effectuer leur première injection. Les HBPM sont plus avantageuses que les HNF, notamment en ce qui a trait aux aspects suivants : effet anticoagulant plus prévisible qui permet l'administration d'une dose fixe en fonction du poids corporel et de la fonction rénale; effet anticoagulant d'une durée plus longue qui permet l'administration une fois par jour; risque plus faible de thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH), effet moindre sur le métabolisme osseux et aucune exigence en matière de surveillance systématique en laboratoire ou d'hospitalisation. La posologie doit dépendre du poids réel du patient. Les doses peuvent être arrondies de manière à utiliser la seringue préremplie dont la dose s'en rapproche le plus.

**Daltéparine (Fragmin®)** : 200 U/kg SC une fois par jour (dose préconisée) ou 100 U/kg SC deux fois par jour (à envisager chez les patients pesant > 100 kg)

**Énoxaparine (Lovenox®)** : 1,5 mg/kg SC une fois par jour ou 1 mg/kg SC deux fois par jour.

**Tinzaparine (Innohep®)** : 175 U/kg SC une fois par jour

**Nadroparine (Fraxiparine®)** : 171 U/kg SC une fois par jour ou 86 U/kg SC deux fois par jour.

Chez les patients atteints d'**insuffisance rénale grave** (ClCr < 30 mL/min), l'HBPM est généralement évitée à cause de son élimination par voie rénale. Toutefois, d'après les données dont on dispose sur la tinzaparine, on n'observe aucune accumulation de ce médicament chez les patients dont la ClCr a baissé à 20 mL/min. On ne dispose que de données limitées concernant les patients dont la ClCr estimée est inférieure à 20 mL/min. Si une HBPM est administrée à des patients atteints d'insuffisance rénale grave, il faut envisager d'évaluer les concentrations minimales d'anti-facteur Xa pour surveiller l'accumulation du médicament. Certains experts suggèrent d'envisager une diminution de la dose si la concentration minimale d'anti-Xa est > 0,4 UI/mL; toutefois, nous ne disposons pas de données de bonne qualité montrant une corrélation entre ces concentrations et des manifestations

hémorragiques. Il est recommandé de consulter un hématologue ou un spécialiste du traitement des thromboses.

### **Héparine non fractionnée (HNF) [voir le guide clinique Héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire et fondaparinux]**

Pour le traitement de la TVP, l'utilisation des HNF est limitée en raison de leur marge thérapeutique étroite, de la variation interindividuelle de leur effet anticoagulant, de leur administration qui nécessite une surveillance en laboratoire et du risque accru de TIH qu'elles présentent. L'utilisation des HNF doit être réservée aux patients qui présentent : 1) une insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min), chez qui les HBPM doivent généralement être évitées; 2) un risque élevé d'hémorragie, chez qui une neutralisation rapide de l'effet anticoagulant peut être nécessaire; 3) une TVP peu après un traitement thrombolytique.

Si l'HNF est administrée par voie intraveineuse, elle doit l'être à raison d'un bolus initial de 5 000 U (ou 80 U/kg), suivi d'une perfusion initiale de 18-20 U/kg/h à raison d'une dose ajustée de manière à atteindre un temps de céphaline activé (TCA) cible défini par le laboratoire de l'hôpital. Les nomogrammes standardisés sont le meilleur moyen de déterminer les doses. Si l'HNF est administrée par voie sous-cutanée, sa posologie initiale doit être de 333 unités/kg SC, puis de 250 unités/kg SC deux fois par jour, une dose qui ne nécessite pas de surveillance du TCA.

