

Bureau de dépôt :
8400 Oostende Mail
P209156

Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"
Volume 41 – Numéro 9 – Octobre 2014

REUNION DE CONSENSUS

21 novembre 2013

Prévention et traitement des thromboembolies veineuses

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ
COMITÉ D'ÉVALUATION DES PRATIQUES MÉDICALES EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS**

Promoteur

Madame L. Onkelinx, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président : M. VERMEYLEN

Vice-président : P. CHEVALIER

Secrétaire : H. BEYERS

Membres : M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, J. DEPOORTER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, J. GERARD, G. HANS, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation

Président : P. CHEVALIER

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : Ph. HAINAUT, M. MEYSMAN

Représentant du Groupe bibliographique : G. GOESAERT

Représentant du Comité de lecture : A. VAN MEERHAEGHE

Membres CEM : G. HANS, F. NIESTEN

Groupe bibliographique

Vzw Farmaka asbl (orateurs lors de la réunion de consensus : C. DE MONIE, G. GOESAERT, P. HAENTJENS, G. HENRARD, A. VAN MEERHAEGHE)

Experts (orateurs)

J-F. BAURAIN, J-M. DOGNÉ, PH. HAINAUT, A. PENALOZA, C. RANDON, M. SPRYNGER

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable : J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

Institut national d'assurance maladie-invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

REUNION DE CONSENSUS

**PRÉVENTION ET TRAITEMENT
DES THROMBOEMBOLIES VEINEUSES**

RAPPORT DU JURY

Bruxelles, 21 novembre 2013

I. PRÉFACE

Le jeudi 21 novembre 2013, une réunion de consensus a été organisée par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) concernant l'utilisation des médicaments. Le sujet portait sur la prévention et le traitement des thromboembolies veineuses (mise à jour).

Il appartient au Comité d'Évaluation des Pratiques Médicales en matière de Médicaments d'organiser de telles réunions de consensus deux fois par an. Les réunions de consensus visent à évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un domaine thérapeutique particulier et à formuler des recommandations à l'intention de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus est la 30^e.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une certaine méthodologie. Un jury multidisciplinaire dresse les directives en réponse aux questions posées. A cet effet, le jury se base d'une part sur l'analyse d'une large bibliographie élaborée par un groupe indépendant. Toutes les méta-analyses et revues systématiques pertinentes sont étudiées sur le plan de la qualité méthodologique en deux étapes. Des critères minimaux, tels que la stratégie de recherche systématique, la mention des sources et l'utilisation d'études randomisées, font fonction de filtres. Les études retenues ont été triées selon leur qualité méthodologique sur base de critères bien admis.

D'autre part, une présentation publique de rapports d'experts a résumé l'état des connaissances actuelles et celle-ci a été suivie d'un débat démocratique au cours duquel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

Le 5 novembre 2002, l'INAMI avait 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 d'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 concerne :

- 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 : chirurgie orthopédique majeure, chirurgie majeure autre qu'orthopédique, arthroscopie du genou, immobilisation plâtrée, alitement pour raison médicale, voyages avec immobilisation prolongée, oncologie ;
- La prévention des 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.

Certains sujets ne sont 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, vasculaire, neurologique, vertébrale, ORL ou maxillo-faciale.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature, les textes des experts et la méthodologie peuvent être consultés sur le site Internet de l'INAMI (www.inami.fgov.be : « Médicaments et autres ... » – « infos scientifiques » – « Réunions de consensus »)

II. COMPOSITION DU 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

Bjørn Van Wetter

Représentants des paramédicaux

Nick Gebruers

Thérèse Van Durme

Représentant du public

Maurice Vanbellinghen

Secrétariat durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

III. LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

AAS	Acide acétylsalicylique
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIT	Accident ischémique transitoire
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antagoniste de la vitamine K
BMI	Body mass index (= IMC)
CI	Contre-indiqué
CL _{CR}	Clairance de la créatinine
DASH	D-dimer, age, sex, hormonal therapy
dTT	Temps de thrombine dilué
DVT	Deep vein thrombosis (=TVP)
EP	Embolie pulmonaire
γGT	Gamma glutamyltransférase
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
INR	International Normalized Ratio
IRSNA	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Mass spectrometry/Mass Spectrometry
LDUH	Low-dose unfractionated heparin
LMWH	Low molecular weight heparin (=HBPM)
MI	Membres inférieurs
MTE	Maladie thromboembolique
n	Nombre de patients
N	Nombre d'études
NACO	Nouveaux anticoagulants oraux
OR	Odds Ratio
PC	Probabilité clinique
P-gp	P-glycoprotein
PTH/G	Prothèse totale de la hanche/du genou
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit

RCT	Randomized Controlled Trials (Essais Contrôlés Randomisés)
RR	Risque relatif
RV	Rapport de vraisemblance
RVN	Rapport de vraisemblance négatif
RVP	Rapport de vraisemblance positif
SPT	Syndrome post-thrombotique
TCA	Temps de céphaline activée
TEV	Thromboembolie veineuse
TQ	Temps de prothrombine/Quick
TT	Temps de thrombine
TTR	Time in Therapeutic Range
TVP	Thrombose veineuse profonde
TVS	Thrombose veineuse superficielle
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VTE	Venous thromboembolism (=TEV)

IV. GRADE:

- Niveaux de preuve attribués aux conclusions
- Niveaux de recommandation

NIVEAUX DE PREUVE

A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Essais Contrôlés Randomisés ECR) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non convergents.

C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

NIVEAUX DE RECOMMANDATION

1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

V. APERÇU DES SPÉCIALITÉS

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport – et de leurs modalités de remboursement actuelles -, nous vous renvoyons au site Internet du Centre belge d'information pharmaceutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

VI. CONCLUSIONS

Pour les données de l'étude de la littérature et les données apportées par les experts, ainsi que pour les références, le jury renvoie le lecteur au texte long du rapport du jury (voir site web de l'INAMI).

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 21 novembre 2013, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

1. QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE (TVP) ET D'EMBOLIE PULMONAIRE (EP) ?

Le Tableau 1, basé sur l'étude de la littérature et les avis des experts, présente les principaux facteurs de risque de TVP et d'embolie pulmonaire. La conjonction de plusieurs facteurs de risque généraux joue un rôle majeur dans le développement de la maladie thrombo-embolique.

Tableau 1 : Principaux facteurs de risque de TVP et d'embolie pulmonaire (EP)

MTE (TVP et EP)	Facteurs de risque permanents	Facteurs de risque transitoires
Contexte général (Facteurs de risque généraux)	<ul style="list-style-type: none"> • Âge supérieur à 60 ans, âge avancé (RR : 1-∞) • Cancer, leucémie, syndrome myéloprolifératif (RR : 5-20) • Pathologie inflammatoire chronique (ex. : entéropathie inflammatoire, lupus, maladie de Behçet) (RR : 3-10) • Antécédents personnels et/ou familiaux (histoire familiale) • Thrombophilie biologique (RR : 5-20) (liste non-exhaustive) : <ul style="list-style-type: none"> - Déficit en antithrombine (RR : 15-20) - Déficit en protéine C (RR : 15-20) - Déficit en protéine S (RR : 15-20) - Facteur V de Leiden (RR : 5-7) - Syndrome des antiphospholipides (RR : 3-10) 	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie (RR : 5-50) • Traumatisme récent (RR : 5-50) • Immobilisation, mobilité réduite (RR : 5-50) : <ul style="list-style-type: none"> - immobilisation orthopédique (plâtre), - hospitalisation/alitement, - paralysie, - anesthésie • Hormonothérapie, estrogènes (RR : 2-7) • Grossesse, postpartum (RR : 2-7) • Obésité sévère (IMC > 30 kg/m²) (RR : 2-4) • Voyage de longue durée; voyage de + de 6 heures ; station assise durant + de 6 heures (RR : 2-4) • Affection médicale aiguë (exemple : pneumonie, infarctus, œdème aigu du poumon), AVC, VIH, syndrome métabolique (RR : 2-4) • Cathéter veineux central (RR : 2-4) • Varices

