



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering 21 november 2013

Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën



Réunion de consensus - 21 novembre 2013

Prévention et traitement des thromboembolies veineuses

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury	8
Methodologie	11
Wetenschappelijk programma	31
Teksten van de deskundigen	39

Sommaire

Préface	4
Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury	7
Méthodologie	11
Programme scientifique	31
Textes des experts	39

Voorwoord

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van experts in het domein. Deze consensusvergadering is de dertigste in de reeks en handelt over de preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën” (update).

Op 5 november 2002 hadden wij een consensusvergadering georganiseerd over “Het doelmatig gebruik van niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht en orale anticoagulantia bij de preventie en de behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen.” Nieuwe geneesmiddelen (en andere behandelingen) op dat vlak werden geëvalueerd en volgens het CEG moet die vorige consensus worden geactualiseerd.

Deze consensusvergadering zal gaan over:

- de risicofactoren voor diepe veneuze trombose en longembolie;
- het diagnosticeren van die aandoeningen;
- hun startbehandeling;
- de indicatie en de behandelingswijze van een oppervlakkige veneuze trombose;
- de preventie van een veneuze trombo-embolie in specifieke situaties: majeure orthopedische ingreep, een andere majeure ingreep dan een orthopedische ingreep, artroscopie van de knie, immobilisatie met gipsverband, bedrust om medische redenen, reizen met langdurige immobilisatie, oncologie;
- de preventie van herhaalde episodes van veneuze trombo-embolieën;
- het goede management van een behandeling met anticoagulantia/antitrombotica in de eerste-lijnsgezondheidszorg.

Zoals tijdens de vorige consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, spitst deze consensusvergadering zich toe op de eerstelijnsgezondheidszorg. De behandelingen die in het ziekenhuis moeten worden verricht, zullen niet in detail worden besproken. De in aanmerking genomen geneesmiddelen zijn deze die momenteel beschikbaar zijn op de Belgische markt.

Bepaalde onderwerpen zullen bewust niet worden aangesneden wegens tijdsgebrek, onder andere de trombo-embolische voorvallen (en de preventie ervan) in geval van zwangerschap, acuut coronair syndroom, (majeur) trauma, intensieve verzorging, hart- of vaatheelkunde, neurologische heilkunde, heilkunde van de wervels, NKO, maxillo-faciale heilkunde.

Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden georganiseerd volgens een welbepaalde methodologie. Een consensusvergadering is een methode die tot doel heeft medische en professionele richtlijnen op te stellen voor het vastleggen van een consensueel standpunt in een debat over een medische procedure met als uiteindelijke doelstelling de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusconclusies op als antwoord op een aantal vragen. Daarbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuronderzoek dat opgemaakt wordt door een onafhankelijke bibliografiegroep, en anderzijds op uiteenzettingen van experts, die de gegevens van de literatuur toelichten en aanvullen. De deskundigen moeten de waaier en de diversiteit aan meningen die over het thema bekend zijn, weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats, waarin elke deelnemer (juryleden en publiek) de kans krijgt zijn standpunt naar voor te brengen. De jury trekt zich daarna terug om in volle onafhankelijkheid een antwoord te formuleren op de voorliggende vragen. De jury legt deze antwoorden binnen een redelijke termijn neer in een rapport waarvan de conclusies “praktisch” moeten zijn en “rechtstreeks in de klinische praktijk moeten worden geïntegreerd”.

Deze specifieke methodologie werd gekozen om het maximum aan beschikbare evidentie te kunnen opnemen in de consensusbesluiten van de jury rekening houdende met het advies van de Belgische klinisch deskundigen in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury garanderen relevante conclusies voor de klinische praktijk in het kader van de gekozen aanpak. Het gevolg van deze werkwijze kan zijn dat de conclusies die uit deze consensusconferenties voortkomen, kunnen afwijken van richtlijnen of aanbevelingen die volgens een andere methodologie tot stand zijn gekomen.

Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft, met de medewerking van al zijn leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid zodat een antwoord mogelijk is op de vragen in de dagelijkse praktijk. De precieze vragen die aan de jury gesteld worden, gaan eveneens in deze richting.

Met dank aan iedereen voor de inspanningen om deze consensusvergadering te doen slagen.

Pierre Chevalier

Voorzitter van het organisatiecomité van deze consensusvergadering

Préface

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts belges dans ce domaine précis. La présente réunion de consensus est la 30^e de la série et concerne la prévention et le traitement de thromboembolies veineuses (mise à jour).

Le 5 novembre 2002, nous avons organisé une journée de consensus concernant « L'usage adéquat de l'héparine non fractionnée, des héparines de bas poids moléculaire et des anticoagulants oraux dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse ». De nouveaux médicaments (et autres traitements) ont été évalués dans ce domaine et la CEM a estimé qu'il était opportun de mettre à jour ce précédent consensus.

Cette conférence de consensus concernera

- Les facteurs de risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire
- Le diagnostic de ces affections
- Leur traitement initial
- L'indication et le mode de traitement d'une thrombose veineuse superficielle
- La prévention d'une thromboembolie veineuse dans des situations spécifiques : la chirurgie orthopédique majeure, la chirurgie majeure autre qu'orthopédique, l'arthroscopie du genou, l'immobilisation plâtrée, l'alitement pour raison médicale, les voyages avec immobilisation prolongée, en oncologie
- La prévention de thromboembolies veineuses récidivantes
- La bonne gestion d'un traitement anticoagulant/antithrombotique en première ligne de soins.

Comme les précédents consensus organisés par l'INAMI et la CEM, celui-ci cible la première ligne de soins. Les traitements réservés à l'hôpital ne seront pas détaillés. Les médicaments pris en considération sont ceux qui sont actuellement disponibles sur le marché belge.

Certains sujets ne seront volontairement pas abordés, par manque de temps, entre autres les événements thromboemboliques (et leur prévention) en cas de grossesse, de syndrome coronarien aigu, de traumatisme (majeur), de soins intensifs, de chirurgie cardiaque ou vasculaire, neurologique, vertébrale, ORL, maxillo-faciale.

Méthodologie de consensus

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise. Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. A cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens belges dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et des directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

Remerciements

Le comité d'organisation du présent consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne. Les questions précises posées au jury vont également dans ce sens.

Que chacun soit remercié pour l'investissement placé dans la réussite de ce consensus.

Pierre Chevalier

Président du Comité d'organisation de cette réunion de consensus.

Samenstelling
organisatiecomité,
bibliografiegroep en jury



Composition du comité
d'organisation,
groupe bibliographique et jury

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Organisatiecomité

Voorzitter : Pierre Chevalier

Secretaris : Herman Beyers (RIZIV)

Deskundigen : Philippe Hainaut, Marc Meysman

Vertegenwoordiger leescomité: Alain Van Meerhaeghe

Vertegenwoordiger bibliografiegroep: Griet Goesaert

Leden CEG: Guy Hans, Frie Niesten

Bibliografiegroep

vzw Farmaka asbl + Leescomité (Patrick Haentjens (VUB), Gilles Henrard (ULg), Alain Van Meerhaeghe (ULB), Veronique Verhoeven (UA))

Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- Ingo Beyer (specialist)
- Geneviève Derue (specialist)
- Ivan Leunckens (huisarts), Voorzitter
- Jean-Marc Minon (specialist)
- Bram Spinnewijn (huisarts)
- Philip Thibaut (huisarts), Vice-voorzitter
- Dries Van Doninck (specialist)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Véronique Lapaige
- Caroline Lebbe

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Nathalie Duquet
- Bjorn Van Wetter

Vertegenwoordigers van de paramedici

- Nick Gebruers
- Thérèse Van Durme

Vertegenwoordiger van het publiek

- Maurice Vanbellinghen

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Comité d'organisation

Président: Pierre Chevalier

Secrétaire: Herman Beyers (INAMI)

Experts: Philippe Hainaut, Marc Meysman

Représentant du comité de lecture: Alain Van Meerhaeghe

Représentant du groupe bibliographique: Griet Goesaert

Membres CEM: Guy Hans, Frie Niesten

Groupe bibliographique

vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Patrick Haentjens (VUB), Gilles Henrard (ULg), Alain Van Meerhaeghe (ULB), Veronique Verhoeven (UA))

Jury

Représentants des médecins

- Ingo Beyer (spécialiste)
- Geneviève Derue (spécialiste)
- Ivan Leunckens (médecin généraliste), Président
- Jean-Marc Minon (spécialiste)
- Bram Spinnewijn (médecin généraliste)
- Philip Thibaut (médecin généraliste), Vice-président
- Dries Van Doninck (spécialiste)

Représentants des organismes assureurs

- Véronique Lapaige
- Caroline Lebbe

Représentants des pharmaciens

- Nathalie Duquet
- Bjorn Van Wetter

Représentants des paramédicaux

- Nick Gebruers
- Thérèse Van Durme

Représentant du public

- Maurice Vanbellinghen

Methodologie



Méthodologie

Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een **Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité)** bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)"

I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controversie betreffende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

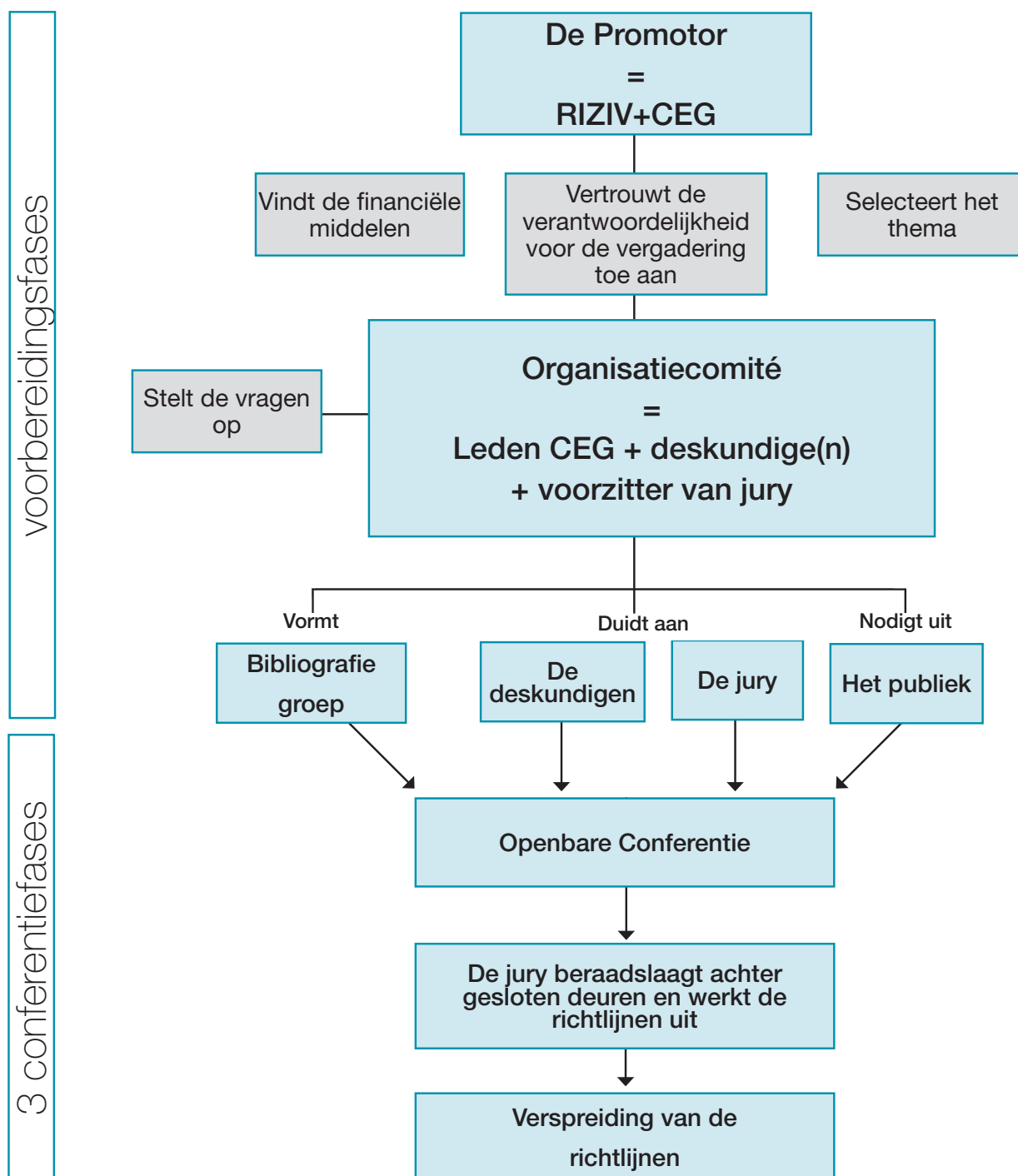
- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo'n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;
- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;
- De controversie spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering



II. Wie is hierbij betrokken?

1. De promotor

a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

2. Het Organisatiecomité

a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.

Het is volledig onafhankelijk van de promotor.

De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.

De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)

- definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)
- helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- organiseert het publieke debat.

3. De Jury

a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- methodologen
- vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- 6 artsen
- 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- 2 apothekers
- 2 verplegers
- 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- ervaring hebben met het werken in groep
- geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.
De voorzitter coördineert de jury.

PROFIEL

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de Voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en gengageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering “achter gesloten deuren”** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de “korte tekst” genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de “lange tekst”, die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De “korte tekst” en de “lange tekst” worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury geven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.
- **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdOCUMENTEN worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

5. De deskundigen

a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.

Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten, geruggensteund door werk en recente publicaties.

Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

→ De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

→ De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

1. Het schrijven van de richtlijnen

a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- algemeenheden vermijden
- in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensusvergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, “relaisbestemmingen” (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verschillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroepspraktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270** : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271** : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273** : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un **Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments** stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

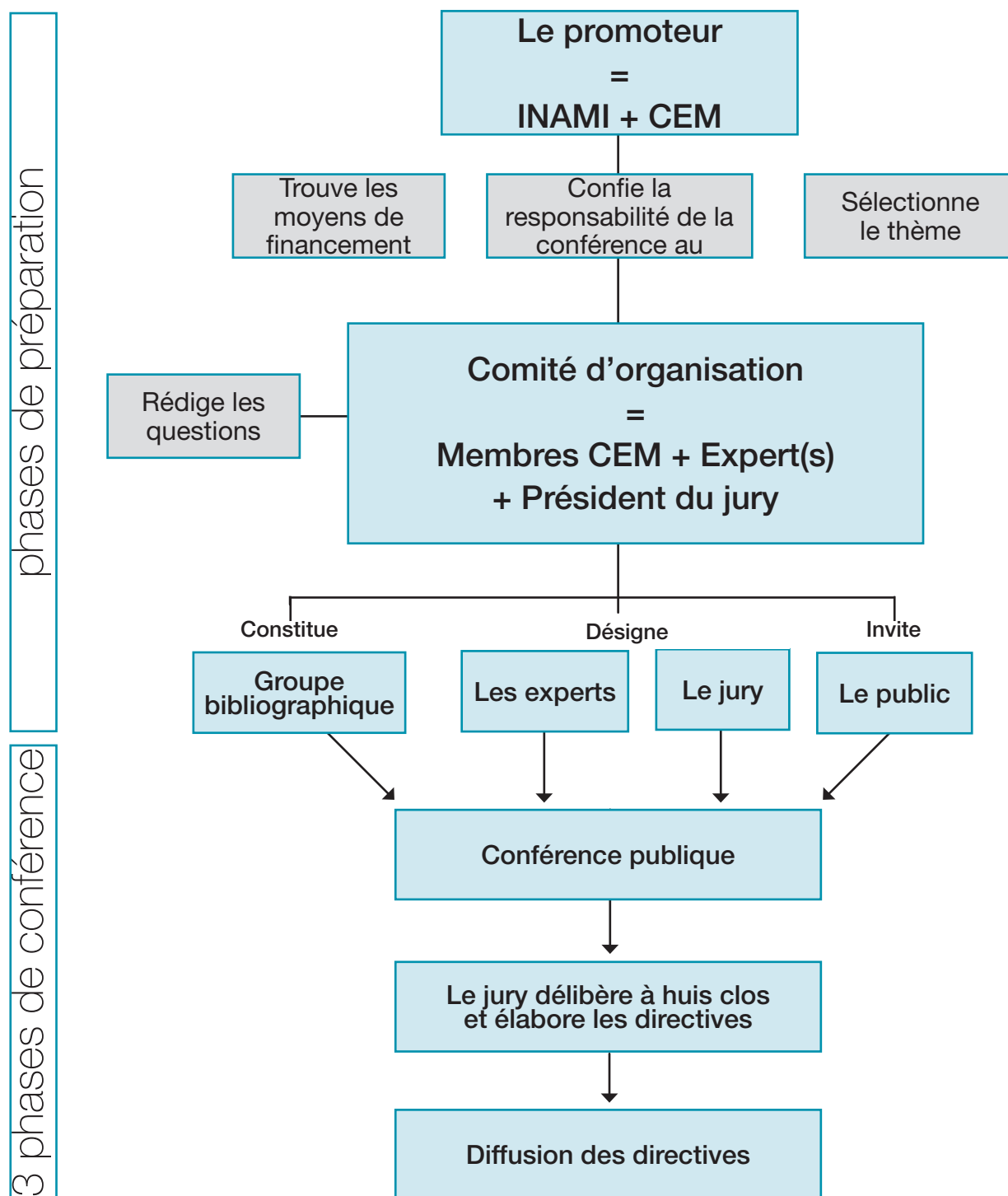
- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public
- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle
- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

Organisation d'une conférence de consensus



II. Qui est concerné?

1. Le promoteur

a. Qui est le promoteur?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

b. Quel est le rôle du promoteur?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

2. Le Comité d'organisation

a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.

Le Comité est totalement indépendant du promoteur.

Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.

En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation déléguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

b. Quel est le rôle du Comité d'organisation?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

3. Le jury

a. De qui est-il composé?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

b. Le Président du jury

Le Président du jury est nommé par la Comité d'organisation.
Le Président coordonne le jury.

PROFIL

Le Président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

c. Quel est le rôle du jury?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel - les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- **Avant la conférence publique**, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions **pendant la conférence publique**. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

- **Lors de la session de "travail à huis clos"**, le jury procède à la rédaction d'un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées "texte court". Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé "texte long", qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le "texte court" et le "texte long" sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l'issue de la conférence publique); le travail est intensif.
- **A l'issue de la conférence**, le texte des directives est rendu public.

4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres: ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l'analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d'organisation

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l'une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d'organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d'information. Le travail analytique se base sur des principes d'analyse de littérature (4-16) et permet d'identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

5. Les experts

a. Qui sont les experts?

Ils sont choisis par le Comité d'organisation.

Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.

Le Comité d'organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

→ Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

b. Quel rôle jouent les experts?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d'organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d'organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d'organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

→ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l'expérience.

III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

1. Rédiger les directives

a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autres termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

IV. Références

La présente liste est tirée de "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270** : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271** : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273** : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Wetenschappelijk programma



Programme scientifique

Wetenschappelijk programma

08u30	Onthaal
09u15	Inleiding Dr. Michel Vermeylen, Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
09u20	Toespraak Dr. Arié Kupperberg, vertegenwoordigt mevrouw Laurette Onkelinx, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid
09u25	Methodologie van de consensusvergaderingen Prof. Pierre Chevalier, UCL - Voorzitter van het Organisatiecomité
09u35	Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen Bibliografiegroep (*)
09u50	Cijfers over het gebruik van geneesmiddelen bij preventie en bij behandeling van veneuze trombo-embolieën Prof. Marc Van de Casteele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

Definitie - Diagnose - Risicofactoren

10u05	Samenvatting van de richtlijnen Bibliografiegroep (*)
10u15	Commentaar van de deskundige Dr. Andrea Penaloza, UCL
10u35	Discussie
10u50	Pauze

Behandeling

11u10	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek over de startbehandeling van een diepe veneuze trombose, een longembolie (acute behandeling) Bibliografiegroep (*)
11u20	Commentaar van de deskundige Startbehandeling van een diepe veneuze trombose, een longembolie (acute behandeling) en behandeling van een oppervlakkige veneuze trombose Prof. Philippe Hainaut, UCL
11u50	Discussie

Preventie van de recidieven van VTE

12u05	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
12u20	Commentaar van de deskundige Dr. Muriel Sprynger, ULg
12u50	Discussie
13u10	Lunch

Preventie van de trombo-embolie

14u00	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
14u15	Commentaar van de deskundige Dr. Caren Randon, UGent
14u40	Discussie

Oncologie

14u55	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
15u10	Commentaar van de deskundige Prof. Jean-François Baurain, UCL
15u35	Discussie
15u50	Pauze

Management van een antitrombotische behandeling, een behandeling met anticoagulantia

16u10	Commentaar van de deskundige Prof. Jean-Michel Dogné, Université de Namur
16u35	Discussie
16u50	Einde
18u30	Vergadering van de jury

* Bibliografiegroep: vzw Farmaka asbl + Leescomité (Patrick Haentjes (VUB), Gilles Henrard (ULg), Alain Van Meerhaege (ULB), Veronique Verhoeven (UA))

Programme scientifique

08h30	Accueil
09h15	Introduction Dr Michel Vermeylen, Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
09h20	Allocution Dr Arié Kupperberg, représentant Mme Laurette Onkelinx, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique
09h25	Méthodologie des réunions de consensus Prof. Pierre Chevalier, UCL - Président du Comité d'organisation
09h35	Méthodologie de la recherche bibliographique et réflexions critiques Groupe bibliographique (*)
09h50	Chiffres de délivrance des médicaments en prévention et en traitement des thromboembolies veineuses Prof. Marc Van de Casteele, Service des soins de santé INAMI

Définition - Diagnostic - Facteurs de risque

10h05	Résumé des guides de pratique Groupe bibliographique (*)
10h15	Commentaires de l'expert Dr Andrea Penaloza, UCL
10h35	Discussion
10h50	Pause

Traitement

11h10	Résumé de la recherche bibliographique sur le traitement initial d'une thrombose veineuse profonde, d'une embolie pulmonaire (traitement aigu) Groupe bibliographique (*)
11h20	Commentaires de l'expert Traitement initial d'une thrombose veineuse profonde, d'une embolie pulmonaire (traitement aigu) et traitement d'une thrombose veineuse superficielle Prof. Philippe Hainaut, UCL
11h50	Discussion

Prévention des récurrences de TEV

12h05	Résumé de la recherche bibliographique Groupe bibliographique (*)
12h20	Commentaires de l'expert Dr Muriel Sprynger, ULg
12h50	Discussion
13h10	Lunch

Prévention de la thromboembolie

14h00	Résumé de la recherche bibliographique Groupe bibliographique (*)
14h15	Commentaires de l'expert Dr. Caren Randon, UGent
14h40	Discussion

Oncologie

14h55	Résumé de la recherche bibliographique Groupe bibliographique (*)
15h10	Commentaires de l'expert Prof. Jean-François Baurain, UCL
15h35	Discussion
15h50	Pause

Gestion d'un traitement antithrombotique, anticoagulant

16h10	Résumé de la recherche bibliographique Prof. Jean-Michel Dogné, Université de Namur
16h35	Discussion
16h50	Fin
18h30	Réunion du jury

* Groupe bibliographique : vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Patrick Haentjes (VUB), Gilles Henrard (ULg), Alain Van Meerhaeghe (ULB), Veronique Verhoeven (UA))

Cijfers over het gebruik van geneesmiddelen bij preventie en bij behandeling van veneuze trombo-embolieën



Chiffres de délivrance des médicaments en prévention et en traitement des thromboembolies veineuses

Prof. Marc Van de Castele

Cijfers over het gebruik van geneesmiddelen bij preventie en bij behandeling van veneuze trombo-embolieën

Marc VAN DE CASTEELE, arts-internist PhD

Dept. Farmaceutisch Beleid RIZIV-INAMI & Dept. Hepatologie UZ-KU Leuven

De hier besproken geneesmiddelen zijn weergegeven op basis van hun facturatie via de publieke apotheken van het land (databank Farmanet). De therapeutische indicaties zijn niet bekend uit de databank Farmanet. Vandaar kunnen de meegedeelde aantallen enkel richtinggevend zijn in de context van hun gebruik bij veneuze trombo-embolieën. Zo zullen er waarschijnlijk evengoed patiënten hieronder weerhouden zijn met andere indicaties. Dit kan bijvoorbeeld zijn: courante indicaties zoals secundaire preventie van CVA of metalen kunstklep, of, meer zeldzame indicaties zoals zuigelingen met recidiverende hersenischemie of volwassenen met trombose van de veneus-cerebrale vaten enz.

We trekken uw aandacht dat er geen data gegeven worden over gebruik in Belgische ziekenhuizen.

Een ander voorafgaande opmerking betreft het gebruik van de volumemaat DDD. Dit is de afkorting van Defined Daily Dose en wordt per molecule vastgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie.

1. Anti-aggregantia of anti-plaquettaire geneesmiddelen

	Volume (miljoen DDD)		RIZIV-uitgaven (€)		aantal patiënten (N)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
acetylsalicylzuur ¹	283,8	301,0	12.631.617	13.452.945	816.122	864.156
clopidogrel ²	29,5	25,8	19.298.248	14.442.083	105.269	92.468
TOTAAL	313,3	326,9	31.929.865	27.895.028		

De RIZIV-uitgaven voor acetylsalicylzuur stijgen en deze voor clopidogrel dalen, en dit met een toenemend gebruik van beide. De verklaringen voor clopidogrel zijn multipel: prijsdalingen voor PLAVIX; de komst van generieke presentaties van clopidogrel; shift naar nieuwere antiplaquettaire middelen zoals EFIENT en BRILIQUE.

¹ ATC-code (anatomisch-therapeutisch-chemisch volgens de Wereldgezondheidsorganisatie) B01AC06 met 1 DDD pragmatisch gelijk gesteld aan 1 tablet acetylsalicylzuur.

² ATC-code B01AC04 met 1 DDD = 75 mg clopidogrel

2. Heparines met laag-moleculair gewicht

	Volume (miljoen DDD)		RIZIV-uitgaven (€)		aantal patiënten (N)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
dalteparine³ FRAGMIN	0,0	0,0	147.943	112.544	591	453
enoxaparine⁴ CLEXANE	17,7	19,0	23.555.011	25.163.268	229.033	247.018
nadroparine⁵ FRAXIPARINE FRAXODI	12,0	11,3	22.380.678	20.977.626	172.810	159.416
tinzaparine⁶ INNOHEP	1,9	2,3	4.210.653	5.109.827	18.718	21.012
TOTAAL	31,7	32,6	50.294.285	51.363.265	397.392	400.025

Opmerking over het totaal aantal patiënten rechts onder in de tabel. Dit is niet de optelsom van het aantal patiënten per medicament. Immers, in de loop van het jaar kan éénzelfde patiënt 2 verschillende heparines genomen hebben. In de berekening van het totaal aantal patiënten wordt zulke patiënt slechts 1 keer geteld; met andere woorden, het totaal aantal patiënten gaat over unieke patiënten.

Het gebruik van heparines met laag-moleculair gewicht neemt toe, met voor het eerst het bereiken van 400.000 Belgische patiënten.

Om enigszins een idee te hebben hoeveel patiënten er kortdurend of langdurig behandeld worden, nemen we de ganse periode van 2 jaren 2011 en 2012. We maken een opsplitsing naar dezen met < 9 verpakkingen ($\approx$ < 3 maand therapie), dezen met 9-27 verpakkingen ($\approx$ 3 à 9 maand) of dezen met > 27 verpakkingen. Deze opdeling is methodologisch niet perfect en dient dan ook enkel ter illustratie van wie langdurig behandeld wordt en wie niet.

Periode van 2 jaren 2011 + 2012	Aantal afgeleverde verpakkingen/patiënt	Aantal patiënten
Heparines met laag moleculair gewicht	1	315.664
	< 9	668.174
	9 -27	32.805
	> 27	12.826

De meesten worden kort behandeld.

³ ATC-code B01AB04 met 1 DDD = 2.500 U dalteparine

⁴ ATC-code B01AB05 met 1 DDD = 2.000 U enoxaparine

⁵ ATC-code B01AB06 met 1 DDD = 2.850 U nadroparine

⁶ ATC-code B01AB10 met 1 DDD = 3.500 U tinzaparine

3. Vitamine K-antagonisten

	Volume (miljoen DDD)		RIZIV-uitgaven (€)		aantal patiënten (N)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
warfarine ⁷ MAREVAN	7,6	8,1	2.582.439	2.807.129	48.726	51.405
fenprocoumon ⁸ MARCOUMAR	10,9	10,6	2.390.497	2.366.326	62.857	61.756
acenocoumarol ⁹ SINTROM	9,8	9,5	2.919.197	2.888.109	83.575	82.541
TOTAAL	28,1	28,3	7.892.133	8.061.564	193.230	194.091

Zelfde opmerking over het totaal aantal patiënten in deze tabel als voor vorige tabel. Dit is niet de optelsom van het aantal patiënten per medicament; het totaal aantal patiënten gaat immers over unieke patiënten.

Het gebruik van vitamine K-antagonisten neemt toe, ondanks de komst van nieuwe anticoagulantia in België. Dit blijkt eveneens uit data van het voorbije decennium (data niet gegeven).

Hoeveel patiënten worden langdurig behandeld? Aangezien de dagdosis individueel sterk varieert, is de volgende opdeling niet perfect. In een tijdsbestek van 2 jaren nemen we ≤ 6 dozen als een behandeling van 3 à 6 maand en > 6 dozen als indicatief voor een behandelduur langer dan 6 maanden.

Periode van 2 jaren 2011 + 2012	Aantal afgeleverde verpakkingen/patiënt	Aantal patiënten
Vitamine K-antagonisten	≤ 6	78.871
	> 6	153.062

De meesten worden langdurig behandeld.

Een andere karakterisering van de Belgische patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten is een opdeling op basis van het feit of zij anti-aritmica¹⁰ en/of beta-blokkers¹¹ als co-medicatie innemen.

	Volume (miljoen DDD)		RIZIV-uitgaven (€)		aantal patiënten (N)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
Vitamine K-antagonisten zonder anti-aritmicum noch beta-blokker	9,4	9,4	2.640.386	2.688.261	59.390	59.590
Vitamine K-antagonisten plus anti-aritmicum en/of beta-blokker	18,8	18,9	5.251.747	5.373.303	133.840	134.501

De meerderheid heeft een beta-blokker en/of anti-aritmicum als co-medicatie versus een minderheid die deze co-medicatie niet inneemt. Deze meerderheid (2/3) lijdt waarschijnlijk aan voorkamerfibrillatie.

⁷ ATC-code B01AA03 met 1 DDD = 5 mg warfarine

⁸ ATC-code B01AA04 met 1 DDD = 3 mg fenprocoumon

⁹ ATC-code B01AA07 met 1 DDD = 5 mg acenocoumarol

¹⁰ Voor deze oefening namen we disopyramide (C01BA03), propafenone (C01BC03), flecaïnide (C01BC04), amiodarone (C01BD01), dronedarone (C01BG07) en sotalol (C07AA07).

¹¹ Het gaat om de enkelvoudige preparaten met beta-blokkeerders (C07A) minus sotalol (C07AA07).