### **Warfarine [voir le guide clinique Warfarine]**

Le traitement initial par la warfarine doit être combiné à un agent à action immédiate tel qu'une HBPM ou une HNF pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que le RIN atteigne une valeur d'au moins 2,0 pendant 2 jours consécutifs. Bien que les nomogrammes standardisés soient le meilleur moyen de déterminer la posologie initiale, cette dernière est généralement de 5 mg une fois par jour et la dose thérapeutique est très variable. Les personnes âgées, atteintes d'incapacité ou présentant un faible poids corporel ont généralement besoin d'une dose inférieure; une posologie initiale de 2-3 mg par jour doit être envisagée. En revanche, les patients relativement jeunes, en bonne santé et de forte corpulence ont généralement besoin d'une dose plus élevée; une posologie initiale de 7,5-10 mg par jour doit être envisagée. Une surveillance fréquente (p. ex., toutes les 2-6 semaines) est requise jusqu'à ce que le RIN se stabilise dans la plage thérapeutique, période après laquelle il est possible de diminuer la fréquence des tests. La warfarine fait l'objet de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires qui influent sur le RIN. La consommation d'alcool et la prise de certains suppléments (p. ex., le millepertuis) peuvent aussi modifier le RIN. Lorsque des changements sont apportés aux médicaments concomitants et qu'une nouvelle maladie concomitante apparaît, il faut augmenter la fréquence des mesures du RIN. Les patients ne doivent pas consommer moins d'aliments riches en vitamine K, mais doivent être encouragés à maintenir une alimentation stable. Une consommation plus faible de vitamine K peut être associée à un RIN plus instable.

### **AAS (Aspirin®) [voir le guide clinique Acide acétylsalicylique]**

L'AAS ne doit pas être utilisé dans le traitement initial d'une TEV. Les données groupées tirées de deux études sur le traitement à long terme de patients ayant présenté un premier épisode de TVP idiopathique ont montré que l'AAS à faible dose entraînait une réduction statistiquement significative de 32 % du taux de TEV récurrente comparativement à un placebo sans augmenter le risque de

saignement d'importance clinique chez les patients ayant reçu une anticoagulation pendant 3 à 18 mois. Toutefois, des études ayant permis de comparer l'AAS et un traitement AOD à dose thérapeutique ou à faible dose chez les patients ayant terminé une anticoagulothérapie de six mois à la suite d'une TEV idiopathique, ont montré un risque accru de récurrence de la TEV avec l'AAS, et n'ont pas fait état de différence quant au risque d'événements hémorragiques majeurs. Ainsi, dans ce contexte, il est généralement préférable de poursuivre le traitement à long terme par un AOD. Une faible dose d'AAS peut être envisagée chez les patients ayant terminé le traitement initial à la suite d'une TEV idiopathique et qui sont réticents à poursuivre l'anticoagulothérapie à long terme, ou qui présentent d'autres facteurs de risque cardiovasculaire classiques.

#### **DURÉE DU TRAITEMENT :**

La durée du traitement doit être personnalisée et fondée sur l'estimation des risques de thrombose récurrente et de saignement ainsi que sur les préférences des patients. En général, une anticoagulothérapie d'au moins 3 mois est nécessaire chez tous les patients. Pour plus de précisions, voir le **guide clinique Thromboembolie veineuse : Durée du traitement**.

#### **CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES :**

##### **TVP massive à un membre inférieur**

La TVP massive est définie comme une thrombose iliofémorale accompagnée de graves symptômes, y compris la phlegmasia cerulea dolens (cyanose grave et enflure de la jambe affectée). Chez ces patients, le traitement par thrombolyse pharmacomécanique dirigée par cathéter (TPMC) dans les 14 jours suivant l'apparition des symptômes doit être envisagé, car il soulage rapidement l'obstruction veineuse. Deux études récentes (ATTRACT et CAVA) n'ont pas révélé de différence significative quant au taux de syndrome post-thrombotique lié à la thrombolyse par cathéter (thrombolyse accélérée par ultrasons ou thrombolyse pharmacomécanique), mais la thrombolyse dirigée par cathéter pourrait convenir à certains patients présentant une TVP iliofémorale volumineuse. La thrombolyse dirigée par cathéter a entraîné plus d'hémorragies majeures que le traitement standard. Par conséquent, cette intervention doit généralement être réservée aux patients présentant un faible risque d'hémorragie et une TVP grave ou menaçant un membre. L'HNF par voie intraveineuse doit être administrée avant et après le traitement thrombolytique. Comme dans le cas des patients qui ne reçoivent pas de TPMC, l'anticoagulation est indiquée pendant au moins trois mois après une TPMC. **[Voir le guide clinique Syndrome post-thrombotique]**

##### **TVP des membres supérieurs**

Le traitement doit généralement suivre les mêmes principes thérapeutiques que pour la TVP des membres inférieurs. La thrombolyse peut être envisagée au cas par cas chez les patients présentant une TVP des membres supérieurs avec atteinte d'un membre. **[Voir le guide clinique Thrombose veineuse profonde secondaire à la mise en place d'un cathéter veineux central]**. La thrombose d'effort et le syndrome du défilé thoracobrachial doivent être envisagés comme causes secondaires.