<p>Récidive (après premier événement thrombo-embolique non-provoqué)</p>	<p>Présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque généraux, particulièrement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de TEV sans facteurs de risque (TEV non provoquée) - Homme - Obésité - Thrombophilie <p>Score DASH : les facteurs prédictifs principaux de récidive, utilisés pour définir un score pronostic de récidive sont : D-dimère anormal après arrêt de l'anticoagulation, âge < 50 ans, sexe masculin et TEV non associée à un traitement hormonal (chez la femme) (DASH = D-dimer, Age, Sex, Hormonal therapy) (en cours de validation)</p>
<p>Contexte spécifique de néoplasie</p>	<p>Risque variable en fonction :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du type de cancer ; - de sa localisation : pancréas, estomac, lymphome, cerveau, ovaire, testicules > côlon, poumon (risque majoré comparativement aux autres localisations) ; - de son traitement (administration d'une chimiothérapie, hormonothérapie, thalidomide, légalidomide, chirurgie, ...) <p>+ PRÉSENCE D'UN OU DE PLUSIEURS FACTEURS DE RISQUE GÉNÉRAUX</p>
<p>Contexte spécifique périopératoire/post-chirurgical</p> <p>Stratification des risques possibles au moyen :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Score Rogers - Score Caprini 	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie majeure* (comparativement à chirurgie mineure) • Type/site : chirurgie respiratoire, chirurgie thoraco-abdominale, chirurgie de reconstruction veineuse/endovasculaire, chirurgie anévrysmale, chirurgie de hanche, du pelvis, des membres inférieurs (comparativement aux autres sites) • Durée de l'intervention : > 60 minutes, > 45 minutes si + de 40 ans • Existence d'une néoplasie évolutive • Dépendance ventilatoire <p>+ PRÉSENCE D'UN OU DE PLUSIEURS FACTEURS DE RISQUE GÉNÉRAUX</p>

* Chirurgie majeure (d'après ACCP 2012 Surgical Prevention) = chirurgie orthopédique, générale, pelvienne/abdominale, bariatrique, vasculaire et esthétique

Age

Facteur de risque probablement le plus important : l'incidence annuelle augmente de façon exponentielle avec l'âge.

Facteurs à l'origine de cette relation à l'âge : réduction de la mobilité, apparition de pathologies et comorbidités supplémentaires, perte du tonus musculaire et des valves veineuses.

Chirurgie

Facteur de risque bien établi.

Évaluation du risque en fonction :

- du type de chirurgie : en l'absence de prophylaxie, risque le plus élevé pour la chirurgie orthopédique et la neurochirurgie, suivies de la chirurgie abdominale, gynécologique et urologique ;
- du type d'anesthésie ;
- de la durée de l'intervention (> 90 minutes ou > 60 minutes si chirurgie pelvienne ou des membres inférieurs) ;
- des antécédents et comorbidités du patient.

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) ;
- des facteurs propres au patient (antécédents, comorbidités) ;
- les traitements proposés (hospitalisation, chimiothérapie, chirurgie,...).

Thrombophilie biologique

Les déficits en protéine C, S et en antithrombine (AT) augmentent le risque de TEV de manière plus importante que le facteur V de Leiden ou le syndrome des anti-phospholipides.

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.

Traumatisme

Risque accru dans les traumatismes sévères, en particulier chez les patients ayant un traumatisme crânien, de la colonne, une fracture du bassin, une fracture fémorale ou du tibia.

Risque aussi pour des traumatismes mineurs comme entorse de cheville ou une déchirure musculaire.

Antécédents de maladie thromboembolique

Risque absolu de récurrence plus élevé (2-5% par an) que celui de survenue d'un premier épisode thromboembolique (0,1-0,2% par an).

Risque de récurrence 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).

Risque de récurrence plus important en présence d'un facteur de risque permanent ou durable (sexe, cancer) qu'en présence d'un facteur de risque transitoire (chirurgie, traitement, ...).

Grossesse et postpartum

Risque faible chez les personnes jeunes et pendant la grossesse, toutefois environ la moitié des TEV survenant chez les femmes en âge de procréer sont associée à la grossesse (2/3 pendant la grossesse et 1/3 en postpartum).

Risque de TEV influencé par l'association à d'autres facteurs de risque (p.ex. thrombophilie biologique).

Immobilisation

Toutes les immobilisations prolongées (> 6 heures) augmentent le risque de thrombose veineuse, ceci du fait qu'elles favorisent la stase veineuse dans les membres inférieurs. Les immobilisations réduisent parallèlement l'activité des muscles du mollet, ceux-ci contribuant considérablement au retour veineux.

Hormonothérapie

L'utilisation des contraceptifs qui contiennent des œstrogènes et des progestatifs est associée à des modifications de la coagulation qui favorisent le risque de TEV. Les contraceptifs œstroprogestatifs de seconde génération présentent un risque moindre que les autres associations.

2. COMMENT POSE-T-ON LE DIAGNOSTIC DE THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE / EMBOLIE PULMONAIRE EN 2013 ?

Par rapport aux démarches proposées par les guides de pratique classiques, le jury est d'avis que la démarche présentée par l'expert pour le diagnostic de la TEV et de l'embolie pulmonaire, dans les situations d'urgences extrahospitalières, séduit par sa clarté et sa facilité d'utilisation en pratique clinique, tout en étant basée sur des données probantes.

Deux conditions essentielles sont à respecter :

- L'évaluation de la probabilité pré-test ;
- La détermination du rapport de vraisemblance* des tests paracliniques réalisés.

** Le rapport de vraisemblance d'un test positif ou rapport de vraisemblance positif (RVP) est le rapport (sensibilité/1-spécificité).*

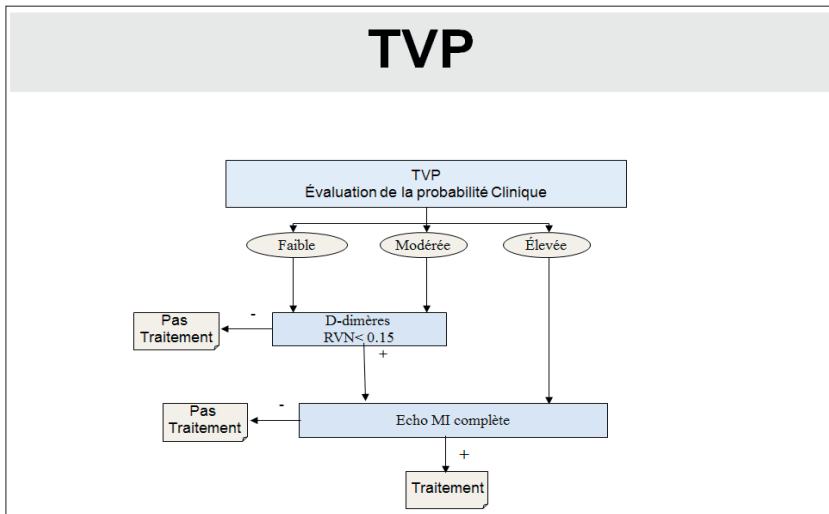
** Le rapport de vraisemblance d'un test négatif ou rapport de vraisemblance négatif (RVN) est le rapport (1-sensibilité/spécificité).*

Ainsi, le RV intègre en une seule donnée les notions de sensibilité et de spécificité.

En particulier, l'utilisation d'une méthode de dosage des D-dimères présentant un RV < 0,15 (latex 2^e génération, ELISA classique, ELFA) permet, lorsque la probabilité pré-test est faible à modérée, d'exclure le diagnostic si le dosage est inférieur à la valeur seuil déterminée.

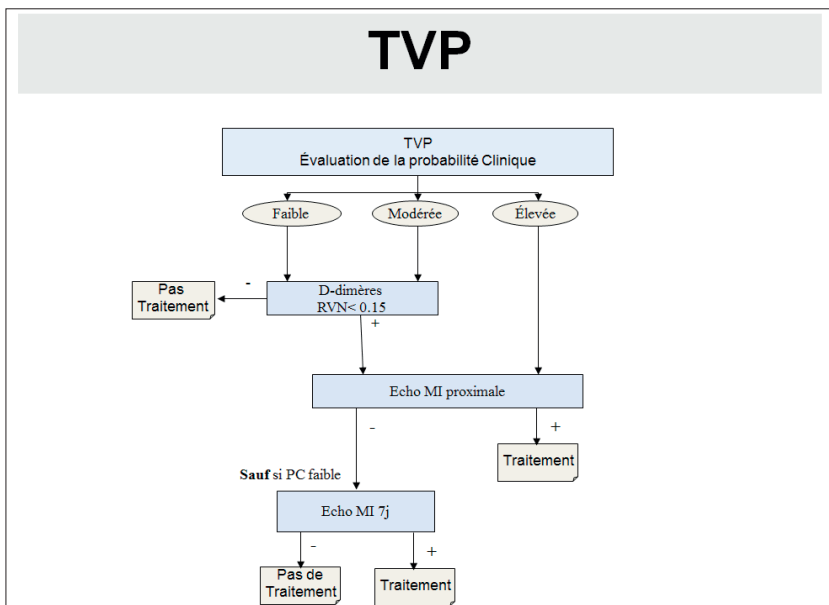
2.1. Stratégie diagnostique en cas de suspicion de TVP