4. Nieuwe orale anti-coagulantia

	Volume (miljoen DDD)		RIZIV-uitgaven (€)		aantal patiënten (N)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
dabigatran ¹² PRADAXA	0,0	1,9	115.872	4.235.740	1.339	13.729
rivaroxaban ¹³ XARELTO	0,1	3,0	302.024	4.497.062	2.897	19.388
apixaban ¹⁴ ELIQUIS						
TOTAAL	0,1	4,9	417.896	8.736.378	4.218	33.014

Nogmaals een opmerking over het totaal aantal patiënten rechts onder in de tabel. Dit is niet de optelsom van het aantal patiënten per medicament. Het totaal aantal patiënten gaat over unieke patiënten. Andere opmerking over de RIZIV-uitgaven: De meeste indicaties kennen een terugbetaling via contracten tussen het bedrijf en het RIZIV. Contracten houden rekening met claw-back teruggaven door het betrokken farmaceutisch bedrijf. Bijgevolg kunnen de finale RIZIV-uitgaven lager uitvallen dan wat in de tabel staat.

Weerom maken we een opdeling tussen kortdurende en langdurende behandeling en dit voor de periode 2011 + 2012. De opdeling gaat over ≤ 1 verpakking versus > 1 verpakking per patiënt. Zoals voorheen opgemerkt is deze opsplitsing niet zuiver, bvb een patiënt startte op het einde van het jaar of de terugbetaling overspande niet de ganse 2-jaars periode.

Periode van 2 jaren 2011 + 2012	Aantal afgeleverde verpakkingen/patiënt	Aantal patiënten
Nieuwe orale anti-coagulantia	1	23.854
	> 1	13.154

Het is onwaarschijnlijk dat in de komende jaren zulke opdeling met overwicht van korte behandelingen zal blijven bestaan. Immers, in 2012 en 2013 zijn meerdere behandelingen ter preventie van trombo-embolie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie terugbetaalbaar geworden.

Referenties:

- RIZIV-consensusconferentie 10.5.2012. Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg. Juryrapport.
- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Nieuwe anticoagulantia voor oraal gebruik in de preventie van veneuze trombo-embolie bij orthopedische chirurgie. Folia Pharmacotherapeutica 2010;37:19-22.
- Eriksson BI et al. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. Clinical Pharmacokinetics 2009;48:1-22.

¹² ATC-code B01AE07 met 1 DDD = 220 mg dabigatran-etexilate

¹³ ATC-code B01AF01 met 1 DDD = 10 mg rivaroxaban

¹⁴ ATC-code B01AF02 met 1 DDD = 5 mg apixaban; vergoedbaar vanaf 1.9.2013

Chiffres de délivrance des médicaments en prévention et en traitement des thromboembolies veineuses

Marc VAN DE CASTEELE, médecin-interniste PhD

Dépt. Politique Pharmaceutique INAMI-RIZIV & Dépt. d'hépatologie UZ-KU Leuven

Les données sur les médicaments repris ci-dessous viennent de la base de données Pharmanet, qui reprend les facturations effectuées dans les officines publiques de notre pays. Les indications thérapeutiques ne peuvent pas être dérivées de cette base de données. Il en résulte que les chiffres fournis sont seulement indicatifs dans le contexte de l'utilisation en cas de thromboembolies veineuses. Il est clair qu'une utilisation pour d'autres indications est applicable, telles que des indications courantes comme la prévention secondaire d'un AVC ou l'utilisation en cas de valves métalliques, ou par contre, des indications plutôt rares comme des nourrissons ayant des ischémies cérébrales récidivantes ou des adultes présentant une thrombose des veines cérébrales p.ex.

Nous attirons votre attention qu'aucune donnée d'utilisation à l'hôpital n'est fournie dans le cadre de cette présentation.

Une autre remarque préalable concerne l'abréviation DDD comme mesure de volume. DDD = Defined Daily Dose telle que définie par molécule par l'Organisation Mondiale de la Santé.

1. Antiagrégants ou médicaments antiplaquettaires

	Volume (million DDD)		Dépenses INAMI (€)		Nombre de patients (N)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
acétyl salicylique ¹	283,8	301,0	12.631.617	13.452.945	816.122	864.156
clopidogrel ²	29,5	25,8	19.298.248	14.442.083	105.269	92.468
AU TOTAL	313,3	326,9	31.929.865	27.895.028		

Les dépenses INAMI pour l'acétyl salicylique augmentent et celles pour le clopidogrel sont en baisse, tout en observant une augmentation de volumes pour les deux molécules. L'explication pour le clopidogrel est multiple : baisses de prix du PLAVIX ; l'arrivée sur le marché des génériques de clopidogrel ; un passage aux nouveaux médicaments antiplaquettaires tels que EFIENT et BRILIQUE.

¹ Code ATC (anatomique – thérapeutique – chimique selon l'Organisation Mondiale de la Santé) : B01AC06, avec 1 DDD égal à 1 comprimé d'acétyl salicylique d'un point de vue pragmatique.

² Code ATC B01AC04 avec 1 DDD = 75 mg de clopidogrel

2. Héparines de bas poids moléculaire

	Volume (million DDD)		Dépenses INAMI (€)		Nombre de patients (N)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
daltéparine³ FRAGMIN	0,0	0,0	147.943	112.544	591	453
énoxaparine⁴ CLEXANE	17,7	19,0	23.555.011	25.163.268	229.033	247.018
nadroparine⁵ FRAXIPARINE FRAXODI	12,0	11,3	22.380.678	20.977.626	172.810	159.416
tinzaparine⁶ INNOHEP	1,9	2,3	4.210.653	5.109.827	18.718	21.012
AU TOTAL	31,7	32,6	50.294.285	51.363.265	397.392	400.025

Remarque sur le nombre total de patients traités en bas à droite du tableau. Le nombre total n'est pas l'addition des nombres de patients pour chaque molécule. En effet, si un patient prend 2 héparines de bas poids moléculaire différentes au cours de l'année, il n'est repris qu'une seule fois dans le total de la classe. En d'autres termes, le nombre total de patients concerne des patients uniques.

L'utilisation des héparines de bas poids moléculaire augmente, en atteignant pour la première fois le seuil de 400.000 patients belges.

Afin d'avoir une idée sur la répartition des traitements à courte durée et à longue durée, nous avons pris d'abord la période 2011 + 2012, couvrant deux années. Une répartition a été choisie entre ceux prenant < 9 conditionnements ($\approx$ < 3 mois de thérapie), ceux prenant 9-27 conditionnements ($\approx$ 3 à 9 mois) et ceux prenant > 27 conditionnements. Cette répartition n'est certainement pas parfaite sur le plan méthodologique et sert, par conséquent, uniquement à titre illustratif à distinguer les patients avec un traitement court et les patients avec un traitement long.

Période de 2 ans 2011 + 2012	Nombre de conditionnements délivrés par patient	Nombre de patients
Héparines de bas poids moléculaire	1	315.664
	< 9	668.174
	9 -27	32.805
	> 27	12.826

La majorité des patients est traitée pour une durée plutôt courte.

³ Code ATC B01AB04 avec 1 DDD = 2.500 U de daltéparine

⁴ Code ATC B01AB05 avec 1 DDD = 2.000 U d'énoxaparine

⁵ Code ATC B01AB06 avec 1 DDD = 2.850 U de nadroparine

⁶ Code ATC B01AB10 avec 1 DDD = 3.500 U de tinzaparine

3. Antagonistes de la vitamine K

	Volume (million DDD)		Dépenses INAMI (€)		Nombre de patients (N)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
warfarine⁷ MAREVAN	7,6	8,1	2.582.439	2.807.129	48.726	51.405
phenprocoumone⁸ MARCOUMAR	10,9	10,6	2.390.497	2.366.326	62.857	61.756
acénocoumarol⁹ SINTROM	9,8	9,5	2.919.197	2.888.109	83.575	82.541
AU TOTAL	28,1	28,3	7.892.133	8.061.564	193.230	194.091

Même remarque concernant le nombre total de patients traités par la classe, que pour le tableau précédent. Le nombre total n'est pas l'addition des nombres de patients par molécule, car le nombre total pour la classe comprend des patients uniques.

L'utilisation des antagonistes de la vitamine K est en croissance permanente, et ceci en dépit de l'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux. Ceci ressort également des données d'utilisation de la dernière décennie en Belgique (données non fournies).

Combien de patients sont traités à longue durée? Puisque la dose journalière peut fortement varier d'un patient à l'autre, la répartition suivante sur base de la durée de traitement, n'est pas parfaite. Pour la période 2011 + 2012 couvrant deux années, nous assumons que les patients avec ≤ 6 conditionnements ont été traités pour 3 à 6 mois et que ceux avec > 6 conditionnements ont été traités pour une durée au-delà de 6 mois.

Période de 2 ans 2011 + 2012	Nombre de conditionnements par patient	Nombre de patients
Antagonistes de la vitamine K	≤ 6	78.871
	> 6	153.062

La plupart ont été traités à longue durée.

Une autre répartition du groupe de patients belges traités par un antagoniste de la vitamine K se base sur le fait qu'ils prennent oui ou non comme co-médication un antiarythmique¹⁰ et/ou un bêta-bloquant¹¹.

Antagonistes de la vitamine K	Volume (million DDD)		Dépenses INAMI (€)		Nombre de patients (N)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
sans antiarythmique ni bêta-bloquant	9,4	9,4	2.640.386	2.688.261	59.390	59.590
plus antiarythmique et/ou bêta-bloquant	18,8	18,9	5.251.747	5.373.303	133.840	134.501

La majorité a combiné la prise d'un antagoniste de la vitamine K à un bêta-bloquant et/ou un antiarythmique. Cette majorité (2/3) présente probablement une fibrillation auriculaire.

⁷ Code ATC B01AA03 avec 1 DDD = 5 mg de warfarine

⁸ Code ATC B01AA04 avec 1 DDD = 3 mg de phenprocoumone

⁹ Code ATC B01AA07 avec 1 DDD = 5 mg d'acénocoumarol

¹⁰ Pour cet exercice ont été pris disopyramide (C01BA03), propafénone (C01BC03), flécaïnide (C01BC04), amiodarone (C01BD01), dronédarone (C01BG07) et sotalol (C07AA07).

¹¹ Il s'agit de bêta-bloquants simples (C07A) moins le sotalol (C07AA07).

4. Les nouveaux anticoagulants oraux

	Volume (million DDD)		Dépenses INAMI (€)		Nombre de patients (N)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
dabigatran ¹² PRADAXA	0,0	1,9	115.872	4.235.740	1.339	13.729
rivaroxaban ¹³ XARELTO	0,1	3,0	302.024	4.497.062	2.897	19.388
apixaban ¹⁴ ELIQUIS						
AU TOTAL	0,1	4,9	417.896	8.736.378	4.218	33.014

Même remarque pour le nombre total de patients traités par la classe, à droite et à bas du tableau. Le nombre total n'est pas l'addition des nombres de patients par molécule, car le nombre total pour la classe comprend des patients uniques. Une autre remarque concerne les dépenses INAMI fournies dans le tableau. La plupart des indications remboursées ont lieu dans le cadre d'un contrat convenu entre la firme pharmaceutique et l'INAMI. Une partie du montant des dépenses INAMI peut être récupérée auprès de la firme concernée. Par conséquent, les dépenses INAMI peuvent être moins élevées par rapport à ce que le tableau indique.

Nous faisons une répartition entre une durée longue et courte et ceci de nouveau pour la période de 2 ans 2011 + 2012. Elle se base sur le nombre de conditionnements délivrés : 1 ou plus. Les hypothèses sont les mêmes que pour les répartitions ci-dessus. Une interprétation peut être difficile p.ex. pour quelqu'un qui commence son traitement à la fin de la période ou peut être dû au fait que le remboursement n'était pas possible pour l'entièreté de la période de 2 ans.

Période de 2 ans 2011 + 2012	Nombre de conditionnements délivrés par patient	Nombre de patients
Les nouveaux anticoagulants oraux	1	23.854
	> 1	13.154

Il est très peu probable que le nombre des patients sous un traitement long reste minoritaire dans les années à venir, car, en 2012 et 2013 plusieurs traitements longs sont devenus remboursables comme p.ex. la prévention d'une thromboembolie en cas de fibrillation auriculaire non-valvulaire.

Références:

- RIZIV-consensusconferentie 10.5.2012. Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg. Juryrapport.
- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Nieuwe anticoagulantia voor oraal gebruik in de preventie van veneuze trombo-embolie bij orthopedische chirurgie. Folia Pharmacotherapeutica 2010;37:19-22.
- Eriksson BI et al. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. Clinical Pharmacokinetics 2009;48:1-22.

¹² Code ATC B01AE07 avec 1 DDD = 220 mg de dabigatran-etexilate

¹³ Code ATC B01AF01 avec 1 DDD = 10 mg de rivaroxaban

¹⁴ Code ATC B01AF02 avec 1 DDD = 5 mg d'apixaban; remboursable à partir du 1.9.2013

Définition - Diagnostic - Facteurs de risque



Definitie - Diagnose - Risicofactoren

Définitions, facteurs de risque et diagnostic des thromboembolies veineuses (TEV)

Professeur Andrea Penaloza, MD, PhD
Chef de Clinique Associée
Service des Urgences
Clinique Universitaires St-Luc
Université Catholique de Louvain
andrea.penaloza@uclouvain.be

1. Définitions

1.1. Thrombose veineuse

La thrombose veineuse (TV) est définie comme la présence d'un thrombus dans le réseau veineux, le plus souvent des membres inférieurs ou du pelvis. Plus rarement, le thrombus concerne le réseau veineux des membres supérieurs (TV-MS). La formation de ce thrombus est le résultat d'un déséquilibre entre coagulation et fibrinolyse (1, 2). Les TV se différencient selon leur localisation dans le réseau veineux i) les thromboses veineuses *profondes* (TVP) parmi lesquelles on distingue les TVP *distales* concernant, aux membres inférieurs, les veines infra-poplitées et les TVP *proximales* concernant les veines poplitées et supra-poplitées ii) les thromboses veineuses *superficielles* (TVS). L'élévation de pression veineuse et capillaire due à l'obstruction par le thrombus, entraîne fuite transcapillaire et un œdème du membre. L'œdème et la douleur du membre sont les symptômes les plus fréquents.

1.2. Embolie pulmonaire

Le thrombus peut se mobiliser et atteindre les artères pulmonaires, formant ainsi une embolie pulmonaire (EP). Ce risque est d'autant plus important que la thrombose est profonde et proximale (synonyme d'un thrombus de grande taille). La présentation clinique de l'EP est très variable et est fortement influencée par le « terrain » et en particulier la présence ou non de maladies cardio-vasculaires préexistantes (réserve cardio-vasculaire). La dyspnée et la douleur thoracique sont les symptômes les plus fréquents (Table 1) (3, 4). On peut décrire l'EP selon sa localisation dans l'arbre artériel (central, lobaire, segmentaires, sous-segmentaire). Sur le plan clinique, c'est le statut hémodynamique à l'admission, facteur pronostique le plus discriminant en terme de mortalité à court terme (5, 6) qui distingue l'EP *massive* (patient en état de choc hémodynamique et/ou présentant une hypotension) de l'EP *non massive* (patient normotendu).

1.3. Maladie thromboembolique

La TVP et l'EP sont des manifestations d'une même entité, la maladie thromboembolique (MTE). Son incidence annuelle est de 1-3/ 1000 habitants. Chaque « stade » de la MTE (TVP distale, TVP proximale, EP) peut être ou non associé à des symptômes. Le développement des symptômes dépend de l'extension de la thrombose, l'adéquation de vaisseaux collatéraux et la sévérité de l'obstruction vasculaire ainsi que de l'inflammation associée (7). Il existe également une différence entre les 2 manifestations en termes de risque de mortalité ainsi que de récurrence. La TVP et l'EP représentent ainsi un degré de gravité différent d'un même processus pathologique

Tableau 1 : Symptômes les plus courants de l'EP (3)

	EP (%)	EP exclue (%)
Dyspnée	79	73
Douleur pleurétique	47	59 *
Œdème membre inférieur	39	20 *
Douleur membre inférieur	42	25 *
Fréquence respiratoire $\geq 20/\text{min}$	57	47 *
Fréquence cardiaque $> 100/\text{min}$	26	16 *
Température $> 38.5^\circ$	2	2
Auscultation cardiaque anormale	22	12 *
Sibilances à auscultation pulmonaire	3	9 *
Signes de TVP	47	23 *
* $p < 0.05$		

2. Facteurs de risques

Dès le XIX^{ème} siècle, Virchow a décrit les trois mécanismes principaux impliqués dans la formation d'une thrombose: stase veineuse, lésion pariétale et hypercoagulabilité. Ces trois éléments expliquent la plupart des facteurs de risque connus qu'ils soient *acquis* ou *innés*. Une classification plus clinique consiste à diviser les facteurs de risques en facteurs *permanents* ou *transitoires* (Tableau 2).

La majorité des accidents thromboemboliques (environ 80%) surviennent en présence d'un ou le plus souvent de plusieurs facteurs de risques (8). Inversement, la survenue d'une MTE en l'absence de facteur de risque connu (« unprovoked ») témoigne d'une prédisposition thrombotique et donc d'un risque de récurrence important que l'on mette ou non en évidence une thrombophilie biologique sous-jacente (9). En effet, cette thrombophilie clinique peut être liée à une anomalie de l'hémostase connue, innée ou acquise; mais aussi être le témoin d'un trouble de l'hémostase non encore identifié, d'une pathologie inflammatoire ou encore d'un cancer méconnu qui pourra se manifester que plusieurs années plus tard. De façon générale c'est l'addition des facteurs de risque présents qui permet une évaluation correcte du risque de TEV pour le patient.

2.1. Age

Le facteur de risque le plus important est probablement l'âge, l'incidence annuelle de survenue d'un premier accident thromboembolique augmente de façon exponentielle avec l'âge. Elle est de 1/10000 habitants chez les moins de 40 ans et s'élève pour atteindre 7-10 pour 1000 habitants après 80 ans (10, 11). Plusieurs facteurs semblent à l'origine de cette relation à l'âge: la mobilité qui se réduit, l'apparition de pathologies et comorbidités supplémentaires, perte du tonus musculaire et des valves veineuses (1).

2.2. Chirurgie

La chirurgie est un facteur de risque bien établi, mais certains types de chirurgies ont des risques plus élevés. En l'absence de prophylaxie, la chirurgie orthopédique et la neurochirurgie ont probablement le risque le plus élevé de TEV, suivi de la chirurgie abdominale, gynécologique et urologique. L'évaluation du risque comporte également le type d'anesthésie et la durée d'intervention (> 90 minutes ou > 60 minutes si chirurgie pelvienne ou des membres inférieurs) ainsi que les antécédents et comorbidités du patient (12).

2.3. Cancer

Le risque de TEV chez le patient cancéreux est influencé par des facteurs spécifiques au cancer (type de cancer et son stade de progression), ainsi que par des facteurs propres au patient (antécédents, comorbidités) mais aussi par les traitements proposés (hospitalisation, chimiothérapie, chirurgie...)(13). Différents mécanismes sont impliqués dans la survenue de TEV chez le patient cancéreux. Le rôle du facteur tissulaire exprimé dans de nombreux cancer a été largement étudié, mais d'autres molécules comme les cytokines inflammatoires ont également été évoquées dans le mécanisme prothrombotique (14).

2.4. Thrombophilie biologique

Il s'agit d'une hypercoagulabilité due à des modifications de la coagulabilité sanguine, prédisposant à la formation de thromboses. De nombreuses études ont montré une association entre certains facteurs biologiques (Tableau 3) et la MTE (15, 16). Ces facteurs peuvent être innés ou acquis. Les anomalies les plus fréquemment identifiées sont le

facteur V Leiden et la mutation de la prothrombine (ou facteur II) G20210A. Les déficits en protéine C et en anti- thrombine (AT), sont moins fréquents, mais augmentent le risque de TEV de manière plus importante. Il faut différencier l'estimation du risque lié à une de ces anomalies sur l'occurrence d'un premier épisode thromboembolique, du risque de récurrence de TEV (17).

2.5. Trauma

Le risque de MTE augmente dans les traumatismes sévères, en particuliers chez les patients ayant un trauma crânien, de la colonne, une fracture du bassin, une fracture fémorale ou du tibia (18). Le risque de MTE existe aussi pour des traumatismes mineurs comme entorse de cheville ou une déchirure musculaire.

2.6. Antécédents de MTE

Le risque absolu de récidiver une MTE est beaucoup plus élevé (2-5% par an) que celui de survenu d'un premier épisode thromboembolique (0.1-0.2% par an). De même ce risque de récurrence est plus élevé chez les patients ayant eu une première MTE en l'absence de facteur de risque connu (« unprovoked ») que chez ceux pour qui un ou des facteurs de risques avaient été identifiés (risque relatif 2-3) (1, 19, 20). De même, en présence d'un facteur de risque, le risque de récurrence est logiquement plus important lorsqu'il s'agit d'un facteur permanent ou durable (sexe, cancer) que lorsque le facteur de risque est transitoire (chirurgie, traitement...).

2.7. Grossesse et post-partum

La TEV est rare chez les personnes jeunes et elle le reste pendant la grossesse, néanmoins environ la moitié des TEV survenant chez les femmes en âge de procréer sont associées à la grossesse (2/3 pendant la grossesse et 1/3 en postpartum). Le risque de TEV est ici aussi influencé par l'association à d'autres facteurs de risque (p.ex. thrombophilie biologique) (1).

2.8. Immobilisation

Toutes les immobilisations prolongées augmentent le risque de TEV en favorisant la stase veineuse dans les membres inférieurs. Les immobilisations réduisent l'activité des muscles du mollet qui sont une aide considérable au retour veineux.

2.9. Traitement hormonal

Les contraceptifs oraux contiennent des œstrogènes et des progestatifs. Leur prise est associée à des modifications de la coagulation : élévation des facteurs II, VII, VIII et X ainsi que diminution du taux de protéine S, de activité fibrinolytique. On observe aussi une résistance à la protéine C activée. Toutes ces modifications favorisent le risque de TEV (21).

Le type de progestérone utilisé affecte aussi le risque de TEV, les pilules de 3^{ème} génération (desogestrel et gestodene) ont un risque accru par rapport à celles de 2^{de} génération (levonorgestrel) (1).

Tableau 2: Facteurs de risque de MTE (inspiré de (22))

Facteurs de risque	Risque relatif
Permanents	
Âge avancé	1-∞
Cancer , Leucémie, Syndrome myéloprolifératif	5-20
Pathologie inflammatoire chronique (entéropathie inflammatoire, Lupus, Behcet....)	3-10
Thrombophilie biologique	Cf table 3
Antécédent personnels / familiaux de TVP ou EP	5-20
Transitoires	
Chirurgie	5-50
Traumatisme	5-50
Immobilisation - Orthopédique (plâtre) - Alitement - Hospitalisation - Paralysie	5-50
Voyage (>6h) Station assise > 6h	2-4
Grossesse et post-partum	2-5
Affection médicale aiguë (pneumonie, , infarctus, OAP...)	2-4
Traitement hormonal	2-7
Obésité (IMC>30)	2-4
Cathéters veineux centraux	2-4

Tableau 3 : Principales thrombophilies sanguines (inspiré de (21, 22))

Thrombophilie biologique	Inné	Acquis	Mixte/Inconnu*	RR**
Déficit en Antithrombine	x			15-20
Déficit en protéine C	x			15-20
Déficit en protéine S	x			15-20
Facteur V de Leiden	x			5-7
FIIG20210A [‡]	x			2-3
Dysfibrinogénémie	x			
Syndromes des antiphospholipides - Anticoagulant lupique - Anticorps anticardiolipines - Anticorps antiβ2 GPI		x		3-10 2-4 2-4
Elévation du Facteur VIII			x	3-5
Elévation du Facteur IX			x	2-3
Elévation du Facteur XI			x	1.5-2.5
Elévation du fibrinogène			x	
Hyperhomocytéinémie			x	1.5-2.5
Elévation du TAFI [#]			x *	1.5-2.5
Diminution du TFPI [§]			x *	
Résistance de protéine C activée en l'absence de FVL			x	3-5

[‡] Mutation 20210A du gène de la prothrombine [#] thrombin activable fibrinolysis inhibitor

RR= risque relatif pour un 1^{er} épisode de TEV comparé à la population générale

3. Diagnostic de TEV en 2013

Les signes cliniques et les symptômes de TEV sont communs et peu spécifiques (23). Aucun facteur de risque, signe clinique ou symptôme ne permet seul, par sa présence ou son absence de poser ou d'exclure le diagnostic de TEV et le recours aux examens complémentaires s'avère indispensable dès que la suspicion clinique existe (23-25). La conséquence directe est que de nombreux patients présentant des douleurs et/ou un gonflement d'un membre inférieur, de la dyspnée et/ou une douleur thoracique sont investigués mais n'ont ni TVP, ni EP. En Europe, la prévalence de TEV dans une population suspecte varie entre 20 et 30%.

Il y a encore quelques années, les examens de références étaient la phlébographie et l'angiographie pulmonaire. Ces examens invasifs sont devenus désuets par l'avènement de l'échographie et de l'angioscanner, ainsi que par la validation, ces dernières années, de stratégies diagnostiques non ou peu invasives. Ces stratégies diagnostiques intègrent l'évaluation de la probabilité clinique, le dosage des D-dimères en association avec un (ou plusieurs) examen(s) d'imagerie.

3.1. Probabilité clinique

L'estimation de la probabilité clinique est la clé de voûte de la démarche diagnostique de TEV, elle sera utile et nécessaire dans chaque étape de la démarche diagnostique. Malgré son importance, l'évaluation de la probabilité clinique en pratique quotidienne est très fluctuante en fonction des équipes et des cliniciens.

Bien qu'aucun signe, symptôme ou facteur de risque pris seul ne permette de poser ou d'exclure le diagnostic de TEV, la combinaison des différents éléments cliniques et anamnestiques permet de définir un niveau de suspicion clinique pour la TVP et l'EP (probabilité clinique prétest).

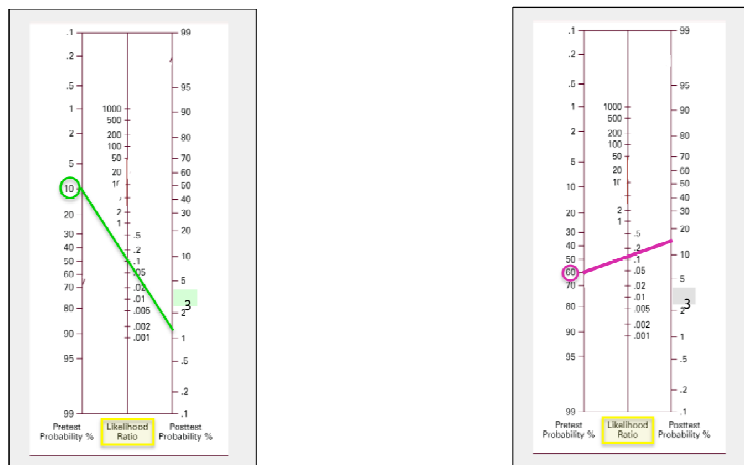
Ceci est capital, car aucun examen complémentaire n'a une sensibilité et une spécificité de 100%, et ne permet d'exclure ou de confirmer le diagnostic de TVP ou d'EP de façon absolue. L'interprétation du résultat du test (D-dimère, échographie, CT scan...) va donc dépendre du niveau de probabilité clinique. Cette notion est connue sous le concept de Bayes. Selon ce concept, la décision diagnostique ne correspond pas à une certitude absolue mais à une *démarche probabiliste* s'appuyant sur une *estimation du risque d'erreur* pris lors de la confirmation ou de l'exclusion du diagnostic. Lorsque le risque de faux négatif est suffisamment faible (<3%), l'hypothèse de TEV peut être exclue. Lorsque le risque de faux positif est suffisamment faible (<15%), le diagnostic de TEV peut être retenu. Ce risque, appelé probabilité post-test, est dépendant de la probabilité clinique pré-test et des caractéristiques du test diagnostique réalisé.

Les caractéristiques du test déterminent ses performances, elles sont estimées par son rapport de vraisemblance (RV). Le rapport de vraisemblance d'un test positif ou rapport de vraisemblance positif (RVP) est le rapport (sensibilité/1-spécificité). Le rapport de vraisemblance d'un test négatif ou rapport de vraisemblance négatif (RVN) est le rapport (1-sensibilité/spécificité). Ainsi, le RV intègre en une seule donnée les notions de sensibilité et de spécificité. On peut calculer la probabilité post-test au moyen de la formule suivante : $\text{Probabilité post-test} = (\text{Pp} \times \text{RV}) / (1 - \text{Pp} \times (1 - \text{RV}))$ ou plus aisément au moyen du diagramme de Fagan (26, 27). Partant de la gauche avec probabilité clinique pré-test et connaissant le RV du test réalisé, le diagramme de Fagan permet de visualiser la probabilité post-test atteinte avec le résultat d'examen obtenu (Figure 1).

En pratique, un rapport de vraisemblance égal à 1 signifie que ce résultat de test n'a aucun intérêt diagnostique (les patients ayant ce résultat ont autant de chance d'avoir une EP que de ne pas en avoir). Plus le RVP est élevé, plus le résultat a une valeur de confirmation, un RVP de 10 et plus est considéré important. Plus le RVN est proche de 0, plus le résultat a une

valeur d'exclusion, un RVN de 0.1 et moins est considéré comme important. Les RV des tests diagnostiques sont mentionnés dans le Tableau 4.

Figure 1 : Diagramme de Fagan (28)



a) Patient ayant une probabilité pré-test faible et un dosage D-dimères négatif (test de type ELISA avec RVN <0,15). La probabilité post test est de l'ordre de 1.5%

b) Patient ayant une probabilité pré-test élevée et un dosage D-dimères négatif (test de type ELISA avec RVN <0,15). La probabilité post test est de l'ordre de 18%

*Likelihood ratio= rapport de vraisemblance

Tableau 4 : Rapports de vraisemblance des tests diagnostiques (26, 29, 30)

Test diagnostique	Résultat	RV
D-dimères quantitatifs ELISA* ou dérivés	Négatif	0,08 -0.11
	Positif	1,64
D-dimères quantitatifs Latex 2 ^{nde} génération	Négatif	0,13
	Positif	1,69
D-dimères semi-quantitatifs ELISA	Négatif	0,18
	Positif	1,55
D-dimères semi-quantitatifs Latex	Négatif	0,36
	Positif	1,81
D-dimères qualitatifs (hémagglutination)	Négatif	0,27
	Positif	2,32
Scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion	Normale ou quasi	0,05
	Faible probabilité	0,36
	Probabilité intermédiaire	1,20
	Forte probabilité	18,3
Scintigraphie pulmonaire de perfusion seule	Négatif (pas en faveur)	0,09
	Positif (en faveur)	7.1
Angioscanner thoracique	Négatif	0,04-0,18
	Positif	19,4-24,1
Echographie veineuse des membres inférieurs†	Négatif	0,67
	Positif	16,2
Echocardiographie [§]	Négatif	0,59
	Positif	5,0
Angiographie pulmonaire	Négatif	0
	Positif	∞

RV: rapport de vraisemblance * ELISA†: enzyme linked immunosorbent assay

† pour une TVP proximale (poplitée ou supra).