##### **Thrombose veineuse superficielle (TVS)**

**[Voir le guide clinique Thrombophlébite superficielle, thrombose veineuse superficielle]**

### **TVP distale isolée**

Chez les patients ayant subi une TVP distale isolée, il pourrait convenir d'arrêter l'anticoagulation et d'effectuer une série d'examen d'imagerie pour évaluer l'extension proximale de la thrombose sachant que cette dernière est absente dans la majorité des cas de TVP distale. Cette stratégie est particulièrement pertinente chez les patients présentant un risque élevé de saignement.

L'anticoagulation est généralement suggérée si le patient présente des symptômes graves, des facteurs de risque d'extension de la thrombose à l'évaluation initiale (thrombus mesurant plus de 5 cm de longueur, atteinte de multiples veines profondes, proximité par rapport à la veine poplitée, absence de facteur de risque réversible, antécédents de TEV, patient hospitalisé, cancer évolutif ou taux positif des D-dimères), si le patient est incapable ou refuse de revenir passer des examens en série ou s'il présente une évolution de la TVP sur les nouveaux clichés d'imagerie. Si le traitement est instauré, la durée de l'anticoagulation doit être d'au moins trois mois.

### **Patients présentant des contre-indications à l'anticoagulothérapie**

**[Voir le guide clinique Filtre de veine cave]**

### **Grossesse**

**[Voir le guide clinique Grossesse : Traitement de la thromboembolie veineuse]**

### **Cancer**

**[Voir le guide clinique Cancer et thrombose]**

### **AUTRES GUIDES CLINIQUES PERTINENTS DE THROMBOSE CANADA :**

- Acide acétylsalicylique
- Apixaban (Eliquis<sup>MD</sup>)
- Cancer et thrombose
- Dabigatran (Pradaxa<sup>MD</sup>)
- Edoxaban (Lixiana<sup>MD</sup>)
- Embolie pulmonaire (EP) : Traitement
- Filtre de veine cave
- Grossesse : Traitement de la thromboembolie veineuse
- Héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire et fondaparinux
- Thrombophlébite superficielle, thrombose veineuse superficielle
- Rivaroxaban (Xarelto<sup>MD</sup>)
- Syndrome post-thrombotique (SPT)
- Thrombose veineuse profonde secondaire à la mise en place d'un cathéter veineux central
- Thrombose veineuse profonde (TVP) : Diagnostic
- Thromboembolie veineuse : Durée du traitement
- Warfarine

## RÉFÉRENCES

Castelluci LA, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2014;312(11):1122-1135.

Franco L, et al. Anticoagulation in patients with isolated distal deep vein thrombosis: a meta-analysis. J Thromb Haemost 2017;15:1142-1154.

Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149(2):315-352.

Notten P, et al. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single-blind multicentre, randomised trial. Lancet Haematol 2020;Jan 7(1):e40-e49.

Simes J, et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: The INSPIRE Collaboration. Circulation 2014;130(13):1062-1071.

Streiff MB, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. J Thromb Thrombolysis 2016;41:32-67.

Thomas M, et al. Endovascular management of acute lower limb deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. Ann Vasc Surg 2019;58:363-370.

van der Hulle T, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2014;12(3):320-328.

Vedantham S, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 2017;377(23):2240-2252.

Weitz J, et al. Rivaroxaban or Aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017;376(13):1211-1222.

Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. JAMA 2014;311(7):717-728.

**Date de cette version : 5 août 2020**

*Il est à noter que l'information contenue dans le présent guide ne doit pas être interprétée comme étant une solution de rechange aux conseils d'un médecin ou d'un autre professionnel de la santé. Si vous avez des questions précises sur un problème d'ordre médical, quel qu'il soit, vous devez consulter votre médecin ou un autre professionnel de la santé. En somme, vous ne devriez jamais reporter une consultation médicale, faire abstraction des conseils de votre médecin, ni mettre fin à un traitement médical sur la base de l'information contenue dans le présent guide.*