2.1.1. Echographie des membres inférieurs (MI) complète



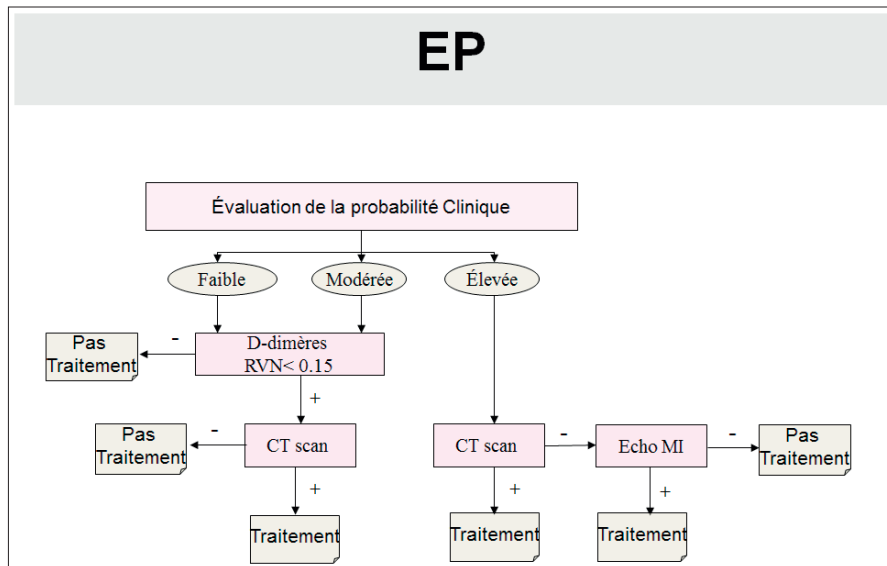
Source : Présentation Penalzoa 2013

2.1.2. Echographie des membres inférieurs (MI) proximale



Source : Présentation Penalzoa 2013

2.2. Stratégie diagnostique en cas de suspicion d'embolie pulmonaire (EP)



Source : Présentation Penaloza 2013

3. QUEL EST LE TRAITEMENT D'UNE THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE / EMBOLIE PULMONAIRE EN PREMIÈRE LIGNE DE SOINS ?

Le traitement anticoagulant d'un événement TEV aigu, se divise en trois phases successives : une phase initiale (traitement aigu), une phase d'entretien, et éventuellement une phase de prévention secondaire à long terme.

Le traitement anticoagulant conventionnel débute par une héparine de bas poids moléculaire pendant 5 à 10 jours (en association avec un AVK) (*initial treatment*), avec un relais précoce par un antagoniste de la vitamine K seul pour une durée limitée de 3 à 6 mois (*time-limited anticoagulant therapy, early maintenance*).

L'objectif de ces deux phases de traitement est de traiter l'événement TEV aigu, afin d'éviter son extension ou sa récurrence précoce.

En présence d'un événement TEV idiopathique, un traitement anticoagulant au long court (*indefinite or extended anticoagulant therapy*) peut être proposé, en fonction du rapport risque/bénéfice de l'anticoagulation orale, et ce pour prévenir de nouveaux épisodes d'événement TEV qui ne sont pas directement liés au premier événement.

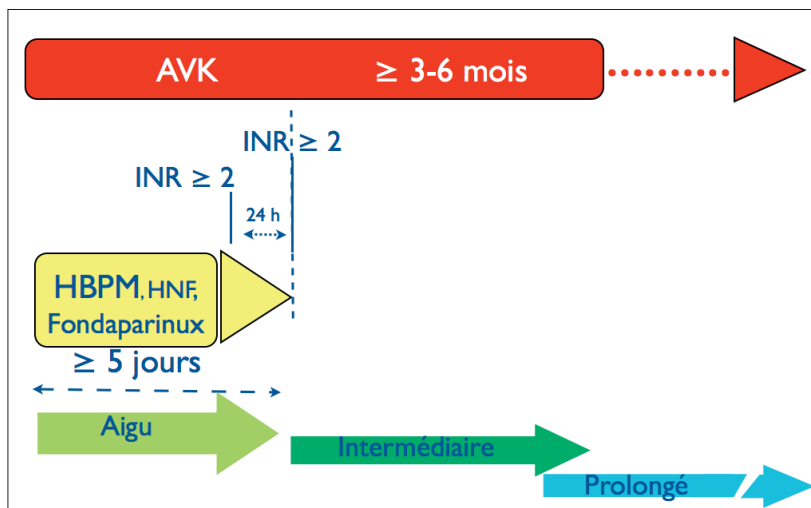
3.1. Quel est le traitement initial ?

Le jury conclut que le premier choix dans la phase initiale du traitement de la TEV est de commencer par des HBPM, avec un relais par AVK, qui sont ensuite poursuivis seuls en traitement d'entretien (forte recommandation, GRADE B).

Les NACO pourraient représenter une alternative. Sur avis de l'expert, le rivaroxaban ou l'apixaban pourrait être prescrit à la phase initiale, sans avoir recours à des HBPM, à la dose respective de 2 x 15 mg et 2 x 10 mg par jour, avec modification des doses ensuite selon le RCP.

3.2. Quelle est la durée optimale du traitement initial ?

Le traitement d'entretien est de trois mois minimum. Le traitement peut être prolongé à six mois dans certaines circonstances selon les facteurs de déclenchement, la localisation et la sévérité du 1^{er} épisode et d'autres facteurs de risques (voir Question 1). Il utilise soit les AVK avec un INR thérapeutique entre 2-3 ou les NACO. Parmi ceux-ci, seul le rivaroxaban est aujourd'hui remboursé dans le cadre de l'assurance obligatoire soins de santé (situation au 1.6.2014).



Source : Présentation Hainaut 2013

3.3. Quand faut-il hospitaliser ?

Etant donné le manque de données dans la littérature, le jury ne peut répondre à la question. Cependant la prise en charge ambulatoire est l'option préférée de la TVP Distale (infra-poplitée) (forte recommandation, GRADE C).

Cependant, en l'absence de signe de sévérité et de risque d'extension, un traitement n'est pas nécessairement indiqué. Dans ce cas, un écho-doppler doit être répété après 2 semaines pour exclure toute extension.

Le jury se rallie donc aux guides de pratique existants qui préconisent un traitement à domicile en cas de TVP et une sortie précoce de l'hôpital en cas d'embolie pulmonaire.

En cas d'hospitalisation pour une embolie pulmonaire ou une TVP proximale, la durée d'hospitalisation doit être la plus courte possible.

3.4. Comment faut-il prévenir le syndrome postphlébitique ?

L'utilisation de bas de compressions de 30 à 40 mmHg à la cheville, diminue l'incidence du syndrome postphlébitique (GRADE B).

Elle doit commencer le plus tôt possible après l'événement thrombotique et durer au moins 2 ans. Il n'y a pas de différences d'efficacité entre les différents types de bas (chaussettes, bas cuisse, collants). La compression doit être associée à la mobilisation précoce du patient.

N.B. : les Français utilisent des bas de contention de 20 à 36 mmHg pour la prévention du syndrome postphlébitique et une compression > « 36 mmHg » pour l'ulcère variqueux. (Communication orale de l'expert) (Forte recommandation)

4. QUAND ET COMMENT TRAITER UNE THROMBOSE VEINEUSE SUPERFICIELLE ?

Le diagnostic de TVS est facile dans sa forme typique mais un écho-doppler peut être envisagé pour préciser sa localisation, son étendue et son association éventuelle à une TVP (% de TVP associée (forte recommandation)). En ce qui concerne le traitement d'une TVS, le jury rejoint l'avis de l'expert pour un traitement par HBPM en cas d'atteinte de la petite ou grande veine saphène (faible recommandation).

Tableau 2 :

Traitement de la thrombose veineuse superficielle (source Thrombosis Guidelines Group)

Localisation	Traitement	Durée
Thrombophlébite superficielle limitée à une veine variqueuse	Local	Jusqu'à disparition de la 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	

5. QUEL EST LE TRAITEMENT PRÉVENTIF APRÈS UN PREMIER ÉVÉNEMENT TEV ? QUEL EST LE TRAITEMENT PRÉVENTIF APRÈS RÉCIDIVE(S) DE TEV ? QUEL EST LE TRAITEMENT D'UN SYNDROME POSTPHLÉBITIQUE ?