§ présence de signes de cœur pulmonaire aigu (en général une dilatation du ventricule droit)

L'évaluation clinique de la probabilité clinique pré-test peut se faire soit de façon implicite par le clinicien, soit de façon explicite à l'aide d'un score. Elle permet de classer les patients en trois catégories (faible, intermédiaire, forte) ou parfois en deux catégories pour les scores (non probable vs probable). L'évaluation implicite a fait ses preuves dans plusieurs grandes études(31-33). Ces travaux montrent tous que lorsque *le clinicien se pose la question de façon formelle*, il arrive à classer avec pertinence les patients en 3 niveaux de probabilité: faible, intermédiaire et forte probabilité. L'évaluation implicite s'appuyant sur le jugement du clinicien est souvent critiquée pour l'impossibilité de standardisation et la difficulté à l'enseigner. Ceci a conduit les auteurs à développer des scores explicites. Les scores les plus validés et les plus utilisés sont le score de Wells (TVP et EP) et le score révisé de Genève (EP) (Tableau 5). Bien qu'il existe probablement des différences au sein des patients sélectionnés, la supériorité des scores vis-à-vis de l'évaluation implicite ou d'un score par rapport à un autre n'est pas démontrée (34-36).

Le point à retenir est que nous devons évaluer la probabilité clinique de nos patients et que la méthode importe probablement peu. Les scores sont probablement plus aisés à utiliser par les jeunes cliniciens. Il y a cependant des situations où les scores ne doivent pas être utilisés car ils sont dérivés de population où ce type de patients n'était pas inclus. C'est le cas des femmes enceintes, des enfants, des patients en postopératoire, et plus généralement pour le score de Genève, des patients hospitalisés. Dans ces situations, seule l'évaluation implicite du clinicien est utilisable.

En Europe, quelque soit la méthode d'évaluation utilisée, la prévalence de l'EP (probabilité clinique pré-test) est de l'ordre de 6 à 12% pour les probabilités cliniques faibles, de 20 à 30% pour les probabilités cliniques modérées et de 50 à 75 % pour les probabilités cliniques fortes. Ceci confirme que l'estimation de la probabilité clinique seule ne permet pas d'exclure ou de diagnostiquer l'EP sans prendre un risque d'au moins 6% de faux négatifs et de 25% de faux positifs et rappelle que des examens complémentaires spécifiques sont indispensables.

Outre l'aide à interprétation des résultats d'un test, la probabilité clinique aide également à la décision de démarrer un traitement d'attente. Face à un patient suspect de TEV, se pose la question de démarrer le traitement de cette éventuelle TEV en attendant le résultat de la démarche diagnostique. Cette décision se base sur la balance entre le risque thromboembolique, que l'on souhaite diminuer en démarrant le traitement, et le risque hémorragique, que l'on souhaite éviter chez les patients qui n'auraient pas de TEV. Plus le risque thromboembolique est élevé, plus court doit être l'intervalle libre sans traitement. Plus le risque hémorragique est important, plus long sera le temps acceptable sans traitement en attendant les résultats.

En l'absence de risque hémorragique majeur, les recommandations actuelles sont basées sur l'évaluation de la probabilité clinique pré-test (37):

- patient ayant une probabilité clinique élevée : démarrer d'emblée le traitement anticoagulant en attendant le résultat de la démarche diagnostique
- patient ayant une probabilité clinique modérée : démarrer le traitement anticoagulant si la durée attendue d'obtention des résultats est supérieure à 4h.
- patients ayant une probabilité clinique faible: pas de traitement anticoagulant si l'obtention des résultats est attendue endéans les 24h.

Tableau 5 : Scores d'évaluation de la probabilité clinique

a) Score de Wells TVP (38)

Cancer actif (trt en cours, trt < 6mois ou trt palliatif)	+1.0
Paralysie, parésie ou immobilisation des membres inférieurs	+1.0
Alitement récent > 3j ou chirurgie majeure < 4 sem.	+1.0
Douleur localisée sur le trajet veineux profond	+1.0
Gonflement du mollet > 3 cm (10 cm sous tubérosité tibiale)	+1.0
Œdème prenant le godet	+1.0
Veines superficielles collatérales (non variqueuses)	+1.0
Diagnostic différentiel au moins aussi probable que celui de TVP	-2

Score ≤ 0: PC faible

Score 1 ou 2: PC modérée

Score ≥ 3: PC élevée

b) Score de Wells EP (39)

Signes et symptômes de TVP (gonflement et d+)	+3.0
Un diagnostic différentiel est moins probable que d'EP	+3.0
Fréquence cardiaque > 100 / min	+1.5
Immobilisation ou chirurgie < 4 sem.	+1.5
Antécédents de TVP et/ou EP	+1.5
Hémoptysies	+1.0
Cancer actif (trt en cours, trt < 6mois ou trt palliatif)	+1.0

Score <2: PC faible

Score 2-6 : PC modérée

Score >6: PC Elevée

Score ≤ 4 : EP non probable

Score >4: EP probable

a) Score révisé de Genève EP (40)

Age >65 ans	+1
Antécédent MTE	+3
Chirurgie sous anesthésie générale ou fracture d'un membre inférieur <4 semaines	+2
Cancer actif ou en rémission <1an	+2
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	+3
Hémoptysie	+2
Fréquence cardiaque 75-94/min	+3
≥95/min	+5
Douleur à la palpation d'un trajet veineux ou Œdème unilatéral d'un membre inférieur	+4

Score: 0-3: PCP faible

Score: 4-10: PCP modérée

Score: >11: PCP Elevée

Score ≤ 5: EP non probable

Score >5: EP probable

3.2. Les D-dimères

Les taux de D-dimères sont élevés dans de nombreuses circonstances et ont donc une spécificité clinique faible pour la TEV. En revanche, ils sont presque toujours élevés en présence d'un thrombus récent, et ont donc une forte sensibilité pour la TEV. Cette sensibilité élevée va positionner les D-dimères comme un test d'exclusion de la TEV. En pratique, de nombreux tests D-dimères sont commercialisés avec des performances variables en fonction de la technique utilisée (Tableau 6). Il est donc important de connaître celui avec lequel nous travaillons.

Les tests quantitatifs de type ELISA ou dérivés de cette technique ainsi que les tests quantitatifs de type Latex de seconde génération ont un rapport de vraisemblance négatif <0.15 (26, 29, 41, 42). Ce RV permet à un test D-dimères négatif d'exclure le diagnostic de TEV chez les patients ayant une probabilité clinique pré-test faible ou modérée (non-

élevée), et ce avec une probabilité post-test (risque de faux négatif pour la TEV) suffisamment basse (<3%) (41). Par contre, un D-dimère négatif chez un patient ayant une probabilité clinique élevée avec ce même type de test D-dimères (RVN<0,15) correspond à une probabilité post-test de l'ordre de 15 à 20% représentant un taux de faux-négatif trop élevé et rendant en cas de probabilité clinique élevée le résultat négatif des D-dimères non fiable (Figure1). Ceci explique les recommandations de ne réaliser un dosage des D-dimères que chez les patients ayant une probabilité clinique faible ou modérée(43). Cette attitude validée par plusieurs études pragmatiques, permet d'exclure la TEV sur base de D-dimères négatifs sans recours à d'autres examens chez environ 30% des patients cliniquement suspects.

Les tests qualitatifs ou semi-quantitatifs sont eux généralement trop peu sensibles et ont des RVN plus élevés ne permettant d'exclure la TEV qu'en cas de probabilité clinique faible (44).

Rappelons enfin, que du fait de la faible spécificité du test, un taux élevé n'a aucune valeur pour poser le diagnostic de TEV, et doit faire réaliser d'autres examens. Cette faible spécificité implique *qu'il faut réserver le dosage aux seules suspicions cliniques de TEV, après avoir évalué la probabilité clinique pré-test*. Ainsi, il n'y a pas lieu de suspecter la TEV sur base d'un résultat de D-dimères positif demandé chez un patient non suspect, au cours d'un bilan systématique aux urgences par exemple.

Tableau 6 : Rapports de vraisemblance des tests D-dimères (9,10)

Méthode diagnostique	Evaluation	Sensibilité	Spécificité	RV négatif
ELISA classique	Quantitative	Elevée	Faible	0,08 -0,11
Latex 1 ^{ère} génération	Semi-quantitative	Intermédiaire	Intermédiaire	0,29-0,36
Latex 2 nd e génération	Quantitative	Elevée	Intermédiaire	0,13
ELISA membranaire	Quantitative	Elevée -Intermédiaire	Faible- Intermédiaire	0,18
Hémagglutination	Qualitative	Intermédiaire	Intermédiaire	0,27
ELFA	Quantitative	Elevée	Faible	0,09

ELISA: enzyme linked immunosorbent assay

ELFA: enzyme linked immunofluorescent assay

RV: rapport de vraisemblance

3.3. Imagerie

3.3.1. Thrombose veineuse profonde

3.3.1.1. Echographie des membres inférieurs

L'échographie des membres inférieurs est l'examen non invasif le plus utilisé dans le diagnostic de la thrombose veineuse (TVP ou TVS). Le diagnostic repose sur l'incompressibilité échographique d'un segment veineux.

L'échographie sera réalisée si les D-dimères (RVN<0,15) sont positifs ou si la probabilité clinique est élevée.

En ce qui concerne la TVP du membre inférieur, 2 attitudes sont possibles i) un examen limité aux veines proximales ou ii) un examen du réseau veineux profond complet (proximal et distal). En cas d'investigation proximale uniquement, il est recommandé de répéter l'échographie à 7 j afin d'exclure une extension proximale d'une éventuelle TVP distale non diagnostiquée. L'examen du réseau

veineux complet peut être préféré si le patient ne peut revenir pour le contrôle ou si la clinique suggère une TVP distale (45).

Chez les patients chez qui l'échographie est impraticable (plâtre, œdème majeur...), non diagnostic ou négative alors que la probabilité clinique est forte la phlébographie garde une indication. Dans ces situations, le CT veineux et IRM veineuse sont des alternatives suggérées (45).

3.3.2. Embolie pulmonaire

3.3.2.1.

L'angioscanner thoracique hélicoïdal

Avec l'avènement des nouveaux appareils multi-barrettes, l'angioscanner a pris une place centrale dans la démarche diagnostique de l'EP. Ces scanners multi-barrettes ont une sensibilité plus grande que les précédents permettant d'envisager d'exclure une EP sur un scanner négatif sans recourir à l'exploration veineuse. En effet, quand la probabilité clinique est faible ou modérée (non-élevée) et que le scanner multi-barrettes ne met pas d'EP en évidence, l'échographie veineuse proximale détecte une TVP dans moins de 1% des cas (46). Mais il est important de tenir compte de la probabilité clinique (30, 47). Chez des patients ayant une probabilité clinique élevée, le risque de faux négatif pour un scanner a été estimé de 7 à 25% dans les populations Européennes, il semble donc prudent dans ce cas de poursuivre la démarche par une échographie des membres inférieurs (48). Inversement, plusieurs travaux suggèrent que l'angioscanner, par l'analyse distale sous segmentaire, aboutirait à retenir le diagnostic d'EP et à traiter plus de patients que la scintigraphie sans pertinence clinique démontrée, a fortiori en cas de probabilité clinique pré-test faible.

En cas de discordance entre l'évaluation clinique et le résultat de l'angioscanner (scanner négatif et probabilité clinique élevée ou scanner négatif et probabilité clinique faible), et bien qu'il n'existe pas de recommandations formelles en la matière, il semble raisonnable de suggérer une seconde lecture de l'examen focalisé sur la qualité et la fiabilité des images en collaboration avec l'équipe de radiologie. En cas d'imagerie sub-optimale, il faut considérer la nécessité de répéter l'examen. Une scintigraphie V/P est une bonne alternative chez les patients jeunes, sans antécédents pulmonaires. En cas d'angioscanner négatif confirmé chez un patient ayant une probabilité clinique élevée, il semble prudent de poursuivre par la réalisation d'une échographie des membres inférieurs. La découverte d'une TVP proximale ou pelvienne signe un faux-négatif de l'angioscanner et l'anticoagulation sera démarrée. En l'absence de TVP proximale, toute maladie thromboembolique cliniquement significative est raisonnablement exclue et l'anticoagulation peut être suspendue. En cas d'angioscanner positif confirmé chez un patient ayant une faible probabilité clinique, il semble utile de préciser le niveau des artères pulmonaires obstruées. Si l'atteinte est sous-segmentaire, la réalisation d'une échographie des membres inférieurs à la recherche d'une TVP proximale est proposée. En l'absence de TVP proximale, Stein et al. suggèrent de ne pas traiter (48, 49).

3.3.2.2.

La scintigraphie pulmonaire

Une EP se traduit par un défaut de perfusion d'autant plus évocateur qu'il est important et n'est pas associé à des anomalies radiographiques ou de ventilation dans le même territoire. Le résultat ne se fait donc pas en termes de

« présence » ou « absence » d'EP, mais en termes de normalité ou de probabilité d'EP (faible, modérée, élevée) scintigraphique.

La scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion (V/P) a été la 1^{ère} alternative proposée à l'angiographie pulmonaire. L'étude PIOPED a montré l'importance de l'évaluation de la probabilité clinique implicite, en combinant le résultat de la scintigraphie à la probabilité clinique pré-test, il était possible d'isoler un groupe de patients chez lesquels le diagnostic pouvait être raisonnablement éliminé (patients ayant une faible probabilité clinique et une scintigraphie normale ou de faible probabilité), et un groupe de patients chez lesquels le diagnostic pouvait être affirmé sans autre examen de confirmation (patients ayant une probabilité clinique intermédiaire ou forte et une scintigraphie de forte probabilité) (10). Malgré cela, la scintigraphie reste « non diagnostique » dans plus de 50% des cas (31), nécessitant la poursuite des investigations. L'association avec l'exploration veineuse a aussi montré son intérêt, lorsque la probabilité clinique faible ou modérée, l'association d'une scintigraphie non diagnostique et d'une échographie veineuse négative, permettant de rejeter le diagnostic d'EP avec un faible risque d'erreur(50). Il est aussi possible de diminuer le pourcentage de scintigraphie non diagnostique en sélectionnant pour la scintigraphie, les patients sans antécédent pulmonaire et ayant une radiographie normale. En effet, le taux de scintigraphies non diagnostiques augmente avec l'âge et la présence d'une insuffisance respiratoire chronique obstructive.

3.3.2.3. Faut-il préférer l'angioscanner ou la scintigraphie ?

A première vue, l'angioscanner l'emporte largement sur la scintigraphie : il est largement disponible, permet de poser ou d'exclure le diagnostic d'EP sauf quand il n'est pas interprétable pour des raisons techniques (5% des examens) ou en cas de discordance avec la clinique... En revanche, il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale ou d'allergie avérée aux produits de contraste (à ne pas confondre avec les allergies cutanées à l'iode), et est globalement plus irradiant que la scintigraphie. Le risque lié aux irradiations répétées et en particulier de cancer du sein pourrait ne pas être négligeable (51). Chez les sujets jeunes et en l'absence de pathologie pulmonaire sous-jacente, la scintigraphie étant plus souvent conclusive que dans la population générale, elle pourrait être préférée au scanner.

3.4. Les algorithmes diagnostiques

Pour résumer notre propos et l'implication de la probabilité clinique tout au long de la démarche diagnostique, prenons la situation générale du patient suspect d'EP aux Urgences et sans de critère de gravité. L'algorithme présenté dans la Figure 2 pour la TVP et Figure 3 pour l'EP sont applicables à la majorité des patients consultant aux Urgences.

Figure 2: Stratégie diagnostique en cas de suspicion de TVP

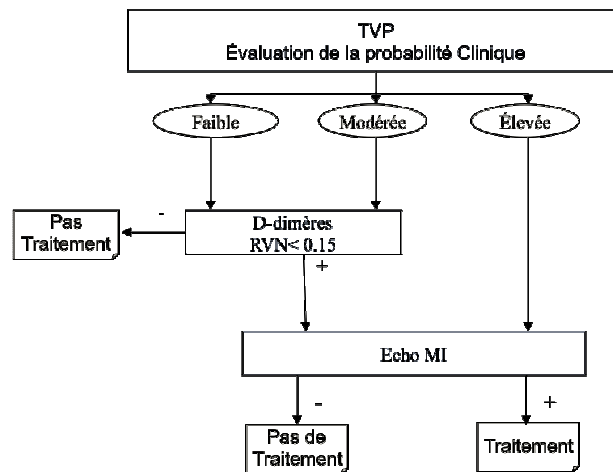
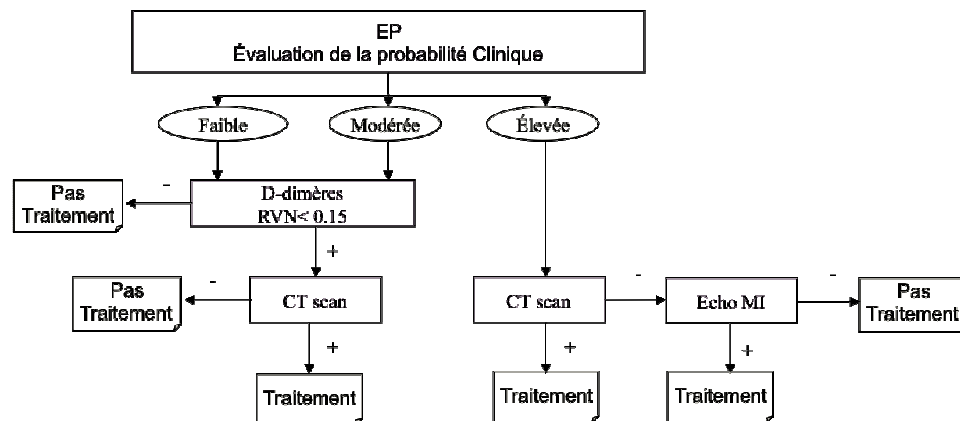


Figure 3: Stratégie diagnostique en cas de suspicion d'EP



3.5. Cas particuliers

3.5.1. Thrombose veineuse du membre supérieur.

Contrairement à la TVP des membres inférieurs, les stratégies diagnostiques basées sur la probabilité clinique et le dosage des D-dimères n'ont pas été évaluées.

La fréquence élevée de cancer et de pathologies sévères associée aux thromboses du membre supérieur, la seule étude retrouvée mentionne une spécificité des D-dimères pour TV-MS très faible de 14% (52).

En pratique, l'échographie veineuse du membre supérieur est recommandée en 1ère ligne (45, 53). Une méta-analyse récente mentionne une sensibilité de 97% (IC 95%, 90-100) et une spécificité de 96% (CI, 87-100) (47).

3.5.2. La thrombose veineuse superficielle

La TVS est une pathologie fréquente, avec une prévalence plus élevée que celle de la TVP et de EP. Les facteurs de risque sont communs aux 2 entités et la TSV constitue en soi un facteur de risque à la TVP et/ou EP. La relation entre TVS et TVP/EP, peut se concevoir de 2 façons : i) par migration du thrombus vers le réseau veineux profond la crosse de la saphène se jetant dans la veine fémorale ou ii) par l'état d'hypercoagulabilité expliquant la concomitance des 2 entités sans forcément de voisinage entre les 2 (54). Par ailleurs, la découverte d'une TVP associée à la TVS est élevée et a été décrite comme pouvant atteindre 24.9% des cas (55). Les signes cliniques sont la douleur, le gonflement, la chaleur et un érythème le long d'une veine superficielle. Le manque de sensibilité et la spécificité des signes cliniques implique la réalisation d'une échographie pour confirmer le diagnostic. Celui-ci repose sur le même principe que la TVP, c.à.d. le manque de compressibilité de la veine. Par ailleurs, vu l'incidence élevée de TVP associée, à l'échographie la présence de cette dernière doit également être recherchée (56).

3.5.3. La femme enceinte et suspicion d'embolie pulmonaire

Les scores de probabilité clinique ne s'appliquent pas aux femmes enceintes et cette évaluation doit donc s'appuyer sur le jugement implicite du clinicien. Les D-dimères augmentent progressivement au cours de la grossesse. Néanmoins, 50% des patientes auront un test D-dimères négatif avant la 20^{ème} semaine et encore 25% d'entre elles avant la 42^{ème} semaine (57, 58). De plus un résultat négatif conserve sa valeur d'exclusion de l'embolie pulmonaire et leur intérêt demeure afin de ne pas perdre une chance d'épargner à la patiente enceinte des examens irradiants. En cas de suspicion d'EP et de D-dimères positifs, même si la probabilité de découvrir une TVP est faible, il paraît logique de débiter par une échographie veineuse, seul examen non irradiant susceptible de confirmer le diagnostic. Quand l'échographie ne met pas de TVP en évidence, il est possible de recourir au scanner ou à la scintigraphie.

L'irradiation fœtale est plus faible avec le scanner qu'avec la scintigraphie notamment en début de grossesse, a fortiori si une protection abdomino-pelvienne est mise en place. Le danger lié à l'injection d'iode pour la thyroïde fœtale paraît plus théorique que réel mais le pédiatre doit être prévenu de l'injection pendant la grossesse et un dépistage d'une éventuelle hypothyroïdie réalisé à la naissance. La difficulté essentielle du scanner chez la femme enceinte est liée à l'augmentation du volume plasmatique nécessitant un volume de produit de contraste suffisant (150 ml) et un réglage spécifique pour que les images soient de bonne qualité. Inversement, la scintigraphie est aussi souvent artéfactée en particulier dans le dernier trimestre suite à la surélévation du diaphragme. La société française de radiologie recommande ainsi de réaliser un scanner plutôt qu'une scintigraphie chez les femmes enceintes (59).

3.5.4. Insuffisance rénale et suspicion d'embolie pulmonaire

Le risque d'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante par la réalisation d'un angioscanner thoracique est faible mais réel a fortiori chez les patients ayant d'autres facteurs de risque (diabète, hypoperfusion rénale, myélome avec protéinurie, prise de médicaments néphrotoxiques...). Ainsi, lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/mn appréciée par la formule de Cockcroft et Gault et/ou lorsque la créatininémie est

supérieure à 200 $\mu\text{moles/l}$, l'injection de produit de contraste iodée est a priori contre-indiquée (60). Chez les patients ayant des D-dimères positifs ou une probabilité clinique forte, une échographie veineuse sera réalisée en 1^{ère} ligne à la recherche d'une TVP qui, si elle est présente, signe l'embolie pulmonaire et la nécessité d'initier une anticoagulation. En l'absence de TVP, la démarche diagnostique sera poursuivie par une scintigraphie. Si celle-ci s'avère non diagnostique et que la probabilité clinique est faible, le diagnostic d'EP est très peu probable et un traitement anticoagulant non justifié. Si la probabilité clinique est forte, une échocardiographie peut être proposée et la mise en évidence d'un cœur pulmonaire aigu permettra de retenir le diagnostic. Si la probabilité est intermédiaire ou que l'échocardiographie est négative, un traitement anticoagulant peut être initié avec un contrôle scintigraphique dans un minimum de 7 à 10 jours. Une amélioration scintigraphique sans autre explication que le traitement anticoagulant permettra de retenir de façon indirecte le diagnostic d'EP. Inversement, l'absence d'évolution remettra en cause ce diagnostic. Dans tous les cas, si la fonction rénale s'améliore, un angioscanner sera réalisé préférentiellement à une scintigraphie de contrôle.

3.5.5. Le patient hospitalisé ou récemment opéré et suspicion d'embolie pulmonaire

Les scores permettant d'estimer la probabilité clinique ne s'appliquent en général pas à ces patients. Le dosage des D-dimères est rarement utile et là encore, les performances de la scintigraphie sont diminuées. Le scanner est donc le plus souvent l'examen clé sans méconnaître l'intérêt éventuel de l'échographie veineuse a fortiori en présence de signes de thrombose.

1. Rosendaal FR, editor. Causes of venous thrombosis: John Wiley and sons, Ltd; 2009.
2. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005 Mar 26-Apr 1;365(9465):1163-74.
3. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPEd II. *Am J Med* 2007 Oct;120(10):871-9.
4. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006 Jul 11;114(2):e28-32.
5. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005 Nov;20(6):496-501.
6. Gibson NS, Sohne M, Buller HR. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2005 Sep;11(5):380-4.
7. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I22-30.
8. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999 Apr 24;353(9162):1386-9.
9. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *Jama* 2005 May 18;293(19):2352-61.
10. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002 May 27;162(10):1182-9.
11. (SIGN). SiGN. Prevention and management of venous thromboembolism. 2010.
12. NICE. Venous thromboembolism reducing risk the risk in of venous thromboembolism in patients admitted to hospital <http://publications.nice.org.uk/venous-thromboembolism-reducing-the-risk-cg92>. 2010.
13. Lee A. VTE in patients with cancer--diagnosis, prevention, and treatment. *Thromb Res* 2008;123 Suppl 1:S50-4.
14. Sousou T, Khorana AA. New insights into cancer-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009 Mar;29(3):316-20.
15. Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, Korf BR, Heit JA. American College of Medical Genetics consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genet Med* 2001 Mar-Apr;3(2):139-48.
16. Cunningham MT, Brandt JT, Laposata M, Olson JD. Laboratory diagnosis of dysfibrinogenemia. *Arch Pathol Lab Med* 2002 Apr;126(4):499-505.
17. Roux a, Sanchez, o., Meyer, G. which thrombophilia tests for patients suffering from venous thromboembolism disease? *Réanimation* 2008;17:355-62.
18. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994 Dec 15;331(24):1601-6.
19. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007 Feb;92(2):199-205.
20. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003 Aug 16;362(9383):523-6.
21. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*;2011:150-5.
22. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol* Jun;149(6):824-33.
23. West J, Goodacre S, Sampson F. The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *QJM* 2007 Dec;100(12):763-9.
24. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Perrier A, et al. Differential value of risk factors and clinical signs for diagnosing pulmonary embolism according to age. *J Thromb Haemost* 2005 Nov;3(11):2457-64.
25. Moores LK, King CS, Holley AB. Current approach to the diagnosis of acute nonmassive pulmonary embolism. *Chest* Aug;140(2):509-18.
26. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Bmj* 2005 Jul 30;331(7511):259.
27. Fagan TJ. Nomogram for Bayes's theorem. *N Engl J Med* 1975;293:275.
28. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med* 1975 Jul 31;293(5):257.
29. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007 Feb;5(2):296-304.

30. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006 Jun 1;354(22):2317-27.
31. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990 May 23-30;263(20):2753-9.
32. Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002 Dec 14;360(9349):1914-20.
33. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000 Feb 28;160(4):512-6.
34. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011 Jun 7;154(11):709-18.
35. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* [Meta-Analysis Review]. 2010 May;8(5):957-70.
36. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011 Oct 4;155(7):448-60.
37. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* [Comparative Study Practice Guideline]. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S.
38. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997 Dec 20-27;350(9094):1795-8.
39. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000 Mar;83(3):416-20.
40. Le Gal G, Righini M. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2006 Aug 15;145(4):310; author reply
41. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004 Apr 20;140(8):589-602.
42. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008 Jul;6(7):1059-71.
43. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* [Practice Guideline]. 2008 Sep;29(18):2276-315.
44. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b2990.
45. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* Feb;141(2 Suppl):e351S-418S.
46. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, et al. Multi-detector row computed tomography in outpatients with suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760-8.
47. Mos IC, Douma RA, Erkens PMG, Nizet TAC, Durian MF, Hovens MMM, et al. Diagnostic safety of a structured algorithm with use of clinical decision rule, D-dimer and CT scan for clinically suspected recurrent pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011;9(Supplement S2):304.
48. Penalzo A, Kline J, Verschuren F, Courtney DM, Zech F, Derrien B, et al. European and American suspected and confirmed pulmonary embolism populations: comparison and analysis. *J Thromb Haemost* 2012 Mar;10(3):375-81.

49. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost*. [Review]. 2012 Jan-Feb;18(1):20-6.
50. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999 Jan 16;353(9148):190-5.
51. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *Jama* 2007 Jul 18;298(3):317-23.
52. Merminod T, Pellicciotta S, Bounameaux H. Limited usefulness of D-dimer in suspected deep vein thrombosis of the upper extremities. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006 Apr;17(3):225-6.
53. Di Nisio M, Van Sluis GL, Bossuyt PM, Buller HR, Porreca E, Rutjes AW. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Haemost* Apr;8(4):684-92.
54. Decousus H, Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *J Thromb Haemost* 2005 Jun;3(6):1149-51.
55. Decousus H, Quere I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* Feb 16;152(4):218-24.
56. Ellis MH, Fajer S. A current approach to superficial vein thrombosis. *Eur J Haematol* Feb;90(2):85-8.
57. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001 Oct;115(1):150-2.
58. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, Reber G, Antonelli E, Morales M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost* 2005 Feb;3(2):268-71.
59. Comité interdisciplinaire de recherche et de travail sur les agents de contraste en imagerie (CIRTACI). Produits de contraste et grossesse. [http://www.sfrnet.org/sitewebpub.nsf/a7e7222e420ac736c1256b6c0044cb07/4f4fe3e595c89221c1256ffd0029508c/\\$FILE/Fiche%20grossesse.pdf](http://www.sfrnet.org/sitewebpub.nsf/a7e7222e420ac736c1256b6c0044cb07/4f4fe3e595c89221c1256ffd0029508c/$FILE/Fiche%20grossesse.pdf); 2005 [updated version 1 - Avril 2005; cited 2007 1er novembre].
60. Société, Française, de, Radiologie. Fiches Cliniques de Recommendations. http://eassacordopagesperso-orange.fr/SFROPRI/rein_iodepdf.

Traitement initial d'une thrombose veineuse profonde, d'une embolie pulmonaire (traitement aigu) et traitement d'une thrombose veineuse superficielle



Startbehandeling van een diepe veneuze trombose, een longembolie (acute behandeling) en behandeling van een oppervlakkige veneuze trombose

TRAITEMENT AIGU DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

Philippe Hainaut, MD, Ph.D.*

Professeur Philippe Hainaut

Chef de service Médecine Interne

Cliniques Universitaires Saint Luc.

Université Catholique de Louvain.

1200 Bruxelles

INTRODUCTION

Le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire est traité simultanément car il repose sur les mêmes modalités. Nous n'aborderons ici que la phase initiale et intermédiaire du traitement. Les indications et modalités du traitement prolongé sont abordées dans un chapitre ultérieur.

MODALITES DU TRAITEMENT CLASSIQUE

Le traitement classique de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) associe une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à sa phase initiale pendant un minimum de 5 jours avec début simultané, chevauchement et poursuite du traitement ultérieur par un antivitamine K (AVK) (acénocoumarol, warfarine, phenprocoumone) (figure 1).

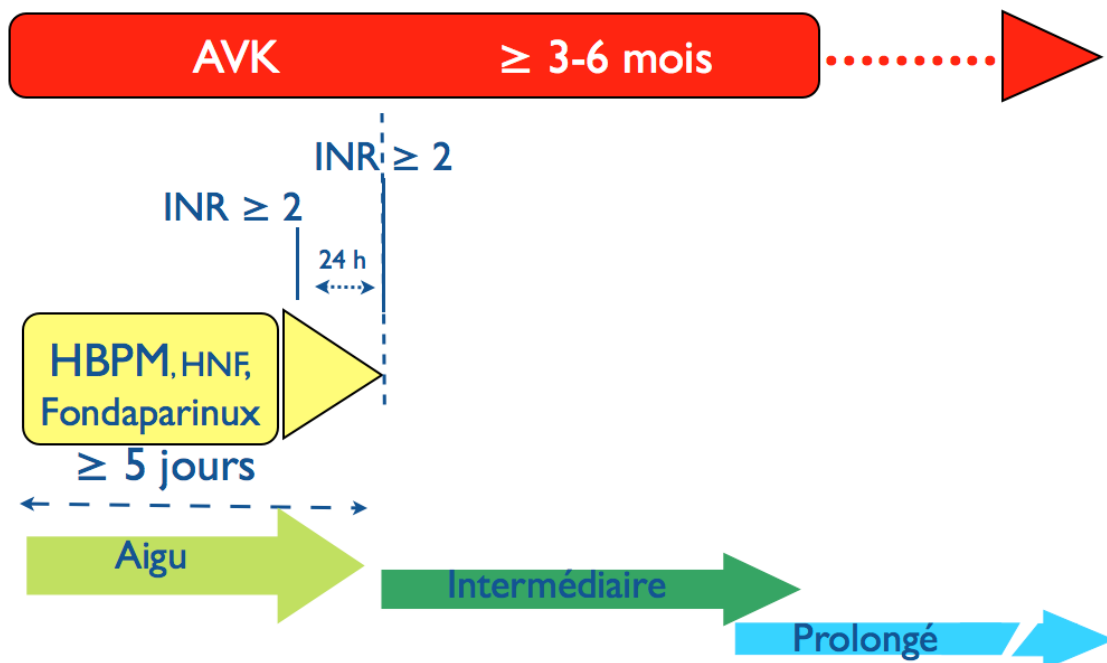


Figure 1. Traitement anticoagulant classique TVP, EP

En phase aiguë, le recours aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM) est quasi systématique. L'administration intraveineuse d'héparine non fractionnée (HNF) et son adaptation posologique complexe l'ont fait sortir de l'utilisation courante ; elle est réservée à des situations spécifiques et peu fréquentes (thrombolyse, insuffisance rénale sévère, stand-by chirurgical). Le fondaparinux n'est pas approuvé dans cette indication en Belgique, à l'inverse de

la plupart des autres pays. La posologie des HBPM est dépendante uniquement du poids corporel et de la fonction rénale ; les seuls contrôles biologiques pertinents sont donc la clairance de la créatinine et la numération plaquettaire en début de traitement ; la numération plaquettaire est répétée en cas de traitement prolongé au-delà de 5-7 jours (détection de la thrombopénie induite par l'héparine, HIT type 2).

Traitement par héparine bas poids moléculaire (HBPM)

Le tableau 1 reprend la posologie des HBPM en usage curatif.

	2x/jour	1x/jour
Nadroparine		
Fraxiparine®	86 UI/kg/12h	
Fraxodi®		171 UI/kg/24h
Enoxaparine		
Clexane®	1 mg/kg/12h	1,5 mg/kg/24 h
Tinzaparine		
Innohep®		175 UI/kg/24 h
Dalteparine		
Fragmin®	100 UI/kg/12 h	200 UI/kg/24 h

Tableau 1 : posologie des HBPM en usage curatif

La dose quotidienne peut être délivrée indifféremment en 1 ou 2 administrations par jour. L'HBPM est arrêtée après minimum 5 jours de traitement et après l'obtention d'au moins 2 INRs ≥ 2 , à 24 heures d'intervalle.

En dehors de ce traitement initial de la maladie thromboembolique veineuse, il n'y a pas d'indication pertinente de l'utilisation prolongée des HBPM, sauf chez le patient oncologique (cfr chapitre ultérieur) et certaines situations particulières (p.ex. grossesse).

Les résultats de la méta-analyse (1) décrits dans l'analyse de la littérature rapportant une plus grande efficacité des HBPM par rapport aux AVK découlent de la proportion importante de patients oncologiques dans les cohortes étudiées ; en effet, dans le groupe de patients non cancéreux, il n'y a pas de différence significative d'efficacité des 2 traitements (récidives : 8,4% sous HBPM vs 9,9% sous AVK; RR : 0,85 (0,63-1,13) ; par contre, le risque d'hémorragies majeures est réduit sous HBPM : 1,22% vs 2,6% sous AVK (RR : 0,48 (0,24-0,97). Cette dernière observation renforce l'importance du risque hémorragique lié à l'utilisation délicate et souvent non-optimale des AVK.

Traitement par anti-vitamine K (AVK)

Le traitement par AVK fait l'objet d'un monitoring très régulier de l'INR pour adapter régulièrement sa posologie compte tenu des multiples interactions alimentaires et médicamenteuses rencontrées. En traitement chronique, la fréquence des contrôles de l'INR est habituellement réalisée avec un intervalle de 2 à 4 semaines.

Dans une catégorie peu fréquente de patients avec des INRs très stables, caractérisés par l'absence de modification posologique de l'AVK au cours des 6 derniers mois, les contrôles de l'INR peuvent probablement être espacés davantage jusqu'à 2 à 3 mois (2).

Les auto-contrôles et le self-monitoring réalisés par le patient à l'aide d'un dispositif adapté de mesure de l'INR ont démontré une amélioration de l'équilibre du traitement par rapport à un suivi classique, permettant une réduction des récurrences thromboemboliques (3) et dans certains cas, une réduction des hémorragies majeures même en comparaison d'un suivi particulièrement encadré par une clinique d'anticoagulation (4). Cette procédure n'est pas applicable à tous les patients et son coût important n'est pas pris en charge actuellement dans notre pays.

La durée optimale du traitement et en particulier l'indication d'un traitement prolongé fera l'objet d'un autre exposé (prévention des récurrences de TEV).

Les autres modalités thérapeutiques de la maladie thromboembolique veineuse

- bas de contention de classe II : effet globalement positif sur la prévention du syndrome post-thrombotique comme rappelé dans la revue de la littérature. Certaines données récentes ne confirment toutefois pas cette efficacité sur la réduction de l'incidence du syndrome post-thrombotique (5).
- déambulation précoce ; pas de justification d'une immobilisation prolongée sauf situations particulières.
- indications limitées d'un traitement fibrinolytique, essentiellement loco-régional, à réserver si expertise locale disponible, aux formes les plus sévères de TVP très proximale et chez des patients avec risque hémorragique faible. Cette thérapeutique lourde (coût, prolongation hospitalisation, risque hémorragique) est susceptible de réduire la survenue d'un syndrome post-thrombotique (6).
- traitement essentiellement ambulatoire de la TVP : hospitalisation à réserver à des cas particuliers en fonction de l'importance de la symptomatologie ou des co-morbidités associées.
- traitement ambulatoire de l'EP sans facteurs de sévérité (score clinique) ou à tout le moins hospitalisation de courte durée. Notons qu'au cours des études citées, le bras ambulatoire comportait généralement une hospitalisation courte. Rappelons l'importance d'une éducation du patient à sa pathologie et à son traitement anticoagulant dont la complexité nécessite une prise en charge très spécifique afin de délivrer une information suffisante, de préférence assortie d'un support écrit.

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACOs)

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de ces nouveaux agents sont rappelées avant de compléter l'analyse de leur profil efficacité-sécurité.

Ces nouveaux agents appartiennent à 2 catégories : les inhibiteurs directs de la thrombine (anti-IIa) et les inhibiteurs directs du facteur Xa (anti-Xa). Le tableau 2 reprend leurs caractéristiques principales (7).

	Dabigatran etexilate Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®
Cible	IIa	Xa	Xa	Xa
Prodrogue	Oui	Non	Non	Non
Biodisponibilité	6.5%	80%	66%	60%
Cmax	2-4h	2-4h	3-4h	1-3h
Demi-vie	12-17h	7-11h	8-15h	9-11h
Administration	2x/j	1x/j	2x/j	1x/j
Elimination	80% rénale	33% rénale	25% rénale	35% rénale
Métabol. CYP	Non	32% (3A4 ;2J2)	Minimale	<4%
Transporteurs Cellulaires	p-gp	P-gp/BRCP	P-gp/BRCP	P-gp

Tableau 2 : caractéristiques principales des NACO (7)

Soulignons la part variable de l'élimination rénale selon les agents, l'administration 1 ou 2 fois par jour guidée par les résultats des études de phase II (rapport efficacité/sécurité), l'intervention variable selon les molécules d'une métabolisation par le cytochrome P450 et des transporteurs cellulaires qui vont déterminer certaines interactions médicamenteuses importantes.

L'emploi des NACOs est déconseillé en présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)(proscrite pour ce qui concerne le dabigatran) ; pour l'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-49 ml/min), la vigilance est recommandée et les recommandations posologiques de chaque produit doivent être strictement respectées.

PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES des NACOs

Quoique bien moins nombreuses qu'avec les AVK, certaines interactions doivent être prises en considération lors de la prescription des NACOs. De plus, Il faut être attentif à l'effet combiné possible sur le taux circulant des NACOs d'une insuffisance rénale modérée et d'une interaction médicamenteuse, notamment pour ce qui concerne les associations indiquées ci-dessous comme à surveiller.

	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®
Associations à éviter	- dronedarone - kétoconazole - rifampicine - itraconazole - carbamazépine - voriconazole - millepertuis - posaconazole - phénytoïne	- kétoconazole - lopinavir - itraconazole - ritonavir - voriconazole - atazanavir - posaconazole - darunavir - nicardipine - fosamprenavir - rifampicine - indinavir - carbamazépine - millepertuis - phénytoïne
Associations à surveiller (réduction dose)	- quinidine - tacrolimus - amiodarone - darunavir - verapamil - lopinavir - clarithromycine - ritonavir - fluconazole - ciclosporine	- clarithromycine

Tableau 3 : Principales interactions médicamenteuses identifiées des NACO. On retrouve pour l'apixaban et l'edoxaban un profil voisin mais non strictement identique à celui du rivaroxaban.

NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX dans le TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

Le but est d'une part de compléter les données issues de la revue de la littérature et d'autre part, d'y ajouter une analyse transversale afin de dégager les caractéristiques communes de ces nouveaux agents thérapeutiques. Nous complétons les données par l'analyse combinée des études RE-COVER I et II (10,11) pour le dabigatran, des études Einstein-DVT et Einstein-PE (8) pour le rivaroxaban dans cette indication et par les résultats récemment publiés de l'étude Hokusai concernant l'edoxaban (9).

Les tableaux suivants résument les principales caractéristiques et les résultats majeurs des 4 NACOs dans la maladie thromboembolique veineuse.

	Dabigatran RE-COVER I/II (10)(11)	Rivaroxaban EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE(8)	Apixaban AMPLIFY (12)	Edoxaban HOKUSAI (9)
Design	Double-aveugle	Ouvert	Double-aveugle	Ouvert
Héparine Phase initiale	≥ 5 jours	Non	Non	≥ 5 jours
Posologie NACO	150 mg 2x	15 mg 2x 3 sem ensuite 20 mg 1x	10 mg 2x 1 sem ensuite 5 mg 1x	60 mg 1x
Réduction dose	Non	Non	Non	30 mg 1x *
Nbre patients	2564 2568	3449 4833	5400	8292
Durée traitement	6 mois	3 – 6 – 12 mois	6 mois	flexible de 3 à 12 mois

Tableau 4 : principales caractéristiques des essais cliniques des NACOs dans la TEV

Soulignons les particularités suivantes :

- dabigatran et edoxaban ont été utilisés après une phase initiale de traitement par héparine d'au moins 5 jours, alors que rivaroxaban et apixaban sont utilisés d'emblée. Dans ce cas, une dose plus importante du NACO est administrée en début de traitement (3 semaines pour le rivaroxaban, 1 semaine pour l'apixaban).
- Très larges cohortes incluant entre 5000 et plus de 8000 patients.
- Durée traitement : prédéfinie dans les 3 premières études ; elle est flexible, décidée en cours de traitement pour l'étude Hokusai mais dans celle-ci, tous les évènements survenus au cours de l'année sont pris en compte, que le patient soit sous traitement ou après la fin du traitement.
- La dose du NACO est constante dans les 3èmes études alors que dans l'étude Hokusai, les patients présentant soit une insuffisance rénale modérée, soit un petit poids < 60 kg reçoivent une dose plus faible (30 mg au lieu de 60 mg).

Le tableau 5 reprend l'efficacité des NACOs en regard de leur comparateur (HBPM-AVK).

	Dabigatran RE-COVER I/II (10)(11)		Rivaroxaban EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE(8)		Apixaban AMPLIFY (12)		Edoxaban HOKUSAI (9)	
Traitement	Dabig	AVK	Rivarox	AVK	Apix	AVK	Edox	AVK
Efficacité (critère principal) N (%)	30 (2,4)	27 (2,1)	86 (2,1)	95 (2,3)	59 (2,3)	71 (2,7)	130 (3,2)	146 (3,5)
HR	1,1		0,89		0,84		0,89	
95% CI	0,65 - 1,84		0,66 - 1,19		0,6 - 1,18		0,7 - 1,13	
Borne de non-infériorité	2,75		2,0		1,8		1,5	
Non-infériorité p-value	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

Tableau 5 : efficacité des NACO dans le traitement de maladie thromboembolique en regard du comparateur (HBPM-AVK)

Globalement, les NACO affichent une tendance quoique non significative vers une plus grande efficacité (sauf le dabigatran). Pour l'étude Einstein et Amplify, dans le groupe NACO, le patient peut recevoir un traitement héparinique (ou fondaparinux) pendant maximum 48 heures avant randomisation ; toutefois, un pourcentage appréciable de patients ont reçu d'emblée le NACO sans traitement préalable par héparine (27% dans Einstein-DVT, 7,5% dans Einstein-PE, 13% dans Amplify) et les résultats de ces sous-groupes ne sont pas différents de ceux des patients qui ont reçu de l'héparine ou du fondaparinux avant la randomisation.

Il faut également noter dans ces études, une gestion des AVK particulièrement optimale (TTR – Time in Therapeutic Range généralement > 60%), ce qui contraste évidemment avec la situation de la pratique clinique où ce taux est généralement inférieur à 50%.

Remarque particulière : dans l'étude Hokusai, le sous-groupe de patients avec une EP grave (ayant un retentissement sur le ventricule droit), le traitement par héparine-edoxaban s'avère significativement plus efficace que le traitement anticoagulant classique.

Le tableau 6 analyse le risque hémorragique de ces 4 NACO, en comparaison du traitement anticoagulant classique.

	Dabigatran RE-COVER I/II (10)(11)		Rivaroxaban EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE(8)		Apixaban AMPLIFY (12)		Edoxaban HOKUSAI (9)	
Hémorragies majeures N (%)	20 (1,6)	24 (1,9)	40 (1)	72 (1,7)	15 (0,6)	49 (1,8)	56 (1,4)	66 (1,6)
HR	0,82		0,54		0,31		0,84	
95% IC	0,45 - 1,48		0,37 - 0,79		0,17 - 0,55		0,59 - 1,21	
Hémorragies majeures et non maj. cliniq. signif. N (%)	71 (5,6)	111 (8,8)	388 (9,4)	412 (10)	115 (4,3)	261 (9,7)	349 (8,5)	423 (10,3)
HR	0,63		0,93		0,44		0,81	
95% IC	0,47 - 0,84		0,81 - 1,06		0,36 - 0,55		0,71 - 0,94	

Tableau 6 : sécurité des NACO dans le traitement de maladie thromboembolique en regard du comparateur (HBPM-AVK)

L'analyse du risque hémorragique montre une sécurité significativement accrue des NACOs par rapport au traitement classique, qui se traduit selon les agents étudiés, soit par une réduction des hémorragies graves, soit une réduction des hémorragies graves et cliniquement significatives, soit encore de ces deux catégories d'évènements.

Une remarque particulière : dans l'étude Einstein (DVT+PE), on observe une baisse encore plus spectaculaire des hémorragies graves dans le groupe des patients définis comme fragiles (plus de 75 ans, ou insuffisance rénale modérée ou faible poids ≤ 50 kg) ; dans ce groupe, la réduction des hémorragies graves sous rivaroxaban est de 73% par rapport aux AVK, alors qu'elle est de 46% dans l'ensemble de la cohorte. Bien que le risque hémorragique soit très logiquement accru dans ce sous-groupe, le bénéfice du rivaroxaban se trouve renforcé dans cette catégorie de patients fragiles par rapport au traitement classique. Cette réduction hautement significative laisse présager que dans une population plus fragile que les populations moyennes des études (plus âgée, avec une fonction rénale altérée), le gain de sécurité par rapport aux hémorragies graves est encore plus déterminant que dans l'ensemble de la population des études.

Les premières données issues de registres conduits dans la pratique clinique réelle ne semblent pas démentir ces résultats en terme de sécurité, d'efficacité et d'adhérence au traitement des NACO.

Neutralisation de l'effet anticoagulant

La question de l'absence d'antidote spécifique a parfois été considérée comme un obstacle à l'utilisation des NACOs. Rappelons d'emblée que nous utilisons journellement les HBPM depuis plus de 30 ans...sans antidote spécifique. Les NACOs ont l'avantage d'une durée d'action beaucoup plus courte que les AVK ; dès lors, dans la majorité des situations, il suffit d'arrêter transitoirement l'anticoagulant jusqu'à résolution du problème hémorragique. En présence d'une hémorragie très sévère réclamant la neutralisation rapide de l'anticoagulant et avant la disponibilité d'antidotes spécifiques en cours de développement, on peut employer les concentrés de facteurs de coagulation (p.ex. PPSB) qui permettent de neutraliser l'effet anticoagulant, exactement de la même manière que l'effet des AVK. Outre les données ex vivo, nous disposons de premiers rapports de registres; dans l'un d'entre eux (13) , portant sur 1665 patients, cette neutralisation pharmacologique (concentré facteurs coagulation) a été utilisée dans 1,3% des hémorragies et 24% des hémorragies majeures, avec succès.

Patient cancéreux

Fera l'objet d'un exposé spécifique. Indiquons seulement que nous manquons de données à l'heure actuelle pour préciser la place des NACOs dans cette indication, ce type de patients représentant moins de 10% dans l'ensemble des essais cliniques de la VTE.

Compliance

Puisque les contrôles biologiques réguliers (en dehors de la surveillance de la fonction rénale) ne sont plus nécessaires et la fréquence des contacts médicaux sont réduits par l'utilisation de ces nouveaux agents, nous devons développer de nouvelles stratégies pour encourager et vérifier la compliance des patients. Outre différents supports, on peut certainement envisager que le pharmacien soit impliqué dans le suivi de la compliance, à l'instar d'autres pathologies chroniques.

Indications spécifiques des AVK

Il s'agit de situations où les NACOs ne peuvent pas être utilisés :

- insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 ml/min)
- patient en dialyse
- interactions médicamenteuses interdisant emploi des NACOs (p.ex. inhibiteurs des protéases)
- intolérance ou effets secondaires des NACOs
- allaitement
- choix personnel du patient.

Indications spécifiques des HBPM

Situations où les NACOs ne peuvent pas être utilisés ou pour lesquelles les HBPM ont démontré un intérêt particulier.

- cancer (idéalement dans les 3 à 6 premiers mois)
- grossesse, allaitement
- phase initiale traitement avant dabigatran ou edoxaban
- syndrome coronarien aigu
- thrombose veineuse superficielle.

TRAITEMENT DE LA THROMBOSE VEINEUSE SUPERFICIELLE

On ne dispose pas d'essais cliniques robustes concernant le traitement de la TVS, sauf un seul concernant le fondaparinux qui n'est pas disponible en Belgique dans cette indication.

Les recommandations des sociétés scientifiques se rapprochent habituellement de ceci (14) :

Localisation	Traitement	Durée
Thrombophlébite superficielle limitée à une veine variqueuse	Local	Jusqu'à disparition symptomatologie
Thrombophlébite superficielle entreprenant la veine petite ou grande saphène	Dose curative HBPM	10 jours
	Dose intermédiaire (50% dose curative) HBPM	20 jours
Thrombophlébite superficielle associée à une thrombose veineuse profonde	Traiter comme une TVP	

Tableau 7 : traitement de la thrombose veineuse superficielle (source Thrombosis Guidelines Group)(14)

CONCLUSION

Dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse, les NACOs offrent d'importants avantages par rapport au traitement classique, en terme de facilité d'utilisation en supprimant la nécessité d'un monitoring régulier et des adaptations posologiques. En terme d'efficacité, tous les NACOs ont démontré une efficacité au moins équivalente au traitement classique. En terme de sécurité, les nouveaux agents témoignent d'une sécurité accrue par rapport au traitement classique en démontrant une réduction soit des hémorragies majeures, soit des hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives soit encore par la combinaison de ces 2 effets. Leur facilité d'emploi conjuguée à leur sécurité devrait dissuader de l'utilisation inutilement prolongée des HBPM, lorsque celle-ci n'est pas strictement requise. L'ensemble de ces éléments devrait également aider à la maîtrise des coûts.

REFERENCES

1. National Clinical Guideline Centre. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. 2012;<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13767/59711/59711.pdf>
2. Schulman S, Parpia S, Stewart C, Rudd-Scott L, Julian JA, Levine M. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable International Normalized Ratios: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011 ; 155 : 653-9.
3. Heneghan C, Ward A, Perera R, The Self-Monitoring Trialist Collaboration. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012 ; 379 : 322-34.
4. Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, Bonfill X, Fontcuberta J. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 1-10.
5. Utne KK, Wik H, Ghanima W. Diagnosis and prevention of post-thrombotic syndrome (PTS). *J Thromb Haemost.* ISTH 2013, PO375
6. Enden T, Wik H, Kvam AK, Haig Y, Klow NE, Sandset PM. et al. Health-related quality of life after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis; from the CaVenT study. *J Thromb Haemost* (ISTH 2013 Abstracts), AS 19.3
7. P. Hainaut. Les nouveaux anticoagulants oraux. In: *Athérosclérose-Athérombose*, 205-238, TransMed Medical Communications, 2013.
8. Buller HR. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2012; 120: 20
9. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013 ; 369 : 1406-15.
10. Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, Goldhaber SZ, Henry E, Mismetti P, Christiansen AV, Schnee J, Kearon C. A Randomized Trial of Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (RE-COVER II). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; 118: 205.
11. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2342-52.

12. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI, for the AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369 : 799-808.
13. Beyer-Westendorf J et al. Pattern and management of bleeding complications with new oral anticoagulants. Results of the Prospective Dresden NOAC Registry. *J Thromb Haemost* (ISTH 2013 Abstracts), PA 3. 19-2.
14. <http://www.thrombosisguidelinesgroup.be>

Prévention des récidives de TEV



Preventie van de recidieven van VTE

RÉUNION DE CONSENSUS PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES THROMBOEMBOLIES VEINEUSES

Dr Muriel SPRYNGER
Chef de Clinique
Service de Cardiologie
CHU Sart Tilman – ULg
4000 Liège

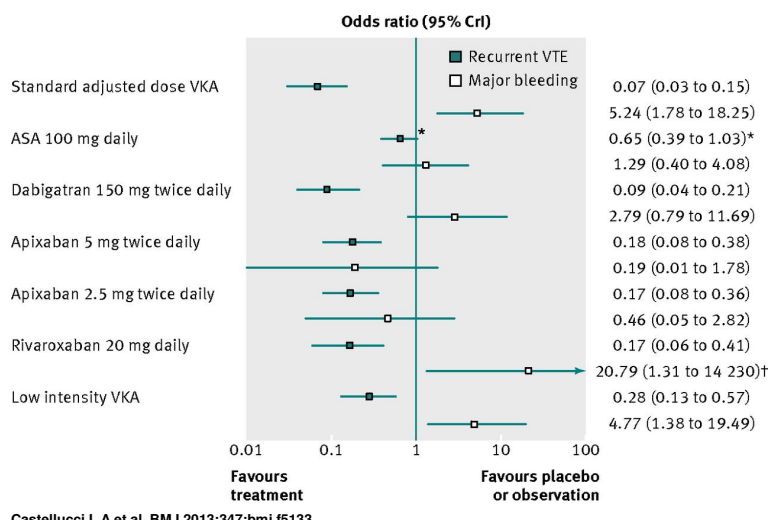
QUESTION 5 :

1. *Quel est le traitement préventif après un premier événement thrombo-embolique veineux (TEV) ?*

Une récente méta-analyse compare le rapport bénéfice-risque d'un traitement prolongé par acide acétylsalicylique 100 mg/j (AAS), anti-vitamines K (AVK) à dose anti-coagulante (INR compris entre 2 et 3) et nouveaux anti-coagulants oraux (NACO) par rapport au placebo (Figure 1).¹

Figure 1 : Odds ratio des récides TEV et des hémorragies majeures sous AAS, AVK et NACO versus placebo (Castellucci et al., BMJ 2013 ;347)

Fig 2 Odds ratio (95% credible interval) for recurrent VTE and major bleeding episodes in Bayesian network meta-analysis versus placebo or observation.



Tous ces médicaments réduisent le risque de récidence TEV, mais avec un rapport efficacité/sécurité différent.

Par rapport au placebo, les AVK présentent le plus haut risque d'hémorragie majeure (OR 5,24 – 0,9 à 2% d'hémorragie majeure/an), mais le risque de récidence TEV est faible.

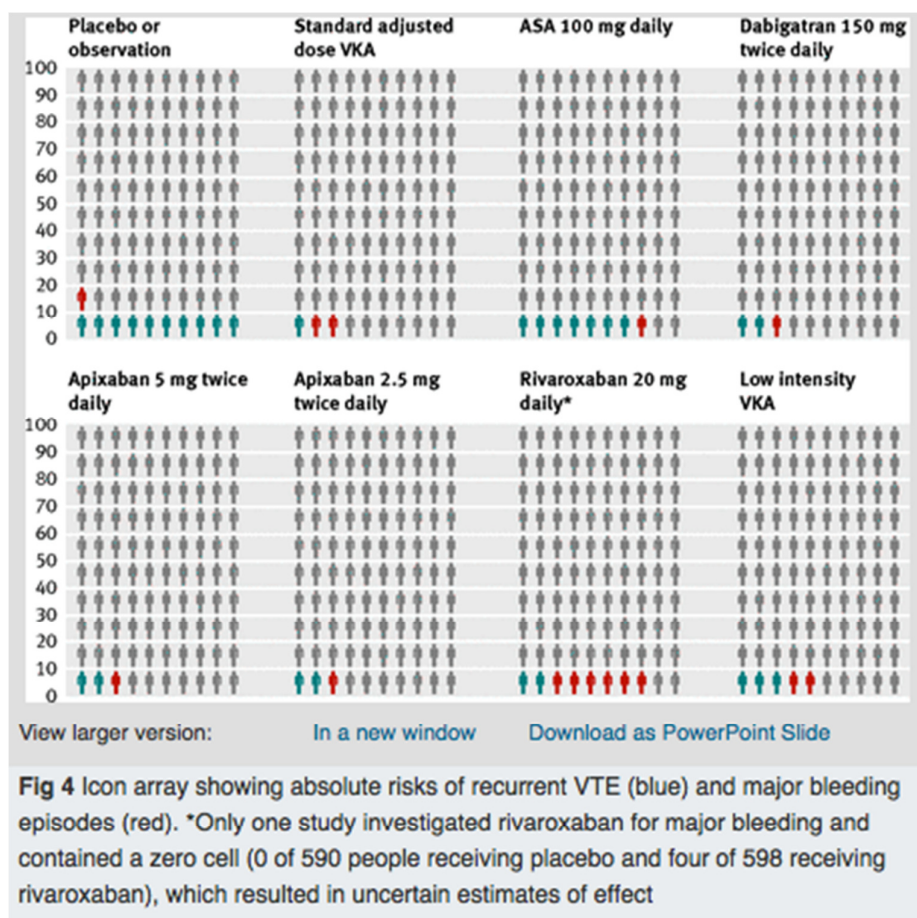
L'AAS présente un risque hémorragique non négligeable, même s'il reste inférieur à celui des AVK (sauf chez le sujet de plus de 85 ans) et à la majorité des NACO, mais aussi une moins bonne protection contre les récides (inférieure à celle assurée par les AVK à faible dose).

Les NACO ont aussi été comparés au placebo après une anticoagulation de 6, 12 voire 16 mois. A l'heure actuelle, 3 NACO ont été testés au long cours : Dabigatran, Rivaroxaban et Apixaban :

- *RE-SONATE* montre qu'un traitement de 6 mois par Dabigatran réduit le taux de récurrence TEV avec un taux très faible d'hémorragie majeure.
- *AMPLIFY-EXT* présente un intérêt particulier puisque dans cette étude, une dose réduite d'Apixaban (2 x 2,5 mg/j) réduit le risque de récurrence TEV sans augmenter le taux de saignements majeurs. (Notons que dans cette étude, le taux d'hémorragies majeures est plus élevé sous placebo que sous Apixaban, traduisant probablement un manque de puissance de l'étude.)
- Dans *EINSTEIN-Extension*, le Rivaroxaban, même à dose réduite, augmente les risques hémorragiques.
- L'Edoxaban n'a pas (encore ?) été testé dans cette indication

Malheureusement, les populations de ces études sont hétérogènes en ce qui concerne le risque de récurrence TEV et la durée du traitement.² (Figure 2).

Figure 2 : Risque absolu de récurrence TEV (en bleu) et d'hémorragie majeure (en rouge) (Castellucci et al., BMJ 2013 ;347)



RE-MEDY montre une non-infériorité du Dabigatran (toutefois avec une limite de non-infériorité discutable : 2,85) par rapport aux AVK en ce qui concerne l'efficacité et une

réduction des hémorragies majeures ou cliniquement significatives (très rares dans les 2 groupes). Il persiste également un doute concernant la survenue de syndromes coronaires aigus qui sont plus fréquents dans le groupe Dabigatran.

Remarque : Les HBPM constituent un traitement efficace et sûr, mais contraignant et cher. Leur supériorité par rapport aux AVK est surtout démontrée chez les patients cancéreux, avec une forte réduction du taux de récurrence TEV (RR 0,5) sans augmentation du taux d'hémorragies majeures². Elles sont également beaucoup plus « maniables » en cas de chimiothérapie, chirurgie etc. Les HBPM au long cours doivent être réservées aux maladies TEV survenant dans le cadre d'un cancer évolutif ou en traitement.

Commentaire de l'auteur : A l'heure actuelle, les seuls traitements disponibles en Belgique dans cette indication sont les HBPM, l'AAS et les AVK. Les HBPM doivent être réservés aux patients souffrant de néoplasie. L'AAS n'est pas recommandé (surtout après 85 ans), sauf peut-être dans des cas très particuliers de patients à risque de récurrence TEV pour lesquels un suivi d'INR au long cours pose problème (patients séjournant pour de longues périodes à l'étranger, dans des régions où le contrôle d'INR est difficile et n'ayant pas les possibilités financières leur permettant de recourir aux NACO ou à un appareil de contrôle automatique de l'INR).

En Belgique, de nombreux patients à haut risque de récurrence TEV sont traités au long cours par AVK avec un niveau de contrainte parfois important et un taux non négligeable d'accidents liés à des difficultés d'équilibration de l'INR et aux interactions médicamenteuses et alimentaires.

A l'étranger (notamment en France), le Rivaroxaban est déjà couramment utilisé au long cours. Toutefois, les études les plus favorables sont celles du Dabigatran et de l'Apixaban (2,5 mg et 5 mg x2). Je pense qu'il serait justifié d'élargir en Belgique l'indication du traitement préventif après un 1^e événement TEV aux NACO ayant fait l'objet d'études cliniques bien conduites et en particulier, à l'Apixaban (2,5 et 5 mg 2x/j) et au Dabigatran, moyennant une évaluation annuelle du rapport bénéfice-risque individuel (voir ci-dessous).

2. **Quelle est sa durée ?** Elle est basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel du traitement (prévention du récurrence thromboembolique veineuse/risque hémorragique). Les risques de récurrence TEV présents chez un même patient s'additionnent. Malheureusement, dans les études en prévention secondaire, les taux de décès par récurrence de MTEV et d'hémorragie ne sont pas connus contrairement au traitement en aigu.