5.1. Quel est le traitement préventif après un premier événement TEV ?

Le traitement préventif après un premier événement TEV consiste en un traitement d'entretien par AVK avec un INR entre 2-3 ou l'utilisation d'un NACO. Dans cette indication, seul le rivaroxaban est actuellement (situation au 1.6.2014) remboursé pour une durée maximale de 1 an. (Forte recommandation)

5.2. Le traitement préventif après un premier événement TEV : quelle est sa durée ?

Sauf rares exceptions, la durée minimale du traitement d'entretien anticoagulant doit être de 3 mois, ce qui correspond aux recommandations internationales (voir Tableau 3).

Tableau 3

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

Il est important de maintenir un traitement sous AVK avec un INR adéquat de manière à réduire le risque de syndrome postthrombotique et d'embolie pulmonaire. Il est primordial d'avoir une collaboration optimale entre tous les intervenants de la prise en charge (médecin généraliste et hospitalier).

En cas de TVP provoquée par un facteur de risque transitoire, on peut interrompre le traitement anticoagulant 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'embolie pulmonaire ou de TVP proximale spontanée, le risque de récurrence est élevé : 5% la 1^{re} année, 21% à 45 % à 8 ans. Pour cette raison, l'ACCP est en faveur d'un traitement « au long cours » si le risque hémorragique (à réévaluer chaque année) n'est pas trop élevé. 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 l'apixaban et le dabigatran, semblent avoir un profil favorable. Cependant, il ne faut pas oublier de surveiller la fonction rénale régulièrement (diminution de la clairance de la créatinine de plus de 10 mL/minute en 2 ans en classe 2-3).

Les scores de risque de récurrence TEV peuvent nous aider à sélectionner les patients chez lesquels 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.

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. (opinion d'expert)

En conclusion, le traitement doit donc être prolongé (durée indéterminée) avec réévaluation périodique du risque hémorragique. (Forte recommandation, GRADE A)

Après un traitement initial par AVK pendant six mois, la poursuite du traitement par soit rivaroxaban, soit par apixaban, soit par acide acétylsalicylique, permet d'observer un taux de récurrence plus faible par rapport au groupe placebo. (opinion d'expert)

5.3. Quel est le traitement préventif après récurrence(s) de TEV ?

Le seul traitement envisageable actuellement (hormis en cas de cancer) est un AVK au long cours avec réévaluation périodique du risque hémorragique-bénéfice (forte recommandation). Les NACO (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) – seul le rivaroxaban est remboursé pour 1 an maximum dans cette indication (situation au 1.6.2014) - pourraient représenter une alternative. L'efficacité réelle de l'acide acétylsalicylique dans la réduction du risque de récurrence reste à démontrer et le jury ne peut donc faire de recommandations.

Le traitement doit donc être prolongé (durée indéterminée) avec réévaluation périodique du risque hémorragique (forte recommandation, GRADE A).

5.4. Le traitement préventif après récurrence(s) de TEV : quelle est sa durée ?

Le seul traitement envisageable (hormis en cas de cancer) est un AVK au long cours, avec réévaluation périodique.

5.5. Quel est le traitement d'un syndrome postphlébitique ?

La contention élastique est la pierre angulaire du traitement, associée à l'exercice physique et à la réduction du poids. Le jury peut approuver la position d'un expert qui dit que des bas de contention d'une pression de 30 mmHg suffisent. (forte recommandation, opinion d'expert) Les membres du jury souhaiteraient voir une intervention de l'assurance obligatoire soins de santé dans les frais des bas de contention.

6. UN TRAITEMENT PRÉVENTIF D'UNE TEV EST-IL INDIQUÉ EN CAS DE : CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE MAJEURE, AUTRE CHIRURGIE MAJEURE (NON ONCOLOGIQUE), ARTHROSCOPIE DU GENOU, IMMOBILISATION PLÂTRÉE, ALIEMENT POUR RAISON MÉDICALE, VOYAGE AVEC IMMOBILISATION PROLONGÉE ? QUAND ET COMMENT ?

6.1. Chirurgie orthopédique majeure ?

Par définition, nous considérons ces patients chirurgicaux comme des patients à haut risque, pour lesquels un double traitement est conseillé, ainsi que le conseillent les guides de pratique ACCP et NICE. Chez les patients non traités, le risque de TEV est décrit comme étant de 40-80%, comme en témoigne le guide de pratique ACCP 2012 (Tableau 4). Plusieurs études démontrent la réduction de l'incidence de TEV en cas de traitement pharmacologique. (GRADE A)

Tableau 4 : Risque selon l'opération (ACCP guideline 2012)

Levels of Thromboembolism Risk and Recommended Thromboprophylaxis in Hospital Patients		
Levels of Risk	Approximate DVT Risk Without Thromboprophylaxis, %	Suggested Thromboprophylaxis Options
Low risk		
Minor surgery in mobile patients	<10	No specific thromboprophylaxis
Medical patients who are fully mobile		Early and "aggressive" ambulation
Moderate risk		
Most general, open gynecologic or urologic surgery patients	10-40	LMWH (at recommended doses), LDUH 2 or 3 times daily, fondaparinux
Medical patients (bed rest or sick)		
Moderate VTE risk plus high bleeding risk		Mechanical thromboprophylaxis
High risk		
Hip or knee arthroplasty, hip fracture surgery	40-80	LMWH (at recommended doses), fondaparinux, oral vitamin K antagonist (INR 2-3)
Major trauma, spinal cord injury		
High VTE risk plus high bleeding risk		Mechanical thromboprophylaxis

Tant le guide de pratique ACCP 2012 que le guide de pratique NICE 2010 conseillent des thromboprophylaxies pharmacologique et mécanique combinées, sauf en cas de contre-indication comme un saignement massif. En ce qui concerne la prophylaxie pharmacologique, le guide de pratique ACCP 2012 conseille des HBPM 12 heures avant l'opération ou au moins 12 heures après l'opération, et ce pendant 35 jours dans le cadre d'une arthroplastie de la hanche et 10 à 14 jours dans le cadre d'une arthroplastie du genou. Le jury signale qu'il est uniquement prouvé qu'une durée de traitement plus courte est moins efficace (forte recommandation, GRADE B).

L'HNF (héparine non fractionnée) n'entre pas en considération, étant donné qu'elle n'est plus utilisée actuellement dans la pratique et qu'il n'existe pas d'études valides.

Le jury constate que tous les produits pharmacologiques (AVK, HBPM, HNF, NACO) sont efficaces en matière de prévention de la TEV. Dans le cas d'une arthroplastie élective de la hanche ou du genou, les AVK sont moins efficaces que les HBPM pour prévenir les TEV, mais ils occasionnent moins de complications hémorragiques graves. Dans les cas de fractures, les seules études réalisées impliquent des HBPM, nous ne pouvons donc que conseiller ces produits pour cette indication (forte recommandation, GRADE C).

Les RCT ont montré une non-infériorité de l'apixaban, du dabigatran et du rivaroxaban par rapport aux HBPM pour les TVP (GRADE C) en matière de chirurgie élective. Le risque d'hémorragie avec ces produits n'est pas significativement différent (dabigatran /rivaroxaban : GRADE B, apixaban : GRADE A).

Nous tenons à souligner qu'il n'existe aucune étude portant sur les NACO chez les patients souffrant de fractures de la hanche.

La prophylaxie mécanique est conseillée par les experts (bas de contention élastique ou dispositifs de compression intermittente, opinion d'expert) et dans les différents guides de pratique (dispositifs de compression intermittente, GRADE C) en combinaison avec un traitement pharmacologique. Le jury est d'accord avec cette position (forte recommandation).

6.2. Autre chirurgie majeure (non oncologique) ?

Tous les guides de pratique recommandent d'abord une évaluation des risques afin de déterminer si un traitement prophylactique de la thromboembolie veineuse est nécessaire (forte recommandation). Le jury fait ici référence aux facteurs de risque évoqués dans la question 1.

Selon ce risque et conformément aux guides de pratique existants (ACCP 2012 en particulier), le jury conseille :

- de ne pas commencer de thromboprophylaxie en cas de risque très faible (<0,5%) ;
- uniquement une prophylaxie mécanique en cas de risque faible (environ 1,5%) ;
- une prophylaxie mécanique ou pharmacologique en cas de risque modéré (3,0%) ;
- une double thromboprophylaxie en cas de risque élevé (environ 6%).

En tant que traitements prophylactiques, sont proposés d'une part les HBPM ou l'héparine non fractionnée et d'autre part les bas de compression élastique et la compression pneumatique intermittente (forte recommandation).

Lorsqu'il existe un risque élevé d'hémorragie, il convient de commencer d'abord par une thromboprophylaxie mécanique, éventuellement suivie par une prophylaxie pharmacologique si le risque de saignements a disparu (faible recommandation).

La durée du traitement n'est pas mentionnée dans les guides de pratique, sauf pour NICE 2010, où il est conseillé d'arrêter la thromboprophylaxie lorsque le patient a récupéré sa mobilité. La plupart du temps, c'est le cas après 5 à 7 jours (faible recommandation).

6.3. Arthroscopie du genou ?

La littérature montre bien l'efficacité des HBPM par rapport aux bas de compression élastique et au placebo en cas d'arthroscopie du genou, et ce en termes de TVP distale diagnostiquée par échographie. L'utilité clinique en est toutefois incertaine. Il n'existe aucune preuve solide démontrant que la thromboprophylaxie est efficace et sans danger chez les personnes dont les facteurs de risque sont inconnus et qui subissent une arthroscopie du genou.

Pour chaque patient, il convient d'évaluer d'abord le risque avant de commencer une thromboprophylaxie, comme le conseillent tous les guides de pratique (voir Tableau 1 (point 1)).

Ce n'est que pour les patients présentant un risque élevé (voir question 1) que le jury conseille les HBPM à faible dose préventive, à commencer 12 heures après l'opération et jusqu'à mobilisation complète (forte recommandation).

6.4. Immobilisation plâtrée ?

L'expert fournit une étude supplémentaire qui démontre potentiellement moins de TEV pour cette indication lors de l'usage du fondaparinux, comparé aux HBPM. D'un point de vue méthodologique, cette étude n'a pas été validée par le groupe bibliographique. En outre, le commanditaire ne pose aucune question sur le fondaparinux. Par conséquent, le jury peut uniquement le mentionner, sans autre recommandation.

Compte tenu de l'hétérogénéité de la population et le manque de littérature spécifique, le jury rejoint les recommandations ACCP et NICE :

- En pratique, les HBPM sont administrées dans tous les cas d'immobilisation plâtrée de la partie supérieure du membre inférieur (au dessus du genou) jusqu'à ce que le plâtre de la jambe soit retiré (forte recommandation, GRADE C).
- En cas d'immobilisations de la partie inférieure du membre inférieur, les HBPM sont conseillées en faible dose thérapeutique en cas de profil à risque élevé (voir question 1) (forte recommandation, GRADE C) et pour les patients pour lesquels un soutien n'est pas autorisé (faible recommandation, GRADE C (très faible)).

Ces HBPM sont débutées immédiatement et sont administrées jusqu'à ce que le plâtre soit retiré ou que le patient puisse à nouveau prendre appui sur sa jambe (forte recommandation, opinion d'expert).

6.5. Alitement pour raison médicale ?

L'évaluation individuelle des facteurs de risque est conseillée chez tous les patients (voir question 1) (forte recommandation).

La prévention pharmacologique à l'héparine (HBPM, HNF) est uniquement recommandée chez les patients à risque élevé, sur base du critère embolie pulmonaire et de la sécurité relative aux saignements majeurs (forte recommandation, GRADE B).

Un traitement court (6-14 jours) à l'apixaban peut être envisagé sur base d'une efficacité comparable et de la sécurité versus énoxaparine (faible recommandation, GRADE C). Un traitement au rivaroxaban n'est pas recommandé, sur base d'un risque accru de saignement également présent dans le cas d'un traitement court (forte recommandation, GRADE A).

Le traitement est administré durant la phase d'immobilisation et ne dépasse pas la durée du séjour à l'hôpital. Lors d'un traitement prolongé jusqu'à 6 semaines, le risque de saignement majeur est plus important que la réduction de TEV symptomatique (forte recommandation, GRADE B).

En cas d'AVC, l'héparine (HBPM) n'est pas recommandée, sur base du critère TEV et par rapport au risque de saignement (faible recommandation, GRADE B). Le jury ne dispose pas des informations nécessaires relatives au critère récurrence d'AVC, de sorte qu'il ne peut se prononcer à ce propos, mais il observe que le guide de pratique ACP 2011 conseille un traitement aux HBPM pour les patients à haut risque. Le jury conseille dans ce cas de référer le plus rapidement possible à l'unité AVC (voir réunion de consensus du 10 mai 2012 :

« Prise en charge médicamenteuse efficace en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins »).

Les bas de compression élastique ne sont pas conseillés sur base de leur efficacité et du risque de lésions cutanées, mais ils peuvent être utilisés pour les patients à haut risque présentant un saignement ou un risque de saignement trop élevé que pour administrer des HBPM (forte recommandation, GRADE B).

6.6. Voyage avec immobilisation prolongée ?

Une revue systématique Cochrane a comparé les bas de compression graduelle élastique avec l'absence de prophylaxie pendant les vols. Les bas de compression réduisent le risque de TVP asymptomatique (OR 0,10 ; IC à 95% 0,04 à 0,25). Aucun décès ou cas d'embolie pulmonaire ou de TVP symptomatique n'a été rapporté. Étant donné que l'intérêt clinique des bas de compression n'a pas été démontré, nous ne pouvons en recommander l'usage systématique (GRADE C).

Le jury voudrait ici encore insister sur le fait qu'il n'existe aucune preuve quant à l'usage des HBPM.

Le jury déconseille l'usage d'acide acétylsalicylique, d'anticoagulants ou de bas de compression en prévention de la TEV pour les vols long-courriers de longue durée.

En cas de risque accru, on conseille au voyageur de bouger fréquemment, de faire des exercices musculaires des mollets et, si possible, de s'asseoir près de l'allée centrale pour les vols long-courriers (forte recommandation, opinion d'expert).

Ce n'est que dans le cas d'un risque très élevé que les bas de compression élastique peuvent être portés et/ou les HBPM envisagées durant le voyage (forte recommandation, opinion d'expert).

7. UN TRAITEMENT PRÉVENTIF D'UNE TEV EST-IL INDIQUÉ ET SI OUI LEQUEL :

- EN CHIRURGIE ONCOLOGIQUE ?

- CHEZ LE PATIENT ONCOLOGIQUE HORS CHIRURGIE ?
POUR QUELLE DURÉE ?

(Dans sa réponse au deuxième volet de cette question, le jury fait la distinction entre les patients ayant (7.2) et n'ayant pas (7.3) eu une TEV. La réponse quant à la durée du traitement est reprise dans les différentes réponses.)

Remarque : Les méta-analyses peuvent réunir des patients à différents stades ou souffrant de différents types de cancers, ce qui peut mener à de possibles limitations.

7.1. En chirurgie oncologique ?

Il est recommandé d'administrer une thromboprophylaxie par HBPM pendant au moins 7-10 jours aux patients cancéreux qui subissent une chirurgie.

L'HNF constitue une alternative possible (forte recommandation, GRADE B).

Le risque de thrombose/saignement déterminera si une thérapie de longue durée de 4 semaines est recommandée (faible recommandation, GRADE B). L'expert souligne que le risque de thrombose diminue à partir de 4 semaines et qu'il devient négligeable à partir de 6 semaines. Pour l'évaluation du risque du patient, le jury se réfère à la question 1. En outre, il recommande un traitement de longue durée en cas de chirurgie abdominale majeure et du petit bassin (faible recommandation, GRADE B).

La prophylaxie mécanique est uniquement recommandée s'il existe des contre-indications pour une prophylaxie pharmacologique (faible recommandation, GRADE C).

7.2. Chez le patient oncologique hors chirurgie (et qui n'a pas présenté de TEV) ?

Les patients cancéreux n'ayant pas été opérés et ne présentant aucun autre facteur de risque supplémentaire de thromboembolie veineuse ne doivent pas recevoir de traitement prophylactique en routine.

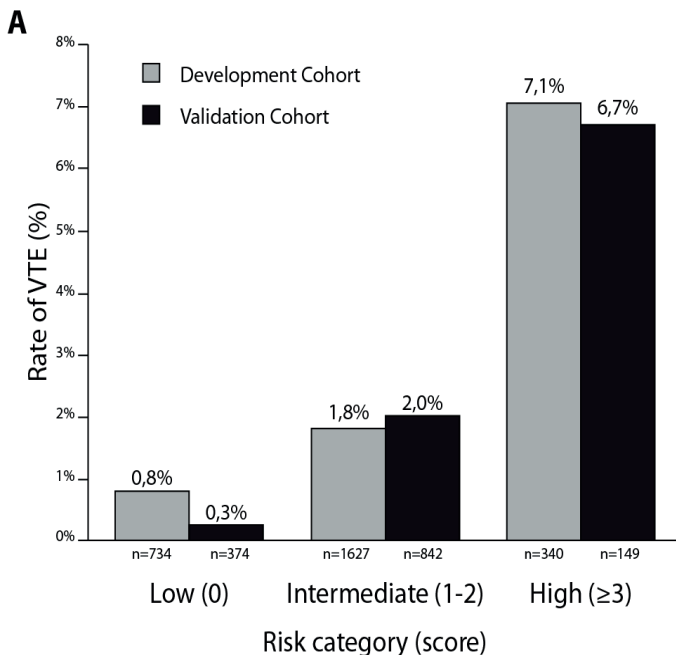
Le jury recommande toutefois une thromboprophylaxie aux patients cancéreux **pendant l'hospitalisation** (faible recommandation).

Lorsque les patients cancéreux reçoivent une thromboprophylaxie, les HBPM et l'héparine non fractionnée constituent généralement le meilleur choix (forte recommandation, GRADE B).

Par ailleurs, il convient d'effectuer à nouveau une analyse de risque (voir question 1). Le jury ne peut déterminer de durée, mais les risques doivent être régulièrement évalués

par rapport aux avantages.

Le score de risque Khorana a été mentionné par l'expert comme un moyen supplémentaire pour évaluer les risques.



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

7.3. Chez le patient oncologique hors chirurgie (et qui a présenté une TEV) ?

Les indications de traitement et de durée du traitement sont identiques à celles de la population non oncologique. Le jury conseille effectivement un traitement aux HBPM (forte recommandation, GRADE B).

Le jury recommande une durée de traitement de minimum 3 mois (guides de pratique sélectionnés). En cas de risque accru de TEV (voir tableau question 1), le traitement sera plus long. Un traitement est également conseillé tant que la maladie est active, sauf s'il existe un risque accru de saignement.

Le traitement doit toujours être conforme aux souhaits du patient (opinion d'expert).

8. GESTION D'UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT / ANTITHROMBOTIQUE EN PREMIÈRE LIGNE DE SOINS

8.1. Interactions importantes, médicamenteuses et non-médicamenteuses (listes de référence), y compris automédication ?

En l'absence d'étude de la littérature fournie au jury à ce sujet et d'avis de l'expert, le jury ne se prononce pas en ce qui concerne la gestion des interactions d'un traitement antithrombotique par l'acide acétylsalicylique.

En ce qui concerne la gestion des traitements par anticoagulants administrés par voies parentérale et orale, le jury constate qu'aucun terme de recherche faisant référence aux interactions médicamenteuses et non-médicamenteuses n'a été inclus dans la stratégie de recherche de la littérature. En l'absence d'étude de la littérature fournie au jury à ce sujet, le jury se rallie aux recommandations de l'expert.

Le jury souhaite souligner les points suivants :

- Une évaluation de la balance bénéfice-risque doit être réalisée lors de l'utilisation concomitante de certains traitements ayant pour but d'interagir avec l'hémostase primaire et/ou secondaire, lorsque ces associations ne sont pas contre-indiquées.
- Les interactions mentionnées dans le RCP et à l'origine d'un effet cliniquement significatif devraient être prises plus particulièrement en compte. Nombre d'interactions mentionnées dans les RCP proviennent de rapports de cas unique et ne sont, pour la plupart, pas très bien documentées. La consultation d'ouvrages de référence en la matière ou le recours à des banques de données d'analyse d'interactions peuvent permettre d'évaluer la pertinence clinique de ces interactions. A ce titre, la connaissance des éléments pharmacocinétiques essentiels (biodisponibilité,

métabolisation, transport) est un pré-requis fondamental, particulièrement dans le cas des NACO pour lesquels toutes les interactions probables n'ont pu encore être étudiées. Il convient donc particulièrement pour ceux-ci 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 (voir illustrations ci-dessous). Ces informations peuvent être trouvées sur différents sites internet accessibles au public.

- 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 détermination de l'INR. L'ajustement préventif des doses d'AVK est à proscrire car il ne tient pas compte de la réponse spécifique du patient aux interactions médicamenteuses et est donc souvent inapproprié.
- Il appartient aux médecins et aux pharmaciens 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.

Interactions médicamenteuses – ADOs

	Pradaxa® (dabigatran étexilate)	Xarelto® (rivaroxaban)	Eliquis® (apixaban)
Substrat enzyme CYP	*	✓ 3A4, 2J2	✓ 3A4/5, 1A2, 2J2
Substrat transporteur	✓ P-gp	✓ P-gp	✓ P-gp

-puissant P-gp CI	-modéré P-gp Prudence!	+ puissant P-gp Prudence!
Ketoconazole Itraconazole Dronédarone Cidosporine Tacrolimus*	Amiodarone Verapamil Quinidine Clarithromycine	Rifampicine Ritonavir Millepertuis Carbamazépine Phénytoïne

Adaptation doses:

- Prévention TEV post PTH/G: max 150mg/j (2comp 75mg)
- Prévention AVC et embolies systémiques dans la fibrillation auriculaire: max 220mg/j (1comp 110mg 2x)

* under discussion for downgrading; no data on posaconazole

+ Interactions PD

AAS
Clpidogrel
AINS
ISRS et IRSNA
HNF
HBPM
AVK
Anti-Xa

CI

Tt autre Tx susceptibles d'altérer l'hémostase

● 29

Interactions médicamenteuses

ADOs

	Pradaxa® (dabigatran éxétilate)	Xarelto® (rivaroxaban)	Eliquis® (apixaban)
Substrat enzyme CYP	×	✓ 3A4, 2J2	✓ 3A4/5, 1A2, 2J2
Substrat transporteur	✓ P-gp	✓ P-gp	✓ P-gp

+ Interactions PD

AAS
Clopidogrel, prasugrel,
ticagrelor
AINS
ISRS et IRSNA
HNF
HBPM
AVK
Anti-IIa
CI
Tt autre Tx susceptibles
d'altérer l'hémostase

- puissant CYP3A4 et P-gp Non-recommandé	- modéré CYP3A4 et P-gp Prudence!	+ puissant CYP3A4 et P-gp Prudence!
Ketoconazole Itraconazole Voriconazole Posaconazole Inhibiteurs des protéases HIV (ritonavir,...)	Amiodarone* Verapamil* Quinidine* Clarithromycine Erythromycine	Rifampicine Millepertuis Carbamazépine Phénytoïne phénobarbital

* Pas indiqué dans la SmPC!

Recommandation:
Aucun ajustement posologique

Interactions médicamenteuses

ADOs

	Pradaxa® (dabigatran éxétilate)	Xarelto® (rivaroxaban)	Eliquis® (apixaban)
Substrat enzyme CYP	×	✓ 3A4, 2J2	✓ 3A4/5, 1A2, 2J2
Substrat transporteur	✓ P-gp	✓ P-gp	✓ P-gp

+ Interactions PD

AAS
Clopidogrel
AINS
HNF
HBPM
AVK
Anti-IIa
CI
Tt autre Tx susceptibles
d'altérer l'hémostase

- puissant CYP3A4 et P-gp Non-recommandé	- modéré CYP3A4 et P-gp Prudence!	+ puissant CYP3A4 et P-gp Prudence!
Ketoconazole Itraconazole Voriconazole Posaconazole Inhibiteurs des protéases HIV (ritonavir)	Amiodarone Verapamil Quinidine Naproxène Clarithromycine	Rifampicine Millepertuis Carbamazépine Phénytoïne phénobarbital

Recommandation:
Aucun ajustement posologique

Interactions médicamenteuses non connues

	Pradaxa® (dabigatran étilate)	Xarelto® (rivaroxaban)	Eliquis® (apixaban)
Substrat enzyme CYP	x	✓ 3A4, 2J2	✓ 3A4/5, 1A2, 2J2
Substrat transporteur	✓ P-gp	✓ P-gp	✓ P-gp

Interactions PD Anticoagulants: CI AINS, AAS, dipyridamole, etc.: évaluation du rapport B/R. Si nécessaire: surveillance clinique (risque de saignement)	-puissant CYP3A4 et P-gp	-modéré CYP3A4 et P- gp	+ puissant CYP3A4 et P-gp
		Non recommandation	Prudence
	Si nécessaire: surveillance clinique (risque de saignement) Test biologique?	Surveillance clinique (risque de saignement)	Risque de sous-dosage (compliance !)

Minimisation de risque additionnelle: Le titulaire de l'AMM doit fournir un matériel d'éducation, destiné à tous les médecins susceptibles de prescrire/d'utiliser «ADO». L'objectif de ce matériel d'éducation est de sensibiliser au risque potentiel de saignement au cours du traitement par «ADO» et de fournir des recommandations sur la prise en charge de ce risque.
Le matériel d'éducation à destination doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
 - Le guide de prescription
- La carte de surveillance du patient

● 43

Source : Dogné 2013

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

En l'absence d'étude de la littérature fournie au jury à ce sujet, le jury ne dispose que de l'avis de l'expert. Le jury souhaiterait voir se réaliser une réunion de consensus portant sur la gestion péri-interventionnelle des anticoagulants et des antiagrégants. En attendant, le jury recommande une évaluation individualisée du rapport bénéfice-risque de l'interruption du traitement.

Le jury se rallie à l'opinion de l'expert, selon lequel la gestion de l'anticoagulation chez les patients nécessitant une intervention chirurgicale est souvent un dilemme dans la pratique courante.

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.

Le Tableau 5 reprend les données de stratification de risque thromboembolique chez les patients sous anticoagulant dans la période péri-opératoire tandis que le Tableau 6 reprend les données du risque hémorragique en fonction du type de procédure.

Tableau 5 : Stratification de risque thromboembolique dans le contexte péri-opératoire. Adapté depuis Douketis J.D., et al. CHEST 2012

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
			Déficience en protéine C, protéine S ou antithrombine
	Récent AVC ou AIT (< 6 mois)	Valvulopathie rhumatismale	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
Faible (< 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

Tableau 6 : 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 - neurochirurgie/ urologie/ tête et cou/abdomen/ sein
Remplacement bilatéral de genou
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
Toute opération majeure (d'une durée de plus de 45 minutes)
Basse (Risque de saignement majeur à 2 jours – 0 à 2%)
Cholécystectomie
Hystérectomie abdominale
Endoscopie gastro-intestinale ± biopsie, entéroskopie, stent biliaire/pancréatique sans sphincterotomie, 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 interventions au niveau des yeux autres que la cataracte
Angiographie non-coronarienne
Bronchoscopie ± biopsie
Retrait d'un cathéter veineux central
Biopsies au niveau cutané/ rate / prostate / thyroïde/ seins/ ganglions lymphatiques

Le jury reprend sous forme de tableau les propositions de l'expert basées sur sa recherche de littérature personnelle.

Gestion péri-opératoire des patients recevant un traitement par	
AVK	NACO
Interruption	
<p>Intervention majeure : une interruption est généralement recommandée pour minimiser les risques de saignement.</p> <p>Intervention mineure : il est conseillé de ne pas interrompre le traitement.</p> <p>Les interventions mineures (dentaires, dermatologiques et ophtalmiques mineures) → risque très faible de saignement, souvent limitée et contrôlée à l'aide d'agents hémostatiques locaux.</p> <p>Interventions dentaires mineures → continuer l'AVK + agent pro-hémostatique local. → possibilité d'arrêter l'AVK 2 à 3 jours avant la procédure.</p> <p>Interventions dermatologiques mineures → ne pas arrêter le traitement par AVK. En revanche, il faudra veiller à assurer des mesures hémostatiques locales.</p> <p>Opération de la cataracte → ne pas arrêter l'AVK.</p>	<p>Chez les patients nécessitant des procédures mineures, il peut être conseillé, comme pour les AVK de continuer le traitement anticoagulant.</p> <p>Cependant, ces données n'ont pas été vérifiées par des études cliniques.</p>

Délai	
<p>Varie en fonction des propriétés pharmacodynamiques de l'AVK et du temps nécessaire à la régénération des facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants.</p> <p>Temps de demi-vie de</p> <ul style="list-style-type: none"> • acénocoumarol = 8 à 11 heures • warfarine = 36 à 42 heures • phenprocoumone = 96 à 104 heures <p>Par exemple pour la warfarine :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temps nécessaire pour obtenir une hémostasie « normale » : au moins 5 jours. • Délai allongé chez certains patients (les patients âgés). • Pour les 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. 	<p>Chez les patients traités par dabigatran étexilate le délai nécessaire pour ne plus avoir d'effet anticoagulant est basé sur 3 facteurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le temps de demi-vie du dabigatran • l'état de la fonction rénale • la planification de l'intervention <p>Le EU-RCP mentionne pour:</p> <p>une <u>fonction rénale normale</u> ($CL_{CR} > 80$ mL/minute), le $T_{1/2}$ du dabigatran est de 13 heures, → arrêter 2 jours avant une chirurgie à haut risque de saignement et → 24 heures seraient suffisantes pour une chirurgie à risque standard.</p> <p>une <u>fonction rénale légèrement altérée</u> (CL_{CR} entre 50 à 80 mL/minute), → arrêter 2 à 3 jours avant une intervention majeure → 1 à 2 jour(s) avant une intervention standard.</p> <p>Pour les patients ayant une <u>CL_{CR} entre 30 et 49 mL/minute</u>, → arrêter 4 jours avant une procédure à risque et → au minimum 48 heures avec une procédure standard.</p> <p>Une étude récente a montré qu'une concentration plasmatique résiduelle < 30 ng/mL autorise l'opération. Ceci requiert bien évidemment l'utilisation d'un test spécifique permettant d'estimer la concentration plasmatique en dabigatran.</p>
	<p>Chez les patients traités par rivaroxaban ou apixaban, les EU-RCP correspondantes recommandent :</p> <p>→ d'arrêter au moins 24 heures avant l'intervention.</p> <p>→ 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.</p> <p>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. Cette évaluation quantitative nécessite bien évidemment l'utilisation d'un test spécifique également.</p>

Reprise

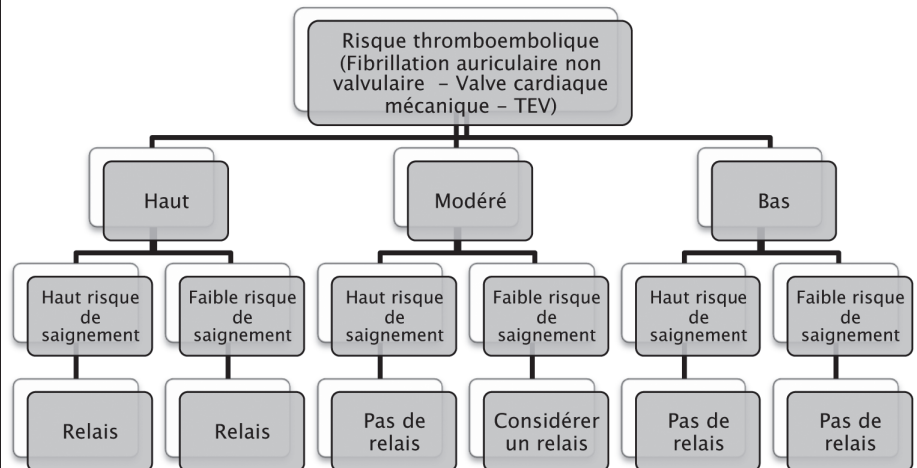
- Reprendre l'AVK approximativement 12 à 24 heures après la chirurgie (le soir ou le lendemain matin, quand la prise orale est possible) ;
- Et quand l'hémostase est redevenue adéquate.

Pas de recommandations bien précises sur la réinstauration du traitement par NACO.
Une approche suggère la reprise :
→ 24 heures après l'intervention si cette dernière est à faible risque de saignement ;
→ 48 à 72 heures pour les interventions à risque hémorragique plus important.

Relais par héparine lors de l'interruption du traitement par AVK

- Patients à haut risque → doses thérapeutiques d'HBPM en sous-cutané.
(Ce régime est associé à une faible incidence d'événements athérombotiques (1-2%))
- Patients à risque modéré : n'est pas très bien établi. 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 ci-dessous.



Suggestion de stratégie de relais par héparinothérapie dans un contexte péri-opératoire chez des patients traités préalablement par AVK. Ces données se basent sur le risque thromboembolique propre au patient ainsi que sur le risque de saignement lié à l'intervention. Adapté de Spyropoulos et al. Blood 2012

Le Tableau 5 (voir page 29) reprend les données de stratification de risque thromboembolique chez les patients sous anticoagulants dans la période péri-opératoire.

- 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 (voir Tableau 5).
- Pour les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique, la stratification de risque est basée sur le type de valve et sa position. Un risque haut, modéré et bas d'événements athérombotiques et de thrombose sur valve réfère, respectivement, à un risque > 10%/an, 5 à 10%/an et < 5%/an, en absence d'anticoagulation (voir Tableau 5).
- 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 (voir Tableau 5). 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.

Gestions péri- et post-opératoires 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 influenceront la décision.

- 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**.
- 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 après la chirurgie**.

8.3. Surveillance biologique nécessaire (initiale et à prévoir) ?

Le jury note qu'aucun terme relatif au monitoring biologique ou thérapeutique n'a été inclus dans l'équation de recherche.

Pour le monitoring des AVK, le jury renvoie aux annexes de la conférence de consensus « Prise en charge médicamenteuse efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins » du 10 mai 2012.

Pour résumer les recommandations issues de la revue de la littérature et de l'avis des experts concernant le monitoring thérapeutique de l'anticoagulation, les recommandations sont résumées dans le tableau ci-dessous, classées par type de molécule.

Tableau 7 : Monitoring biologique des traitements anticoagulants

	TYPE DE MONITORING	FREQUENCE DE MONITORING ET INDICATIONS	REMARQUES	FORCE DE LA RECOMMANDATION/ NIVEAU DE PREUVE
HBPM	Test chromogénique anti-Xa	<p>Monitoring non nécessaire chez la majorité des patients Exception : Obésité</p> <p>Pas de bénéfice du monitoring pour la dalteparine</p>	Lien confus entre valeurs élevées d'activité anti-Xa et risque hémorragique	opinion d'expert
NACO		<p>Monitoring inutile. Dosage dans plusieurs situations cliniques aiguës :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Récurrence d'épisodes thrombotiques ou hémorragiques - Avant toute procédure invasive ou chirurgie d'urgence (dernière administration endéans 24 heures ou plus en cas de $CL_{CR} < 50\text{mL/minute}$) - 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 	Impact sur les tests de coagulation de routine avec un effet maximal lorsque le pic plasmatique est atteint (2 à 4 heures après administration en fonction de la molécule). Il est donc essentiel de connaître le délai écoulé depuis la dernière prise.	opinion d'expert

DABIGATRAN NACO	Fonction rénale (Cockcroft)	Contrôle annuel si : - fonction rénale altérée (<30-50 mL/minute) - âge > 75 ans (EMA)	
	Temps de céphaline activée (TCA)	Test suggéré pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation sous dabigatran. Les céphalines actuellement disponibles sur le marché montrent des sensibilités différentes au dabigatran. Chaque laboratoire doit donc être conscient de la sensibilité 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.	Sensibilité limitée et particulièrement sensible aux variables pré-analytiques et biologiques. Pas de relation linéaire entre le TCA et la concentration plasmatique. Pas de corrélation entre l'allongement du TCA et le risque hémorragique.
	Temps de thrombine (TT) et temps de thrombine dilué (dTT)	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.	TT 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. 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.

	TYPE DE MONITORING	FREQUENCE DE MONITORING ET INDICATIONS	REMARQUES	FORCE DE LA RECOMMANDATION/ NIVEAU DE PREUVE
RIVAROXABAN ET APIXABAN NACO	Fonction hépatique	Contrôle à intervalles réguliers car risque d'élévation des γ GT et des transaminases, de la LDH et des phosphatases alcalines.		Fortes recommandation GRADE non connu
	Temps de prothrombine/ Quick (TQ)	Les différents réactifs de temps de prothrombine présentent une sensibilité différente au rivaroxaban et à l'apixaban.	Rivaroxaban : 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. De plus, celui-ci présente parfois une faible sensibilité, une grande variabilité inter-réactifs et une mauvaise corrélation avec la LC-MS/MS. 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.	opinion d'expert
	Test chromogénique anti-Xa	Ces tests ne sont pas disponibles dans tous les centres, compliquant la prise en charge des patients lors de situations urgentes.	Rivaroxaban : 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. Apixaban : pas de données relatives à la corrélation entre le test chromogénique et la LC-MS/MS.	Fortes recommandation GRADE non connu

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

Le jury déplore qu'aucun terme de recherche faisant référence à l'observance thérapeutique, à la sécurité d'emploi, à la facilité d'utilisation et à la qualité de vie n'a été inclus dans la stratégie de recherche de la littérature.

Sur base de l'avis d'experts, le jury propose que lors du choix du traitement, il soit également tenu compte de la capacité du patient à réaliser un suivi adéquat. Pour cela, une information claire, complète et adaptée au patient doit être dispensée le plus tôt possible afin qu'il puisse participer, si possible, à la décision thérapeutique.

Pour les patients sous AVK, le jury renvoie aux annexes de la conférence de consensus précédente « Prise en charge médicamenteuse efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins » du 10 mai 2012.

Pour le patient sous AVK, une anticoagulation correcte passe par l'éducation du patient et une gestion attentive de l'enregistrement et de la recherche des valeurs d'INR labile.

Le rôle des cliniques de l'anticoagulation ayant prouvé leur efficacité par un meilleur *Time in Therapeutic Range* (TTR), le suivi du patient dans un centre de référence est recommandé (forte recommandation, GRADE non connu – *la qualité de la revue systématique n'a pas été évaluée, ni la qualité des revues primaires incluses*).

Pour les patients nécessitant un monitoring intensif (INR entre 3,0 et 4,5), le monitoring assisté par ordinateur peut être proposé (faible recommandation, opinion d'expert).

En fonction des ressources et de l'accord du patient, un monitoring à l'aide de matériel « *Point of care* », par le patient lui-même est recommandé, pour autant qu'un suivi éducatif adéquat puisse être offert par un professionnel qualifié (forte recommandation, GRADE C).

Pour une meilleure adhésion au traitement, un traitement par HBPM peut être préféré. Les HBPM sont également peu coûteuses, toutefois, le coût de l'administration par une infirmière à domicile doit être pris en compte (faible recommandation, GRADE C).

Pour le patient sous NACO, il est recommandé de fournir les informations nécessaires afin de faciliter l'adhésion au traitement et d'éclairer tant sur les risques liés à l'interruption du traitement qu'aux signes d'alerte en cas d'hémorragie (forte recommandation, GRADE C).

Comme la majorité des patients sous NACO ne nécessiteront pas de monitoring thérapeutique, il appartient au médecin prescripteur de s'assurer que des mesures soient mises en place pour s'assurer de l'adhésion au traitement (forte recommandation, opinion d'expert).

En l'absence de données probantes, le jury ne se prononce pas sur l'efficacité de l'utilisation des piluliers électroniques pour favoriser l'adhésion au traitement.

Bas de contention

La prescription des bas de contention sera préférée aux dispositifs de compression intermittente, vu le coût et l'acceptabilité de ces derniers (forte recommandation, GRADE C).

Pour ces mêmes raisons d'acceptabilité et d'accessibilité financière, la prescription de bas de contention limités au genou est préférée aux bas de contention plus longs (forte recommandation, opinion d'expert).

Les stratégies suivantes sont suggérées pour s'assurer d'une utilisation adéquate et de l'adhésion au traitement à l'aide de bas de contention : consultation chez le médecin prescripteur après 6 mois ou passage de l'infirmière à domicile (faible recommandation, GRADE C).

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 (faible recommandation, GRADE C).

Chez le jeune sportif, pour les efforts plus intenses ou soutenus, le port d'une contention élastique adaptée au sport est conseillé (faible recommandation, GRADE C).

VII. CONCLUSION GÉNÉRALE

Voir dépliant à part.

VIII. REMARQUES FINALES DU JURY

Les médecins et les pharmaciens doivent être en mesure de reconnaître et d'identifier les éventuelles interactions entre le traitement pris par le patient et toute autre médication, y compris une automédication. Cette reconnaissance et cette identification seront faites de facto au moyen d'une anamnèse médicamenteuse approfondie et au moyen d'un dialogue entre le dispensateur de soins et le patient. Les autres dispensateurs de soins cités doivent également y être attentifs.

Aussi a-t-on besoin d'instruments qui permettent de détecter rapidement ces interactions et qui tiennent compte notamment de la fonction rénale dans le dossier médical informatique labellisé.

Vu leurs interactions potentielles des NACO, le jury estime préférable que ces NACO, comme les AVK, soient prescrits uniquement par des médecins qui connaissent bien ces médicaments.

Comme pour toutes les affections et tous les traitements présentant un risque (important) d'effets indésirables et d'interactions, le traitement et la prévention de la TEV requièrent que :

- le patient occupe une place centrale dans le choix du traitement et de son suivi. Une bonne relation (de confiance) et une bonne collaboration entre le médecin (et les « autres dispensateurs de soins ») et le patient est dès lors essentielle.
- une collaboration et une communication optimales entre les différents dispensateurs de soins, médecins (généraliste et hospitaliers), kinésithérapeutes, praticiens de l'art infirmier et pharmaciens sont d'une importance capitale.

Vu l'importance des bas de compression élastique dans le traitement de la TVP et dans la prévention et le traitement du syndrome postphlébitique, les membres du jury souhaiteraient que l'INAMI intervienne dans les frais de ces bas de compression dans ces indications. (forte recommandation)