2.1. Évaluation du risque de récurrence TEV :

2.1.1. Localisation de la maladie TEV :

- Risque plus élevé en cas de TV proximale ou d'embolie pulmonaire (EP) qu'en cas de TV distale (HR 0,49)
- Risque similaire en cas d'embolie pulmonaire ou de TV proximale (HR 1,19)

2.1.2. Contexte de survenue de la maladie TEV :

- Risque inférieur en cas de TV provoquée par un risque temporaire qu'en cas de TV spontanée. (HR 0,55)
- Risque supérieur en cas de néoplasie

2.1.3. Durée du traitement :

- Risque plus élevé si l'anticoagulation est interrompue avant 3 mois

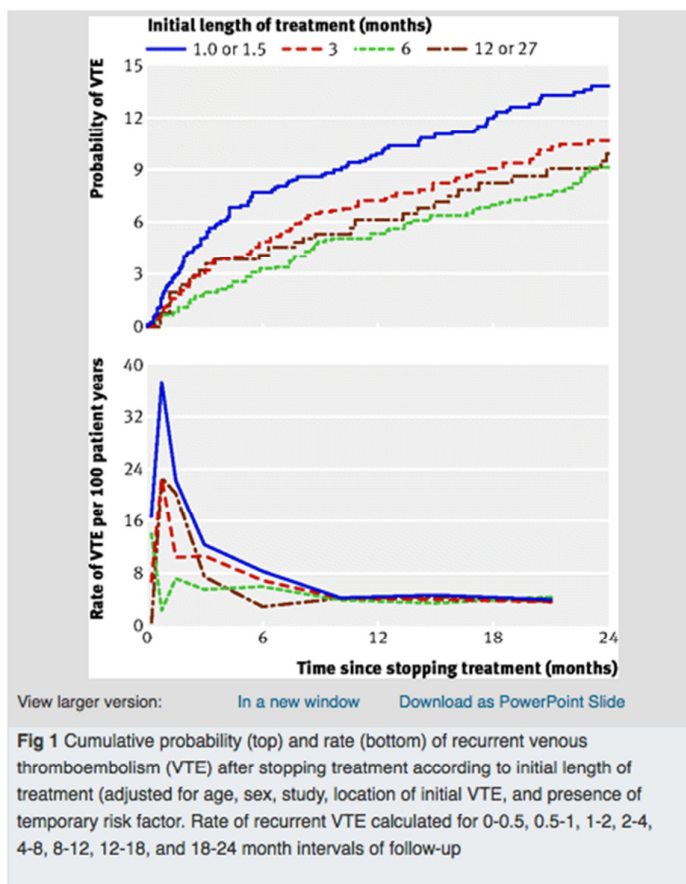
- Risque similaire après 3 ou 6 mois de traitement ou plus. En cas de traitement inférieur à 3 mois, le risque maximal de récurrence est situé dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement³ (Figure 3).

2.1.4. Caractéristiques du patient : âge, sexe, femme sous hormonothérapie œstrogénique, antécédent de cancer (voir score DASH ci-dessous), obésité, sédentarité, syndrome post-thrombotique, 2^e épisode de maladie TEV

2.1.5. Examens paracliniques :

- D-dimères :
 - s'ils sont positifs 1 mois après l'arrêt des anti-coagulants, le risque de récurrence est de 3,6%/an pour 3 ans de follow-up
 - s'ils restent élevés sous traitement anti-coagulant, le risque de récurrence TEV reste accru à l'arrêt du traitement (REVERSE Study)
- Echographie de compression (CUS) : son caractère prédictif de récurrence TEV n'a pas été confirmé par la REVERSE cohort⁴.

Figure 3 : probabilité de récurrence TEV en fonction de la durée du traitement (Boutitie et al, BMJ 2011 ;342)



2.2. Scores de risque de récurrence après un 1^{er} événement TEV :

En cas d'EP ou de TVP proximale spontanée, le risque de récurrence est élevé : 5% la 1^{re} année, 21% à 4 ans et 45% à 8 ans⁵. Pour cette raison, l'ACCP⁶ est en faveur d'un traitement « au long cours » si le risque hémorragique n'est pas trop élevé, mais

cette attitude est encore discutée en raison des risques et des contingences d'un traitement par AVK au long cours. Si le traitement est « écourté », plusieurs publications conseillent une durée minimale de 6 mois, bien que le taux de récurrence soit assez similaire après 3 ou 6 mois de traitement. Il doit être mis en balance avec le risque hémorragique des AVK et des NOAC (Figures 1 et 2).

Afin d'essayer de sélectionner les patients à haut risque de récurrence après arrêt du traitement anti-coagulant, différents scores ont été proposés. En voici quelques uns :

2.2.1. DASH score⁷ :

Ce score tient compte du taux de D-dimères, de l'âge du patient (> 50 ans), du sexe masculin, de la survenue de l'événement TEV (ETE) sous hormonothérapie à composante œstrogénique, d'un antécédent de cancer ou d'embolie pulmonaire (Tableau 1). Une étude prospective de validation est en cours.

Tableau 1 : Facteurs de risque de récurrence TEV et établissement du score DASH (Tosetto et al., JTH, vol 10, 2012)

Table 2. Multivariate Cox regression analysis and derivation of prediction score

	Full model		After backward elimination		Optimism corrected	Derived score [†]
	β coefficient	P	β coefficient	P		
D-dimer (abnormal vs. normal)	1.01	< 0.0001	0.99	< 0.0001	0.96	2
Age						
1st quartile (14–47 years) vs. 4th	0.57	0.005	0.45 [*]	0.002	0.43	1
2nd quartile (47–61 years) vs. 4th	-0.12	0.565	–	–	–	
3rd quartile (61–72 years) vs. 4th	0.23	0.179	–	–	–	
Men (vs. women with no previous hormone-associated VTE)	0.62	< 0.0001	0.60	< 0.0001	0.58	1
Women with hormone-associated VTE (vs. women with no previous hormone-associated VTE)	-0.82	0.004	-1.08	0.002	-1.05	-2
Prior history of cancer	-0.09	0.257	–	–	–	
PE or VTE+PE (vs. VTE without PE)	0.11	0.686	–	–	–	–

^{*}Computed as age < 50 years vs. $\geq$ 50 years after quartile analysis. [†]Scores were computed by doubling and next-integer rounding of optimism-corrected β coefficients.

Un score DASH $\leq$ 1 (environ 50% des patients) correspond à un risque annuel de récurrence de 3,1% et permet d'interrompre le traitement anticoagulant après 3 à 6 mois. Un score DASH $\geq$ 2 justifie une anticoagulation prolongée sauf en cas de risque hémorragique important (Tableau 2). Le BMI n'est pas significatif. Selon DASH score, tous les hommes devraient bénéficier d'un traitement prolongé sauf si le taux de D-dimères est normal et si le patient a plus de 50 ans.

Tableau 2 : Récurrence TEV annuel et cumulative – score de DASH (Tosetto A et al., JTH, vol 10, 2012)

Table 3. Patients distribution in the study cohort and annual recurrence rates and cumulative recurrence, according to DASH score

DASH score	Recurrence/No recurrence (% of studied sample)	Annualized recurrence rate (95% CI)	Cumulative recurrence, % (95% CI)		
			1 year	2 years	5 years
-2	2/41 (2.3)	1.8 (0.5–7.6)	2.4 (0.3–15.8)	5.2 (1.3–19.2)	5.2 (1.3–19.2)
-1	4/152 (8.6)	1.0 (0.4–2.6)	1.9 (0.3–5.9)	1.9 (0.6–5.9)	5.7 (1.5–20.5)
0	13/236 (13.7)	2.4 (1.4–4.2)	4.2 (2.3–7.7)	5.4 (3.1–9.3)	9.5 (3.8–22.3)
1	43/448 (27.0)	3.9 (2.9–5.3)	5.1 (3.4–7.5)	8.7 (6.3–12.0)	15.9 (10.1–24.3)
2	64/390 (25.0)	6.3 (5.0–8.1)	8.4 (6.2–11.5)	12.8 (9.9–16.4)	25.3 (17.6–35.7)
3	82/279 (19.9)	10.8 (8.7–13.4)	14.6 (11.3–18.8)	20.5 (16.4–25.5)	40.9 (31.2–52.4)
4	31/33 (3.5)	19.9 (13.9–28.2)	21.9 (13.6–34.1)	33.6 (23.3–46.8)	61.3 (44.3–78.5)

2.2.2. REVERSE Study :

Selon cette étude, tous les hommes doivent bénéficier d'un traitement au long cours.

En cas d'ETEV survenu sous contraception œstro-progestative (COP), le risque de récurrence après traitement est faible si les COP ne sont plus utilisés.

Seules les femmes ayant moins de 2 facteurs de risque de récurrence TEV (y compris l'hyperpigmentation, l'œdème ou érythème et l'élévation des D-dimères SOUS anticoagulants, l'excès pondéral, l'âge ≥ 65 ans) peuvent interrompre le traitement.

2.2.3. Eichinger : Le risque de récurrence à 12 mois est accru chez l'homme, si le taux de D-dimères reste élevé après arrêt des anticoagulants et en cas de localisation proximale.

2.3. Méta-analyse NICE 2012²:

Le rapport bénéfice-risque des différents traitements est détaillé ci-dessus (1). Globalement, la poursuite du traitement anticoagulant diminue le taux de récurrence TEV, mais augmente le taux d'hémorragies (sauf Apixaban 2 x 2,5 mg/j ?). La mortalité n'est pas modifiée. Malheureusement, les études sont très disparates en ce qui concerne les populations de patients, le type d'ETV (TV spontanée ou non, 1^e épisode TEV ou récurrence...), la durée du traitement etc. De cette méta-analyse, on peut conclure que la durée minimale du traitement est de 3 mois. Il ne semble pas y avoir de différence du taux de récurrence TEV entre les 1^e et 2^e épisodes TEV.

2.4. Risque hémorragique :

2.4.1. Risque hémorragique des AVK au long cours : 1,1-3,6%/an. Il dépend du risque hémorragique du patient lui-même, mais aussi de la qualité de l'équilibration de l'INR et des co-médications (anti-agrégants, anti-inflammatoires non-stéroïdiens...).

2.4.2. Risque hémorragique des NACO au long cours : pas connu. Pour ces

nouveaux médicaments, il faut également éviter certaines associations médicamenteuses, à bien connaître.

2.4.3. Facteurs de risque hémorragique : attention aux anti-agrégants et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens

2.4.3.1. hémorragies intra-crâniennes : mauvaise équilibration de l'INR sous AVK, âge, co-médication, chutes, leuco-araïose

2.4.3.2. présence d'*Helicobacter Pylori* (présent chez plus de 80% des personnes de plus de 80 ans)

2.4.4. Scores d'évaluation du risque hémorragique :

Il en existe plusieurs, mais aucun n'est parfaitement satisfaisant. Certains ont été conçus pour la fibrillation auriculaire (HAS-BLED, HEMORRHAGES). D'autres pour la MTEV (OPTIMEV, mais non validé en prospectif, RIETE...). Sauf exceptions, un score élevé n'est pas une contre-indication aux anti-coagulants, mais une incitation à une plus grande vigilance, à une réduction de posologie des NACO ou éventuellement à un traitement plus court.

Un facteur encourageant est la réduction du taux d'hémorragies intra-crâniennes sous NACO par rapport aux AVK.

Commentaires de l'auteur : Sauf rares exceptions, la durée minimale du traitement anticoagulant doit être de 3 mois, ce qui correspond aux recommandations internationales (Tableau 3). Malheureusement, nous voyons encore beaucoup trop souvent des traitements trop courts ou trop peu dosés, souvent par HBPM (10, 20, 30 injections), ce qui expose le patient à des récurrences multiples (2,3/an voire plus) et augmente le risque de syndrome post-thrombotique et d'embolie pulmonaire ainsi que le coût global de la prise en charge. De plus, il n'est pas rare que ces traitements par HBPM aient été instaurés sans confirmation échographique de la thrombose veineuse. La diffusion des recommandations sur la prise en charge de la maladie TEV est donc primordiale ainsi qu'une collaboration optimale entre le médecin en charge du patient (généraliste, urgentiste, interniste, oncologue, anesthésiste, chirurgien...) et des médecins de référence, hospitaliers ou non, ayant une bonne expérience de cette maladie.

En cas de TVP provoquée par un facteur de risque transitoire, on peut interrompre le traitement anti-coagulant après 3 mois (voire même après 4 à 6 semaines en l'absence de facteur de risque persistant, si la TVP est distale et le risque hémorragique important).

Par contre, en cas d'EP ou de TVP proximale spontanée, le risque de récurrence est élevé : 5% la 1^e année, 21% à 4 ans et 45% à 8 ans⁵. Pour cette raison, l'ACCP⁶ est en faveur d'un traitement « au long cours » si le risque hémorragique (à réévaluer chaque année) n'est pas trop élevé, mais cette attitude est encore discutée en raison des risques et des contingences d'un traitement par AVK au long cours. Si le traitement est « écourté », plusieurs publications conseillent une durée minimale de 6 mois, bien que le taux de récurrence soit assez similaire après 3 ou 6 mois de traitement. Il doit être mis en balance avec le risque hémorragique des AVK et des NACO. Ces derniers, surtout Apixaban et Dabigatran, semblent avoir un profil favorable, causant moins d'hémorragies que les AVK. Malheureusement, les études sur les NACO ne nous apportent pas suffisamment de données sur le rapport bénéfice/risque à plus d'un an. Leur utilisation au long

cours dans la fibrillation auriculaire pourra nous renseigner sur le risque hémorragique, bien que les populations soient différentes. Il faudra aussi prendre garde de ne pas « banaliser » ce traitement auprès du patient, s'assurer de sa compliance et ne pas oublier de surveiller la fonction rénale régulièrement (diminution de la Clearance de créatinine de plus de 10 ml/min en 2 ans en classe 2-3) et en cas de risque de dégradation aiguë de la fonction rénale.

Les scores de risque de récurrence TEV peuvent nous aider à sélectionner les patients chez qui il est prudent de poursuivre le traitement. Même si ces scores ainsi que les scores hémorragiques doivent encore être validés, ils aident à la décision.

Tableau 3

TVP proximale spontanée	(3) 6 mois	Réévaluer le rapport risque-bénéfice min 1x/an
TVP proximale secondaire à un FR transitoire	3 mois	-
TVP distale spontanée	3 mois	-
TVP distale secondaire à un FR transitoire	3 mois (4 à 6 semaines si risque hémorragique important)	-

La situation est différente en cas de cancer évolutif ou sous traitement. Dans ce cas, les recommandations sont les suivantes : HBPM pendant 3 à 6 mois, puis AVK si le patient n'est pas en rémission. Il est probable que les NACO pourront remplacer les AVK à ce stade. Il sera intéressant de connaître les analyses des sous-groupes des études correspondantes.

3. **Quel est le traitement préventif après récurrence(s) d'ETE ?** Après récurrence de TV proximale spontanée, le risque de récurrence spontanée est majeur et l'indication de traitement anticoagulant au long cours en est d'autant plus forte. Ce n'est qu'en cas de risque hémorragique élevé ou de refus du patient qu'on interrompra le traitement après 6 à 12 mois. Dans les autres cas de TEV, il n'y a pas de recommandation forte. La balance risque-bénéfice doit être réévaluée.

Commentaire de l'auteur : Actuellement, en Belgique, le seul traitement envisageable (hormis en cas de cancer) est un AVK (Sintrom ou autre) au long cours. Le profil intéressant de certains NACO (Apixaban, Dabigatran) devrait inciter à étendre l'indication de ces nouvelles molécules aux récurrences d'ETE.

4. **Quelle est sa durée ?** voir ci-dessus

5. **Quel est le traitement d'un syndrome post-phlébitique (SPP)⁸ ?**

Le SPP est une cause de handicap physique et psychologique majeur. Il est responsable de douleurs et d'incapacité chroniques avec un coût important pour la société. Il est donc primordial d'essayer de prévenir sa survenue et en cas d'échec, de le prendre en charge de façon optimale.

5.1. Prévention (voir orateur précédent) : Une prévention efficace par contrôle strict de l'INR sous AVK (éviter les sous-dosages), traitement anti-coagulant suffisamment long, contention élastique efficace et adaptée portée régulièrement (sauf contre-indication telle qu'artériopathie sévère des membres inférieurs), mobilisation rapide, éviction de la station assise ou debout prolongée et dans certains cas, fibrinolyse intra-veineuse à la phase aiguë ou drainages lymphatiques réduit de façon importante le risque de SPP.

5.2. Contention élastique : Les guidelines recommandent le port d'une contention élastique de classe 3 pendant 2 ans. Souvent elle est insuffisante ou pas appliquée du tout ! Sauf œdème important, une contention de 30 mm Hg par bas-jarret portée durant la journée est probablement suffisante. Il faut éviter les bas anti-stase (« bas blancs ») trop souvent confondus avec les bas de contention. Ils sont peu efficaces et inconfortables.

En cas d'œdème important, d'ulcère variqueux ou pour des raisons propres au patient, les bas peuvent être remplacés par des bandes élastiques et/ou « à extension courte », voire des superpositions de bandes notamment en cas d'ulcères. On oublie trop souvent la contention en cas d'ulcère variqueux. C'est pourtant la pierre angulaire du traitement ! Au préalable, il faut bien sûr exclure une artériopathie sévère.

L'éducation du patient et de son entourage est indispensable, parfois le passage d'une infirmière et/ou l'intervention du kiné.

Personnellement, j'essaie de revoir assez rapidement les patients avec leur contention pour corriger d'éventuelles erreurs et je les revois après 6 mois de traitement. En fonction de la clinique et de l'absence d'incontinence veineuse profonde et/ou de varices, j'autorise l'arrêt de la contention ou son port moins régulier (en fonction des activités). Outre l'a-priori négatif des patients envers la contention, le facteur financier est également un obstacle parfois rédhibitoire qui devrait être pris en considération.

5.3. Exercice physique : Il doit être encouragé (marche, vélo, piscine...) Chez les personnes âgées ou handicapées, une kinésithérapie sera souvent utile. Chez les jeunes sportifs, pour les efforts plus intenses ou soutenus, on conseille le port d'une contention élastique adaptée au sport.

La station assise ou debout prolongée doit être évitée, ainsi que l'exposition à la chaleur et au soleil.

5.4. Perte pondérale : L'excès pondéral doit être réduit.

5.5. Drainages lymphatiques : Les drainages lymphatiques manuels peuvent être utiles en complément de la contention et si possible, de la mobilisation. La contre-indication est l'infection ou l'inflammation. Eventuellement, ils peuvent être complétés par une pressothérapie (botte).

5.6. Chirurgie veineuse : Dans certains cas bien sélectionnés, on proposera une cure de varices ou ligature de perforante incontinente, à réaliser par un chirurgien expérimenté en phlébologie.

5.7. Traitement dermatologique : en cas d'ulcère variqueux.

5.8. Veinotoniques : Leur utilisation est très controversée et leur utilité limitée surtout si la contention élastique est bien appliquée. Toutefois, il n'y a pas de raison de les interdire après avoir informé le patient du faible bénéfice de ces traitements. Ils peuvent être utiles en courtes « cures » notamment par temps chaud. Dans ce cas, la posologie doit être suffisante. On voit régulièrement des patients prenant seulement 1c de Daflon/j en continu. Il faut aussi avertir le patient que ces veinotoniques ne remplacent pas la contention et ne protègent pas contre la récurrence de thrombose veineuse.

¹ Castellucci L, Cameron C, Le Gal G et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism : systemic review and network meta-analysis- BMJ 2013 ;347

² National Clinical Guideline Centre. Venous thromboembolic diseases : the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. Clinical Guidelines. Methods, evidence and recommendations.

2012;<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13767/59711/59711.pdf>

-
- ³ Boutitie F, Pinede L, Schulman et al- Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment : analysis of individual participants' data from seven trials-BMJ 2011 ;342
- ⁴ Le Gal G, Carrier M, Kovacs MJ et al., Residual vein obstruction as a predictor for recurrent thromboembolic events after a first unprovoked episode : data from the REVERSE cohort study, J Thromb Haemost 2011 Jun ;9(6) :1126-32
- ⁵ Rodger MA, ISTH 2013
- ⁶ Kearon C, Akl EA, Comerota AF, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2012. CHEST 2012 ;141(2)(Suppl) :e419S-e494S
- ⁷ Tosetto A, Iorio A, Marcucci M et al., Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism : a proposed prediction score (DASH)- Journal of thrombosis and Haemostasis-vol 10, Issue 6, pages 1019-1025, June 2012
- ⁸ Vazquez S, Kahn S- Advances in the diagnosis and management of postthrombotic syndrome- Best Practice and Research Clinical Haematology-2012

Preventie van de trombo-embolie



Prévention de la thromboembolie

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Dr. Caren Randon, UGent

Preventie van de trombo-embolie: commentaar van de deskundige

Prof. dr. C. Randon

Kliniekhoofd

Dienst thoracale en vasculaire heekunde

UZ Gent

Professor in de thoracale en vasculaire heekunde

Universiteit Gent

Preventie van de trombo-embolie: commentaar van de deskundige

1. Inleiding

Preventie van trombo-embolie gebeurt door farmacologische en/of mechanische profylaxe. Als farmacologische profylaxe gebruikt men laag moleculair gewicht heparines (LMGH) in preventieve dosis, laag gedoseerd niet-gefractioneerd heparine (UHF), fondaparinux, nieuwe orale anticoagulantia (NOA's) nl. Apixaban, Dabigatran en Rivaroxaban, vitamine K antagonisten (VKA) en aspirine (tabel I).

Tabel I: farmacologische profylaxe

Medicatie	Merknaam	Dosis
Enoxaprine lage dosis	Clexane®	40 mg Sc /d
Enoxaparine hoge dosis	Clexane®	1 mg/kg/d
Dalteparine lage dosis	Fragmin®	0.4 mg Sc 2500 IE Sc / d
Dalteparine hoge dosis	Fragmin®	5000 IE Sc in 1 of 2 maal /d
Nadroparine	Fraxiparine®	0.4 ml / SC
Nadroparine	Fraxiparine®	0.6 ml / sc
Tinzaparine	Innohep®	50IE / kg/d
UHF		
Fondaparinux	Arixtra®	2.5 mg/d
Apixaban	Eliquis®	2*2.5 mg/d
Dabigatran	Pradaxa®	220 mg/d
Rivaroxaban	Xarelto®	10 mg/d
Vitamine K antagonisten	Sintrom® , Marevan® , Marcoumar®	INR 2-2.5
Asperine		80-100 mg

Bij nierinsufficiëntie (< 30 ml/min) dient de therapie aangepast te worden zowel qua medicatie als qua dosis. Hierbij zijn de NOA's gecontraïndiceerd en moet de dosis van de LMGH gehalveerd worden. Tinzaparine kan wel worden toegediend zonder aanpassing van dosis tot een klaring van 20 ml/min. Eenmaal aan dialyse worden LMGH enkel op dialyse dagen, in aangepaste dosis, toegediend. De dosis dient te worden aangepast aan het lichaamsgewicht. In België worden Apixaban, Dabigatran en Rivaroxaban enkel in preventieve setting terugbetaald voor totale heup en knieprothesen.

Mechanische profylaxe gebeurt door elastische compressiekousen met een enkel druk van 15 tot 20 mmHg als kniekous of lieskous; door intermitterende mechanische compressie of door veneuze impuls voetpompen. In de praktijk worden meestal elastische compressiekousen gebruikt gezien de hoge kostprijs van de andere mechanische oplossingen.

Bij elke patiënt dient eerst een risico inschatting te gebeuren alvorens tromboprofylaxe op te starten, zoals ook alle richtlijnen adviseren (tabel II).

Tabel II: risicofactoren VTE

Algemene risicofactoren voor VTE
Risico op majeure bloeding
Voorgeschiedenis van VTE
Stollingsstoornissen aangeboren of verworven
Nierinsufficiëntie
Leverinsufficiëntie
Roken
Pil of hormonen gebruik (oestrogenen)
Carcinoom of andere maligne pathologie
Recente chirurgische ingreep of trauma vnl. abdominaal of onderste lidmaat
> 65j / 40j
BMI > 30 kg/m ²
Chronische veneuze insufficiëntie

Beperkte mobiliteit > 7d
Cor decompensatie NYHA-klasse III-IV
COPD
Inflammatoire darmziekten (IBD)
Acute infectieziekte
Metabole of endocriene pathologie
Deshydratie

2. Is een preventieve behandeling van een veneuze trombo-embolie (VTE) aangewezen in geval van een majeure orthopedische ingreep?

Een majeure orthopedische ingreep werd gedefinieerd als een electieve plaatsing van een heupprothese, een electieve plaatsing van een knieprothese en een heupfractuur operatie.

2.1. Adviezen richtlijnen en RCT's

Zowel de ACCP 2012 richtlijnen (American college of chest physicians) als de NICE 2010 richtlijnen (NHS) adviseren een gecombineerde farmacologische en mechanische tromboprofylaxe behalve bij contra-indicaties zoals massieve bloeding (1,2). Een systematische screenen van asymptomatische patiënten voor diep veneuze trombose (DVT) is echter financieel niet aangewezen.

Alle richtlijnen prefereren een langdurige dubbele tromboprofylaxe, zowel mechanisch als farmacologisch. Als farmacologische profylaxe adviseert de ACCP 2012 richtlijnen LMGH startend 12u preop of minstens na 12u postop en dit gedurende 35d in kader van heuparthroplastie en 10 tot 14d in kader van kniearthroplastie, in tegenstelling tot de NICE 2010 guidelines waarbij er geen voorkeur is voor een bepaalde medicatie maar deze wel "langdurig" moet worden ingenomen. Randomised control trials (RCT) hebben aangetoond dat Apixaban en Rivaroxaban even effectief of effectiever zijn dan LMGH voor DVT maar met een verhoogd bloedingrisico (3, 4, 5, 6, 7). Dabigatran toont geen voordeel tov LMGH (8). Apixaban en Rivaroxaban hebben het voordeel ten opzichte van de LMWH's en Fondaparinux dat ze oraal worden toegediend en ten opzichte van de vitamine K-antagonisten hebben ze een gunstiger interactieprofiel en zijn ze niet afhankelijk van labo controles. Nadelen van de NOA's zijn het ontbreken van een specifiek antidotum, evenals het hoge risico op bloedingen (9).

2.2. Commentaar

In de orthopedische praktijk zijn LMGH in preventieve hoge dosis de standaard gezien ze minder bloedingen geven dan NOA's. Deze zijn goedkoop hoewel de thuisverpleging voor subcutane toediening in rekening moet worden gebracht, maar hierdoor bereikt men een betere compliantie (10). Ze worden gestart 12u preop of ten laatste 12u postop (zoals aanbevolen in de ACCCP 2012 richtlijnen). Bij een totale knieprothese worden ze gedurende 10 tot 14d toegediend en bij totale heupprothese of bij een heupfractuur 35d behalve bij risico patiënten (zie tabel II). Tevens zijn elastische compressiekousen aangewezen. Maar intermitterende compressie wordt zelden toegepast gezien de kostprijs en het niet verdragen van de apparatuur aan het behandeld been. Indien de patiënt weigerachtig is om te prikken kan een NOA een alternatief zijn.

3. Is een preventieve behandeling van een veneuze trombo-embolie (VTE) aangewezen in geval van een andere majeure (niet-oncologische) ingreep?

Met andere majeure ingreep werd gastro-intestinale heekunde, gynecologische heekunde, laparoscopische heekunde, thoracale heekunde en urologische heekunde gedefinieerd. Volgende heekunde werd uitgesloten voor deze bespreking: craniale, wervelkolom, ingreep in dagkliniek, plastische, NKO, oraal, maxillofaciaal, cardiaal, sectio en vaatchirurgie.

3.1. Adviezen richtlijnen en RCT's

Alle richtlijnen adviseren eerst een risico-inschatting aan om te bepalen of een profylactische behandeling aangewezen is. (tabel III). Tevens moet voor elke patiënt het risicoprofiel bekeken worden. Meestal gebruikt men de Caprini score (tabel IV).

Tabel III : risico afhankelijk van operatie (ACCP guidelines 2012)

Levels of Risk	Approximate DVT Risk Without Thromboprophylaxis, %†	Suggested Thromboprophylaxis Options‡
Low risk		
Minor surgery in mobile patients	< 10	No specific thromboprophylaxis Early and "aggressive" ambulation
Medical patients who are fully mobile		
Moderate risk		
Most general, open gynecologic or urologic surgery patients	10–40	LMWH (at recommended doses), LDUH bid or tid, fondaparinux
Medical patients, bed rest or sick		
Moderate VTE risk plus high bleeding risk		Mechanical thromboprophylaxis§
High risk		
Hip or knee arthroplasty, HFS	40–80	LMWH (at recommended doses), fondaparinux, oral vitamin K antagonist (INR 2–3)
Major trauma, SCI		
High VTE risk plus high bleeding risk		Mechanical thromboprophylaxis§

Tabel IV: Caprini score (11)

**Deep Vein Thrombosis (DVT)
Prophylaxis Orders**
(For use in Elective General Surgery Patients)

Thrombosis Risk Factor Assessment
(Choose all that apply)

Each Risk Factor Represents 1 Point

☐ Age 41-60 years
☐ Swollen legs (current)
☐ Varicose veins
☐ Obesity (BMI >25)
☐ Minor surgery planned
☐ Sepsis (<1 month)
☐ Serious Lung disease including pneumonia (<1 month)
☐ Oral contraceptives or hormone replacement therapy
☐ Pregnancy or postpartum (<1 month)
☐ History of unexplained stillborn infant, recurrent spontaneous abortion (≥ 3), premature birth with toxemia or growth-restricted infant
☐ Other risk factors: _____

☐ Acute myocardial infarction
☐ Congestive heart failure (<1 month)
☐ Medical patient currently at bed rest
☐ History of inflammatory bowel disease
☐ History of prior major surgery (<1 month)
☐ Abnormal pulmonary function (COPD)
☐ Subtotal: _____

Each Risk Factor Represents 5 Points

☐ Stroke (<1 month)
☐ Elective major lower extremity arthroplasty
☐ Hip, pelvis or leg fracture (<1 month)
☐ Acute spinal cord injury (paralysis) (<1 month)

☐ Multiple trauma (<1 month)
☐ Subtotal: _____

BIRTHDATE: _____
 NAME: _____
 CPI No. _____
 SEX: M F VISIT No. _____

Each Risk Factor Represents 2 Points

☐ Age 61-74 years
☐ Arthroscopic surgery
☐ Malignancy (present or previous)
☐ Laparoscopic surgery (>45 minutes)
☐ Patient confined to bed (>72 hours)
☐ Immobilizing plaster cast (<1 month)

☐ Central venous access
☐ Major surgery (>45 minutes)
☐ Subtotal: _____

Each Risk Factor Represents 3 Points

☐ Age 75 years or older
☐ History of DVT/PE
☐ Positive Factor V Leiden
☐ Elevated serum homocysteine
☐ Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)
☐ Elevated anticardiolipin antibodies
☐ Other congenital or acquired thrombophilia
 If yes: Type _____
 * most frequently missed risk factor

☐ Family History of thrombosis*
☐ Positive Prothrombin 20210A
☐ Positive Lupus anticoagulant
☐ Subtotal: _____

TOTAL RISK FACTOR SCORE:

Prophylaxis Regimen

Total Risk Factor Score	Incidence of DVT	Risk Level	Prophylaxis Regimen	Legend
0-1	<10%	Low Risk	No specific measures; early ambulation	ES - Elastic Stockings IPC - Intermittent Pneumatic Compression LDUH - Low Dose Unfractionated Heparin LMWH - Low Molecular Weight Heparin Fac Xa - Factor X Inhibitor
2	10-20%	Moderate Risk	ES or IPC or LDUH, or LMWH	
3-4	20-40%	High Risk	IPC or LDUH, or LMWH alone or in combination with ES or IPC	
5 or more	40-80% 1-5% mortality	Highest Risk	Pharmacological: LDUH, LMWH*, Warfarin*, or Fac Xa* alone or in combination with ES or IPC	

Zowel de NICE 2010 als de ACCP 2012 richtlijnen raden een gecombineerde mechanische en farmacologische tromboprofylaxe aan; zeker bij elke chirurgische procedure dat meer dan 60 min duurt thv de pelvis of onderste lidmaat, of bij andere chirurgie langer dan 90 min (12). De farmacologische tromboprofylaxe met LMWH, UFH of fondaparinux mag enkel geadviseerd worden bij laag bleedingsrisico en dit gedurende 5 tot 7 dagen of tot de patiënt niet meer immobiel is. Fondaparinux is niet aangewezen bij uro-gynecologische of thoracale heekunde.

4

3.2. Commentaar

In de praktijk worden LMGH in een laag preventieve dosis toegediend na risico evaluatie (zie tabel II) en dit tot ontslag van de patiënt gecombineerd met elastische compressie kousen bij operaties met een laag bloedingsrisico. Deze bloedingsrisico wordt door de behandelende chirurg geëvalueerd. De LMGH wordt 12 u preop of vanaf 12u postop opgestart en dit tot ontslag of tot volledige mobilisatie. Bij bariatrische chirurgie worden bij patiënten met extreme BMI's wel intermitterende compressietherapie gebruikt wegens hoog risico op VTE ondanks de kostprijs. Bij hoog bloedingrisico wordt postop mechanische compressie gebruikt tot normalisatie van het bloedingsrisico, waarna farmacologische tromboprofylaxe wordt opgestart.

4. Is een preventieve behandeling van een veneuze trombo-embolie (VTE) aangewezen in geval van een artroscopie van de knie?

Zowel de ACCP 2012 richtlijnen als de klinische praktijk raadt geen tromboprofylaxe aan bij een arthroscopie van de knie behalve bij risicopatiënten (zie tabel II). Deze LMGH in laag preventieve dosis wordt 12U postop opgestart tot volledige mobilisatie.

5. Is een preventieve behandeling van een veneuze trombo-embolie (VTE) aangewezen in geval van een gipsimmobilisatie?

5.1. Adviezen van de guidelines en RCT's

De AACP 2012 richtlijnen raden enkel tromboprofylaxe aan bij gipsimmobilisatie vanaf de knie of hoger. De NICE 2010 guidelines raden een tromboprofylaxe met een LMGH of UFH bij risicoprofielen tot het been gips verwijderd wordt. Een recente RCT kon minder VTE aantonen met Fondaparinux dan met LMGH (13). Een Cochrane analyse raadt echter het toedienen van LMGH bij alle gipsimmobilisaties van een been aan (14).

5.2. Commentaar

In de praktijk worden LMGH toegediend bij alle gips immobilisaties vanaf de knie tot het beengips wordt verwijderd. Bij onderbeenimmobilisaties zijn LMGH aangewezen in laag therapeutische dosis in geval van een verhoogd risico profiel (tabel II) en bij patiënten waarbij geen steun toegelaten is. Deze LMGH worden onmiddellijk opgestart en worden toegediend tot de gips verwijderd is of tot er terug mag gesteund worden.

6. Is een preventieve behandeling van een veneuze trombo-embolie (VTE) aangewezen in geval van bedrust om medische redenen?

Met immobilisatie door medische aandoening werden patiënten in de algemene geneeskunde en patiënten met een CVA gedefinieerd.

7. Adviezen van de guidelines en RCT's

De ACCP 2012 richtlijnen raden farmacologische tromboprofylaxe aan bij een verhoogd trombose risico, met LMGH, UFH of fondaparinux (15). De keuze is afhankelijk van de voorkeur van de patiënt, de therapietrouw, de praktische toedieningsmogelijkheden en de prijs van het product. Bij acute bloedingen of ernstige bloedingrisico dient men enkel mechanische compressie te gebruiken. Bij een laag trombose risico is geen profylaxe aangewezen. Deze mag gestopt worden op het einde van immobilisatie. De NICE 2010 richtlijnen raden farmacologische profylaxe aan bij ernstige beperking van de mobiliteit, bij een voorgeschiedenis van VTE, bij deshydratatie of bij een comorbiditeit. Zij stipuleren wel dat bij elke CVA een intracraniale bloeding dient uitgesloten te worden, en dat elastische compressiekousen geen voordeel toont. Bij contra-indicatie dient een mechanische tromboprofylaxe gebruikt te worden. Rivaroxaban is volgens de literatuur niet superieur aan Enoxaprine maar vertoont een significant verhoogd risico op bloeding en zeker intracraniale bloedingen (16, 17). Apixaban heeft geen significante meerwaarde getoond tov Enoxaparine maar wel een sterk verhoogd bloedingrisico (18).

8. Commentaar

In de praktijk worden LMGH toegediend bij bedlegerige patiënten met een verhoogd risico op VTE (zie tabel II) zonder acute bloeding in laag preventieve dosis, dit gecombineerd met elastische steunkousen behalve bij vasculair belaste patiënten en CVA patiënten tot mobilisatie (gezien geen meerwaarde) (19).

8.1. Is een preventieve behandeling van een veneuze trombo-embolie (VTE) aangewezen in geval van een reis met langdurige immobilisatie?

De laatste jaren hebben studies aangetoond dat er voor lange afstandsvluchten vanaf 4 uur een verhoogd risico bestaat voor VTE. Het risico neemt ook toe met de reistijd: een vliegreis langer dan 4 uur betekent een verhoging van het tromboserisico met 2 tot 4 maal; bij een vliegreis meer dan 12 uur is het risico 10 maal hoger.

8.2. Adviezen van de guidelines en RCT's

De ACCP 2012 en de SIGN 2010 richtlijnen raden frequente beweging aan voor, tijdens en na het reizen samen met kuitspieroefeningen en liefst een zitplaats aan het gangpad. Elastische compressiekousen met een druk van 15 tot 30 mm Hg brengen een meerwaarde maar zijn geen standaard, behalve bij een Cochrane analyse. Ze dienen wel goed aangemeten te worden. Bij hoog risicopatiënten zijn LMGH aangewezen.

8.3. Commentaar

In de praktijk worden dezelfde maatregelen geadviseerd. Bij verhoogd risico op VTE worden elastische compressiekousen klasse I aangeraden samen met een toediening van LMGH 12u voor de vlucht in een laag preventieve dosis

Referenties

- (1) Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al.
American College of Chest P. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e419S-494S.
- (2) Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al.
American College of Chest P. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e278S-325S.
- (3) Lassen MR, Gent M, Kakkar AK, et al.
The effects of rivaroxaban on the complications of surgery after total hip or knee replacement: results from the RECORD programme. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2012;94(11): 1573-1578.
- (4) Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al.
Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *The New England journal of medicine* 2008;358(26): 2765-2775.
- (5) Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al.
Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *The New England journal of medicine* 2010;363(26): 2487-2498.
- (6) Loke YK, Kwok CS
Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism--systematic review and adjusted indirect comparison. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2011;36(1): 111-124.
- (7) Neumann I, Rada G, Claro JC, et al.
Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2012;156(10): 710-719.
- (8) Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al.
Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thrombosis and haemostasis* 2011;105(4): 721-729.
- (9) Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, et al.
Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *Bmj* 2012;344: e3675.
- (10) Arcelus JI, Felicissimo P, Investigators D.
Venous thromboprophylaxis duration and adherence to international guidelines in patients undergoing major orthopaedic surgery: Results of the international, longitudinal, observational DEIMOS registry. *Thrombosis research* 2013;131(6): E240-E246.
- (11) Caprini JA.
Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *American journal of surgery* 2010;199(1 Suppl): S3-10.
- (12) Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al
American College of Chest Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. P, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e227S-277S.

- (13) Samama CM, Lecoules N, Kierzek G, et al.; Comparison of fondaparinux with low molecular weight heparin for venous thromboembolism prevention in patients requiring rigid or semi-rigid immobilization for isolated non-surgical below-knee injury. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2013;11(10): 1833-1843.
- (14) Testroote M, Stigter W, de Visser DC, et al.
Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane database of systematic reviews* 2008(4): CD006681.
- (15). Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al.
American College of Chest P. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e195S-226S.
- (16) Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, Committee MS.
Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *The New England journal of medicine* 2013;368(20): 1945-1946.
- (17) Alameddine R, Husari A.
Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *New Engl J Med* 2013;368(20): 1944-1945.
- (18) Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al.
Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *The New England journal of medicine* 2011;365(23): 2167-2177.
- (19) Dennis M. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration
Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial (vol 382, pg 516, 2013). *Lancet* 2013;382(9897): 1020-1020.

Oncologie



Oncologie

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Jean-François Baurain, UCL

PREVENTION ET TRAITEMENT DES THROMBOEMBOLIES VEINEUSES EN ONCOLOGIE

Professeur Jean-François Baurain

Chef de Clinique Associé, Chargé de Cours

Service d'oncologie médicale

Cliniques universitaires Saint-Luc

Université catholique de Louvain

Introduction

Le cancer est la seconde cause de décès dans nos pays développés juste après les problèmes cardio-vasculaires. Le registre du cancer estime qu'une personne sur quatre aura la malchance de développer un cancer dans sa vie. Heureusement, la majorité de ces patients seront guéris par une chirurgie salvatrice. Etant donné l'importance de ce geste, il est crucial de prévenir des complications pouvant être fatales telles que la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire. Si les facteurs de risque sont connus, le type de prévention reste à discuter ainsi que sa durée. Le patient cancéreux est plus à risque qu'une autre personne aux événements thrombo-embolique. Un autre élément important est que la survie globale d'un patient atteint d'un cancer avec une thrombose veineuse est raccourcie (1).

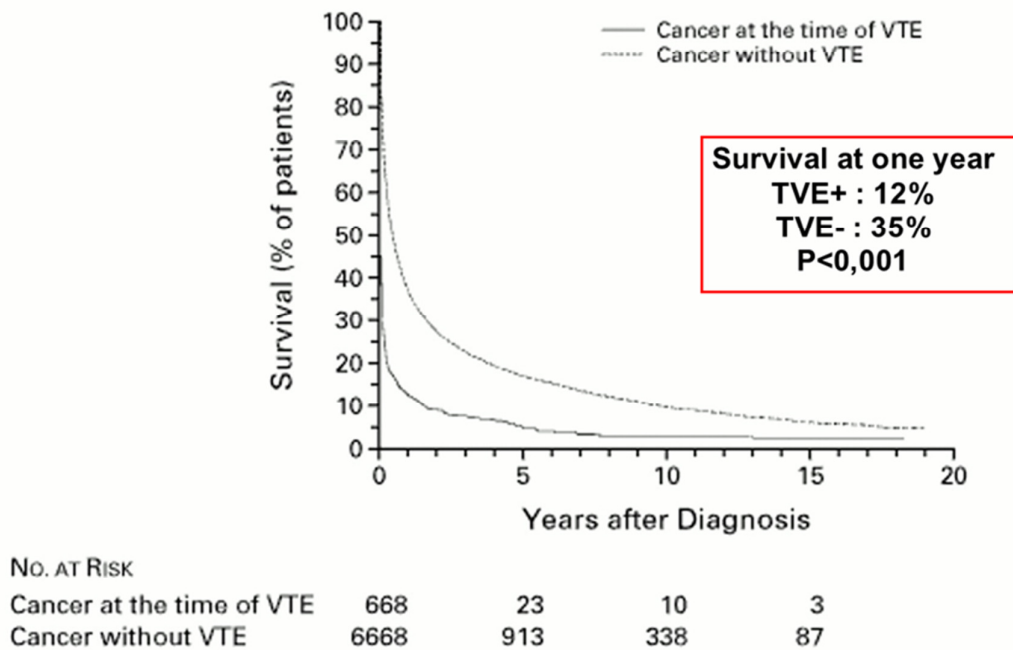


Figure 1 : Survie globale des patients cancéreux en fonction de la présence d'un TEV au diagnostic.

De plus, l'embolie pulmonaire est la seconde cause de mort chez les patients avec un cancer. Il est reconnu qu'il faut réaliser une prophylaxie contre les TVE chez le patient non chirurgical mais hospitalisé. Pour les patients ambulants, aucune recommandation n'existe et certains modèles ont été développés pour prédire le risque de TVE et donc quel groupe de patients nécessite une prophylaxie. Le traitement initial de la TVE chez le patient avec un cancer est le même que chez le patient non cancéreux. Il reste des discussions sur la longueur du traitement par HBPM et sur un éventuel relais par une autre médication anticoagulante. Afin de guider ce traitement, les spécialistes parlent souvent du concept de maladie active, ce qui veut dire qu'un patient reçoit ou a reçu un traitement oncologique dans les 6 mois. La bouteille à encre reste le bénéfice d'une prophylaxie systématique de tous les patients cancéreux par une HBMP et l'impact de cette dernière sur la survie de ces patients oncologiques.

1. Prophylaxie du patient cancéreux lors d'une chirurgie

Le premier traitement pour guérir un patient atteint d'un cancer à un stade précoce est la chirurgie. Il est connu depuis longtemps que ces patients sont plus à risque de développer un événement thrombo-embolique veineux (ETV) tels qu'une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire (2).

Selon la recommandation **NICE 2010**, les patients ayant subi une chirurgie ou un traumatisme et présentant un risque accru de TEV répondent à un ou plusieurs critères dont celui d'avoir un cancer évolutif ou sous traitement. La recommandation **ACCP 2012** identifie certains patients étant particulièrement à risque en définissant le score de Rogers qui prend en compte le fait d'avoir une affection oncologique avancée et d'avoir reçu un traitement de chimiothérapie il y a moins de 30 jours avant l'intervention chirurgicale. Le score de Caprini tient lui compte du fait d'avoir un cancer et d'avoir un accès veineux central. Le **SIGN 2010** formule un plus grand nombre de facteurs de risque et fournit des informations plus détaillées y compris un état thrombogène défini comme étant quelqu'un souffrant d'un cancer avec un risque accru d'un facteur 5 à 7 par rapport à la population générale. Le risque dépend du type de cancer et il est accru en cas de chirurgie, chimiothérapie, etc.

La recommandation **ISTH 2013** traite du traitement et de la prévention des TEV chez le patient atteint d'un cancer. La prévention des patients opérés est recommandée et peut se faire par l'administration trois fois par jour d'une héparine non fractionnée ou par l'injection quotidienne d'une HBPM, peu importe laquelle. Cette prévention pharmacologique doit débuter 2 à 12 heures avant l'intervention et être maintenue pendant 7 à 10 jours. Une prophylaxie plus longue de 4 semaines peut être nécessaire chez les patients présentant un risque accru de TEV et/ou subissant une chirurgie abdominale majeure. Les recommandations ISTH 2013 ne proposent de prévention mécanique que s'il y a une contre-indication à la prophylaxie pharmacologique.

Dans ma pratique courante, j'identifie les facteurs de risque suivants : âge supérieur à 60 ans, antécédent de TEV, anesthésie supérieure à 2 heures, hospitalisation de plus de 4 jours et une maladie avancée. Pour ma part, les HBPM sont le maître achat en raison de leur facilité d'administration et certaines études ont montré une efficacité accrue dans la prévention des TEV. Notons que les héparines non fractionnées (HNF) permettent la réduction de presque 80% des embolies pulmonaires fatales. La durée de la prophylaxie post-opératoire reste une question ouverte. Certes Agnelli a montré que 40% des TVE apparaissaient dans les 3 semaines post opératoire mais est-ce suffisant. Plusieurs études ont tenté de répondre à la question telles que ENOXACAN II, FAME et CANBESURE. Récemment Rasmussen a fait une méta-analyse et a montré que le risque pouvait être réduit de 50% si un traitement que 4 semaines était réalisé. L'analyse de l'étude One Million Women montrent que probablement un traitement de 6 semaines serait plus adéquat pour les sujets à risque e.a les patients atteints d'adénocarcinome (3).

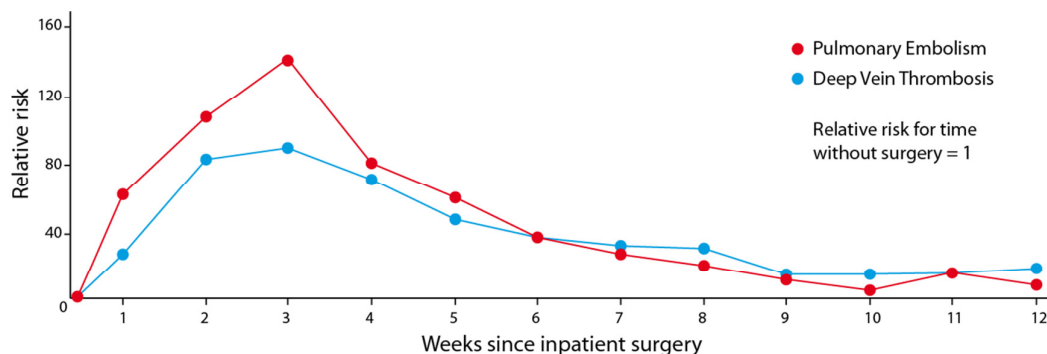


Figure 2 : Risque relatif d'un TEV depuis la chirurgie, adapté de Sweetland et al. 2009

2. Prophylaxie du patient cancéreux hospitalisé hors chirurgie

Le patient cancéreux peut être hospitalisé pour plusieurs raisons en dehors d'une chirurgie. Il peut recevoir un traitement de chimiothérapie et/ou de radiothérapie, présenter une complication à son traitement de chimiothérapie (e.a une neutropénie fébrile) ou présenter une complication de sa maladie (occlusion intestinale, altération globale de son état général,...) ou enfin être admis aux soins palliatifs.

L'**ISTH 2013** recommande de traiter les patients atteints d'un cancer lorsqu'ils sont hospitalisés ou s'ils ont une mobilité réduite avec une HBPM, une HNF ou le fondaparinux. La thrombophylaxie par HBPM, HNF ou AVK est conseillée par l'**ACCP 2012 Non-surgical Prevention** pour tous les patients immobilisés donc y compris ceux qui sont hospitalisés. Le **SIGN 2010** recommande un traitement prophylactique par HBPM, HNF ou fondaparinux pour tous les patients oncologiques hospitalisés au vue du risque de TEV.

3. Prophylaxie du patient cancéreux non hospitalisé

Il est connu depuis Virchow que le cancer est prothrombogène. La question qui reste non résolue est celle concernant la prophylaxie systématique du patient non hospitalisé. Faut-il une prévention ? Quel type de prévention ? Pour quelle durée ?

L'**ISTH 2013** recommande également le traitement prophylactique des patients atteints d'un cancer du poumon ou du pancréas localement avancé ou métastatique s'ils reçoivent une chimiothérapie et que le risque hémorragique est faible. La prophylaxie est également indiquée si le patient reçoit de la thalidomide ou du lenalidomide. L'**ACCP 2012** identifie également des facteurs de risques tels que l'antécédent personnel de TEV, l'hormonothérapie et la prise d'inhibiteurs de l'angiogénèse et recommande l'utilisation d'HBPM ou HNF. Il est à noter qu'aucune étude n'adresse spécifiquement le bénéfice d'une prophylaxie pour les patients traités par hormonothérapie ou inhibiteurs de l'angiogénèse. Les recommandations NICE 2010 déconseillent la prophylaxie systématique sauf pour les patients à risque de TEV. Dès lors, il nous faut définir les facteurs de risques. Plusieurs auteurs ont essayé de définir ces groupes à risque.

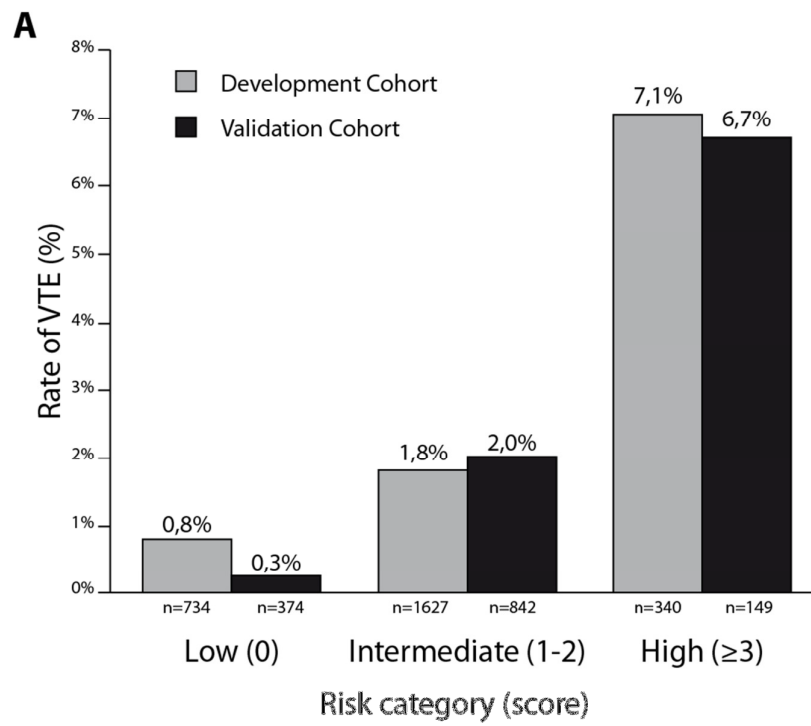
Tout d'abord Levitan et Kakkar ont montré par des études rétrospectives que les patients atteints d'un cancer du cerveau, de l'ovaire ou du pancréas sont plus à risque de développer un TEV (4,5).

Type de cancer	TEV (n)	Cancer (n)	Risque Relatif (95% CI)
Patient sans cancer hospitalisé			1,00
Poumon	1504	232.764	1,13 (1,07-1,19)
Colon	1320	168.832	1,36 (1,29-1,44)
Pancreas	488	41.551	2,05 (1,87-2,24)
Ovaire	327	26.406	2,16 (1,93-2,41)
Cerveau	184	13.529	2,37 (2,04-2,74)

Tableau 1 : Fréquence des TEV en fonction du type de cancer chez les patients hospitalisés

Kroeger et al ont montré que le risque de développer un TEV pour des patients oncologiques est de moins de 2,3% si aucun facteur de risque n'est présent et jusqu'à 72% si les 6 facteurs de risques sont présents. Ces derniers sont un traitement oncologique en hospitalisation, un antécédent de TEV, un antécédent familial de TEV, l'administration d'une chimiothérapie, la présence d'une fièvre ou une valeur de CRP élevé (6).

Récemment, Khorano a proposé un nouveau modèle, plus simple, pour prédire le risque de TEV chez les patients cancéreux (7). La probabilité de développer un événement thrombo-embolique veineux est de 17,7% dans le groupe des patients à haut risque, seulement de 3,8% chez les patients à risque intermédiaire et presque inexistant chez les patients sans facteur de risque (Figure 2).



B

Patients characteristic	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelets count $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hemoglobin level $< 10 \text{ g/L}$ or use of red cell growth factor	1
Prechemotherapy leukocyte count $\geq 11 \times 10^9/L$	1
BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Figure 3 : Modèle de risque de TEV. Panneau supérieur (A) montre le taux de TEV en fonction du score défini par le modèle chez 4066 patients répartis dans un groupe « dérivation » et « validation ». Le panneau inférieur (B) montre les éléments du modèle chez les patients traités par chimiothérapie.

Si une prévention doit être réalisée chez le patient atteint d'un cancer, les HBPM ou les HNF constituent le premier choix. Je recommande les HBPM pour leur facilité d'utilisation.

4. Prophylaxie primaire du patient cancéreux : revue de la littérature

Le groupe d'experts ayant revu la littérature sur le sujet a pointé les éléments suivants. Sur base de la méta-analyse de Akl et al publié en 2011 (8), quelques conclusions peuvent être faites concernant la prophylaxie de patients cancéreux n'ayant pas d'indication pour un traitement anti-coagulant. L'effet du traitement par HNF ou HBPM sur la mortalité des patients n'était pas statistiquement significatif à 12 mois mais bien pendant la durée des études. Il y avait clairement une réduction des TEV mais non associé à des saignements majeurs.

Dans la revue de Di Nisio en 2012 étudiant le bénéfice des HBPM chez les patients recevant une chimiothérapie, aucune différence en mortalité à 1 an n'a été rapporté en comparaison avec un placebo (9). Cependant il y avait bien une diminution significative de l'incidence des TEV symptomatique sans aucune augmentation significative du risque de saignement majeur. Par contre, aucune différence en terme de survie, de diminution de taux de TEV avec l'utilisation de la warfarine avec en miroir un risque de saignement beaucoup plus important (9).

Dans l'étude randomisée de Palumbo reprise de la revue systématique Cochrane de Di Nisio (9,10), il y a un avantage en terme de prévention de la TEV symptomatique à recevoir une HBPM pour les patients atteints d'un myélome multiple recevant de la thalidomide. Le bénéfice en terme de prévention de TEV dans cette même étude était le même si au lieu d'une HBPM de la warfarine (1,25mg/j) ou de l'aspirine (100mg) était utilisé. Le risque de saignement était également identique pour les trois agents pharmacologiques.

5. Augmentation de la survie des patients cancéreux avec les HBPM

Le patient cancéreux est plus à risque de développer une TEV si sa maladie progresse. La charge tumorale augmentant, l'activité procoagulante va augmenter également. Ceci va se coupler à une diminution d'autonomie et une augmentation des facteurs de comorbidités. En combinant les résultats de PROTECT et TOPIC3, nous pouvons extrapoler qu'il faut traiter 31 patients pour éviter à un patient de développer une TEV. Par contre un patient sur 125 va développer un épisode de saignement aigu du à l'anticoagulation.

Quatre études ont étudié directement l'augmentation de survie des patients cancéreux avec un traitement prophylactique par HBPM. L'étude FAMOUS a randomisé 385 patients avec un cancer entre une HBPM et un placebo (11). Il y a un avantage en survie statistiquement significatif pour les patients recevant une HBPM. De façon intéressante les courbes de survie se séparent après un an de traitement suggérant que le bénéfice en survie n'est pas que du à une prophylaxie de la TEV.

Dans l'étude CLOT, les patients ayant une TEV recevaient une HBPM ou un traitement anticoagulant oral (warfarine). Il y a un avantage en survie dans le sous-groupe de patients avec des métastases recevant une HBPM. Des résultats similaires ont été observés dans une étude avec des patients atteints d'un cancer du poumon à petite cellules ainsi que dans l'étude MALT où une augmentation de survie a été observée chez les patients de bon pronostic recevant une HBPM (12).

Par contre d'autres études n'ont pas montré de bénéfice en survie à la prophylaxie systématique par HBPM. Il s'agit des études INPACT, ABEL, FOCUS ou FRAGMATIC. La question reste donc ouverte concernant la prophylaxie systématique pour tous les patients atteints d'un cancer avec une HBPM afin d'augmenter leur survie en dehors d'une simple prévention de la TEV.

6. Durée du traitement prophylactique

Il faut administrer un traitement pharmacologique pour la thromboprophylaxie des patients cancéreux bénéficiant d'une chirurgie. Ce traitement devra commencer 2 à 12h avant l'intervention chirurgicale et durer 4 semaines. Cependant, il faudra considérer l'étendre à 6 semaines pour des patients à très haut risque de TEV tels que les chirurgies pelviennes pour les carcinomes ovariens et les chirurgies curatives abdominales pour les adénocarcinomes pancréatiques. L'agent de choix est l'HBPM, l'alternative est une HNF. La prophylaxie mécanique ne sera retenue que s'il y a une contre-indication à un traitement pharmacologique.

Il faudra réaliser un traitement prophylactique pour la thrombose veineuse à tous les patients cancéreux hospitalisés quelque soit la raison et ce pendant toute la durée de leur hospitalisation. Une HBPM sera préférée. La contre-indication sera le risque hémorragique tel que la thrombopénie de grade 4.

Un traitement prophylactique pour la TEV ne sera pas recommandé pour tous les patients ambulants. Celui-ci sera par contre obligatoire pour tous les patients recevant de la thalidomide ou de la lénalomide au vue du risque de TEV. Pour les autres patients, il sera important de définir leur risque de thrombose veineuse en utilisant un modèle validé tel que celui de Khorano. Dès lors une attention particulière sera portée aux patients avec un cancer du pancréas et de l'estomac, aux patients avec une hyperleucocytose ou une thrombocytose ainsi que les patients avec un BMI élevé. La durée du traitement sera celle de la durée du traitement oncologique étendu à 6 mois post fin de traitement soit la durée de la maladie dite active. Il n'y a pas de place pour la prophylaxie avec la warfarine et autres dérivés coumariniques. L'agent de choix sera l'HBPM, l'alternative est une HNF.

7. Traitement de la thrombose veineuse chez le patient cancéreux

Le traitement initial de la TEV chez le patient cancéreux est une HBPM (niveau d'évidence Ia). Certains praticiens ont suggéré qu'il n'était pas nécessaire de traiter les patients en soins palliatifs souffrant de TEV arguant que l'embolie pulmonaire subite pouvait être une belle mort. Cependant, la plupart des patients vont avoir comme premier symptôme une dyspnée sévère qui va altérer leur qualité de vie pour les jours leur restant. Il est vrai que certaines questions demeurent, telles que la durée optimale de traitement, le traitement de la récurrence et le traitement des patients à haut risque de saignement, la place des nouvelles drogues.

Certaines études ont répondu partiellement à ces questions, l'étude CLOT ou LITE (13). Les différentes lignes de conduites publiées recommandent un traitement de 3 à 6 mois. Il existe des modèles essayant d'identifier les patients nécessitant un traitement plus long. Ces modèles sont presque les mêmes que ceux présentés plus haut, en effet les patients à risque sont les mêmes. Mon opinion d'expert de poursuivre le traitement si la maladie est dite « active » ou tout au moins jusqu'à la fin de la chimiothérapie/radiothérapie/thérapies ciblées. Je propose d'arrêter le traitement plus tôt s'il existe un risque de saignement élevé ou si le patient en manifeste le désir à plusieurs reprises.

Le traitement de la récurrence de TEV chez le patient cancéreux est sujet à discussion. Aucune étude clinique randomisée ne peut nous aider et peu de données faibles existent. Ma proposition serait d'augmenter de 20% la dose d'HBPM et s'il n'y a pas d'amélioration des symptômes de doser l'activité Xa et adapter ainsi la dose. La répartition de la dose des HBPM en deux prises est controversée. Pour ma part, il n'y a pas d'intérêt à répartir la dose en deux prises au lieu d'une.

L'utilisation des nouveaux anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) offrent des avantages : médication orale, dose fixe et absence d'interaction avec la nourriture. Ils ont aussi des inconvénients majeurs : élimination rénale, absence d'antidote et impossibilité de mesure l'activité

de ces drogues. En dehors d'une étude, ces médicaments ne doivent pas être utilisés chez le patient cancéreux en traitement.

7. Références

- 1- Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000 Dec 21;343(25):1846-50.
- 2- Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, Moia M, Parazzini F, Rossi R, Sonaglia F, Valarani B, Bianchini C, Gussoni G. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243(1):89-95.
- 3- Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de González A, Canonico M, Reeves G, Beral V. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;339:4583-91.
- 4- Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, Rimm AA. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Sep;78(5):285-91.
- 5- Thodiyil PA, Walsh DC, Kakkar AK. Thromboprophylaxis in the cancer patient. *Acta Haematol*. 2001;106(1-2):73-80.
- 6- Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, Urbanski K, Seeber S, Scheulen ME. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol*. 2006 Feb;17(2):297-303.
- 7- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7.
- 8- Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosuco VE, Barba M, Terrenato I, et al. Oral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011(6):CD006466. DOI: 10.1002/14651858.CD006466.pub3.
- 9- Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, Otten HM, Cuccurullo F, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012;2:CD008500. DOI: 10.1002/14651858.CD008500.pub2.
- 10- Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(8):986-93
- 11- Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1944-8.
- 12- Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, Prandoni P, Bos MM, Richel DJ, van Tienhoven G, Büller HR. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2130-5.
- 13- Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-53.

Gestion d'un traitement antithrombotique, anticoagulant



Management van een antitrombotische
behandeling, een behandeling met
anticoagulantia

*Professeur Jean-Michel Dogné, Ph.D.
Directeur de Département de Pharmacie
Namur Thrombosis and Hemostasis Center
Faculté de Médecine
Université de Namur*

*Pharmacien Jonathan Douxfils
Assistant et Doctorant
Département de Pharmacie
Namur Thrombosis and Hemostasis Center
Faculté de Médecine
Université de Namur*

*Pharmacien biologiste François Mullier, Ph.D.
CHU Dinant-Godinne UCL Namur
Laboratoire d'hématologie
Namur Thrombosis and Hemostasis Center*

Pour la revue présentée ci-dessous, divers documents provenant de la 9^{ème} édition de l'*American College of Chest Physician (ACCP) – Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis* ont été revus. Les *Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP)* des différents anticoagulants disponibles sur le marché belge (disponible sur le site de l'*Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS)*) ou sur le site du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)*) ont également été consultés.

1. Interactions importantes, médicamenteuses et non-médicamenteuses (listes de référence), y compris automédications.

Parmi les interactions médicamenteuses, il convient de distinguer les interactions d'ordre pharmacodynamique de celles d'ordre pharmacocinétique.

1.1. Interactions médicamenteuses

1.1.1. Pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques avec les traitements anticoagulants doivent être prises au sérieux. En effet, en cas d'utilisation concomitante de certains traitements ayant pour but d'interagir avec l'hémostase primaire et/ou secondaire une majoration du risque hémorragique est à prévoir. Dans tous les cas, une évaluation de la balance bénéfice-risque doit être proposée lors de telles associations lorsqu'elles ne sont pas contre-indiquées.

Ainsi la ► Table 1 propose une liste d'interactions pharmacodynamiques selon l'importance clinique (à éviter / non-recommandé – contre-indiqué) et suivant la classe du composé (anticoagulants par voie parentérale – anticoagulants indirect oraux – anticoagulants directs oraux) [1-15]. Les interactions probables pour lesquelles des données ne sont pas fournies dans les RCP sont également indiquées. Au niveau des interactions pharmacodynamiques qui ne sont pas mentionnées à la Table 1, il est important de rappeler que l'association de traitements pouvant induire des saignements (p. ex. utilisation de la mifépristone pour l'interruption volontaire de grossesse et pour l'induction du travail lors de mort *in utero*) et les traitements anticoagulants doit être évitée dans la mesure du possible.

Parmi les interactions pharmacodynamiques, il est important de rappeler que les héparines non fractionnées (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ne devraient pas être administrées avec des médicaments augmentant la kaliémie. Effectivement, les HNF et HBPM inhibent la sécrétion surrénale d'aldostérone ce qui peut exposer le patient à des risques d'hyperkaliémie. Dès lors, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), d'antagonistes du récepteur à l'angiotensine II et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) devrait être évitée chez ces patients.

Pour les traitements par des antagonistes de la vitamine K (AVK) (warfarine, phenprocoumone, acénocoumarol), il peut exister des interactions pharmacodynamiques indirectes avec les traitements

antibiotiques. En effet, une partie de la vitamine K endogène est synthétisée par la flore commensale. Les traitements antibiotiques peuvent influencer fortement cette flore bactérienne. Il conviendra donc chez ces patients de suivre le traitement par AVK de manière rapprochée à l'aide de tests biologiques (INR¹).

1.1.2. Pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques sont pratiquement inexistantes avec les composés administrables par voie parentérale (HNF – HBPM – danaparoiide – bivalirudine – fondaparinux).

Par contre, les anticoagulants administrés par voie orale présentent des interactions pharmacocinétiques avec une série de composés. Dans cette section, nous distinguerons les anticoagulants indirects oraux ou AVK (warfarine – phenprocoumone – acénocoumarol) et les anticoagulants directs oraux (dabigatran etexilate – rivaroxaban – apixaban).

1.1.2.1. Anticoagulants indirects oraux – antagonistes de la vitamine K (AVK)

Parmi les AVKs, nous pouvons distinguer divers composés ayant des caractéristiques pharmacocinétiques relativement similaires au point de vue de leur métabolisation. Ainsi, la warfarine, la phenprocoumone et l'acénocoumarol sont métabolisés en partie par le CYP2C9. La métabolisation de la warfarine fait également intervenir d'autres iso-enzymes du système microsomial, à savoir le CYP2C19, 1A2 et 3A4. Pour l'acénocoumarol, seul le CYP2C19 intervient également dans son métabolisme alors que la phenprocoumone ne subit pas de métabolisation par d'autres iso-enzymes [13-15]. Dès lors, les AVK sont susceptibles de présenter de nombreuses interactions médicamenteuses. Pour la warfarine par exemple, pas moins de 200 interactions sont fournies par la firme pharmaceutique commercialisant le composé [13]. Cependant, il existe peu de cohérence entre ces données et les compendiums couramment utilisés en pratique. En fait, un problème majeur au niveau de ce domaine dans la littérature résulte du fait que ces interactions proviennent de nombreux rapports de cas unique et ne sont, pour la plupart, pas très bien documentés. Pour illustrer ce propos, une récente revue de la littérature sur le sujet montre que pour les 648 interactions identifiées, seulement 50 étaient communes à l'ensemble des sources [16].

La ►Table 2 reprend les informations provenant d'une méta-analyse de 2005 qui classe les interactions selon le sens de l'interaction (potentialisation ou inhibition de l'effet anticoagulant), et selon sa causalité (très probable – probable – possible – improbable) [17]. Ce tableau a également été complété avec les données disponibles au niveau du *Répertoire Commenté des Médicaments édition 2013*.

La méthode évidente pour limiter les effets indésirables associés aux interactions médicamenteuses est d'éviter, dans la mesure du possible, l'utilisation concomitante de produits pouvant interagir potentiellement avec le traitement par AVK. Il convient donc de chercher une alternative ne présentant pas d'interaction avec la thérapie mise en place. Quand il n'existe pas d'alternatives, les effets indésirables dus aux interactions peuvent être minimisés en augmentant la fréquence du monitoring et en ajustant les doses d'AVK en fonction de la réponse de l'INR.

De manière importante, l'ajustement prospectif des doses d'AVK est à proscrire car il est souvent inapproprié dû au fait qu'il ne tient pas compte de la réponse spécifique du patient aux interactions médicamenteuses [18].

1.1.2.2. Anticoagulants directs oraux

Les anticoagulants directs oraux (ADOs) comprennent un inhibiteur direct de la thrombine, le dabigatran et deux inhibiteurs directs du facteur Xa, le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®). Dû à sa faible biodisponibilité par voie orale, le dabigatran est administré sous forme de pro-drogue, le dabigatran etexilate (Pradaxa®).

Grâce à leur profil pharmacocinétique favorable et prédictible, ces « nouveaux » composés ne nécessitent pas, dans la majorité des cas, de suivi biologique régulier de l'anticoagulation [19]. Ils présentent également un profil d'interactions médicamenteuses nettement plus favorable que les AVKs. Cependant, l'utilisation concomitante de certains médicaments peut avoir un impact important sur l'élimination et la métabolisation de ces composés.

¹ INR (International Normalized Ratio) :
[(temps de Quick du patient)/(temps de Quick témoin)]^{ISI}

Effectivement, d'un point de vue pharmacocinétique, ces trois composés sont substrats de la glycoprotéine-P (P-gp également connue sous le nom d'ABCB1 ou MDR1). La P-gp est une pompe à efflux présente au niveau de la membrane luminaire des entérocytes, sur la membrane apicale des cellules excrétoires, tels les hépatocytes et les cellules tubulaires rénales. L'expression sur la membrane luminaire des entérocytes limite l'absorption du composé tandis que l'expression sur la membrane apicale des hépatocytes et des cellules tubulaires rénales potentialise l'extrusion du médicament dans la bile et l'urine [20, 21]. Ainsi, les composés pouvant interagir, soit en inhibant, soit en potentialisant l'action de la P-gp, auront une influence sur l'absorption et l'élimination des ADOs. Il est important de mentionner que pour le dabigatran, seul le dabigatran etexilate est substrat de la P-gp. Les inhibiteurs et inducteurs de la P-gp n'auront par conséquent un impact uniquement sur l'absorption du dabigatran etexilate [22].

Les inhibiteurs du facteur Xa sont également métabolisés au niveau hépatique par le système microsomal CYP450. Ainsi, le rivaroxaban est substrat du CYP3A4 et 2J2 tandis que le métabolisme de l'apixaban implique le CYP3A4/5 et de façon moindre, le CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2 [8, 9].

La ► Table 3 présente les informations disponibles au niveau des RCPs des produits ainsi que des données de la littérature. Les informations concernant les contre-indications et les adaptations de dose sont également résumées dans ce tableau. Toutes les interactions probables n'ont pu être étudiées avec les ADOs. Il convient donc de se référer aux propriétés des produits administrés de manière concomitante afin de vérifier s'ils ne partagent pas la même voie métabolique ou d'absorption. Ces informations peuvent être trouvées sur différents sites internet accessibles au public [23]. Il est important de rappeler que seules les interactions mentionnées dans le RCP et faisant l'objet d'un effet cliniquement significatif devraient être pris plus particulièrement en compte. Pour les autres, une évaluation de la réponse individuelle peut être proposée afin de s'assurer que le patient répond bien au traitement et se situe dans la zone thérapeutique. De plus, parmi les interactions listées dans ce tableau, toutes ne sont pas cliniquement significatives si elles n'impliquent pas d'autres interactions médicamenteuses et/ou physiopathologiques. Il conviendra en revanche d'évaluer la réponse individuelle du patient au traitement en cas d'interactions multiples (par exemple, chez des patients en insuffisance rénale traités par rivaroxaban également traité par un inhibiteur de P-gp et/ou inhibiteur du CYP3A4).

1.2. Interactions non-médicamenteuses

Les interactions non-médicamenteuses sont inexistantes avec les traitements anticoagulants administrés par voie parentérale. Concernant les traitements par voie orale, il existe des différences suivant le type d'anticoagulant. Ainsi les AVKs présentent une série importante d'interactions non-médicamenteuses. La liste complète de ces interactions ne sera pas présentée ici. Seules les plus pertinentes sont indiquées. Une liste complète de ces interactions a été résumée dans la littérature par *Nutescu et al* [19]. Nous noterons tout de même que la consommation de fenugrec, de mangue, d'huile de poissons, de jus de pamplemousse, de préparation à base de boldo, de ginkgo biloba peut potentialiser l'effet anticoagulant des AVKs. A l'opposé, la consommation excessive d'aliments contenant de grande quantité de vitamine K (céréales, brocolis, choux, choucroute, carottes, crudités, abats), la consommation de ginseng, de lait soja ou de thé vert peut diminuer l'effet anticoagulant des AVKs. Il est recommandé de manger de manière équilibrée et d'éviter les excès d'un aliment bien déterminé.

De manière importante, certains composants de la fumée de cigarette peuvent également induire le CYP1A2 et il a été prouvé qu'il était moins souvent nécessaire de mesurer l'INR chez des patients ayant arrêté de fumer [24].

Pour les ADOs, il n'existe pas à l'heure actuelle dans la littérature d'interactions avec des composés non-médicamenteux. La prise concomitante de nourriture retarde le pic de concentration plasmatique en dabigatran d'environ 2h alors que la biodisponibilité n'est pas affectée [19]. Ceci n'est pas considéré comme cliniquement significatif et le dabigatran etexilate peut être pris avec ou sans nourriture. Pour le rivaroxaban en revanche, il faut toutefois souligner que la biodisponibilité à partir d'une dose orale de 15 mg est augmentée par la prise concomitante d'un repas (biodisponibilité à jeun de 66% pour la dose de 20 mg) alors qu'elle ne l'est pas pour des doses plus faibles. Ainsi, les doses de 2.5 mg et 10 mg peuvent être prise à jeun (biodisponibilité de 80 à 100%), alors qu'il est conseillé de prendre les dosages de 15 et 20 mg lors d'un repas (biodisponibilité augmentée de 39%) [9]. En ce qui concerne l'apixaban, la prise concomitante de nourriture n'affecte pas la biodisponibilité. Il peut être pris pendant ou en dehors des repas.

1.3. Automédication

L'automédication est un phénomène de plus en plus fréquent dans notre société. Selon un récent rapport de l'*Afipa* présenté au 49^{ème} congrès annuel de l'*AESGP (Association of the European Self-Medication Industry)* à Lisbonne, le marché de l'OTC (Over The Counter) représentait quelques 11,4% du chiffre d'affaire mondial du marché du médicament. Ce chiffre atteignant même 32,4% pour le marché belge. Les OTC au niveau belge regroupaient en 2012 quelques 106 molécules, hors homéopathie, avec lesquelles de probables interactions médicamenteuses ne peuvent être exclues [25]. Selon ce même rapport, 7% des OTC vendus sur le marché belge passent par la filiale internet, filiale par laquelle le patient ne pourra recevoir les informations adéquates sur de quelconques interactions.

Il conviendra donc aux professionnels de santé, à tous les niveaux, de reconnaître et de pouvoir identifier les interactions possibles entre le traitement pris par le patient et une quelconque automédication. Ceci passera *de facto* par une anamnèse médicamenteuse poussée et par un dialogue entre le prestataire de soin et le patient.

Parmi les interactions susceptibles d'émaner de l'automédication, les AINS sont non-recommandés avec les anticoagulants, qu'ils soient par voie parentérale ou orale, compte tenu du fait qu'ils peuvent augmenter le risque hémorragique.

Nous avons vu également au paragraphe précédent qu'une série non-négligeable d'interactions non-médicamenteuses ont été identifiées avec les AVKs. Il conviendra d'en tenir compte car la consommation de ces compléments alimentaires (e.a. huile de poisson, préparation à base de ginseng, de boldo, de ginkgo biloba, suppléments en vitamine K,...) peut impacter sur le traitement anticoagulant.

Concernant les ADOs, hormis les interactions d'ordre pharmacodynamiques avec les AINS et d'ordre pharmacocinétique avec le millepertuis (réduction de l'exposition aux ADOs), les interactions avec des produits en délivrance libre n'ont pour le moment pas encore été étudiées.

2. Arrêt en fonction de quelles interventions chirurgicales et dans quel délai ?

La gestion de l'anticoagulation chez les patients nécessitant une intervention chirurgicale est souvent un dilemme dans la pratique courante. Cependant, il existe très peu d'études bien conçues permettant d'émettre des recommandations concernant les bonnes pratiques à avoir [26].

Chez les patients nécessitant une anticoagulation au long terme, la gestion péri-opératoire du traitement dépendra de la nature de l'anticoagulant utilisé mais également du type d'intervention à effectuer. Cependant, il est également important de prendre en compte le risque thromboembolique durant la période péri-opératoire et d'évaluer de ce fait la nécessité ou non d'opter pour une stratégie conservatrice ou agressive (bridging ou relais) de la gestion de l'anticoagulation.

La ► Table 4 reprend les données de stratification de risque thromboembolique chez les patients sous anticoagulants dans la période péri-opératoire tandis que la ► Table 5 reprend les données du risque hémorragique en fonction du type de procédure [27].

2.1. Gestion péri-opératoire des patients recevant un traitement par AVK

2.1.1. Interruption de l'AVK avant la chirurgie

Chez les patients traités par AVK subissant une intervention majeure, une interruption du traitement anticoagulant est généralement recommandée pour minimiser les risques de saignement [28] tandis qu'il n'est pas forcément nécessaire d'interrompre le traitement dans certaines interventions mineures. L'interruption de l'AVK avant une intervention chirurgicale a pour but d'obtenir une hémostasie « normale » ou « proche de la normale » au moment de l'intervention. Le temps nécessaire à l'obtention d'une hémostasie « normale » après l'arrêt de l'AVK est principalement basé sur les propriétés pharmacodynamiques de l'AVK et le temps nécessaire à la régénération des facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants. Le temps de demi-vie de l'acénocoumarol est de 8 à 11h, celui de la warfarine de 36 à 42h et de 96 à 104h pour la phenprocoumone. Par exemple, chez les patients traités par warfarine, chez qui il est préférable d'obtenir une hémostasie « normale » avant la procédure chirurgicale, il est nécessaire d'arrêter le traitement au moins 5 jours avant. Cependant, ce délai peut être allongé chez certaines catégories de patients (les patients âgés). Pour les patients subissant des interventions mineures, où le risque de saignement est faible, un intervalle plus court

peut être proposé car le but est au final d'obtenir un INR compris entre 1.5 et 1.8 avant la procédure [29].

2.1.2.Reprise du traitement par AVK après la chirurgie

Chez les patients qui nécessitent une interruption temporaire de l'AVK avant une chirurgie, il est recommandé de reprendre l'AVK approximativement 12 à 24h après la chirurgie (le soir ou le lendemain matin, quand la prise orale est possible) et quand l'hémostase est redevenue adéquate [27].

2.1.3.Nécessité d'un relais par héparine lors de l'interruption du traitement par AVK

Chez les patients en fibrillation atriale chronique, la stratification de risque pour les événements thromboemboliques est basée sur le CHADS₂ score qui est validé dans les situations non péri-opératoires et est largement utilisé. Il peut être appliqué au niveau péri-opératoire (►Table 4) [27, 30]. Pour les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique, la stratification de risque est basée sur le type de valve et sa position. Un haut, modéré et bas risque d'événements athérombotiques et de thrombose sur valve réfère à un risque > 10%/an, 5 à 10%/ an et < à 5%/ an, respectivement, en absence d'anticoagulation (►Table 4) [31]. Finalement, chez les patients atteints de TEV, la stratification du risque dépend principalement de l'intervalle de temps entre la TEV et la chirurgie alors que la classification entre des groupes présentant un risque élevé, intermédiaire ou bas est largement arbitraire (►Table 4). Le souci de cette classification réside dans le fait qu'elle n'a pas été vérifiée prospectivement car les données sont manquantes. Les praticiens devraient surtout considérer ces recommandations comme un guide initial sur lequel ils peuvent s'appuyer pour prendre des décisions sur la nécessité d'un relais qui peut être adapté suivant les circonstances particulières à chaque patient [27].

Chez les patients à haut risque d'événements thromboemboliques, il est typiquement recommandé d'administrer des doses thérapeutiques d'HBPM en sous-cutané. Ce régime est associé à une faible incidence d'événements athérombotiques (1-2%) [32-34].

La stratégie idéale pour les patients présentant un risque modéré n'est pas très bien établie. Les critères individuels du patient ainsi que les critères propres à l'intervention doivent être pris en compte. Ainsi, chez les patients appartenant au groupe de risque modéré subissant une intervention à risque faible de saignement, un relais devrait être proposé.

Pour les patients à faible risque thromboembolique, un relais n'est pas nécessaire durant l'interruption du traitement par AVK. Un arbre décisionnel est proposé à la ►Figure 1.

2.1.4.Gestion péri-opératoire des patients subissant des interventions mineures

Les interventions mineures comprennent les interventions dentaires, dermatologiques et ophtalmiques mineures. Elles sont associées à un risque très faible de saignement et la perte sanguine est souvent limitée et contrôlée à l'aide avec des agents hémostatiques locaux. Chez les patients subissant des interventions dentaires mineures, il est recommandé de continuer l'AVK et de l'administrer de manière concomitante à un agent pro-hémostatique. Il est aussi possible d'arrêter le traitement par AVK 2 à 3 jours avant la procédure.

Pour les patients subissant des interventions dermatologiques mineures, il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement par AVK. En revanche, il faudra veiller à assurer des mesures hémostatiques locales.

Chez les patients qui nécessitent une opération de la cataracte, il est recommandé de ne pas arrêter l'AVK [27].

2.2. Gestion péri-opératoire des patients recevant un traitement par anticoagulant direct oral (dabigatran etexilate – rivaroxaban – apixaban)

2.2.1.Gestion péri-opératoire d'un patient traité par dabigatran etexilate

Chez les patients traités par dabigatran etexilate et qui nécessitent une intervention, le délai nécessaire pour ne plus avoir d'effet anticoagulant est basé sur 3 facteurs :

- le temps de demi-vie du dabigatran
- l'état de la fonction rénale du patient
- la planification de l'intervention

Le EU-RCP du Pradaxa® mentionne que chez les patients avec une fonction rénale normale ($CL_{CR} > 80$ mL/min), le $T_{1/2}$ du dabigatran est de 13h [10], ce qui implique que le dabigatran etexilate doit être arrêté 2 jours avant une chirurgie à haut risque de saignement et 24h seraient suffisantes pour une chirurgie à risque standard. Chez les patients avec une fonction rénale légèrement altérée (CL_{CR} entre 50 à 80 mL/min), il est préférable d'arrêter 2 à 3 jours avant une intervention majeure et 1 à 2 jour(s) avant une intervention standard. Pour les patients ayant une CL_{CR} entre 30 et 49 mL/min il est préférable d'arrêter le dabigatran etexilate 4 jours avant une procédure à risque et au minimum 48 heures avec une procédure standard [10]. Une étude récente a montré qu'une concentration plasmatique résiduelle < 30 ng/mL est suffisante pour autoriser l'opération. Ceci requiert bien évidemment l'utilisation d'un test spécifique permettant d'estimer la concentration plasmatique en dabigatran [35].

Chez les patients nécessitant des procédures mineures, il peut être conseillé, comme pour les AVK de continuer le traitement anticoagulant [36]. Cependant, ces données n'ont pas été vérifiées par des études cliniques.

2.2.2. Gestion péri-opératoire d'un patient traité par rivaroxaban et apixaban

Chez les patients traités par rivaroxaban ou apixaban, les EU-RCP correspondantes recommandent d'arrêter l'anticoagulation au moins 24 heures avant l'intervention [8, 9]. Compte tenu des propriétés pharmacocinétiques des composés, un délai plus important sera sans doute nécessaire pour les patients en insuffisance rénale ou hépatique. Cependant, il n'existe pas de donnée sur le sujet à l'heure actuelle.

Comme pour le dabigatran, une publication récente vient de suggérer qu'un acte invasif pouvant être réalisé de manière sûre si les concentrations plasmatiques en rivaroxaban étaient < 30 ng/mL [35]. Cette évaluation quantitative nécessite bien évidemment l'utilisation d'un test spécifique également.

2.2.3. Reprise du traitement par anticoagulant direct oral après la chirurgie

Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations bien précises sur la réinstauration du traitement par ADOs après la chirurgie. Une approche suggère que le traitement doit être réinstauré 24 heures après l'intervention si cette dernière est à faible risque de saignement tandis qu'il faudra attendre 48 à 72 heures pour les interventions à risque hémorragique plus important [36].

2.3. Gestions péri- et post-opératoires des patients recevant de l'héparine comme agent anticoagulant pour le relais

Il n'existe pas de recommandations bien établies sur le dosage à utiliser. En effet, le type d'héparine (HBPM ou HNF), l'intensité du traitement et le temps pendant lequel l'héparine sera administrée influencera la décision.

Ainsi, chez les patients qui reçoivent de l'HNF comme traitement anticoagulant pour le relais, il est recommandé d'arrêter le traitement 4 à 6 heures avant l'intervention. En revanche, pour les patients recevant des doses thérapeutiques d'HBPM en pré-opératoire, la dernière administration sous-cutanée devra s'effectuer 24 heures avant la chirurgie [27].

La réinstauration du traitement par HBPM s'effectuera 24 heures après une opération à risque hémorragique faible ou normal. Cependant, si l'opération est jugée à haut risque hémorragique, la réinstauration de l'HBPM s'effectuera 48 à 72 heures avant la chirurgie [27].

3. Surveillance biologique nécessaire (initiales et à prévoir)

3.1. Monitoring biologique du traitement par AVK

3.1.1. Monitoring à l'induction du traitement

Suivant l'administration d'un AVK, un premier impact sur l'INR apparaît suivant les 2-3 premiers jours suivant l'initiation du traitement, tandis l'effet anti-thrombotique apparaît dans les jours suivants.

3.1.2. Fréquence de monitoring

Chez les patients hospitalisés, l'évaluation de l'INR est habituellement réalisée quotidiennement jusqu'à ce que la valeur cible soit atteinte. Par la suite, une mesure tous les 2 jours sera réalisée au minimum [37].

Chez le patient en ambulatoire qui commence une thérapie par AVK, un monitoring initial sera proposé une fois tous les quelques jours (3-4 jours) jusqu'à ce que la valeur cible d'INR soit atteinte. Par la suite, la fréquence de monitoring peut être réduite à un test toutes les 4 à 6 semaines (voire plus chez les patients stables – 12 semaines) [18]. Si un ajustement de dose est requis, un cycle de fréquence similaire à celui proposé lors de l'instauration du traitement doit être répété jusqu'à ce que la valeur cible soit atteinte.

La fréquence optimale d'un monitoring de l'INR à long-terme est influencée par l'observance du patient, des facteurs liés à la prise d'autres traitements pouvant impacter sur l'INR ainsi qu'à des facteurs propres au patient. Ainsi, les patients plus âgés auront une clairance altérée des AVKs ce qui se traduira par un INR plus labile [37].

3.2. Monitoring biologique du traitement par anticoagulant parentéral

3.2.1. Monitoring de l'héparinothérapie

Les HBPM sont typiquement administrées sur base d'un algorithme prédéfini qui prend en compte le poids du patient ainsi que le type de traitement (curatif ou préventif). La surveillance biologique n'est généralement pas nécessaire. Il peut être cependant recommandé d'effectuer une évaluation de la réponse chez les patients obèses ou présentant une insuffisance rénale ($CL_{CR} < 30$ mL/min) [38]. Les résultats concernant un lien entre des valeurs élevées d'activité anti-Xa et un risque hémorragique restent confus dans la littérature [39, 40]. Une étude randomisée contrôlée montre qu'il n'existe pas de bénéfice du monitoring chez des patients traités par daltéparine [41]. Le monitoring n'est donc pas nécessaire chez la majorité des patients traités par HBPM. Si un monitoring est requis, il convient dès lors d'utiliser un test chromogénique anti-Xa.

3.2.2. Monitoring du fondaparinux

Pour le fondaparinux, les études randomisées contrôlées n'ont pas proposé de monitoring associé à l'utilisation du produit. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (CL_{CR} entre 20 et 50 mL/min), il est recommandé de diminuer la dose de fondaparinux de 50% ou d'utiliser à la place des HBPM ou de l'HNF à la dose adéquate [1, 38]. Le fondaparinux est contre-indiqué chez les patients ayant une $CL_{CR} < 20$ mL/min.

Même si un monitoring n'est pas requis, il existe des circonstances où il peut être proposé (exemple : insuffisance rénale modérée). Le monitoring repose alors sur l'utilisation d'un test chromogénique anti-Xa calibré et spécifique pour le fondaparinux.

3.2.3. Monitoring des inhibiteurs directs de la thrombine administrés par voie parentérale

Le temps de céphaline activé peut être proposé pour les traitements par inhibiteur direct de la thrombine par voie parentérale. Cependant, la concordance n'est pas linéaire et atteint un plateau aux doses élevées avec les différents produits. De plus, la sensibilité des réactifs varie selon le produit utilisé.

Pour la bivalirudine, Le temps de coagulation activée (ACT) peut être utilisé pour évaluer l'activité anticoagulante. Les valeurs d'ACT, 5 minutes après le bolus de bivalirudine atteignent en moyenne 365 +/- 100 secondes. Si l'ACT obtenu après 5 minutes est inférieur à 225 secondes, une seconde dose en bolus de 0,3 mg/kg doit être administrée. Dès que la valeur ACT dépasse 225 secondes, des contrôles supplémentaires ne sont plus nécessaires, à condition que la dose de perfusion de 1,75 mg/kg soit donnée correctement [11].

3.3. Monitoring biologique du traitement par anticoagulant direct oral

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique de ces nouvelles molécules ont été présentées comme largement prédictibles, rendant le monitoring inutile chez une grande majorité des patients [8-10]. Cependant, certains groupes de patients risquent d'être exposés à des concentrations infra ou supra-thérapeutiques lors de l'administration d'une posologie standard (exemples : variations

pharmacocinétiques observées dans les études cliniques chez des sujets sains, chez des patients avec une insuffisance rénale et/ou hépatique, chez des patients avec indices de masse corporelle (IMC) extrêmes) [42-45].

3.3.1. Situations où un monitoring biologique est requis

Le monitoring des ADOs est indiqué dans plusieurs situations cliniques aiguës telles que [44, 46-48]:

- Récurrence d'épisodes thrombotiques ou hémorragiques
- Avant toute procédure invasive ou chirurgie d'urgence (dernière administration endéans 24 heures ou plus en cas de $CL_{CR} < 50\text{ml/min}$)
- Avant l'instauration d'un traitement fibrinolytique pour AVC ischémique
- En cas de relais d'un anticoagulant par un autre
- Chez les patients présentant des facteurs de risque (âge, insuffisance rénale et/ou hépatique, interactions médicamenteuses)
- Patients avec IMC extrêmes

3.3.2. Quels tests de coagulation pour le monitoring ?

Les DOACs affectent les tests de coagulation de routine (temps de céphaline activée, temps de prothrombine, temps de thrombine et dosage du fibrinogène), avec un effet maximal lorsque le pic plasmatique est atteint (2 à 4 heures après administration suivant la molécule). Il est donc essentiel de connaître le délai écoulé depuis la dernière prise.

3.3.2.1. Dabigatran etexilate

3.3.2.1.1. Temps de céphaline activée (TCA)

Les récentes recommandations de l'International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) suggèrent l'utilisation du TCA pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation sous dabigatran. Cependant, ce test ne peut être utilisé pour quantifier directement la concentration plasmatique en raison de plusieurs aspects. Il s'agit avant tout d'un test d'appréciation globale de la coagulation, de sensibilité limitée et particulièrement sensible aux variables pré-analytiques et biologiques [49-51]. De plus, il n'existe pas de relation linéaire entre le résultat du TCA et la concentration plasmatique. Il est aussi important de noter que l'allongement du TCA ne corrèle pas forcément avec un risque hémorragique important [50]. Les céphalines actuellement disponibles sur le marché montrent des sensibilités différentes au dabigatran. Chaque laboratoire doit donc être conscient de la sensibilité aux DOACs de la céphaline qu'il utilise et doit définir ses propres seuils pour les résultats, qu'ils soient exprimés en termes de temps (sec) ou de ratio [52, 53].

3.3.2.1.2. Temps de thrombine (TT) et temps de thrombine dilué (dTT)

Le temps de thrombine présente plusieurs avantages par rapport au TCA : il n'est pas influencé par les déficits en facteurs (excepté le déficit en fibrinogène), ni par la présence d'un anticoagulant lupique, ni par l'élévation du FVIII dans les contextes inflammatoires. Cependant, il reste sensible aux variables analytiques, ce qui rend difficile sa standardisation.

En cas de TT normal, on exclut un effet anticoagulant cliniquement relevant du dabigatran. Le TT étant trop sensible au dabigatran, la nécessité de développer un nouveau test standardisé et calibré est apparue. La mise au point du temps de thrombine dilué (dTT) calibré avec des standards de dabigatran permet d'établir une relation de linéarité entre la dose administrée et la réponse du test, et donc une quantification précise des concentrations plasmatiques [53, 54]. Des kits tels que l'Hemoclot Thrombin Inhibitor® (HTI) permettent ainsi de quantifier le dabigatran de façon rapide, standardisée et calibrée. Ce test est tout à fait automatisable et peut être implémenté sur différents coagulomètres utilisés dans les laboratoires de routine. Une étude a montré que ces tests montrent une bonne corrélation avec la détermination par *Liquid Chromatography-Mass spectrometry/Mass Spectrometry* (LC-MS/MS). Cependant, en deçà de 50 ng/mL, la détermination par LC-MS/MS reste préférable [55].

Ces tests restent cependant sensibles à la présence d'inhibiteurs tels que les héparines ou l'hirudine. Il convient donc d'être particulièrement vigilant à renseigner la prise de ces molécules, notamment lors d'un switch héparine/hirudine vers dabigatran.

3.3.2.2. Rivaroxaban et apixaban

3.3.2.2.1. Temps de prothrombine/Quick (TQ)

Les différents réactifs de temps de prothrombine présentent une sensibilité différente au rivaroxaban et à l'apixaban [56-58]. En ce qui concerne le rivaroxaban, l'ISTH recommande l'utilisation du TQ pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation, mais rappelle que le TQ ne permet pas la quantification des concentrations plasmatiques de rivaroxaban [52]. De plus, celui-ci présente parfois une faible sensibilité, une grande variabilité inter-réactifs, et une mauvaise corrélation avec la LC-MS/MS [59].

En ce qui concerne l'apixaban, le TQ peut être tout à fait normal pour des gammes de concentration thérapeutiques et ne peut renseigner le clinicien que sur une prise éventuelle du traitement (si le réactif est suffisamment sensible) mais absolument pas sur la concentration plasmatique [56].

3.3.2.2.2. Tests chromogéniques anti-Xa

Pour le rivaroxaban, ces tests montrent une bonne corrélation avec la LC-MS/MS pour les concentrations > 30 ng/mL. En deçà de 30 ng/mL, le dosage par LC-MS/MS est recommandé [59]. Pour l'apixaban, on ne dispose pas encore à l'heure actuelle de données relatives à la corrélation entre le test chromogénique et la LC-MS/MS.

Les kits anti-Xa dédiés au dosage des DOACs utilisent une méthodologie différente de celle pour les héparines. Il n'existe pas de recommandations relatives au choix du test chromogénique anti-Xa à l'heure actuelle. Néanmoins, il semble toutefois préférable de choisir des kits spécifiquement dédiés au dosage des DOACs, sur des plateformes spécifiques. Le choix du calibrateur utilisé est également crucial et il est préférable de rester sur un système homogène en utilisant le calibrateur du fabricant du test chromogénique.

Rappelons que ces tests ne sont pas disponibles dans tous les centres, compliquant la prise en charge des patients lors de situations urgentes.

4. Quels facteurs et/ou interventions permettent d'améliorer l'observance thérapeutique et la sécurité d'emploi ?

4.1. Traitement par AVK

Un obstacle à la sécurité et à l'efficacité des AVKs est la faible qualité de la gestion/adaptation de la dose en pratique courante. Des soins adéquats prodigués avec les AVKs requièrent un système comprenant l'éducation du patient et une gestion attentionnée de l'enregistrement et de la recherche des valeurs d'INR labile afin de s'assurer que le patient est correctement anticoagulé.

4.1.1. Le rôle des cliniques de l'anticoagulation

De nombreuses études randomisées contrôlées ont démontré une gestion plus effective de l'anticoagulation démontré par une incidence moindre d'événements thromboemboliques et hémorragiques ainsi qu'un *Time in Therapeutic Range* (TTR) augmenté, lorsque les patients étaient pris en charge par une clinique de l'anticoagulation au lieu de leur médecin généraliste [37]. Une étude intéressante montre qu'il n'existe pas de différence significative entre la prise en charge par une clinique de l'anticoagulation et le médecin généraliste lorsque l'induction du traitement était instaurée par une clinique de l'anticoagulation et que l'on attendait que patient soit stable avant de transférer la gestion de l'anticoagulation par le médecin généraliste [60]. Une revue systématique de la littérature reprenant quelques 50,000 patients démontre que les patients avaient un TTR supérieur lorsque qu'ils étaient suivis par une clinique de l'anticoagulation (65.6%) comparé au médecin généraliste (56.7%) [61].

4.1.2. Monitoring assisté par ordinateur

L'utilisation d'un monitoring assisté par ordinateur peut améliorer la gestion et le TTR. Malgré que les programmes diffèrent, ils calculent la nécessité d'une adaptation de la dose à partir d'une table définie par l'utilisateur en tenant compte de l'INR cible. Si une adaptation est requise, alors l'INR actuel est

comparé à l'INR cible et une adaptation posologique est proposée sur cette base. Les études comparant le monitoring assisté par ordinateur à l'expérience du corps médical ont vu le jour en 1993, montrant que le monitoring assisté fonctionnait aussi bien que la prise en charge par le corps médical [62]. Cependant, le monitoring assisté a montré un contrôle supérieur lorsque le traitement était plus intensif (INR entre 3.0 et 4.5). De nombreuses études ont par la suite été proposées à ce sujet mais récemment, une large étude internationale a montré qu'il y avait une réduction statistiquement significative d'événements cliniques en faveur du monitoring assisté par ordinateur [63]. De plus, une analyse de coût-efficacité a montré un coût réduit également en faveur de la prise en charge assistée par ordinateur [64].

4.1.3. Evaluation « Point of Care (POC) » de l'INR

Le matériel POC permet la mesure de l'INR sur base d'un simple prélèvement sanguin capillaire au niveau du doigt. Le résultat est alors converti en valeur d'INR. De nombreuses études ont démontré l'intérêt d'un tel matériel pour guider l'anticoagulation [37]. Cependant, l'utilisation de ce matériel est soumise à certaines limitations comme de plus grande différences pour des INRs au-dessus du range thérapeutique, une calibration incorrecte de l'ISI du matériel POC, l'impossibilité de calculer un TQ normal moyen, ainsi que la difficulté d'interprétation des résultats chez les patients ayant des anticorps anti-phospholipides.

Une autre approche possible avec ce type de matériel est la prise en charge par le patient lui-même avec comme potentiel de diminuer les événements cliniques tout en améliorant la commodité pour le patient [65]. De nombreuses revues systématiques de la littérature mentionnent les effets favorables d'une prise en charge par le patient lui-même avec dans la plupart des cas une réduction des événements cliniques ainsi que dans la qualité de l'anticoagulation reportée en tant que TTR [66-68]. Cependant, la prise en charge par le patient lui-même n'est pas applicable à l'ensemble des patients et nécessitent une éducation encore plus avancée du patient. Il est également probable que cette gestion ne soit pas coût-efficace dans certains cas.

4.2. Traitement par anticoagulant direct oral

Il n'existe pas, à l'heure actuelle de recommandations pour optimiser l'observance thérapeutique des patients traités par ADOs. Du matériel éducationnel via la mise à disposition de « cartes patients » est fourni avec les différents ADOs. L'objectif de ces documents est d'informer le patient sur les risques associés aux produits et leur utilisation quotidienne. Ceci est réalisé afin de favoriser l'adhérence aux traitements et de minimiser les risques d'effets indésirables. Un guide de prescription est également fourni pour les médecins prescripteurs. Diverses méthodes peuvent être mise en place pour optimiser l'adhérence au traitement du patient ambulatoire tel les piluliers électroniques.

Etant donné que les traitements par ADOs ne nécessitent pas de contrôle régulier de l'intensité de l'anticoagulation, les patients traités par dabigatran etexilate, rivaroxaban ou apixaban seront moins souvent revus par le spécialiste en charge de leur traitement. Ceci peut bien évidemment impacter également sur l'observance au traitement qui se fera ressentir sur l'efficacité et la sécurité globale de la thérapie instaurée. Les seules données concernant l'observance au traitement émanent des études randomisées contrôlées où le taux d'arrêt inopiné était similaire ou supérieur aux AVKs [69]. Dès lors, il paraît important de pouvoir mettre en place des lignes de conduites et des stratégies afin d'améliorer l'observance des patients traités par ces nouvelles molécules.

► **Table 1 : Principales interactions pharmacodynamiques avec les traitements anticoagulants listées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).**

	A éviter / Non-recommandé	Contre-indiqué	Pas de données	Interaction probable
Anticoagulants par voie parentérale : HNF - HBPM – danaparoïde¹ – bivalirudine – fondaparinux				
Salicylés	X			
AINS	X			
Dérivés pyrazolés	X			
Thiénopyridines	X			
Inhibiteurs du GP IIb/IIIa	X			
Dextranes	X			
Agents thrombolytiques	X			
Autres Tx anticoagulants	X ²			
Glucocorticoïdes à usage systémique			X	X
Anticoagulants indirects oraux : AVKs (warfarine - phenprocoumone - acénocoumarol)				
Salicylés	X			
AINS	X	X ³		
Dérivés pyrazolés	X			
Thiénopyridines	X			
Inhibiteurs du GP IIb/IIIa	X			
Dextranes			X	
Agents thrombolytiques			X	X
Autres Tx anticoagulants			X ²	X ²
Glucocorticoïdes à usage systémique	X			
Anticoagulants directs oraux (ADO) : dabigatran etexilate - rivaroxaban – apixaban				
Salicylés	X			
AINS	X			
Dérivés pyrazolés				
Thiénopyridines	X			
Inhibiteurs du GP IIb/IIIa	X			
Dextranes	X			
Agents thrombolytiques	X			
Autres Tx anticoagulants		X ⁴		
Glucocorticoïdes à usage systémique			X	

¹ Le danaparoïde peut être utilisé en même temps que des anticoagulants oraux, des médicaments qui influencent la fonction plaquettaire (aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens par ex.), des thrombolytiques ou des médicaments potentiellement ulcérogènes (tels que des corticostéroïdes), mais la prudence reste de mise.

² Lors d'un relais par AVK, l'utilisation concomitante d'une anticoagulation parentérale est requise jusqu'à ce que l'INR atteigne sa zone thérapeutique.

³ L'utilisation concomitante de warfarine et d'AINS est contre-indiquée. Elle est non-recommandée pour les autres AVKs disponible sur le marché belge.

⁴ L'utilisation concomitante d'ADO et d'autres Tx anticoagulants est contre-indiquée sauf dans le cas de switch entre les traitements de/vers l'ADO ou en cas d'utilisation d'HNF pour la mise en place d'un cathéter ouvert artériel ou veineux.

► **Table 2 : Principales interactions pharmacocinétiques médicamenteuses avec la warfarine.** Les interactions sont listées selon qu'elles soient *très probables, probables, possibles ou très improbables*.

Niveau de causalité	Anti-infectieux	Cardio-vasculaire	Analgésiques, AINS et immunologiques	Système nerveux central	Gastro-intestinal	Autres drogues
Potentiation de l'effet anticoagulant						
Très probable	ciprofloxacine – cotrimoxazole – erythromycine – fluconazole – isoniazide – metronidazole – miconazole (gel oral) – miconazole – voriconazole	amiodarone – diltiazem – fenofibrate (fibrates en général) – propafénone – propranolol	phénylbutazone - piroxicam	citalopram – entacapone - sertraline	cimétidine – oméprazole	
Probable	amoxicilline/clavulanate – azithromycine – clarithromycine – itraconazole – levofloxacine – ritonavir - tetracycline	fluvastatine – quinidine – ropirinoles – simvastatine - ezétimibe	paracétamol – celecoxib – tramadol - interférons	disulfiram – fluvoxamine – phénytoïne		capécitabine – fluorouracil – gemcitabine – paclitaxel – tamoxifène – toltérodine – zafirlukast
Possible	amoxicilline – chloramphenicol – miconazole – norfloxacine – ofloxacine – saquinavir – terbinafine	disopyramide	indométhacine – léflunomide -	felbamate	orlistat	acarbose – danazol – trazitumab -
Très improbable	cefazoline		methylprednisolone	fluoxétine / diazépam – quétiapine		etoposide/carboplatin - levonorgestrel
Inhibition de l'effet anticoagulant						
Très probable	ribavirine – rifampicine	colestyramine - colestipol	mésalazine	carbamazépine – barbituriques		mercaptopurine
Probable	ritonavir	bosentan	azathioprine	chlordiazépoxyde	aprépitant – sucralfate	vaccin contre la grippe – raloxifène
Possible	terbinafine	telmisartan	sulfasalazine			cyclosporine
Très peu probable	teicoplanine	furosémide		propofol		

Adapté depuis Holbrook, A.M., et al. Arch Intern Med, 2005.

► **Table 3 : Résumé des interactions pharmacocinétiques identifiées avec les anticoagulants directs oraux (ADOs).** Les interactions sont listées selon qu'elles soient contre-indiquées – non-recommandées – à éviter – nécessite une adaptation posologique. Les molécules pour lesquelles rien n'est indiqué, n'ont pas montré d'interaction cliniquement significative. Cependant, un impact sur la pharmacocinétique a été identifié et devrait être pris en compte dans les cas de poly-interactions. Les molécules en italique ne sont pas mentionnées dans les RCP mais sont susceptibles d'influencer les propriétés pharmacocinétiques (données provenant de la littérature).

Anticoagulant direct oral	Anti-infectieux	Cardio-vasculaire	Analgésiques, AINS et immunologiques	Système nerveux central	Gastro-intestinal	Autres drogues
Dabigatran (Pradaxa®)	ketoconazole ¹ – itraconazole ¹ – posaconazole ² – rifampicine ³ – clarithromycine – ritonavir ²	dronedarone ¹ – quinidine ⁵ – verapamil ⁵⁻⁶ – amiodarone ⁵ – ticagrelor ⁴		carbamazépine ³ – phénytoïne ³ – millepertuis ³	pantoprazole – omeprazole – esomeprazole	cyclosporine ¹ – tacrolimus ¹
Rivaroxaban (Xarelto®)	ketoconazole ² – fluconazole – itraconazole ² – voriconazole ² – posaconazole ² – rifampicine ⁴ – clarithromycine – azithromycine – erythromycine – ritonavir ²	dronedarone ³ – <i>quinidine</i> – <i>verapamil</i> – <i>amiodarone</i> – <i>diltiazem</i> – <i>ranolazine</i> – <i>félodipine</i> -	naproxène ⁴	carbamazépine ⁴ – phénytoïne ⁴ – phenobarbital – <i>midazolam</i> – millepertuis ⁴		<i>cyclosporine</i> – <i>tacrolimus</i>
Apixaban (Eliquis®)	kétoconazole ² – itraconazole ² – voriconazole ² – posaconazole ² – rifampicine ⁴ – ritonavir ²	diltiazem	naproxène	carbamazépine ⁴ – phénytoïne ⁴ – phénobarbital ⁴ – millepertuis ⁴	famotidine	

¹ Contre-indiqué

² Non-recommandé - Prudence

³ A éviter – Prudence

⁴ A administrer avec prudence

⁵ La dose de dabigatran etexilate doit être réduite à 2 gélules de 75mg / jour en un prise (→150mg / jour) dans la prévention de la thromboembolie veineuse et/ou de l'embolie pulmonaire après un remplacement total de hanche ou de genou.

⁶ La dose de dabigatran etexilate doit être réduite à 1 gélule de 110 mg 2x/ jour (→ 220mg / jour) dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant de la fibrillation atriale.

► **Table 4 : Stratification de risque thromboembolique dans le contexte péri-opératoire.**

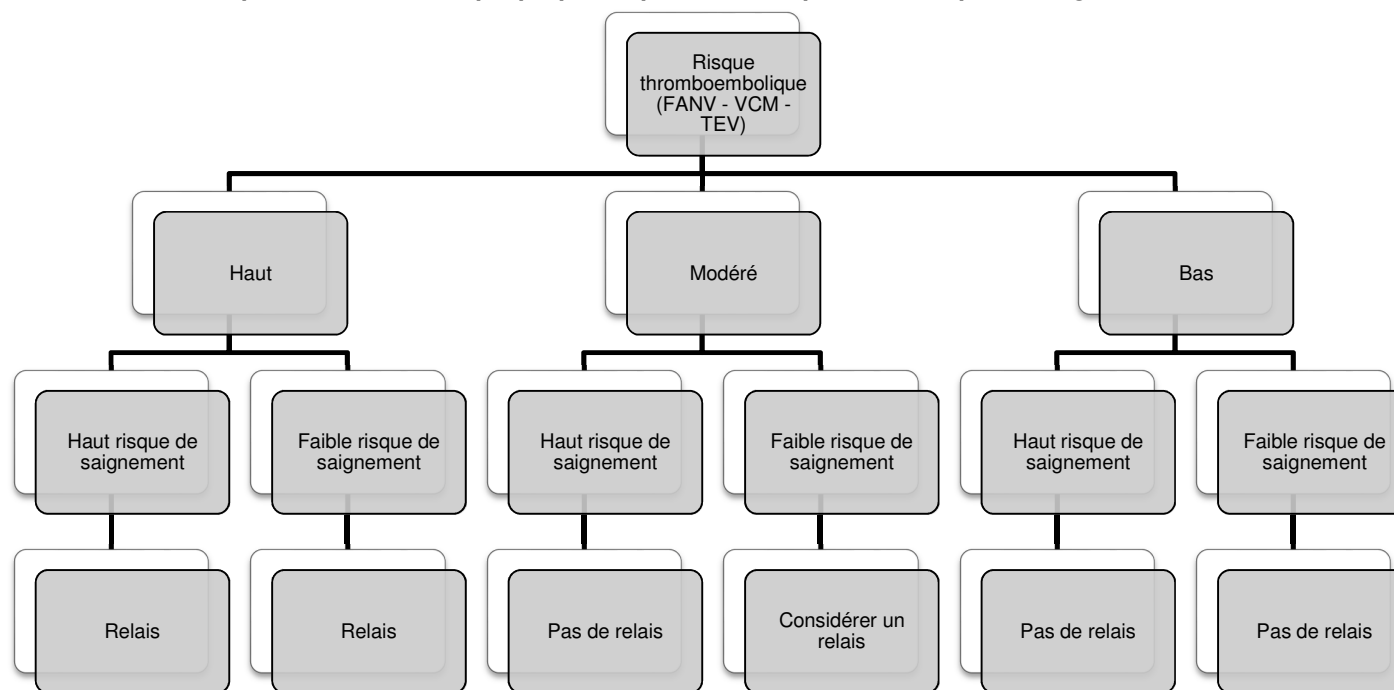
Catégorie de risque	Valve cardiaque mécanique	Fibrillation auriculaire	Thromboembolie veineuse
Haute (> 10%/an de risque d'év. thrombotique artériel ou > 10%/ mois de risque de thromboembolie veineuse (TEV))	Toutes valves mécaniques mitrales	CHADS ₂ score de 5 ou 6	Récente TEV (< 3 mois)
	« Caged-ball » ou « tilting disc valve » en position mitrale/aortique	Récent AVC ou AIT (< 3 mois)	Thrombophilie sévère
	Récent AVC ou AIT (< 6 mois)	Valvulopathie rhumatismale	Déficiences en protéine C, protéine S ou antithrombin Anticorps antiphospholipides
			Thrombophilie multiple
Intermédiaire (4%-10%/an de risque d'év. thrombotique artériel ou 4%-10%/ mois de risque de TEV)	Remplacement de valve aortique « Bileaflet » avec risque majeur d'AVC	CHADS ₂ score de 3 ou 4	TEV endéans les 3-12 derniers mois
			Récurrence de TEV
			Thrombophilie non-sévère
			Cancer actif
Intermédiaire (< 4%/an de risque d'év. thrombotique artériel ou < 2%/ mois de risque de TEV)	Remplacement de valve aortique « Bileaflet » sans risque majeur d'AVC	CHADS ₂ score de 0-2 (et pas d'antécédent d'AVC ou AIT)	TEV > 12 mois auparavant

Adapté depuis Douketis J.D., et al. CHEST 2012

► **Table 5 : Stratification du risque hémorragique en fonction du type de procédure.**

Haut (Risque de saignement majeur à 2 jours – 2 à 4%)
Remplacement de valve cardiaque
Bypass corono-artériel
Intervention sur un anévrisme aortique abdominal
Intervention chirurgicale en cancérologie - neurochirurgicale/ urologique/ tête et cou/abdominal/ sein
Remplacement de genou bilatéral
Laminectomie
Résection prostatique transurétrale
Biopsie rénale
Polypectomie, traitement des varices, sphinctérotomie biliaire, dilatation pneumatique
Placement d'une gastrostomie endoscopique percutanée
Extractions dentaires multiples
Chirurgie vasculaire et générale
Toutes opérations majeures (d'une durée de plus de 45 minutes)
Basse (Risque de saignement majeur à 2 jours – 0 à 2%)
Cholécystectomie
Hystérectomie abdominale
Endoscopie gastrointestinale ± biopsie, entéroscopie, stent biliaire/pancréatique sans sphinctérotomie, endoscopie sans « fine-needle aspiration »
Insertion d'un pacemaker et de défibrillateur cardiaque ou test électrophysiologique
Extractions dentaires simple
Intervention au niveau du canal carpien
Remplacement de genou/ hanche et chirurgie au niveau des épaules/pied/main et arthroscopie
Dilatation et curetage
Excision d'un cancer de la peau
Hernie abdominale
Chirurgie hémorroïdaire
Dissection de nœud axillaire
Hydrocèle
Chirurgie au niveau de la cataracte et intervention au niveau des yeux autres que la cataracte
Angiographie non-coronarienne
Bronchoscopie ± biopsie
Retrait d'un cathéter veineux central
Biopsies au niveau cutanée/ rate / prostate / thyroïde/ seins/ ganglions lymphatiques

► **Figure 1 : Suggestion de stratégie de relais par héparinothérapie dans un contexte péri-opératoire chez des patients traités préalablement par AVK. Ces données se basent le risque thromboembolique propre au patient ainsi que sur le risque de saignement lié à l'intervention.**



Adapté de Spyropoulos et al. Blood 2012

Références :

1. E.M.A. *Résumé des Caractéristiques du Produit - Fondaparinux*. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=EU/1/02/206/003&leafletType=leafletFR>.
2. E.M.A. *Résumé des Caractéristiques du Produit - Héparine Léo*. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE183942&leafletType=rcp>.
3. E.M.A. *Résumé des Caractéristiques du Produit - Héparine Natrium B Braun*. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE134312&leafletType=rcp>.
4. E.M.A. *Résumé des Caractéristiques du Produit - Tinzaparine*. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE184353&leafletType=rcp>.
5. E.M.A. *Résumé des Caractéristiques du Produit - Enoxaparine*. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE144365&leafletType=rcp>.
6. E.M.A. *Résumé des Caractéristiques du Produit - Nadroparine*. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE138713&leafletType=rcp>.
7. E.M.A. *Résumé des Caractéristiques du Produit - Daltéparine*. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE153517&leafletType=rcp>.
8. E.M.A. *Résumé des Caractéristiques du Produit - Apixaban*. 05/11/13]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf.
9. E.M.A. *Résumé des Caractéristiques du Produit - Rivaroxaban*. 05/11/13]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.
10. E.M.A. *Résumé des Caractéristiques du Produit - Dabigatran etexilate mesilate*. 05/11/13]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.
11. E.M.A. *Résumé des Caractéristiques du Produit - Bivalirudine*. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=EU/1/04/289/001&leafletType=leafletFR>.
12. E.M.A. *Résumé des Caractéristiques du Produit - Danaparoïde*. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE165846&leafletType=rcp>.
13. E.M.A. *Résumé des Caractéristiques du Produit - Warfarine*. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE018103&leafletType=rcp>.
14. E.M.A. *Résumé des Caractéristiques du Produit - Acénocoumarol*. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE085355&leafletType=rcp>.
15. E.M.A. *Résumé des Caractéristiques du Produit - Phenprocoumone*. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE054677&leafletType=rcp>.
16. Anthony, M., et al., *Warfarin interactions with substances listed in drug information compendia and in the FDA-approved label for warfarin sodium*. Clin Pharmacol Ther, 2009. **86**(4): p. 425-9.
17. Holbrook, A.M., et al., *Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions*. Arch Intern Med, 2005. **165**(10): p. 1095-106.
18. Holbrook, A., et al., *Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e152S-84S.
19. Nutescu, E., I. Chuatrisorn, and E. Hellenbart, *Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update*. J Thromb Thrombolysis, 2011. **31**(3): p. 326-43.
20. International Transporter, C., et al., *Membrane transporters in drug development*. Nat Rev Drug Discov, 2010. **9**(3): p. 215-36.
21. Wessler, J.D., et al., *The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(25): p. 2495-502.
22. Hankey, G.J. and J.W. Eikelboom, *Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor*. Circulation, 2011. **123**(13): p. 1436-50.
23. *Centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance - Interactions médicamenteuses et cytochromes P450*. 2011 [cited 2013 13 Novembre]; Available from: <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cytp450.pdf>.
24. Evans, M. and G.M. Lewis, *Increase in international normalized ratio after smoking cessation in a patient receiving warfarin*. Pharmacotherapy, 2005. **25**(11): p. 1656-9.

25. 25/06/2013 - L'Afipa rend public le premier observatoire européen sur l'automédication.
26. Eckman, M.H., "Bridging on the river Kwai": the perioperative management of anticoagulation therapy. *Med Decis Making*, 2005. **25**(4): p. 370-3.
27. Douketis, J.D., et al., *Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e326S-50S.
28. McKenna, R., *Abnormal coagulation in the postoperative period contributing to excessive bleeding*. *Med Clin North Am*, 2001. **85**(5): p. 1277-310, viii.
29. Marietta, M., et al., *A simple and safe nomogram for the management of oral anticoagulation prior to minor surgery*. *Clin Lab Haematol*, 2003. **25**(2): p. 127-30.
30. Go, A.S., et al., *Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study*. *Ann Intern Med*, 1999. **131**(12): p. 927-34.
31. Hering, D., et al., *Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study*. Chest, 2005. **127**(1): p. 53-9.
32. Douketis, J.D., J.A. Johnson, and A.G. Turpie, *Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen*. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(12): p. 1319-26.
33. Wysokinski, W.E., et al., *Periprocedural anticoagulation management of patients with nonvalvular atrial fibrillation*. *Mayo Clin Proc*, 2008. **83**(6): p. 639-45.
34. Spyropoulos, A.C., et al., *Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry*. *J Thromb Haemost*, 2006. **4**(6): p. 1246-52.
35. Pernod, G., et al., *Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013*. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013. **106**(6-7): p. 382-93.
36. Spyropoulos, A.C. and J.D. Douketis, *How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery*. *Blood*, 2012. **120**(15): p. 2954-62.
37. Ageno, W., et al., *Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e44S-88S.
38. Garcia, D.A., et al., *Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e24S-43S.
39. Levine, M.N., et al., *The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparin low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement*. *Thromb Haemost*, 1989. **62**(3): p. 940-4.
40. Bara, L., et al., *Correlation between anti-Xa and occurrence of thrombosis and haemorrhage in post-surgical patients treated with either Logiparin (LMWH) or unfractionated heparin*. *Post-surgery Logiparin Study Group*. *Thromb Res*, 1992. **65**(4-5): p. 641-50.
41. Alhenc-Gelas, M., et al., *Adjusted versus fixed doses of the low-molecular-weight heparin fragmin in the treatment of deep vein thrombosis*. *Fragmin-Study Group*. *Thromb Haemost*, 1994. **71**(6): p. 698-702.
42. Kubitz, D., et al., *Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor*. *Br J Clin Pharmacol*, 2010. **70**(5): p. 703-12.
43. Kubitz, D., et al., *Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban - an oral, direct Factor Xa inhibitor*. *Br J Clin Pharmacol*, 2013.
44. Reilly, P.A., et al., *The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients in the RE-LY Trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2013.
45. Stangier, J., et al., *Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study*. *Clin Pharmacokinet*, 2010. **49**(4): p. 259-68.
46. Faxon, D.P., et al., *Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective*. *Thromb Haemost*, 2011. **106**(4): p. 572-84.

47. Huber, K., et al., *Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe*. Thromb Haemost, 2011. **106**(4): p. 569-71.
48. Ten Cate, H., *Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both?* Thromb Haemost, 2012. **107**(5): p. 803-5.
49. Eikelboom, J.W. and J. Hirsh, *Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: time for a fresh look*. Thromb Haemost, 2006. **96**(5): p. 547-52.
50. Kitchens, C.S., *To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT?* J Thromb Haemost, 2005. **3**(12): p. 2607-11.
51. Lippi, G., et al., *Shortened activated partial thromboplastin time: causes and management*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2010. **21**(5): p. 459-63.
52. Baglin, T., et al., *Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. J Thromb Haemost, 2013.
53. Douxfils, J., et al., *Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate*. Thromb Haemost, 2012. **107**(5): p. 985-97.
54. van Ryn, J., et al., *Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity*. Thromb Haemost, 2010. **103**(6): p. 1116-27.
55. Douxfils, J., et al., *Comparison of calibrated dilute thrombin time and aPTT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with dabigatran etexilate*. Thromb Haemost, 2013. **110**(3).
56. Douxfils, J., et al., *Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide*. Thromb Haemost, 2013. **110**(2): p. 283-94.
57. Douxfils, J., et al., *Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature*. Thromb Res, 2012. **130**(6): p. 956-66.
58. Samama, M.M., et al., *Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor*. Thromb Haemost, 2010. **103**(4): p. 815-25.
59. Douxfils, J., et al., *Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban*. Thromb Haemost, 2013. **110**(3).
60. Wilson, S.J., et al., *Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial*. CMAJ, 2003. **169**(4): p. 293-8.
61. van Walraven, C., et al., *Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression*. Chest, 2006. **129**(5): p. 1155-66.
62. Poller, L., D. Wright, and M. Rowlands, *Prospective comparative study of computer programs used for management of warfarin*. J Clin Pathol, 1993. **46**(4): p. 299-303.
63. Poller, L., et al., *An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage*. J Thromb Haemost, 2008. **6**(6): p. 935-43.
64. Jowett, S., et al., *The cost-effectiveness of computer-assisted anticoagulant dosage: results from the European Action on Anticoagulation (EAA) multicentre study*. J Thromb Haemost, 2009. **7**(9): p. 1482-90.
65. Ansell, J.E. and R. Hughes, *Evolving models of warfarin management: anticoagulation clinics, patient self-monitoring, and patient self-management*. Am Heart J, 1996. **132**(5): p. 1095-100.
66. Christensen, T.D., *Self-management of oral anticoagulant therapy: a review*. J Thromb Thrombolysis, 2004. **18**(2): p. 127-43.
67. Siebenhofer, A., A. Berghold, and P.T. Sawicki, *Systematic review of studies of self-management of oral anticoagulation*. Thromb Haemost, 2004. **91**(2): p. 225-32.
68. Heneghan, C., et al., *Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2006. **367**(9508): p. 404-11.
69. Rodriguez, R.A., M. Carrier, and P.S. Wells, *Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation?* J Thromb Haemost, 2013. **11**(2): p. 390-4.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV