



Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

Réunion de consensus - 21 novembre 2013

Prévention et traitement des thromboembolies veineuses



Rapport du jury

Texte complet (version longue)

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

Réunion de consensus

21 novembre 2013

Prévention et traitement des thromboembolies veineuses

Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par vzw Farmaka asbl), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI www.inami.fgov.be: "Médicaments et autres ..." – "Statistiques et informations scientifiques" - "Réunions de consensus" :

<http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>.

Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv.fgov.be).

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)

Liste des abréviations utilisées

AAS	Acide acétylsalicylique
ACT	Temps de coagulation activée (activated clotting time)
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIT	Accident ischémique transitoire
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antagoniste de la vitamine K
BCE	Bas de contention élastique
BCG	Bas de compression graduée
bid	Bis in die (2 fois par jour)
BMI	Body mass index (= IMC)
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BRCP	Breast Cancer Resistance Protein
CES	Compression elastic stockings (=BCE)
CI	Contre-indiqué
CL _{CR}	Clairance de la créatinine
CUS	Compression ultrasonography
DASH	D-dimer, age, sex, hormonal therapy
DDD	Defined Daily Dose
dTT	Temps de thrombine dilué
DVT	Deep vein thrombosis (=TVP)
E.M.A.	European Medicines Agency
EP	Embolie pulmonaire
EPO	Erythropoïétine
GCS	Graduated compression stockings (=BCG)
γGT	Gamma glutamyltransférase
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HIT	Heparin-induced thrombocytopenia
HNF	Héparine non fractionnée
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de masse corporelle
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
INR	International Normalized Ratio
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRSNA	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
ITT	Intention-to-treat analysis
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
OAP	Oedème aigu du poumon
OR	Odds Ratio
PC	Probabilité clinique
PE	Pulmonary embolism (=EP)
P-gp	P-glycoprotein
POC	Point of Care
PTH/G	Prothèse totale de la hanche/du genou
PTS	Post-thrombotic syndrome
qd	Quaque die (une fois par jour)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCT	Randomized Controlled Trials (Essais Contrôlés Randomisés)
RDC	Règle de décision clinique
RR	Risque relatif
RV	Rapport de vraisemblance
RVN	Rapport de vraisemblance négatif
RVP	Rapport de vraisemblance positif
RVU	Relative value unit
SPT	Syndrome post-thrombotique
TAFI	Thrombin activable fibrinolytic inhibitor
TCA	Temps de céphaline activée
TEV	Thromboembolie veineuse
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
TQ	Temps de prothrombine/Quick
TT	Temps de thrombine
TTR	Time in Therapeutic Range
TVP	Thrombose veineuse profonde
TVS	Thrombose veineuse superficielle
UFH	Unfractionated heparin (=HNF)
UI	Unité internationale
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VTE	Venous thromboembolism (=TEV)

Introduction

Le jeudi 21 novembre 2013, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur la prévention et le traitement des thromboembolies veineuses.

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 des 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 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 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 : 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 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, vasculaire, neurologique, vertébrale, ORL ou maxillo-faciale.

1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de *Evidence Based Medicine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 21 novembre 2013. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ Les conférences de consensus : base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. : 2-910653-45-5

2. 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 ECR 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 ECR présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des ECR 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.

3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la revue de littérature et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes :

Question 1

Quels sont les facteurs de risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire ?

Question 2

Comment pose-t-on le diagnostic de thrombose veineuse profonde / embolie pulmonaire en 2013 ?

Question 3

Quel est le traitement d'une thrombose veineuse profonde / embolie pulmonaire en première ligne de soins ?

- quel est le traitement initial ?
- quelle est la durée optimale du traitement initial ?
- quand faut-il hospitaliser ?
- comment faut-il prévenir le syndrome postphlébitique ?

Question 4

Quand et comment traiter une thrombose veineuse superficielle ?

Question 5

Quel est le traitement préventif après un premier événement TEV ?

Quelle est sa durée ?

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

Quelle est sa durée ?

Quel est le traitement d'un syndrome postphlébitique ?

Question 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 ?
- alitement pour raison médicale ?
- voyage avec immobilisation prolongée ?

Quand et comment ?

Question 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 ?

Question 8

Gestion d'un traitement anticoagulant / antithrombotique en première ligne de soins :

- interactions importantes, médicamenteuses et non médicamenteuses (listes de référence), y compris automédication ?
- arrêt en fonction de quelles interventions chirurgicales et dans quel délai ?
- surveillance biologique nécessaire (initiale et termes à prévoir) ?
- quels facteurs / interventions pour améliorer l'observance thérapeutique et la sécurité d'emploi ?

4. Définitions²

Efficacité théorique, Efficacité réelle/Efficacité clinique ou pratique, Efficience

Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient.

Efficience

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **efficience** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à la solution de remplacement actuellement la plus efficace. Faute de quoi, on augmenterait l'efficience de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

Embolie pulmonaire

L'**embolie pulmonaire (EP)** désigne l'oblitération brusque d'une artère pulmonaire ou de l'une de ses branches par un caillot veineux. Elle résulte dans la très grande majorité des cas de la migration d'un thrombus issu du réseau veineux profond des membres inférieurs, correspondant subséquentement à la complication d'une thrombose veineuse profonde. Le risque de développer une embolie pulmonaire s'accroît à mesure que la thrombose veineuse est plus profonde et plus proximale – une thrombose veineuse profonde *maximale* étant par définition associée à la présence d'un thrombus de grande taille. Par ailleurs, l'embolie pulmonaire peut être décrite en fonction de sa localisation dans l'arbre artériel : des embolies pulmonaires *centrales*, *lobaires*, *segmentaires* et *sous-segmentaires* peuvent ainsi être diversement observées. Les symptômes les plus fréquemment relevés sont la dyspnée et la douleur thoracique (voir Tableau 1).

² Sources :

- van Driel M., Chevalier P. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

Tableau 1 : Symptômes les plus courants d'embolie pulmonaire (Stein 2007)

	Embolie pulmonaire (%)	Tous les patients Embolie pulmonaire exclue (%)
Dyspnée	79	73
Douleur pleurétique	47	59 *
Œdème du membre inférieur	39	20 *
Douleur du membre inférieur	42	25 *
Fréquence respiratoire ≥ 20 /min	57	47 *
Fréquence cardiaque > 100 /min	26	16 *
Température $> 38.5^{\circ}\text{C}$	2	2
Auscultation cardiaque anormale	22	12 *
Sibilances à l'auscultation pulmonaire	3	9 *
Signes de thrombose veineuse profonde	47	23 *
* $p < 0.05$		

Typiquement, l'histoire naturelle d'embolie pulmonaire passe par l'existence de facteurs favorisants cliniques connus ayant conduit au développement d'une thrombose veineuse profonde, le plus souvent au niveau d'une valve veineuse. Un thrombus blanc, correspondant au clou plaquettaire formé par l'agrégation plaquettaire, est suivi par la formation d'un thrombus rouge, large caillot de fibrine. Compte tenu de la rapidité d'un tel processus, un thrombus large et étendu peut se former en quelques minutes, se pérennisant ensuite par des dépôts de plaquettes et de fibrine. Une fois constitué, ce thrombus peut disparaître soit par fibrinolyse soit par organisation. Quant au thrombus persistant, il va s'organiser en laissant une zone fibrotique qui va se ré-endothélialiser.

D'un point de vue épidémiologique, l'embolie pulmonaire est une cause majeure de mortalité et de morbidité, susceptible d'apparaître dans des contextes cliniques diversifiés. La majorité des décès par embolie pulmonaire surviennent dans les quelques heures précédant la prise en charge diagnostique et thérapeutique, ce qui conduit les experts à insister sur l'importance déterminante que revêtent la prévention des thromboses veineuses profondes, l'instauration d'un traitement des thromboses veineuses profondes dans les meilleurs délais et la conduite d'examen complémentaires auprès des patients à risque.

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'incidence cumulée (synonyme : le risque) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Maladie thromboembolique

La **maladie thromboembolique** (MTE) est présentée comme l'entité fédérant la succession de manifestations de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) et équivaut donc à un ensemble d'événements thromboemboliques, le premier épisode étant suivi de récurrence(s). La

thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire correspondent de fait aux paliers successifs d'un même processus pathologique, paliers pouvant être différenciés en termes de gravité et par les risques de mortalité et de récurrence afférents. D'un point de vue clinique, les phases évolutives de la maladie thromboembolique (thrombose veineuse profonde distale, proximale et embolie pulmonaire) peuvent chacune se révéler asymptomatiques ou être associées à différents degrés d'intensité de symptômes. Le développement symptomatique dépend de l'extension du processus thrombotique, de la présence de vaisseaux collatéraux, de la sévérité de l'obstruction vasculaire et de l'inflammation associée (Kearon 2003). A la maladie thromboembolique peut venir se greffer un syndrome post-thrombotique ayant une caractérisation strictement clinique correspondant à l'apparition d'une symptomatologie évocatrice minimale de dermite ocre.

L'incidence annuelle de la maladie thromboembolique est de quelque 1/1 000 à 3/1 000 habitants en Europe selon Penalosa (communication lors de la conférence de consensus de novembre 2013).

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Dans ce concept, la qualité de vie liée à la santé en cas de santé parfaite est assimilée à 1 et le décès correspond à la valeur 0. Les années ajustées à la qualité de la vie (Quality Adjusted Life Years, QALY) correspondent donc à la qualité de la vie dans un état donné multiplié par le temps passé dans cet état.

Temps de décalage

La période pendant laquelle l'effet du traitement persiste après son arrêt.

Thrombose veineuse ou thrombophlébite

La **thrombose veineuse** ou **thrombophlébite** définit la présence d'un caillot (thrombus) dans une veine superficielle ou profonde et la réponse inflammatoire des parois vasculaires qui l'accompagne. Elle survient le plus fréquemment au niveau des membres inférieurs et du bassin (pelvis), plus rarement au niveau des membres supérieurs. La formation du thrombus dans le réseau veineux résulte d'un déséquilibre entre la coagulation et la fibrinolyse (Rosendaal 2009, Kyrle 2005). Le thrombus est, au départ, essentiellement composé de plaquettes et de fibrine. Des hématies s'entremêlent ensuite avec la fibrine permettant au thrombus de se propager dans le flux sanguin et induisant une réponse inflammatoire dans la paroi vasculaire. Cette réponse inflammatoire sera elle-même minime ou se traduira par une infiltration granulaire, par la perte de l'endothélium et par de l'œdème.

Différents éléments physiopathologiques, décrits par Virchow dès le milieu du 19^e siècle, concourent à la formation d'un thrombus veineux. L'augmentation de la pression veineuse et de la pression capillaire liée à la présence du thrombus vont induire une fuite transcapillaire et conduire, du point de vue symptomatique, à l'œdème du membre. Cet œdème et la douleur du membre se présentent comme les symptômes les plus fréquents. Les thromboses veineuses ou thrombophlébites peuvent être classées suivant leur localisation dans le réseau veineux en *thromboses veineuses superficielles* (TVS) et en *thromboses veineuses profondes* (TVP). Ces dernières se répartissent en thromboses veineuses profondes distales, qui intéressent l'axe sous-poplité, et en thromboses veineuses profondes proximales qui touchent aux veines poplitées et sus-poplitées.

5. 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>).

6. Considérations critiques sur l'étude de la littérature

6.1. Considérations critiques du groupe bibliographique

6.1.1. Populations de patients incluses dans les études

- **Études portant sur le traitement des TEV**

Les études incluent soit :

- Des patients souffrant de TVP aiguë, à l'exclusion des patients souffrant d'embolie pulmonaire
- Des patients souffrant d'embolie pulmonaire aiguë (avec ou sans TVP)
- Des patients souffrant de TEV aiguë (TVP et/ou embolie pulmonaire)

Les méta-analyses rapportées dans ce document regroupent l'ensemble de ces études. La TVP et l'embolie pulmonaire sont des manifestations d'un même processus pathologique. Il peut cependant y avoir une différence au niveau du risque de mortalité ou du risque de TEV récurrentes chez les patients souffrant de TVP seule par rapport aux patients présentant une embolie pulmonaire, parce que la TVP et l'embolie pulmonaire représentent un degré de gravité différent de ce processus pathologique (voir également ci-dessous : méta-analyses incluses dans cette revue de la littérature).

- **Traitement des TVP distales**

Il existe très peu d'études portant sur le traitement des TVP distales et la plupart d'entre elles ne répondaient pas aux critères d'inclusion en raison de leur taille, des interventions utilisées ou des critères d'évaluation rapportés. Certaines études portant sur le traitement des TEV excluent spécifiquement les TVP distales, tandis que d'autres les autorisent, mais ne font pas de rapports distincts au sujet de ce sous-groupe.

- **Traitement de l'embolie pulmonaire asymptomatique/embolie pulmonaire sous-segmentaire**

Aucune étude mettant l'accent sur l'embolie pulmonaire asymptomatique ou sous-segmentaire n'a été incluse. L'apparition de nouvelles techniques d'imagerie permet de diagnostiquer plus de patients avec (des cas moins graves) d'embolie pulmonaire. On ne sait pas si ces cas nécessitent le même traitement que les embolies pulmonaires « majeures », cliniquement apparentes. Par ailleurs, l'absence d'études contrôlées par placebo contribue à cette incertitude. (Voir également l'annexe « considérations critiques – contexte historique » de l'étude de la littérature).

- **Méta-analyses incluses dans cette revue de la littérature : limitations possibles**

L'objectif d'une méta-analyse est d'obtenir une estimation plus précise de l'effet en regroupant les études. Les populations d'étude de ces études peuvent toutefois varier considérablement les unes des autres (populations d'étude hétérogènes). Par exemple :

- Dans le traitement de la TEV, certaines études incluent uniquement des patients atteints de TVP, alors que d'autres études incluent uniquement des patients présentant une embolie pulmonaire. Certaines études incluent des patients ayant eu un premier épisode de TEV, alors que d'autres incluent des patients ayant eu un premier ou un second épisode de TEV.
- Dans la prévention des TEV en chirurgie, des études cliniquement hétérogènes peuvent être regroupées, par exemple avec différentes procédures chirurgicales ou sites chirurgicaux.
- Chez les patients médicaux, les études peuvent inclure différents tableaux cliniques et degrés d'immobilité.
- Chez les patients cancéreux, les méta-analyses peuvent inclure des patients à différents stades de la maladie ou avec d'autres types de cancers.

Le problème majeur dans cette situation est que les différentes populations peuvent présenter un risque différent de (récidive de) TEV. Une estimation de l'effet sur base d'une méta-analyse de ces

études peut être moins utile pour le clinicien qui se retrouve face à un patient particulier dans un état clinique particulier.

Lors de la réalisation d'une méta-analyse, la présence d'hétérogénéité statistique peut être évaluée. Les causes possibles de l'hétérogénéité peuvent être évaluées par des analyses de sensibilité ou des méta-analyses catégoriques. Il est toutefois possible qu'un test statistique ne trouve pas de grande hétérogénéité alors que les populations incluses sont bel et bien cliniquement hétérogènes.

6.1.2. Comparaisons

- **Études portant sur le traitement des TEV**

Très peu d'études comparent un traitement actif par rapport à un placebo en cas de TEV aiguë. Cela poserait bien-sûr des problèmes d'ordre éthique.

Peu d'études se concentrent uniquement sur le traitement initial des TEV, et la plupart des études publiées, portant sur le traitement initial, impliquent des comparaisons par rapport à l'héparine non fractionnée (HNF), ce qui était exclu de cette revue.

La plupart des études examinent la phase de poursuite du traitement et commencent à randomiser les patients après un traitement initial habituel pour les TEV.

Les études évaluant les nouveaux anticoagulants comparent ces nouveaux anticoagulants à un « traitement conventionnel », il s'agit exclusivement d'études de non-infériorité.

Pour l'apixaban comme pour le rivaroxaban, les interventions sont comparées tant au cours de la phase initiale qu'au cours de la phase de traitement à long terme. Cependant, dans ces études, la plupart des patients ont reçu un traitement initial d'une durée de 24 ou 48h par héparine de bas poids moléculaire (HBPM), héparine ou fondaparinux avant d'être randomisés. Il est donc impossible d'avancer des conclusions sur l'efficacité de l'apixaban et du rivaroxaban lors des deux premiers jours de traitement, par rapport au « traitement conventionnel ». Les études évaluant le dabigatran débutent après un traitement anticoagulant initial habituel chez tous les patients et les études portent donc uniquement sur le traitement de suivi.

- **Études sur la prévention de TEV en chirurgie ou chez des patients médicaux non chirurgicaux**

Des études contrôlées par placebo existent, mais la plupart ne sont pas récentes. Les nouveaux anticoagulants sont évalués par rapport à l'énoxaparine. Toutes ces études sont des études de non-infériorité, à l'exception des études comparant des traitements à long terme avec les nouveaux anticoagulants à un traitement à court terme par énoxaparine. La pertinence clinique de la comparaison de deux produits différents avec une durée de traitement différente est discutable.

6.1.3. Critères d'évaluation

La plupart des études portant sur le traitement des TEV mentionnent les TEV symptomatiques en tant que critère d'évaluation.

La plupart des études relatives à la prévention des TEV chez des patients chirurgicaux ou médicaux rapportent à la fois les TEV symptomatiques et asymptomatiques (TVP) (le plus souvent TVP asymptomatique, par dépistage chez tous les patients). Le taux de TVP asymptomatiques est habituellement beaucoup plus élevé que celui des événements symptomatiques et la pertinence clinique des TVP asymptomatiques n'est pas claire.

Si une TVP asymptomatique constitue une composante d'un critère d'évaluation composite, elle aura un impact important sur la signification statistique de ce critère d'évaluation. Il est cependant méthodologiquement peu valable de concevoir un critère d'évaluation composite combinant à la fois des événements rares, mais graves, et des événements fréquents mais cliniquement moins importants. Malheureusement, les études portant sur les nouveaux anticoagulants mentionnent toutes un critère d'évaluation primaire composite qui combine à la fois les TEV asymptomatiques et symptomatiques et

la mortalité. Dans la plupart des études, lorsqu'une TVP est détectée, le patient est exclu de l'étude et traité. Cela permet de lui éviter une évolution naturelle vers une embolie pulmonaire (qui est évidemment une bonne chose), mais cela peut conduire à une sous-estimation du nombre de cas d'embolie pulmonaire dans une situation clinique.

6.1.4. Qualité des études

- **Sponsoring**

La plupart des études étaient sponsorisées par des firmes pharmaceutiques. Toutes les études évaluant les nouveaux anticoagulants étaient sponsorisées.

- **Non-inferiority trials**

(Chevalier 2009, Chevalier 2013, Wangge 2013)

Le choix de la marge de non-infériorité est important : une marge très large prouvera plus facilement la non-infériorité statistique, mais suscite des doutes au sujet de l'efficacité réelle et des bénéfices cliniques. Pour être valable, le choix de la marge doit être basé sur les précédentes études contrôlées par placebo, évaluant le comparateur, ce qui n'est pas toujours le cas. Bon nombre des études de non-infériorité incluses n'ont pas motivé le choix de la marge de non-infériorité.

Il existe peu d'études contrôlées par placebo sur le traitement de la TEV. Le traitement par placebo de patients atteints de thromboembolie veineuse n'est plus considéré comme éthiquement acceptable. C'est pourquoi il est difficile de fixer une marge de non-infériorité fiable. C'est le cas des études de non-infériorité avec des HBPM versus warfarine (voir annexe « Considérations critiques – aperçu historique » de l'étude de la littérature) et des études qui comparent les nouveaux anticoagulants aux HBPM ou aux antagonistes de la vitamine K (AVK) dans le traitement de la TEV.

Lorsque l'effet du produit à comparer par rapport au placebo n'est pas connu, il reste incertain de savoir si un nouveau produit est vraiment plus efficace que le placebo.

Dans une étude de non-infériorité, l'analyse statistique doit à la fois consister en une analyse par protocole et une analyse en intention de traiter (Chevalier 2009, Chevalier 2013). Ceci n'est pratiquement jamais le cas dans les études incluses dans cette revue. Souvent, une seule analyse statistique a été réalisée, le plus souvent sur une population « ITT modifiée », en excluant certains patients de l'analyse.

Ceci a constitué un énorme problème dans les études de prévention portant sur les patients chirurgicaux et médicaux : il arrivait souvent que >25 % des patients soient exclus des analyses (le plus souvent en raison d'un manque de tests diagnostiques au sujet des TVP asymptomatiques).

Pour conclure, le comité de lecture est d'avis qu'il y a un manque important de preuves pour le traitement de la TEV. Espérons que les études futures pourront répondre à ce manque. Plus le spectre de l'embolie pulmonaire s'étend et inclut également les cas moins graves, plus s'accroît notre insécurité par rapport au fait que le bénéfice d'un traitement l'emporte vraiment sur le risque.

6.2. Remarques du jury

- Le jury regrette que l'étude de la littérature n'ait pas porté sur la recherche de données relatives à la compression et qu'on n'ait donc pas trouvé de données sur la force de la compression. La compression apparaît dans le recueil disponible uniquement parce qu'elle a été citée dans quelques grandes publications de guides de pratique.
- Le jury regrette également que parce qu'il n'y a pas d'indications enregistrées et parce qu'il ne peut être utilisé qu'à l'hôpital en Belgique, le fondaparinux n'a pas été examiné dans la littérature. Pour ces raisons, le jury ne peut pas se prononcer de manière documentée sur ce médicament.

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

(Basé sur le texte du Prof. Marc Van de Castele (Van de Castele 2013), INAMI-réunion de consensus 10.5.2012, Folia Pharmacotherapeutica 2010, Eriksson 2009)

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.

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.

7.1. Antiagrégants ou médicaments antiplaquettaires

Tableau 2

	Volume (million DDD)		Dépenses INAMI (€)		Nombre de patients (n)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
acide acétylsalicylique ³	283,8	301,0	12.631.617	13.452.945	816.122	864.156
clopidogrel ⁴	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'acide acétylsalicylique 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 ; arrivée sur le marché des génériques de clopidogrel ; passage aux nouveaux médicaments antiplaquettaires tels que EFIENT et BRILIQUE.

³ 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.

⁴ Code ATC B01AC04 avec 1 DDD = 75 mg de clopidogrel

7.2. Héparines de bas poids moléculaire

Tableau 3

	Volume (million DDD)		Dépenses INAMI (€)		Nombre de patients (n)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
daltéparine ⁵ FRAGMIN	0,0	0,0	147.943	112.544	591	453
énoxaparine ⁶ CLEXANE	17,7	19,0	23.555.011	25.163.268	229.033	247.018
nadroparine ⁷ FRAXIPARINE FRAXODI	12,0	11,3	22.380.678	20.977.626	172.810	159.416
tinzaparine ⁸ 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.

Tableau 4

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.

⁵ Code ATC B01AB04 avec 1 DDD = 2.500 U de daltéparine

⁶ Code ATC B01AB05 avec 1 DDD = 2.000 U d'énoxaparine

⁷ Code ATC B01AB06 avec 1 DDD = 2.850 U de nadroparine

⁸ Code ATC B01AB10 avec 1 DDD = 3.500 U de tinzaparine

7.3. Antagonistes de la vitamine K

Tableau 5

	Volume (million DDD)		Dépenses INAMI (€)		Nombre de patients (n)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
warfarine ⁹ MAREVAN	7,6	8,1	2.582.439	2.807.129	48.726	51.405
phenprocoumone ¹⁰ MARCOUMAR	10,9	10,6	2.390.497	2.366.326	62.857	61.756
acénocoumarol ¹¹ 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.

Tableau 6

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 ou non comme co-médication un antiarythmique¹² et/ou un bêta-bloquant¹³.

⁹ Code ATC B01AA03 avec 1 DDD = 5 mg de warfarine

¹⁰ Code ATC B01AA04 avec 1 DDD = 3 mg de phenprocoumone

¹¹ Code ATC B01AA07 avec 1 DDD = 5 mg d'acénocoumarol

¹² Pour cet exercice ont été pris disopyramide (C01BA03), propafénone (C01BC03), flécaïnide (C01BC04), amiodarone (C01BD01), dronédarone (C01BG07) et sotalol (C07AA07).

¹³ Il s'agit de bêta-bloquants simples (C07A) moins le sotalol (C07AA07).

Tableau 7

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.

7.4. Nouveaux anticoagulants oraux

Tableau 8

	Volume (million DDD)		Dépenses INAMI (€)		Nombre de patients (n)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
dabigatran ¹⁴ PRADAXA	0,0	1,9	115.872	4.235.740	1.339	13.729
rivaroxaban ¹⁵ XARELTO	0,1	3,0	302.024	4.497.062	2.897	19.388
apixaban ¹⁶ ELI- QUIS						
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 au 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.

¹⁴ Code ATC B01AE07 avec 1 DDD = 220 mg de dabigatran-etexilate

¹⁵ Code ATC B01AF01 avec 1 DDD = 10 mg de rivaroxaban

¹⁶ Code ATC B01AF02 avec 1 DDD = 5 mg d'apixaban; remboursable à partir du 1.9.2013

Tableau 9

Période de 2 ans 2011 + 2012	Nombre de condition- nements délivrés par patient	Nombre de patients
Nouveaux anticoagulants oraux	1	23.854
	> 1	13.154

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

Conclusions

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) ?

1.1. Que dit l'étude de la littérature : guides de pratique ?

1.1.1. Facteurs de risque généraux

NICE 2012 et **ACCP 2012 Non-Surgical Prevention** présentent un aperçu concis des facteurs de risque de TEV. **SIGN 2010** formule un plus grand nombre de facteurs de risque et fournit des informations plus détaillées.

Tableau 10 : aperçu des facteurs de risque de TEV

NICE 2012	SIGN 2010	ACCP 2012 Non-Surgical Prevention
Antécédents de TVP	Antécédents familiaux de TEV Au moins un parent du 1 ^{er} degré ayant fait une TEV < 50 ans ou plus d'un parent du 1 ^{er} degré, quel que soit l'âge	Antécédent de TEV
Âge > 60 ans	Augmentation du risque liée à l'âge : <ul style="list-style-type: none">• < 40 ans – incidence annuelle de 1/10 000• 60-69 ans – incidence annuelle de 1/1 000• > 80 ans – incidence annuelle de 1/100	Age avancé
Obésité	Obésité Risque x 2-3 en cas d'IMC > 30 kg/m ²	Obésité sévère
Chirurgie	- Hospitalisation Traumatisme récent, chirurgie (risque x 10) - Anesthésie Anesthésie générale risque x 2-3 par rapport à anesthésie spinale/épidurale	Opération ou traumatisme récent
Cancer	Cancer Risque x 5-7 par rapport à la population générale et risque accru de récurrence. Risque varie en fonction du type de cancer. Risque accru si chirurgie, chimiothérapie, utilisation d'EPO, cathéters veineux centraux Anti-estrogènes (raloxifène et tamoxifène) : risque x 2-3	Tumeur maligne évolutive Facteurs de risque additionnels : antécédents de TVP, immobilisation, hormonothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, thalidomide, légalidomide
Grossesse	Grossesse, puerpérium Environ 10 fois plus de risque pendant la grossesse par rapport aux femmes non-enceintes et un risque 25 fois accru par rapport aux femmes non-enceintes / sans fièvre puerpérale au cours de la période puerpérale	Grossesse

Immobilité	Immobilité Risque x 10 par exemple si alitement > 3 jours, plâtre, paralysie. Augmente avec la durée	Mobilité réduite
Thrombophilie	Thrombophilie Faibles facteurs de coagulation (antithrombine, en protéine C ou S), résistance à la protéine C activée (par exemple, du facteur V de Leiden), facteurs de coagulation élevés (I, II, y compris la prothrombine G20210A, VIII, IX, XII), anticorps anti-phospholipides, taux élevé d'homocystéine, lipoprotéine élevée (a)> 300 mg/L.	Troubles thrombophiles connus
Voyage de longue durée	Immobilité durant les voyages Risque x 2-3	
Pilule contraceptive combinée et traitement hormonal de substitution	Contraception orale (préparations combinées) Risque x 3-6 par rapport aux non-utilisateurs. Risque avec progestagènes de 3 ^e génération x 1,7 par rapport à 2 ^e génération. Il n'existe aucune preuve que les contraceptifs oraux progestatifs s'accompagnent d'un risque accru de TEV, mais de fortes doses de progestatifs, utilisées dans le traitement des problèmes gynécologiques sont associés à un risque 6 fois accru de TEV. Substitution hormonale par oestrogènes oraux Risque x 2,5 (↔ voie transdermique)	Prise d'estrogènes
Affection médicale aiguë	- Varices Risque x 1,5-2,5 après chirurgie majeure/orthopédique. Risque faible après chirurgie sur varices - Cathéters veineux centraux Risque x 11,5 par rapport à subclavian access, femoral route - Autres états thrombogènes <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde récent, AVC • Syndrome métabolique • Infection sévère aiguë • Infection chronique par le VIH • Maladie inflammatoire de l'intestin, syndrome néphrotique • Maladie myéloproliférative, paraprotéïnémie, maladie de Behçet • Hémoglobinurie nocturne paroxystique • Trait drépanocytaire et drépanocytose 	

1.1.2. Facteurs de risque de récurrence d'une TEV

SIGN 2010 (chez les patients n'étant pas sous anticoagulation à long terme)

- **Antécédent de TEV sans facteurs de risque (TEV non provoquée).** Taux de récurrence de 5% par an.
- **Homme**
- **Obésité**
- **Thrombophilie.** Le risque de récurrence de TEV n'est pas augmenté chez les patients porteur soit d'un facteur V Leiden hétérozygote ou homozygote soit d'un gène prothrombine G20210A81, mais peut être augmenté chez les patients ayant un déficit en antithrombine.

1.1.3. Facteurs de risque en cas de chirurgie

ACCP 2012 Surgical Prevention mentionne différents scores pour la stratification du risque : le score de Rogers et le score de Caprini.

Remarque : Le **score de Rogers** attribue des points aux variables ayant été déterminées comme des facteurs prédictifs indépendants du risque de TEV, en ce compris le type d'opération, les unités de valeur relatives au travail (« *work relative value units* »¹⁷), les caractéristiques du patient et les valeurs de laboratoire. Avec ce modèle, le risque de TEV symptomatique varie de très faible (0,1%) à faible (environ 0,5%) ou modéré (environ 1,5%), à la fois dans le développement et dans les échantillons de validation. Malheureusement, ce modèle est un peu lourd à utiliser et n'a pas été validé en externe. Par ailleurs, il n'y a pas d'informations fournies quant au nombre de patients ayant reçu une prophylaxie. Il semble probable que quelques patients au moins aient reçu une prophylaxie mécanique, une prophylaxie pharmacologique ou les deux, ce qui peut aider à expliquer le risque observé relativement faible de TEV.

Le **score de Caprini** évalue le risque de TEV en attribuant des points aux différents facteurs de risque de TEV. L'adaptation de ce modèle catégorise le risque de TEV comme très faible (0-1 point), faible (2 points), modéré (3-4 points) ou élevé (≥ 5 points). Même si ce modèle n'a pas été développé en utilisant des méthodes statistiques rigoureuses, et qu'il inclut certaines variables ayant été déterminées par la suite comme n'étant pas associées au risque de TEV, il est relativement facile à utiliser et semble assez bien discriminer les patients présentant un risque faible, modéré ou élevé de TEV.

- Très faible risque de TEV (<0,5 %) : score de Rogers < 7 et score de Caprini de 0
- Faible risque (env. 1,5 %) : score de Rogers de 7 à 10 et score de Caprini de 1 à 2
- Risque modéré (3,0 %) : score de Rogers > 10 et à score de Caprini de 3 à 4
- Risque élevé de TEV (env. 6 %) : score de Caprini de 5 ou plus

¹⁷ Relative value units (RVUs) are a measure of value used in the United States Medicare reimbursement formula for physician services.

Rogers score:

Risk Factor	Risk Score Points
Operation type other than endocrine:	
Respiratory and hernic	9
Thoracoabdominal aneurysm, embolectomy/ thrombectomy, venous reconstruction, and endovascular repair	7
Aneurysm	4
Mouth, palate	4
Stomach, intestines	4
Integument	3
Hernia	2
ASA physical status classification:	
3, 4, or 5	2
2	1
Female sex	1
Work RVU:	
> 17	3
10-17	2
Two points for each of these conditions:	2
Disseminated cancer	
Chemotherapy for malignancy within 30 d of operation	
Preoperative serum sodium > 145 mmol/L	
Transfusion > 4 units packed RBCs in 72 h be- fore operation	
Ventilator dependant	
One point for each of the conditions:	1
Wound class (clean/contaminated)	
Preoperative hematocrit level ≤ 38%	
Preoperative bilirubin level > 1.0 mg/dL	
Dyspnea	
Albumin level ≤ 3.5 mg/dL	
Emergency	
Zero points for each of these conditions:	0
ASA physical status class 1	
Work RVU < 10	
Male sex	

ASA = American Society of Anesthesiologists; RVU = relative value unit

Caprini score:

1 Point	2 Points	3 Points	5 Points
Age 41-60 y	Age 61-74 y	Age ≥75 y	Stroke (<1 mo)
Minor surgery	Arthroscopic surgery	History of VTE	Elective arthroplasty
BMI >25 kg/m ²	Major open surgery (>45 min)	Family history of VTE	Hip, pelvis, or leg fracture
Swollen legs	Laparoscopic surgery (>45 min)	Factor V Leiden	Acute spinal cord injury (<1 mo)
Varicose veins	Malignancy	Prothrombin 20210A	
Pregnancy or postpartum	Confined to bed (>72h)	Lupus anticoagulant	
History of unexplained or recurrent spontaneous abortion	Immobilizing plaster cast	Anticardiolipin antibodies	
Oral contraceptives or hormone replacement	Central venous access	Elevated serum homocysteine	
Sepsis (<1 mo)		Heparin-induced thrombocytopenia	
Serious lung disease, including pneumonia (<1 mo)		Other congenital or acquired thrombophilia	
Abnormal pulmonary function			
Acute myocardial infarction			
Congestive heart failure (< 1 mo)			
History of inflammatory bowel disease			
Medical patient at bed rest			

Selon **NICE 2010**, les patients ayant subi une chirurgie ou un traumatisme présentent un risque accru de TEV s'ils répondent à l'un des critères suivants :

- intervention chirurgicale de plus de 90 minutes ou de plus de 60 minutes dans le cas d'une opération du bassin ou des membres inférieurs ;
- opération aiguë secondaire à une affection inflammatoire ou intra-abdominale ;
- réduction sévère attendue de la mobilité ;
- un ou plusieurs facteurs de risque généraux : cancer évolutif ou traitement anticancéreux, âge supérieur à 60 ans, hospitalisation en soins intensifs, déshydratation, thrombophilie connue, IMC >30, une ou plusieurs comorbidités médicalement significatives (p. ex. cardiopathie, affections métaboliques, endocriniennes ou respiratoires, maladies infectieuses aiguës ou maladies inflammatoires), antécédents personnels de TEV ou parent du premier degré présentant une TEV, hormonothérapie substitutive, contraception orale à base d'estrogènes, varices associées à une phlébite.

Les patients médicaux ont un risque accru de TEV :

- s'ils ont, ou auront, une mobilité réduite pendant 3 jours ou plus ;
- s'ils présentent une diminution persistante de leur degré de mobilité par rapport à leur état habituel, ainsi que 1 facteur de risque ou plus (voir liste des facteurs de risque généraux « chirurgie et traumatismes » ci-dessus).

ACCP Orthopedic Prevention mentionne comme facteurs de risque de TEV : antécédent de TEV, maladie cardiovasculaire, score de 3 ou plus sur l'index de comorbidité de Charlson, IMC de plus de 25 kg/m², âge, âge avancé de 85 ans ou plus, varices et marche avant le 2^e jour suivant une opération. Toutefois, les auteurs précisent : « Cependant, pour des opérations orthopédiques majeures, le risque spécifique à l'opération dépasse largement la contribution des facteurs spécifiques au patient. »

1.2. Avis de l'expert

Dès le XIX^e 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 11).

Tableau 11 : Facteurs de risque de MTE d'après le professeur Penalzoza (conférence de consensus de novembre 2013, inspiré de Lijfering 2010)

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		Cfr. tableau 13
Antécédent personnels / familiaux de TVP ou d'EP		5-20
Transitoires		
Chirurgie		5-50
Traumatisme		5-50
Immobilisation	- Orthopédique (plâtre) - Alitement - Hospitalisation - Paralysie	5-50
Voyage (> 6 heures) Station assise > 6 heures		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 12 : Facteurs de risque généraux selon le professeur Randon (Randon 2013, source non mentionnée)

Facteurs de risque généraux pour la prophylaxie de la TEV
Risque de saignement majeur
Antécédents de TEV
Troubles de la coagulation innés ou acquis
Insuffisance rénale
Insuffisance hépatique
Tabagisme
Pilule ou prise d'hormones (oestrogènes)
Carcinome ou autre pathologie maligne
Intervention chirurgicale récente ou traumatisme principalement abdominal ou
> 65 ans / 40 ans
IMC > 30 kg/m ²
Insuffisance veineuse chronique
Mobilité limitée > 7 jours
Décompensation cardiaque NYHA-classe III-IV
BPCO
Maladies inflammatoires de l'intestin (MII)
Maladie infectieuse aigüe
Pathologie métabolique ou endocrinienne
Déshydratation

La majorité des accidents thromboemboliques (environ 80%) surviennent en présence d'un ou le plus souvent de plusieurs facteurs de risques (Goldhaber 1999). 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 (Christiansen 2005). 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.

• 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 1/10.000 habitants chez les moins de 40 ans et s'élève pour atteindre 7-10 pour 1.000 habitants après 80 ans (Tsai 2002, SIGN 2010). 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 (Rosendaal 2009).

• 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 (NICE 2010).

• 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, comor-

bidités) mais aussi par les traitements proposés (hospitalisation, chimiothérapie, chirurgie...) (Lee 2008). Différents mécanismes sont impliqués dans la survenue de TEV chez le patient cancéreux. Le rôle du facteur tissulaire exprimé dans de nombreux cancers a été largement étudié, mais d'autres molécules comme les cytokines inflammatoires ont également été évoquées dans le mécanisme prothrombotique (Sousou 2009).

Selon les études rétrospectives de Levitan et collaborateurs (Levitan 1999) ainsi que de Thodiyil et collaborateurs (Thodiyil 2001), les patients hospitalisés atteints d'un cancer du cerveau, de l'ovaire ou du pancréas sont plus à risque de développer un événement thromboembolique, leur risque relatif étant respectivement de 2,37, de 2,16 et de 2,05. Kröger et collaborateurs (Kröger 2006) ont montré que le risque pour des patients oncologiques de développer un événement thromboembolique est de moins de 2,3% si aucun facteur de risque n'est présent; il s'élève cependant jusqu'à 72% si les 6 facteurs de risque qui suivent sont présents : (1) la poursuite d'un traitement oncologique en hospitalisation, (2) un antécédent personnel de maladie thromboembolique, (3) un antécédent familial de maladie thromboembolique, (4) l'administration d'une chimiothérapie, (5) la présence d'une fièvre, (6) une valeur élevée de CRP.

Les scores de Caprini et de Rogers, repris par ACCP 2012 et SIGN 2010, permettent également une stratification plus poussée du risque thrombotique auprès des patients oncologiques. Ainsi la recommandation ACCP 2012 identifie-t-elle certains patients comme étant particulièrement à risque en définissant, premièrement, le score de Rogers qui prend en compte le fait d'avoir une affection oncologique avancée et d'avoir reçu un traitement de chimiothérapie au moins 30 jours avant l'intervention chirurgicale. Le score de Caprini tient compte ensuite du fait d'avoir un cancer et d'avoir un accès veineux central. SIGN 2010 formule un plus grand nombre de facteurs de risque afférents aux conditions oncologiques, tout en fournissant des informations plus détaillées. Le risque dépend du type de cancer et il est accru en cas de chirurgie ou de chimiothérapie.

Pour les patients oncologiques, l'expert identifie, dans sa pratique courante, les facteurs de risque suivants : âge > 60 ans, antécédent de TEV, anesthésie supérieure à 2 heures, hospitalisation de plus de 4 jours et une maladie avancée.

• **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 13) et la MTE (Grody 2001, Cunningham 2002). 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 (Roux 2008).

Tableau 13 : Principales thrombophilies sanguines (inspiré de Middeldorp 2011, Lijfering 2010)

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	
Hyperhomocystéinémie			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 Facteur V de Leiden			x	3-5

[‡] Mutation 20210A du gène de la prothrombine [#] thrombin activable fibrinolysis inhibitor [§] Tissue factor pathway inhibitor **RR= risque relatif pour un 1^{er} épisode de TEV comparé à la population générale

• Trauma

Le risque de MTE augmente dans les traumas sévères, en particuliers chez les patients ayant un trauma crânien, de la colonne, une fracture du bassin, une fracture fémorale ou du tibia (Geerts 1994). Le risque de MTE existe aussi pour des traumas mineurs comme entorse de cheville ou une déchirure musculaire.

• Antécédents de MTE

Le risque absolu de récidiver une MTE est beaucoup plus élevé (2-5% par an) que celui de survenue 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) (Rosendaal 2009, Prandoni 2007, Baglin 2003). 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, ...).

• 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 associée 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) (Rosendaal 2009).

• 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.

• 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 (Middeldorp 2011). Le type de progestérone utilisé affecte aussi le risque de TEV, les pilules de 3^e génération (desogestrel et gestodène) ont un risque accru par rapport à celles de 2^e génération (levonorgestrel) (Rosendaal 2009).

1.3. Conclusion du jury

Le Tableau 14, 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 14 : 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-∞) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Cancer, leucémie, syndrome myéloprolifératif (RR : 5-20) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Pathologie inflammatoire chronique (ex. : entéropathie inflammatoire, lupus, maladie de Behçet) (RR : 3-10) (SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Antécédents personnels et/ou familiaux (histoire familiale) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Thrombophilie biologique (RR : 5-20) (liste non-exhaustive) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Baglin 2003, Middeldorp 2011, Lijfering 2010) : <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) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, ACCP 2012 Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Traumatisme récent (RR : 5-50), Lijfering 2010) • Immobilisation, mobilité réduite (RR : 5-50) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, ACCP Surgical prevention, Lijfering 2010) : <ul style="list-style-type: none"> - immobilisation orthopédique (plâtre), - hospitalisation/alitement, - paralysie, - anesthésie • Hormonothérapie, œstrogènes (RR : 2-7) (SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Grossesse, postpartum (RR : 2-7) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Obésité sévère (IMC > 30 kg/m²) (RR : 2-4) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Voyage de longue durée; voyage de + de 6 heures ; station assise durant + de 6 heures (RR : 2-4) (NICE 2012, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Lijfering 2010) • Affection médicale aiguë (exemple : pneumonie, infarctus, œdème aigu du poumon), AVC, VIH, syndrome métabolique (RR : 2-4) (NICE 2012, SIGN 2010, Lijfering 2010)

		<ul style="list-style-type: none"> • Cathéter veineux central (RR : 2-4) (SIGN 2010, Lijfering 2010) • Varices (SIGN 2010)
Récidive (après premier événement thromboembolique non-provoqué)	Présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque généraux, particulièrement (SIGN 2010) : <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 récurrence, utilisés pour définir un score pronostic de récurrence 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) (Tosetto et al. (2012) en cours de validation)</p>	
Contexte spécifique de néoplasie (ISTH 2013, SIGN 2010, ACCP 2012 Non-Surgical Prevention, Levitan 1999, Thodiyil 2001, Kröger 2006, Lee 2008)	Risque variable en fonction : <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>	
Contexte spécifique périopératoire/post-chirurgical (ACCP 2012 Surgical Prevention) Stratification des risques possibles au moyen : <ul style="list-style-type: none"> - Score Rogers - Score Caprini (ACCP 2012 Surgical Prevention) 	<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 (Rosendaal 2009).

• Chirurgie

Facteur de risque bien établi.

Evaluation 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) (NICE 2010) ;
- des antécédents et comorbidités du patient (NICE 2010).

• Cancer

Le risque de TEV chez le patient cancéreux est influencé par (Lee 2008) :

- 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 antiphospholipides.

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 (Roux 2008).

• Traumatisme

Risque accru dans les traumatismes sévères, en particulier chez les patients ayant un trauma crânien, de la colonne, une fracture du bassin, une fracture fémorale ou du tibia (Geerts 1994).

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) (Rosendaal 2009, Prandoni 2007, Baglin 2003).

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 associées 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) (Rosendaal 2009).

• 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 (Middeldorp 2011). 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 ?

2.1. Que dit l'étude de la littérature : guides de pratique ?

Les guides de pratique retenus dans l'étude de la littérature relatives au diagnostic sont NICE 2012, ACCP 2012 Diagnosis et SIGN 2010. Selon ces guides de pratique, le diagnostic de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) repose sur l'établissement d'une « probabilité pré-test » calculée sur base de scores publiés. Une fois la probabilité pré-test établie, le diagnostic s'appuie sur des algorithmes plus ou moins développés, combinant dosage des D-dimères et techniques d'imagerie (principalement, angio-ct-scanner thoracique, échographies veineuses, scintigraphies pulmonaires).

2.1.1. Probabilités pré-test de diagnostic

2.1.1.1. Scoring utilisé pour le diagnostic de la TVP

2.1.1.1.1. Score de Wells original à 3 niveaux

Wells score or criteria	
Criteria	Score (points)
Active cancer (treatment ongoing or within last six months or palliative)	1
Calf swelling >3 cm compared to other calf (measured 10 cm below tibial tuberosity)	1
Collateral superficial veins (non-varicose)	1
Pitting oedema (greater in the symptomatic leg)	1
Swelling of entire leg 1	1
Localised tenderness along distribution of deep venous system	1
Paralysis, paresis, or recent plaster castimmobilisation of lower extremities	1
Recently bedridden >3 days, or major surgery in past four weeks	1
Alternative diagnosis at least as likely as DVT subtract 2	- 2
Interpretation: For evaluation (low v moderate v high)	
Score of 0 or less	low probability of deep vein thrombosis
Score of 1 or 2	moderate probability of deep vein thrombosis.
Score of 3 or higher	high probability of deep vein thrombosis.

(Wells 1997)

2.1.1.1.2. Score de Wells révisé à 2 niveaux

Clinical Feature	Points
Active cancer (treatment ongoing, within 6 months, or palliative)	1
Paralysis, paresis or recent plaster immobilisation of the lower extremities	1
Recently bedridden for 3 days or more or major surgery within 12 weeks requiring general or regional anaesthesia	1
Localised tenderness along the distribution of the deep venous system	1
Entire leg swollen	1
Calf swelling at least 3 cm larger than asymptomatic side	1
Pitting oedema confined to the symptomatic leg	1
Collateral superficial veins (non-varicose)	1
Previously documented DVT	1
Alternative diagnosis at least as likely as DVT	-2
Clinical probability simplified score	
DVT 'likely'	2 points or more
DVT 'unlikely'	1 point or less

(Wells 2003)

2.1.1.2. Scoring utilisé pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire

2.1.1.2.1. Score de Wells à 2 niveaux

Clinical feature	Points
Clinical signs and symptoms of DVT (minimum of leg swelling and pain with palpation of the deep veins)	3
An alternative diagnosis is less likely than PE	3
Heart rate greater than 100 beats per minute	1.5
Immobilisation (for more than 3 days) or surgery in the previous four weeks	1.5
Previous DVT/PE	1.5
Haemoptysis	1
Malignancy (on treatment, treated in the last 6 months, or palliative)	1
Clinical probability simplified score	
PE <i>likely</i>	More than 4 points
PE <i>unlikely</i>	4 points or less

2.1.1.2.2. Score de Genève

Parameter	Score (points)
Age	
- 60-69 y	1
- >80 y	2
Previous DVT or PE	2
Recent surgery within four weeks	3
Heart rate >100 beats per minute	1
PaCO ₂ (partial pressure of CO ₂ in arterial blood):	
<35 mmHg	2
35-39 mmHg	1
PaO ₂ (partial pressure of O ₂ in arterial blood):	
<49 mmHg	4
49-59 mmHg	3
60-71 mmHg	2
72-82 mmHg	1
Chest X-ray findings	
- Band atelectasis	1
- Elevation of hemidiaphragm	1
The score obtained relates to probability of PE:	
<5 points indicates a low probability of PE	
5-8 points indicates a moderate probability of PE	
>8 points indicates a high probability of PE	

2.1.1.2.3. Score de Genève révisé

Parameter	Score (points)
Age 65 years or over	1
Previous DVT or PE	3
Surgery or fracture within one month	2
Active malignant condition	2
Unilateral lower limb pain	3
Haemoptysis	2
Heart rate:	
f75 to 94 beats per minute	3
f95 or more beats per minute	5
Pain on deep palpation of lower limb and unilateral oedema	4
The score obtained relates to probability of PE:	
0-3 points indicates low probability (8%)	
4-10 points indicates intermediate probability (28%)	
11 points or more indicates high probability (74%)	

2.1.2. Diagnostic

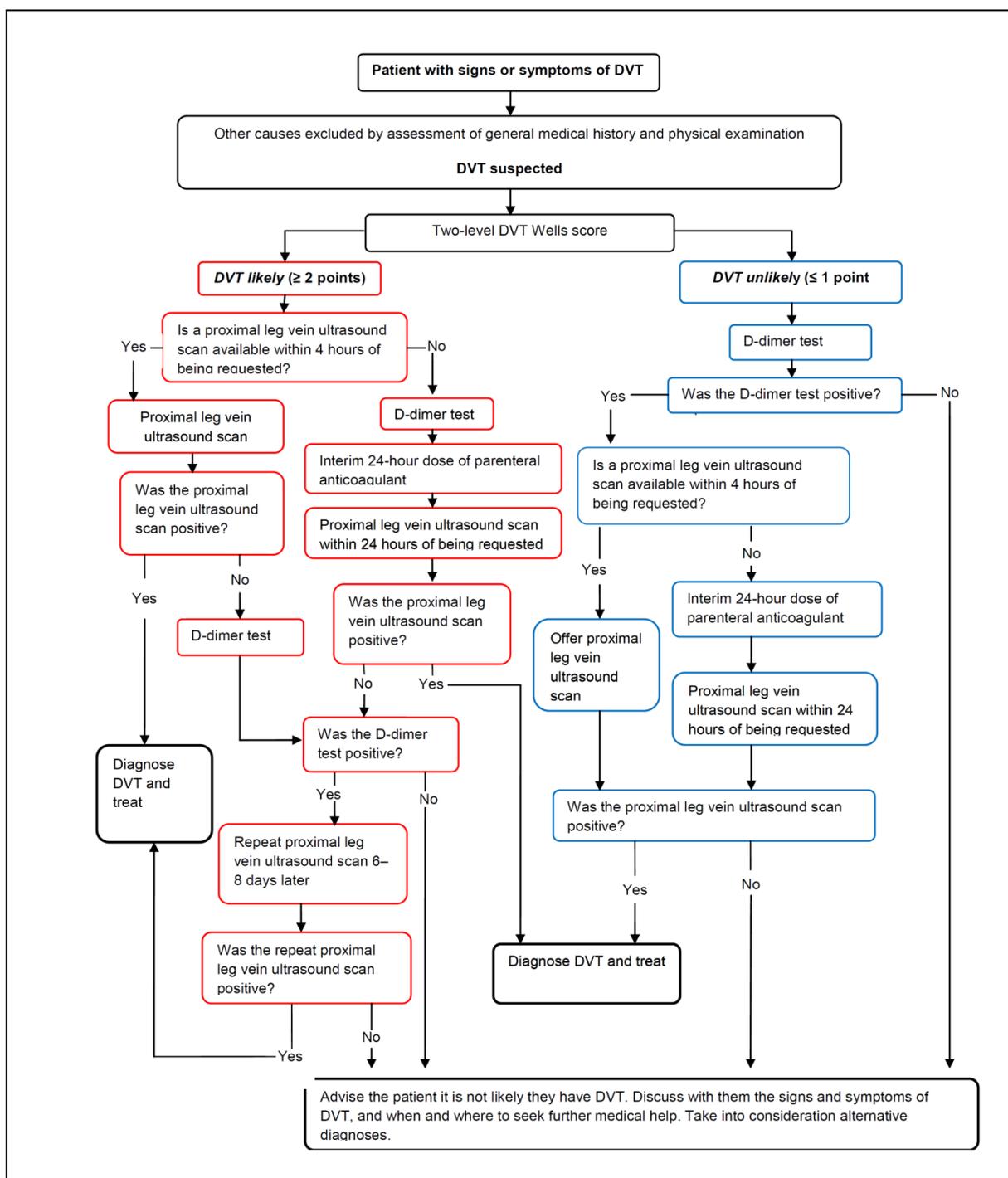
2.1.2.1. NICE 2012

2.1.2.1.1. Diagnostic de la thrombose veineuse profonde (TVP)

Si un patient présente des signes ou symptômes de TVP, il faut :

- Faire une évaluation médicale générale et un examen clinique.
- Si suspicion de TVP, établir la probabilité pré-test selon le score de Wells modifié.

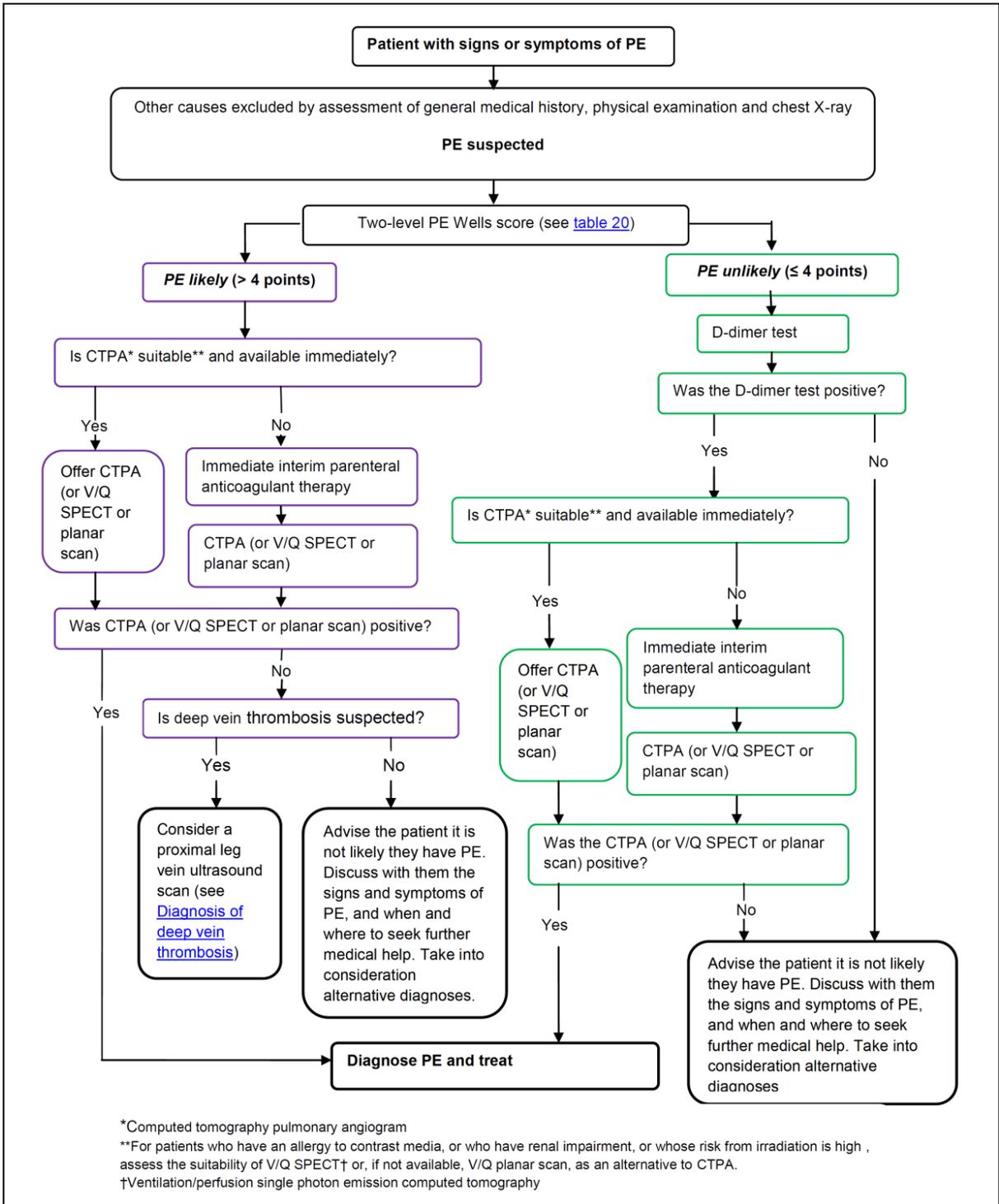
- Suivre ensuite les éléments de l'algorithme ci-dessous :



2.1.2.1.2. Diagnostic de l'embolie pulmonaire

En cas de signes ou symptômes évocateurs d'embolie pulmonaire, il faut :

- Evaluer le patient sur le plan général, l'examen clinique, la radiographie du thorax (consensus).
- Si l'embolie pulmonaire est suspectée, établir une probabilité pré-test selon le score de Wells.
- Suivre l'algorithme suivant :



2.1.2.2. ACCP 2012 Diagnosis

Les guidelines ACCP 2012, orientés sur le diagnostic d'un premier épisode de TVP ou d'épisodes récurrents de TVP, recommandent, chez les patients où l'on suspecte un premier épisode de TVP, d'évaluer le risque avant de réaliser un test diagnostique. Suivre les algorithmes pour les différents résultats de la « probabilité pré-test ». L'ACCP reste toutefois vague concernant le test à utiliser. Elle mentionne à la fois le test de Wells original et le test de Wells modifié. La dernière version de Wells (« modified Wells ») est considérée comme insuffisamment validée dans de larges populations pour la recommander d'emblée. Les arbres décisionnels sont basés sur 3 niveaux de probabilité pré-test (faible, modéré, élevé).

2.1.2.2.1. En cas de probabilité pré-test faible

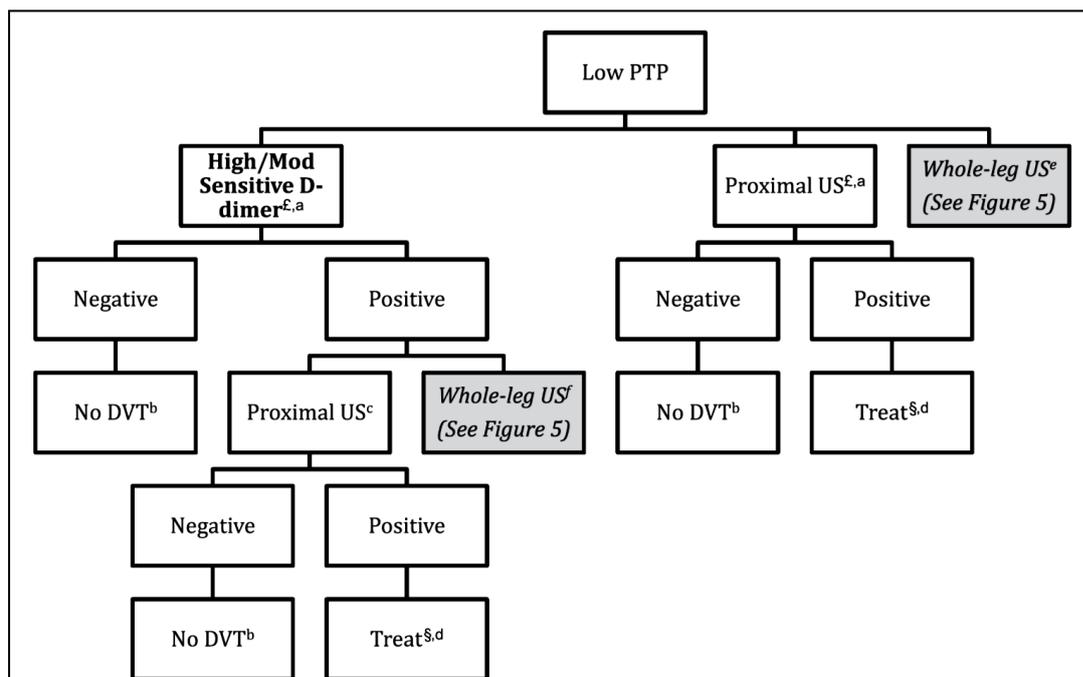


FIGURE 1. [Section 3.2] Recommendations for evaluation of suspected first lower extremity DVT: patients with low pretest probability (PTP) for DVT. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. Venography is not generally indicated in the figure, as it is not routinely used. §See Kearon et al.¹¹ £Beginning with moderately sensitive D-dimer (Grade 2C) or highly sensitive D-dimer (Grade 2B) is suggested over beginning with US. ^aGrade 1B vs no testing and vs venography; Grade 2B vs whole-leg US. ^bGrade 1B vs further testing. ^cGrade 1B vs venography; Grade 2C vs whole-leg US. ^dGrade 2C for treating DVT vs confirmatory venography. ^eGrade 2B for high/moderate sensitivity D-dimer or proximal US over whole-leg US. ^fGrade 2C for proximal US over whole-leg US. PTP = pretest probability; US = ultrasound.

2.1.2.2.2. En cas de probabilité pré-test modérée

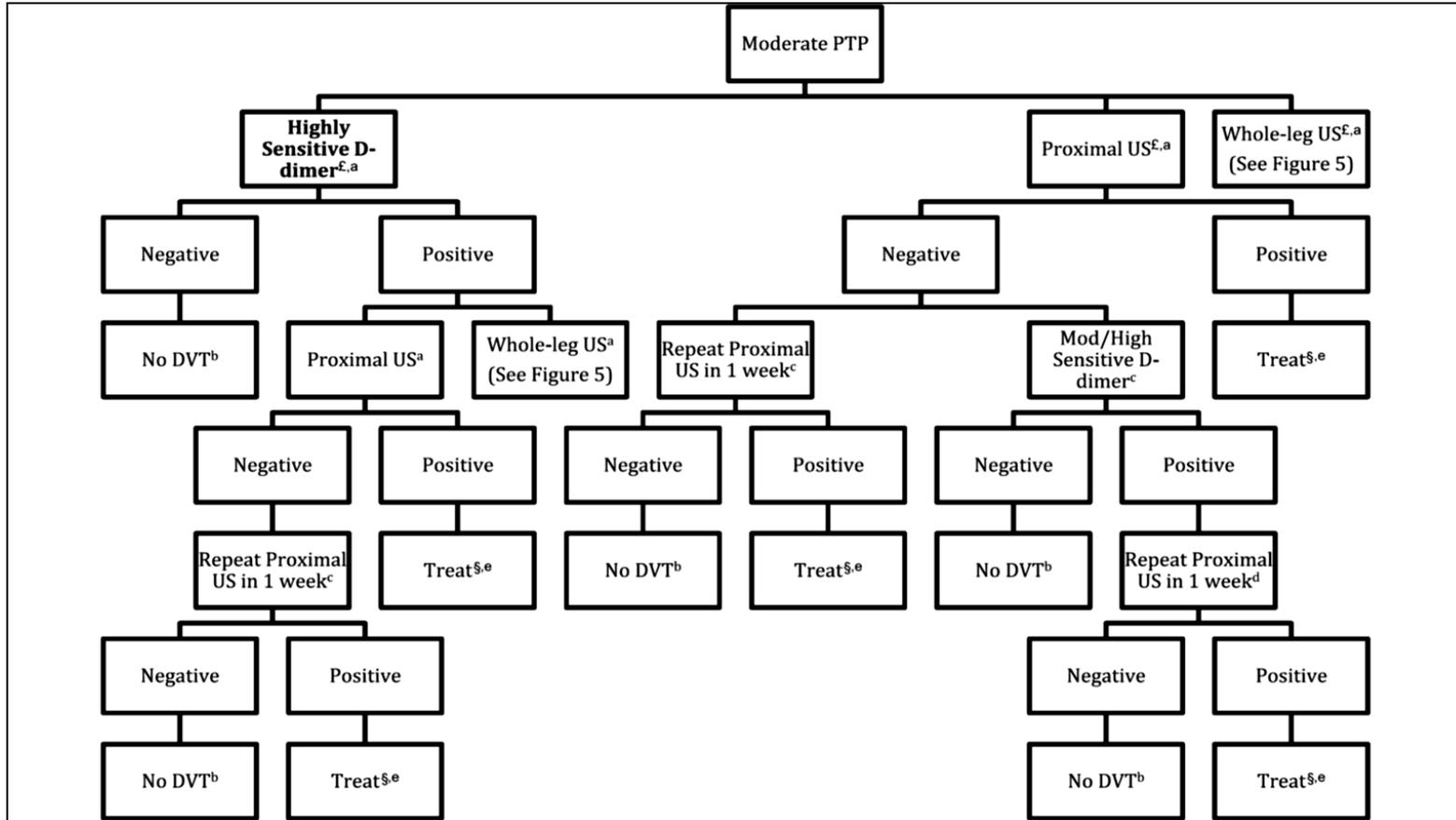


FIGURE 2. [Section 3.3] Recommendations for evaluation of suspected first lower extremity DVT: patients with moderate pretest probability (PTP) for DVT. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. Venography is not generally indicated in the figure, as it is not routinely used. §See Kearon et al.¹¹ £Beginning with highly sensitive D-dimer is suggested over beginning with US (Grade 2C). ¶Grade 1B vs no testing and vs venography. ^aGrade 1B vs further testing. ^bGrade 1B vs further testing; Grade 1C vs no further testing; Grade 2B vs venography. ^cGrade 1B vs no further testing; Grade 2B vs venography. ^dGrade 1B for treating DVT vs confirmatory venography. See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

2.1.2.2.3. En cas de probabilité pré-test élevée

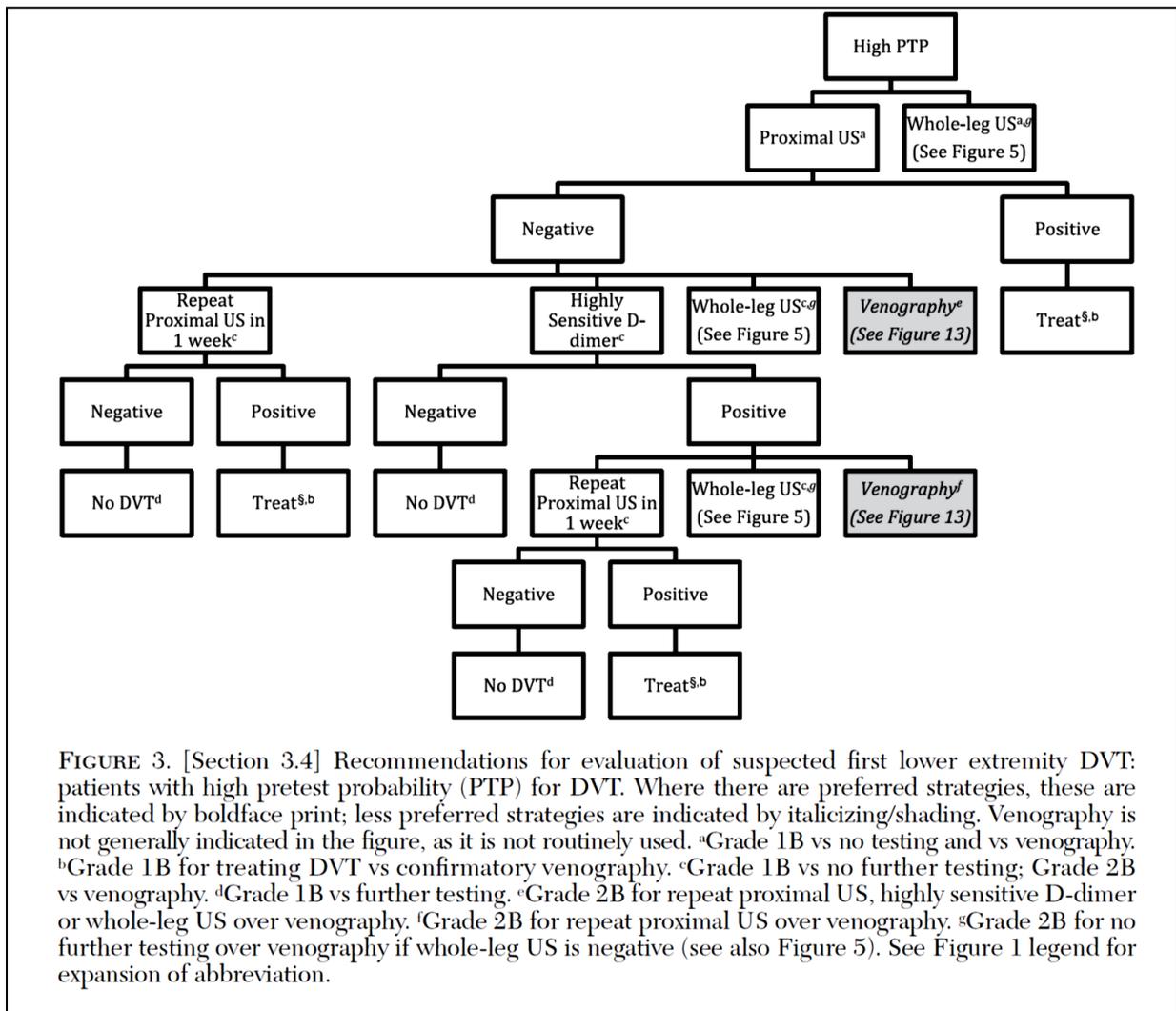
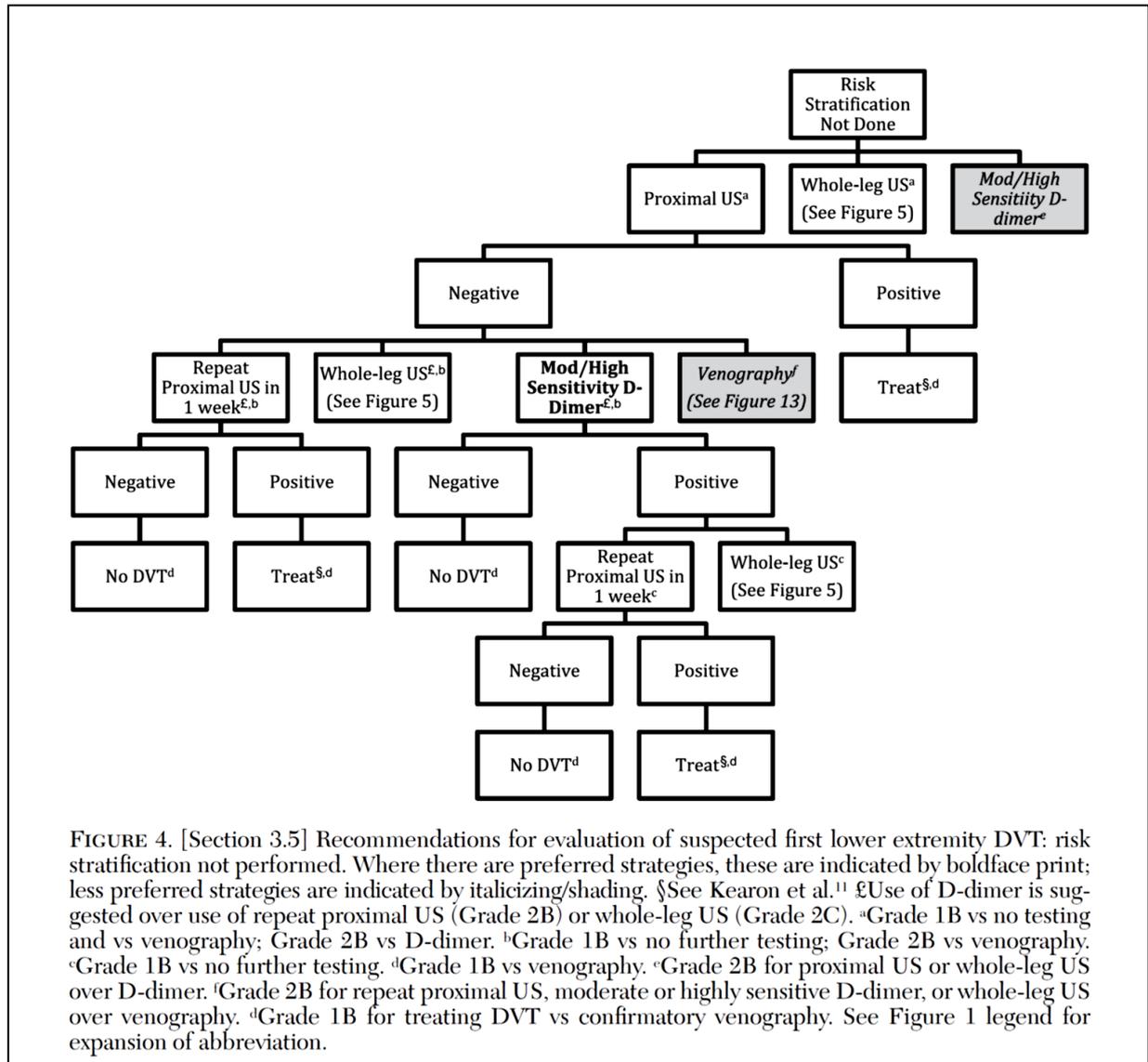


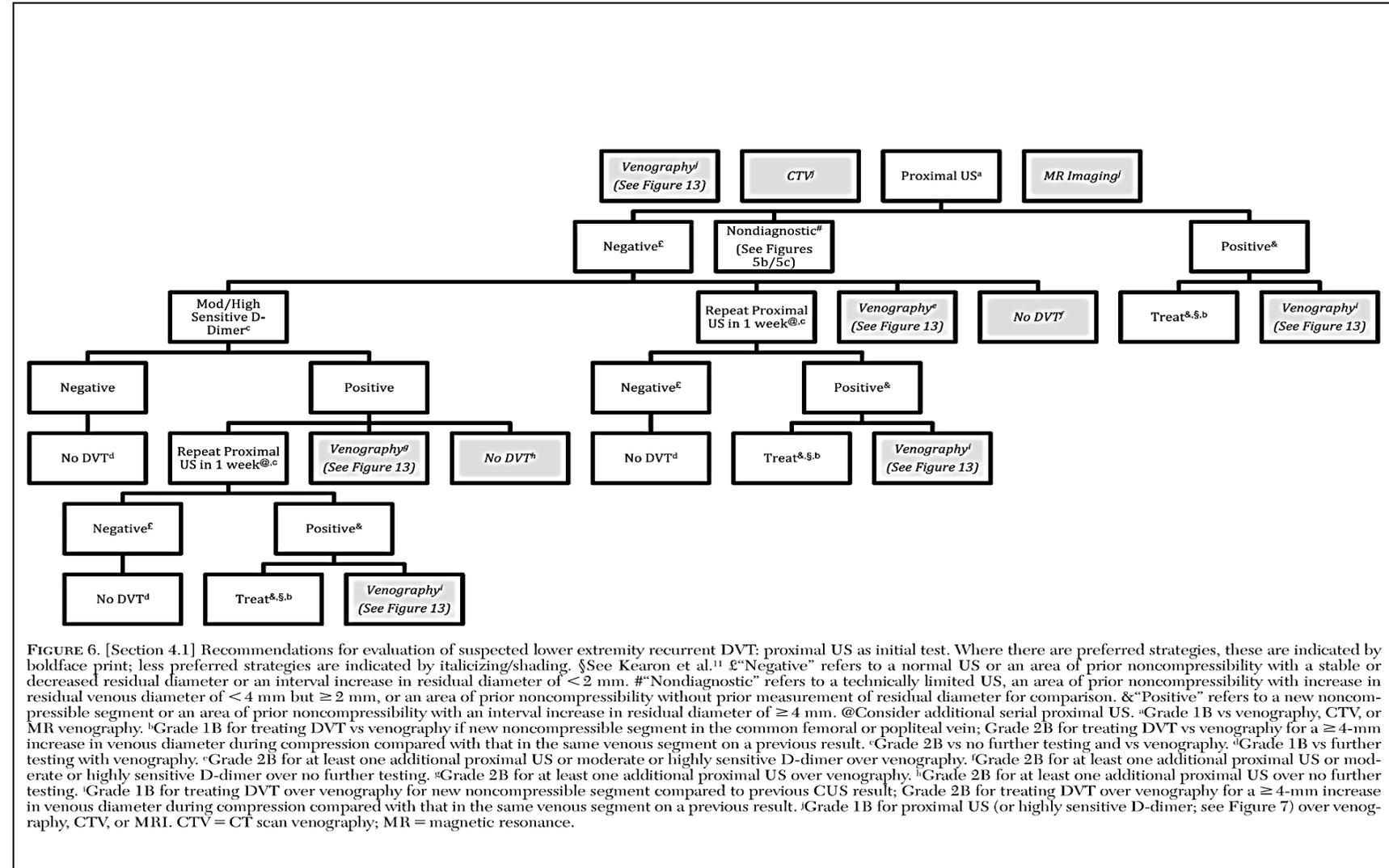
FIGURE 3. [Section 3.4] Recommendations for evaluation of suspected first lower extremity DVT: patients with high pretest probability (PTP) for DVT. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. Venography is not generally indicated in the figure, as it is not routinely used. ^aGrade 1B vs no testing and vs venography. ^bGrade 1B for treating DVT vs confirmatory venography. ^cGrade 1B vs no further testing; Grade 2B vs venography. ^dGrade 1B vs further testing. ^eGrade 2B for repeat proximal US, highly sensitive D-dimer or whole-leg US over venography. ^fGrade 2B for repeat proximal US over venography. [§]Grade 2B for no further testing over venography if whole-leg US is negative (see also Figure 5). See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

2.1.2.2.4. Si aucune stratification du risque n'est réalisée



2.1.2.2.5. Récidive de TVP

Chez les patients où l'on suspecte une **récidive de TVP**, suivre les algorithmes en fonction des résultats du test diagnostique initial :



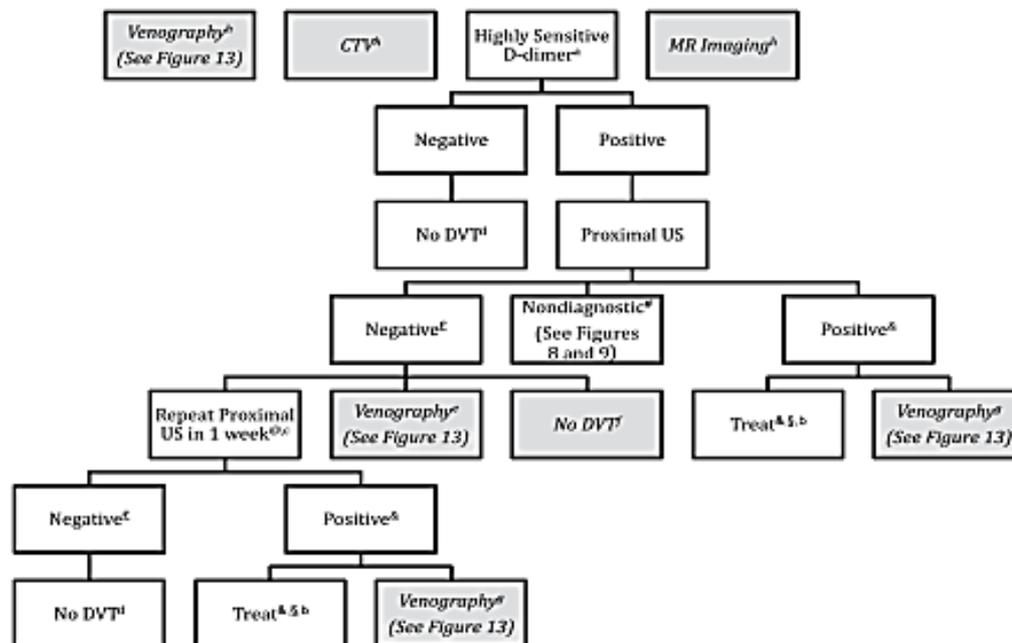


FIGURE 7. [Section 4.1] Recommendations for evaluation of suspected lower extremity recurrent DVT; highly sensitive D-dimer as initial test. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. §See Kearon et al.¹¹ ^e“Negative” refers to a normal US or an area of prior noncompressibility with a stable or decreased residual diameter or an interval increase in residual diameter of < 2 mm. ^g“Nondiagnostic” refers to a technically limited US, an area of prior noncompressibility with increase in residual venous diameter of < 4 mm but ≥ 2 mm, or an area of prior noncompressibility without prior measurement of residual diameter for comparison. ^h“Positive” refers to a new noncompressible segment or an area of prior noncompressibility with an interval increase in residual diameter of ≥ 4 mm. ^oConsider additional serial proximal US. ^aGrade 1B vs venography, CTV, or MRI venography; preferred initial assay if prior US not available for comparison. ^bGrade 1B for treating DVT vs venography if new noncompressible segment in the common femoral or popliteal vein; Grade 2B for treating DVT vs venography for a ≥ 4-mm increase in venous diameter during compression compared with that in the same venous segment on a previous result. ^cGrade 2B vs no further testing and vs venography. ^dGrade 1B vs further testing with venography. ^eGrade 2B for at least one additional proximal US over venography. ^fGrade 2B for at least one additional proximal US over no further testing. ^gGrade 1B for treating DVT over venography if new noncompressible segment in the common femoral or popliteal vein; Grade 2B for treating DVT over venography for a ≥ 4-mm increase in venous diameter during compression compared with that in the same venous segment on a previous result. ^hGrade 1B for highly sensitive D-dimer (or proximal US; see Figure 6) over venography, CTV, or MRI. See Figure 1 and 6 legends for expansion of abbreviations.

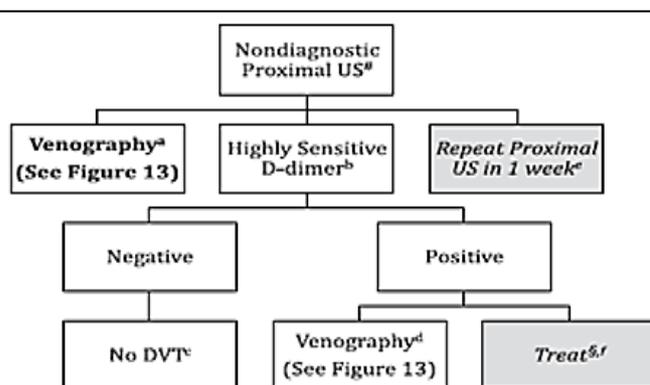


FIGURE 9. [Section 4.3] Recommendations for evaluation of suspected lower extremity recurrent DVT; evaluation following nondiagnostic proximal US and prior US result not available for comparison. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. §See Kearon et al.¹¹ ^gPrevious US with residual diameter measurements is not available for comparison. Current US is nondiagnostic (technically limited or only abnormality an area of prior noncompressibility). ^aGrade 1B vs repeat proximal US in 1 week. ^bGrade 2C vs repeat proximal US in 1 week. ^cGrade 2C vs further testing with venography. ^dGrade 2C vs treating for DVT. ^eGrade 2B for highly sensitive D-dimer (Grade 1B for venography) over repeat proximal US in 1 week. ^fGrade 2C for venography over treating for DVT. MRV = magnetic resonance venography. See Figure 1 legend for expansion of other abbreviation.

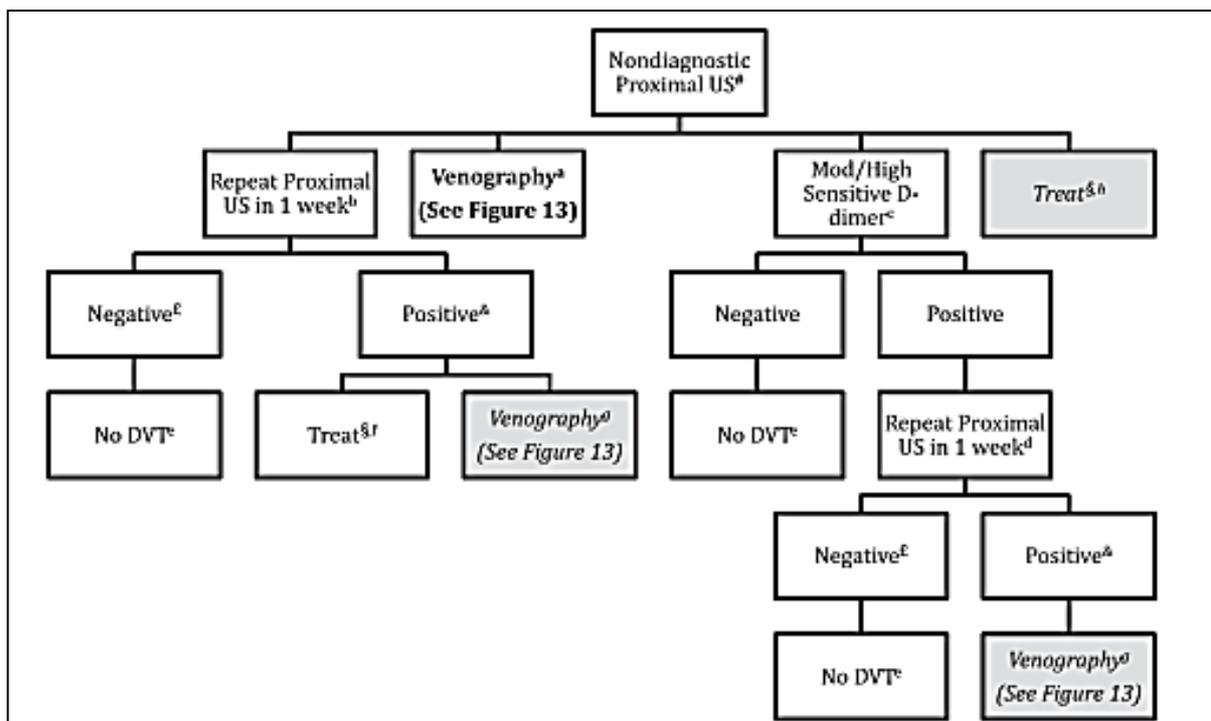


FIGURE 8. [Section 4.2] Recommendations for evaluation of suspected lower extremity recurrent DVT: evaluation following nondiagnostic proximal US and prior US result available for comparison. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. §See Kearon et al.¹¹ #Previous US with residual diameter measurements is available for comparison. Current US is nondiagnostic (technically limited or only abnormality an area of prior noncompressibility with increase in residual venous diameter of < 4 mm but ≥ 2 mm). £“Negative” refers to a normal US or an area of prior noncompressibility with a stable or decreased residual diameter or an interval increase in residual diameter of < 2 mm. &“Positive” refers to a new noncompressible segment or an area of prior noncompressibility with an interval increase in residual diameter of ≥ 4 mm. *Grade 1B vs treating for DVT and vs alternative test strategies. †Grade 2B vs treating for DVT and vs alternative test strategies. ‡Grade 2B vs treating for DVT and vs alternative test strategies. §Grade 2B vs no further testing and vs venography. ¶Grade 1B vs further testing with venography. ††Grade 1B for treating DVT vs venography if new noncompressible segment in the common femoral or popliteal vein; †††Grade 2B for treating DVT vs venography for a ≥ 4 -mm increase in venous diameter during compression compared with that in the same venous segment on a previous result. ††††Grade 2B for treating DVT over venography if a ≥ 4 -mm increase in venous diameter during compression compared with that in the same venous segment on a previous result (Grade 1B for treating DVT over venography if new noncompressible segment in the common femoral or popliteal vein). †††††Grade 2B for repeat proximal US in 1 week or moderate or highly sensitive D-dimer over treating for DVT (Grade 1B for venography over treating for DVT). See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

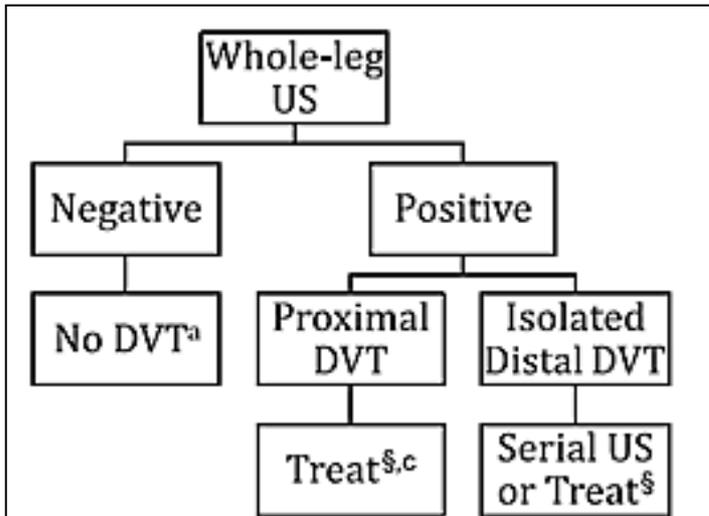


FIGURE 5. Use of whole-leg US (Referenced from Figures 1-4, 6).
 §See Kearon et al.¹¹ ¶If whole-leg US shows only isolated calf vein DVT, we suggest treating, rather than serial testing to rule out proximal extension only in patients with a high pretest probability or if high risk of extension or severe symptoms, see Kearon et al.¹¹
^aGrade 1B vs repeat proximal US in 1 week, vs D-dimer testing and vs venography in patients with suspected first lower extremity DVT and a low, moderate, or unspecified pretest probability; Grade 2B vs venography and vs additional US in patients with suspected first lower extremity DVT and a high pretest probability. ^bGrade 2C vs treating DVT in patients with suspected first lower extremity DVT and a low, moderate, or unspecified pretest probability. ^cGrade 1B for treating DVT vs confirmatory venography. See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

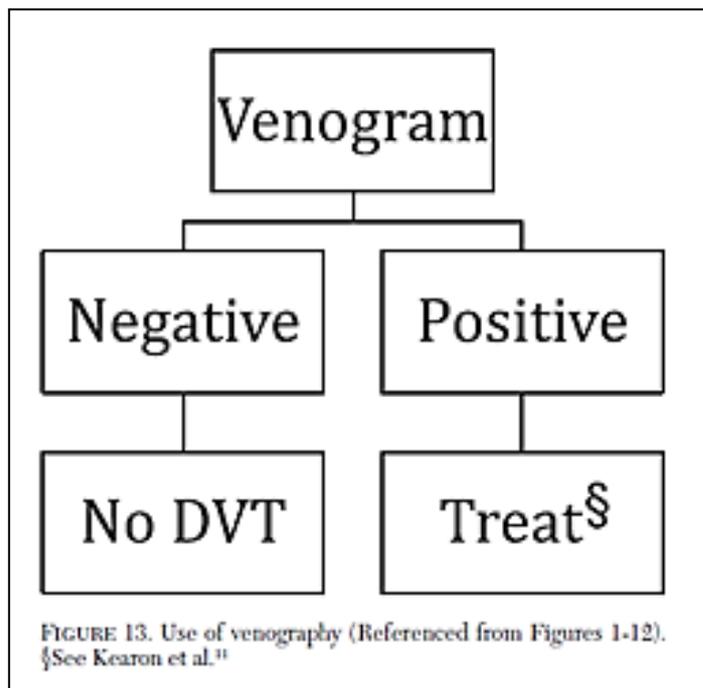


FIGURE 13. Use of venography (Referenced from Figures 1-12).
 §See Kearon et al.¹¹

2.1.2.3. SIGN 2010

SIGN 2010 formule également un plan par étapes pour le diagnostic de la TVP et de l'embolie pulmonaire. Les algorithmes diagnostiques proposés par le SIGN (la révision de cette partie de la recommandation date de 2011) en cas de suspicion d'embolie pulmonaire se basent sur le 'Revised Geneva score'. Le score de Wells est le plus utilisé tant pour la TVP que pour l'embolie pulmonaire.

- *Le score de Wells, à 3 niveaux (faible, modéré ou élevé) ou à 2 niveaux (probable ou improbable), le score de Genève ou le score de Genève révisé à 3 niveaux ou la règle de Wells pour les embolies pulmonaires à 2 ou à 3 niveaux peuvent être utilisés pour évaluer la probabilité clinique d'un diagnostic de thromboembolie veineuse (RDC - règle de décision clinique). Dans tous les cas, il est important de suivre le protocole choisi avec précision et de l'appliquer uniquement aux patients et aux situations pour lesquels il a été validé.*
- *Pour les patients présentant un premier épisode de TEV, la combinaison d'une faible probabilité (RDC - règle de décision clinique) ou 'TVP ou embolie pulmonaire improbables' et d'un test D-dimères négatif peut être utilisée pour exclure un diagnostic de TEV.*
- *Les patients présentant une haute probabilité clinique ou un 'TVP ou embolie pulmonaire probable' ne devraient pas être soumis à un test D-dimères avant l'imagerie, celui-ci n'ayant aucune valeur dans le processus de diagnostic pour ce groupe.*
- *Les patients présentant une haute probabilité clinique ou un 'TVP ou embolie pulmonaire probable' devraient être soumis à imagerie pour confirmer ou exclure une TEV.*
- *Les patients présentant une probabilité (RDC - règle de décision clinique) faible ou modérée ou un 'TVP ou embolie pulmonaire improbable', mais dont le test D-dimères est positif doivent subir une imagerie pour confirmer ou exclure un diagnostic de TEV*
- *Les patients dont la probabilité clinique a été évaluée à faible ou 'improbable' et dont le test D-dimères est négatif doivent être informés qu'un diagnostic de TEV peut apparaître au cours des trois mois de suivi.*
- *Les patients qui se représentent avec des symptômes persistants ne pouvant être expliqués autrement doivent être réévalués à l'aide du même processus clinique utilisé lors de l'évaluation initiale.*

Les recommandations suivantes sont formulées dans la recommandation SIGN en vue de confirmer la suspicion clinique de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, respectivement :

- L'échographie veineuse est l'imagerie de premier choix chez les patients présentant une suspicion de TVP.
- Les patients qui ont reçu une évaluation négative ou non concluante lors de la première échographie, mais qui présentent des symptômes persistants de TVP doivent passer une nouvelle échographie.
- L'angiographie par tomodensitométrie est l'imagerie de premier choix chez les patients où l'on suspecte une embolie pulmonaire.
- Lors de l'interprétation de l'angiographie par tomodensitométrie, le rapport ventricule droit/ventricule gauche doit être considéré comme un indicateur de sévérité.
- La scintigraphie pulmonaire isotopique peut offrir une alternative lorsque l'angiographie par tomodensitométrie n'est pas disponible et que le patient est cliniquement stable. Cette imagerie a prouvé son utilité, surtout chez les patients obtenant une radiographie thoracique normale sans pathologie pulmonaire sous-jacente, chez les patients ayant une contre-indication pour une tomodensitométrie des vaisseaux pulmonaires ou chez les patientes enceintes ayant une radiographie thoracique normale.

2.2. Avis de l'expert

Les signes cliniques et les symptômes de TEV sont communs et peu spécifiques (West 2007). Aucun facteur de risque, signe clinique ou symptôme ne permet seul, par sa présence ou son absence de po-

ser ou d'exclure le diagnostic de TEV et le recours aux examens complémentaires s'avère indispensable dès que la suspicion clinique existe (West 2007, Le Gal 2005, Moores 2011).

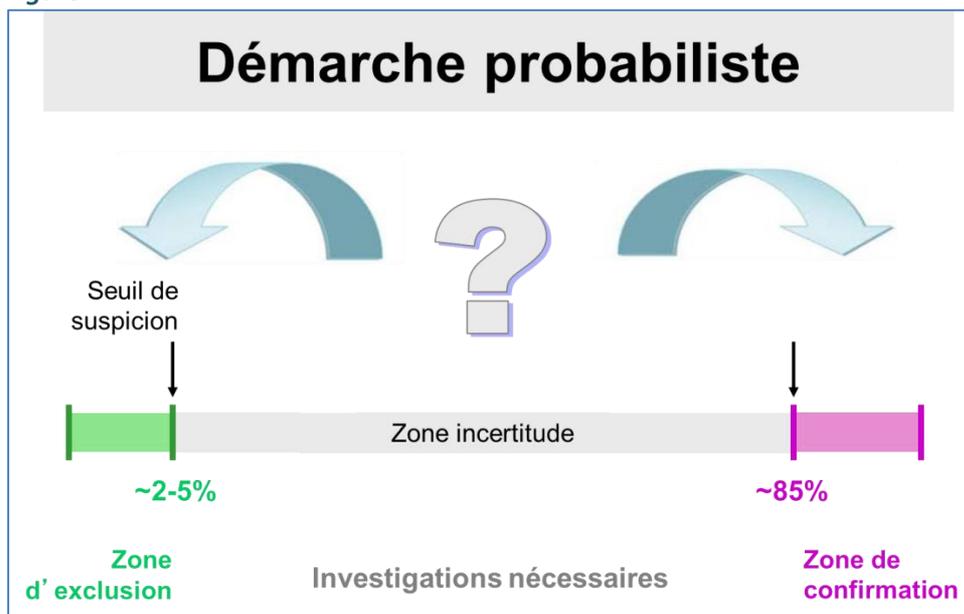
Les stratégies diagnostiques actuelles intègrent :

- 1) l'évaluation de la probabilité clinique ;
- 2) le dosage des D-dimères ;
- 3) un (ou plusieurs) examen(s) d'imagerie.

2.2.1. 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, car aucun examen complémentaire n'a une sensibilité et une spécificité de 100%.

Figure 1

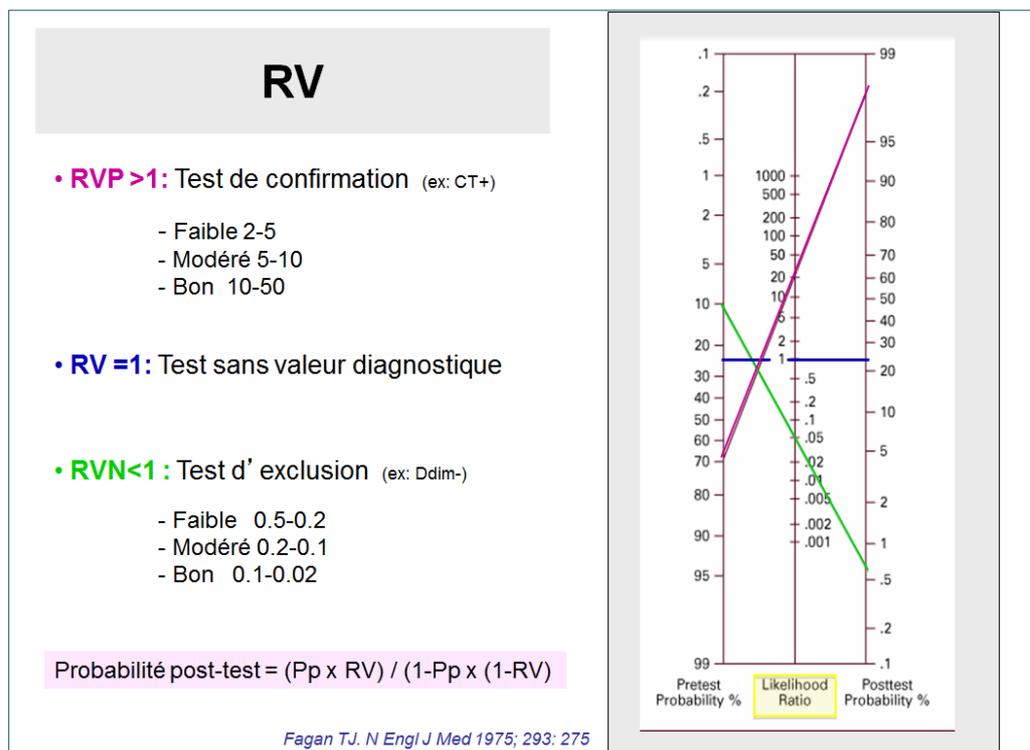


Source : Présentation Penaloza 2013 (Richardson 2008)

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). Ce RV intègre en une seule donnée les notions de sensibilité et de spécificité. Les RV des tests diagnostiques sont mentionnés dans le Tableau 15. Si l'on connaît la probabilité pré-test et le RV du test réalisé, il est possible de déterminer aisément la probabilité post-test au moyen du diagramme de Fagan (Roy 2005, Fagan 1975) (voir Figure 2 ci-dessous). Un rapport de vraisemblance égal à 1 signifie que le résultat n'a aucun intérêt diagnostique. Plus le RV est élevé, plus le résultat a valeur de confirmation, un RV de plus de 10 étant considéré comme important ; plus le RV est proche de 0, plus le résultat a une valeur d'exclusion ; un RV inférieur à 0,1 est considéré comme important.

Figure 2



Source : Présentation Penaloza 2013 (Fagan 1975)

Tableau 15 : Rapports de vraisemblance des tests diagnostiques (Roy 2005, Di Nisio 2007, Stein 2006)

Test diagnostique	Résultat	RV
D-dimères quantitatifs ELISA* ou dérivés	Négatif	0,08 -0,11
	Positif	1,64
D-dimères quantitatifs Latex 2 ^e 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 ^β	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).
^β présence de signes de cœur pulmonaire aigu (en général une dilatation du ventricule droit)

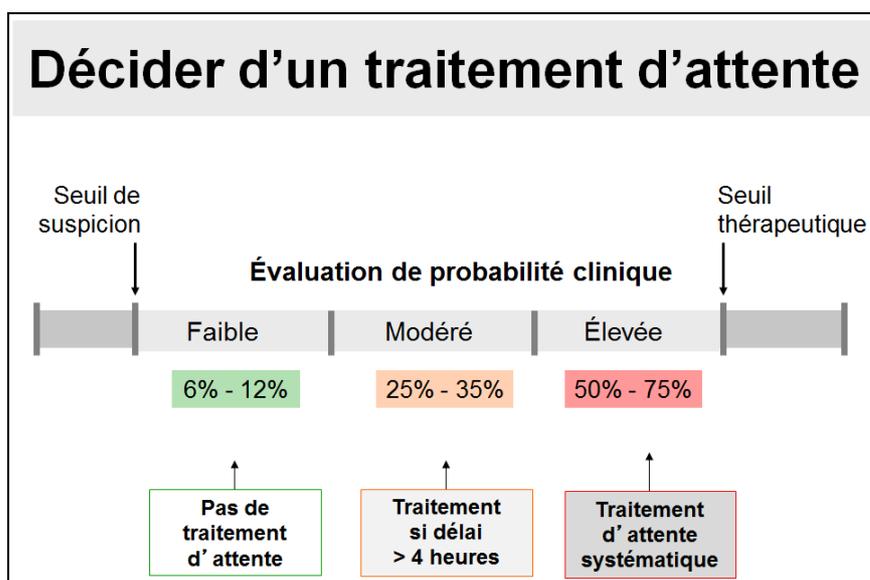
L'évaluation clinique de la probabilité clinique pré-test peut se faire soit de façon implicite par le clinicien (PIOPED 1990, Musset 2002, Perrier 2000), soit de façon explicite à l'aide de scores tels que les scores de Wells (TVP et embolie pulmonaire) et le score révisé de Genève (embolie pulmonaire) (Wells 1997, Wells 2000, Le Gal 2006). L'évaluation implicite s'appuyant sur le jugement du clinicien est souvent critiquée pour l'impossibilité de standardisation et la difficulté à l'enseigner. Toutefois, la supériorité des scores vis-à-vis de l'évaluation implicite ou d'un score par rapport à un autre n'est pas démontrée (Douma 2011, Ceriani 2010, Lucassen 2011).

Il est important d'évaluer la probabilité clinique des patients, la méthode d'évaluation importe probablement peu.

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.

Outre l'aide à l'interprétation des résultats d'un test, la probabilité clinique pré-test aide également à la décision de démarrer un traitement d'attente face à un patient suspect de TEV. En l'absence de risque hémorragique majeur, le traitement anticoagulant sera démarré d'emblée en attendant le résultat de la démarche diagnostique chez un patient ayant une probabilité clinique élevée ou si la durée attendue d'obtention des résultats est supérieure à 4h chez un patient ayant une probabilité clinique modérée ; un patient ayant une probabilité clinique faible peut attendre, sans traitement anticoagulant, le résultat des examens complémentaires attendus dans les 24 heures (Kearon 2012).

Figure 3



Source : Présentation Penalzoa 2013 (Kearon 2012)

2.2.2. D-dimères

Les taux de D-dimères ont une spécificité clinique faible pour la TEV, mais une forte sensibilité. 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 16).

Les tests quantitatifs de type ELISA, Latex de seconde génération et ELFA ont un rapport de vraisemblance négatif <0,15 (Roy 2005, Di Nisio 2007, Stein 2004, Righini 2008). 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 (Stein 2004). Par contre, un D-dimère négatif chez un patient ayant une probabilité clinique élevée pourrait être un faux-négatif. Ceci explique les recommandations de ne réaliser un dosage des D-dimères que chez les patients ayant une probabilité clinique faible ou modérée (Torbicki 2008). 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 (Geersing 2009).

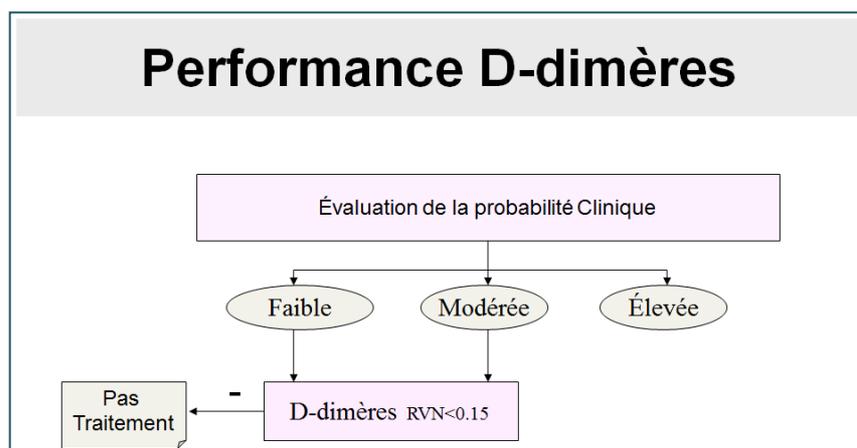
Tableau 16 : Rapports de vraisemblance des tests D-dimères (Christiansen 2005, Tsai 2002)

Méthode diagnostique	Evaluation	Sensibilité	Spécificité	RV négatif
ELISA classique	Quantitative	Elevée	Faible	0,08 -0,11
Latex 1 ^{re} génération	Semi-quantitative	Intermédiaire	Intermédiaire	0,29-0,36
Latex 2 ^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

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. Il faut donc réserver le dosage des D-dimères aux seules suspicions cliniques de TEV de degré faible à modéré (voir figure 4 ci-dessous).

Figure 4



Source : Présentation Penalzoa 2013

2.2.3. Imagerie

2.2.3.1. Thrombose veineuse profonde

2.2.3.1.1. Echographie des membres inférieurs

L'échographie des membres inférieurs sera réalisée si les D-dimères (RVN<0,15) sont positifs ou si la probabilité clinique est élevée. Deux attitudes sont possibles 1) un examen limité aux veines proximales ou 2) 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 jours afin d'exclure une extension proximale d'une éventuelle TVP distale non diagnostiquée (Bates 2012).

Chez les patients chez qui l'échographie est impraticable (plâtre, œdème majeur...), la phlébographie garde une indication pour le diagnostic de la thrombophlébite profonde, le CT veineux et l'IRM veineuse sont des alternatives possibles (Bates 2012).

2.2.3.2. Embolie pulmonaire

2.2.3.2.1. Angioscanner thoracique hélicoïdal

L'angioscanner occupe une place centrale dans la démarche diagnostique de l'embolie pulmonaire. Cependant, par l'analyse distale sous segmentaire, l'angioscanner pourrait retenir le diagnostic d'embolie pulmonaire et faire traiter plus de patients que la scintigraphie, sans pertinence clinique démontrée.

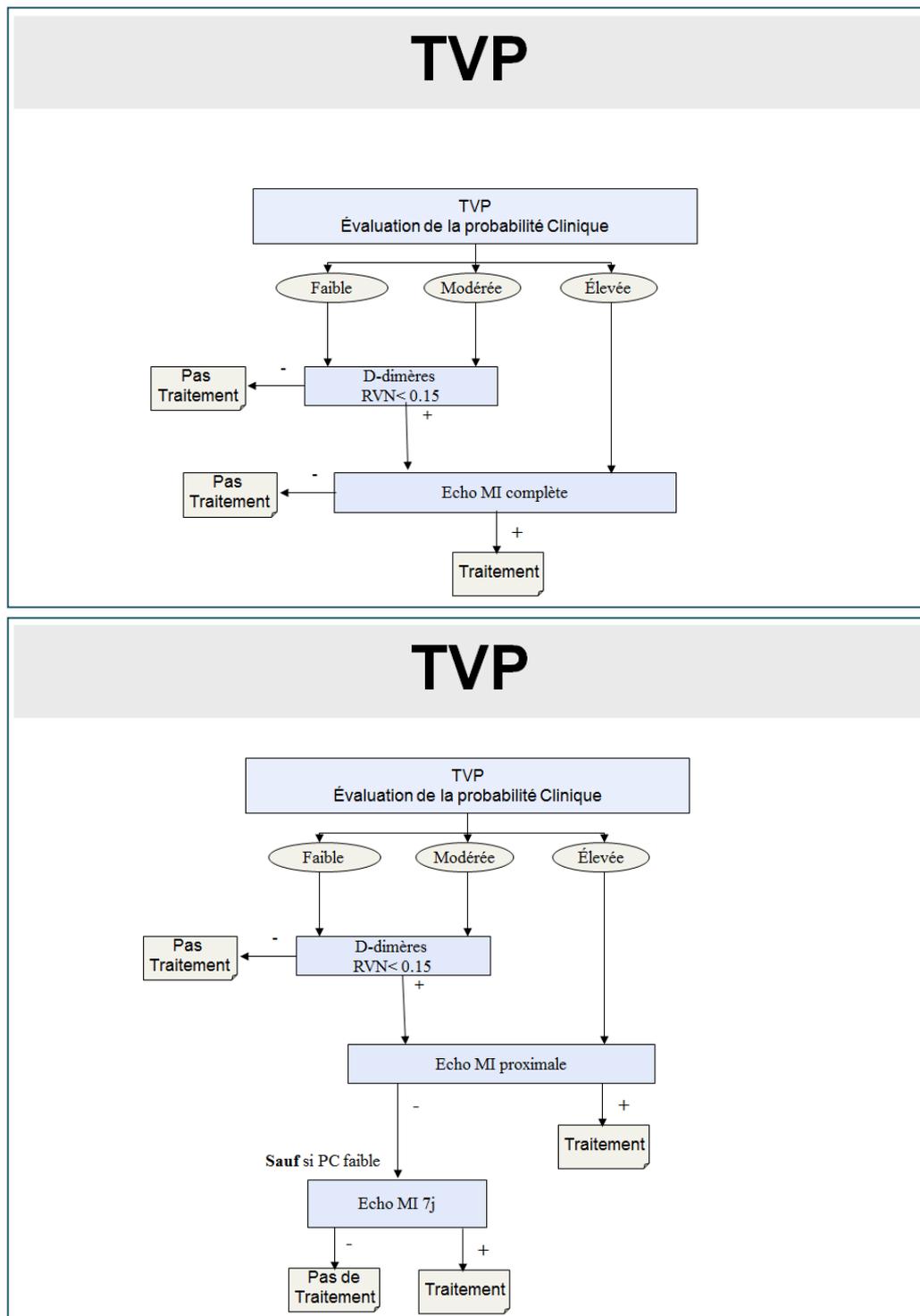
- Quand la probabilité clinique est faible ou modérée, un scanner négatif exclut le diagnostic d'embolie pulmonaire sans recourir à l'exploration veineuse ; l'échographie veineuse proximale détecte une TVP dans moins de 1% des cas (Perrier 2005).
- Si la probabilité clinique est élevée, le risque de faux négatif pour un scanner pourrait atteindre 7 à 25% ; il est prudent dans ce cas de poursuivre la démarche par une échographie des membres inférieurs (Penaloza 2012).
- En cas de scanner négatif et de probabilité clinique élevée, il semble raisonnable de suggérer une seconde lecture de l'examen, de le répéter au besoin et/ou de le compléter par une scintigraphie ventilation/perfusion et/ou une échographie des membres inférieurs (Penaloza 2012, Stein 2012).
- En cas d'angioscanner positif 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 (Stein 2012).

2.2.3.2.2. Scintigraphie pulmonaire

- Chez des patients ayant une faible probabilité clinique et une scintigraphie normale ou de faible probabilité, le diagnostic d'embolie pulmonaire peut être exclu. Chez des patients ayant une probabilité clinique intermédiaire ou forte et une scintigraphie de forte probabilité le diagnostic peut être affirmé sans autre examen de confirmation (Tsai 2002).
- La scintigraphie reste « non diagnostique » dans plus de 50% des cas (PIOPED 1990).
- Lorsque la probabilité clinique est faible ou modérée, l'association d'une scintigraphie non diagnostique et d'une échographie veineuse négative permettent de rejeter le diagnostic d'embolie pulmonaire avec un faible risque d'erreur (Perrier 1999).
- Il est possible de diminuer le pourcentage de scintigraphies non diagnostiques en sélectionnant des patients sans antécédents pulmonaires et ayant une radiographie normale.
- La scintigraphie peut être intéressante lorsque l'angioscanner est contre-indiqué. La scintigraphie est moins irradiante que le scanner. Elle pourrait être préférée chez les sujets jeunes, sans pathologie pulmonaire sous-jacente (Einstein 2007).

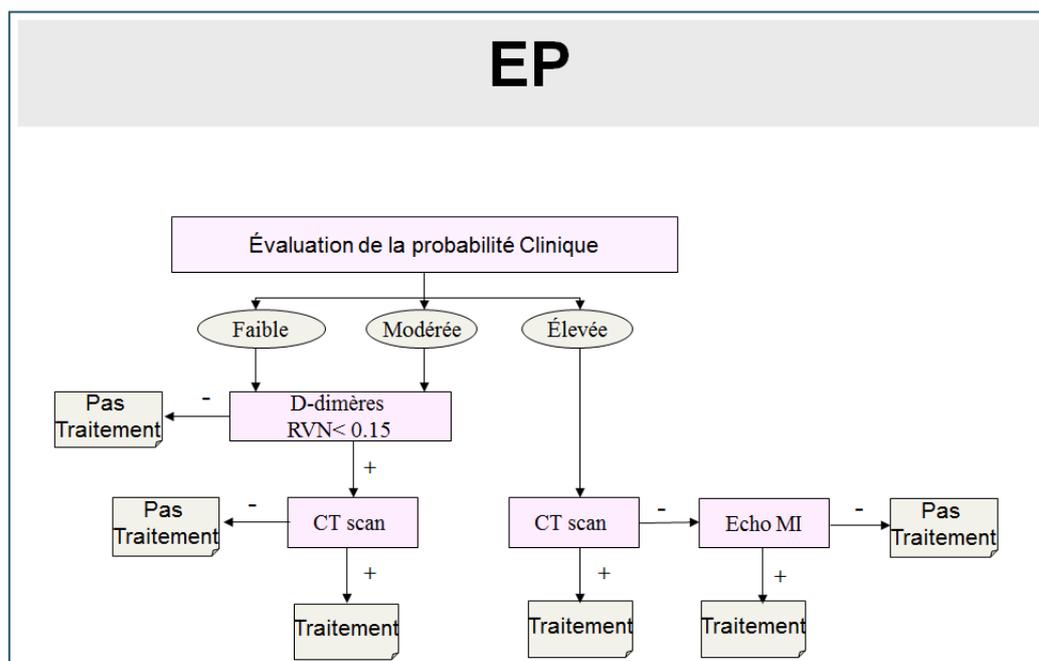
2.2.4. Algorithmes diagnostiques proposés

Figure 5 : Stratégie diagnostique en cas de suspicion de TVP



Source : Présentation Penaloza 2013

Figure 6 : Stratégie diagnostique en cas de suspicion d'embolie pulmonaire (EP)



Source : Présentation Penalzoa 2013

2.2.5. Cas particuliers

2.2.5.1. Thrombose veineuse du membre supérieur

Pas d'évaluation de la stratégie diagnostique proposée. Fréquence élevée de cancers et de pathologies sévères associées. Spécificité des D-Dimères très faible (Merminod 2006). L'échographie veineuse du membre supérieur est recommandée en 1^{re} ligne (sensibilité 97 % ; spécificité 96 %) (Bates 2012, Mos 2011, Di Nisio 2010).

2.2.5.2. Thrombose veineuse superficielle

Facteurs de risque communs à ceux de la TVP. Souvent associée à la TVP (Decousus 2005, Decousus 2010). Echographie recommandée pour confirmer le diagnostic. La présence d'une TVP doit également être recherchée (Ellis 2013).

2.2.5.3. Insuffisance rénale et suspicion d'embolie pulmonaire

L'injection de produit de contraste iodé est a priori contre-indiquée lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/minute (selon Cockcroft) et/ou lorsque la créatininémie est supérieure à 200 µmoles/L (Société Française de Radiologie).

En cas de probabilité clinique forte, une échographie veineuse sera réalisée en 1^{re} ligne à la recherche d'une TVP.

En l'absence de TVP, la démarche diagnostique sera poursuivie par une scintigraphie. Si la probabilité clinique est forte, une échocardiographie peut être proposée. 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'embolie pulmonaire.

2.2.5.4. 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 di-

minuées. 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.

2.3. Conclusion du jury

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).

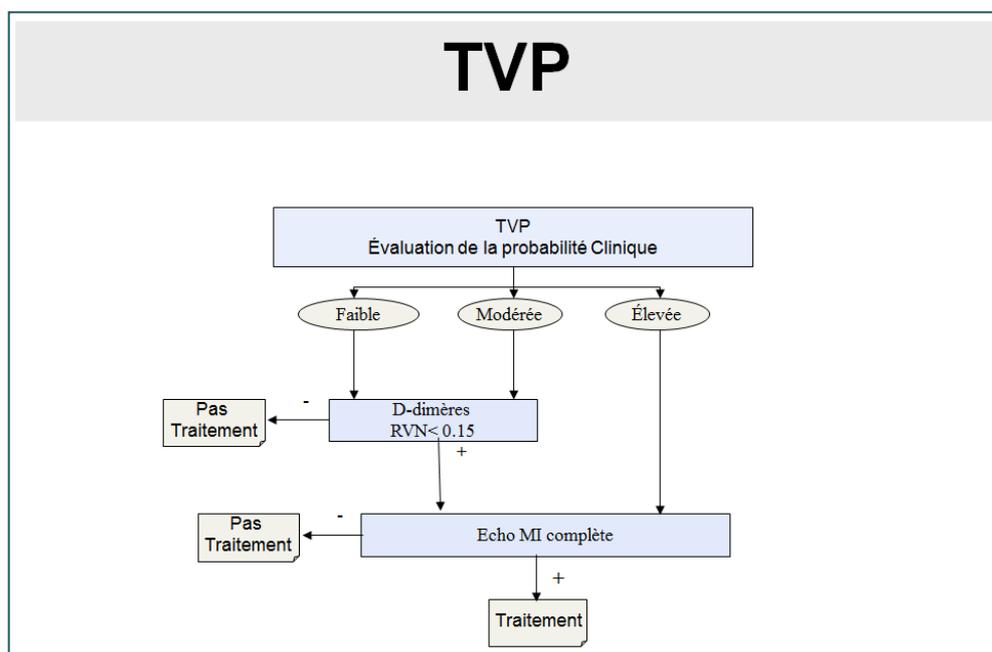
* Le rapport de vraisemblance d'un test négatif ou rapport de vraisemblance négatif (RVN) est le rapport (1-sensibilité/spécificité).

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.

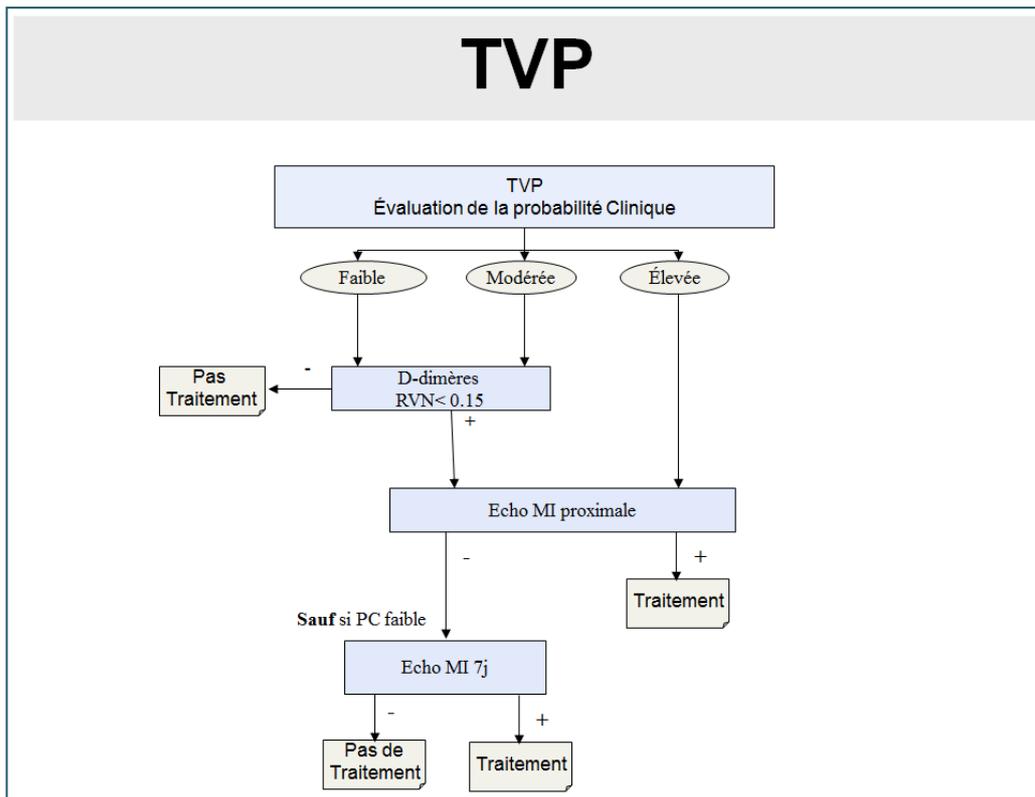
2.3.1. Stratégie diagnostique en cas de suspicion de TVP

- Echographie des membres inférieurs (MI) complète



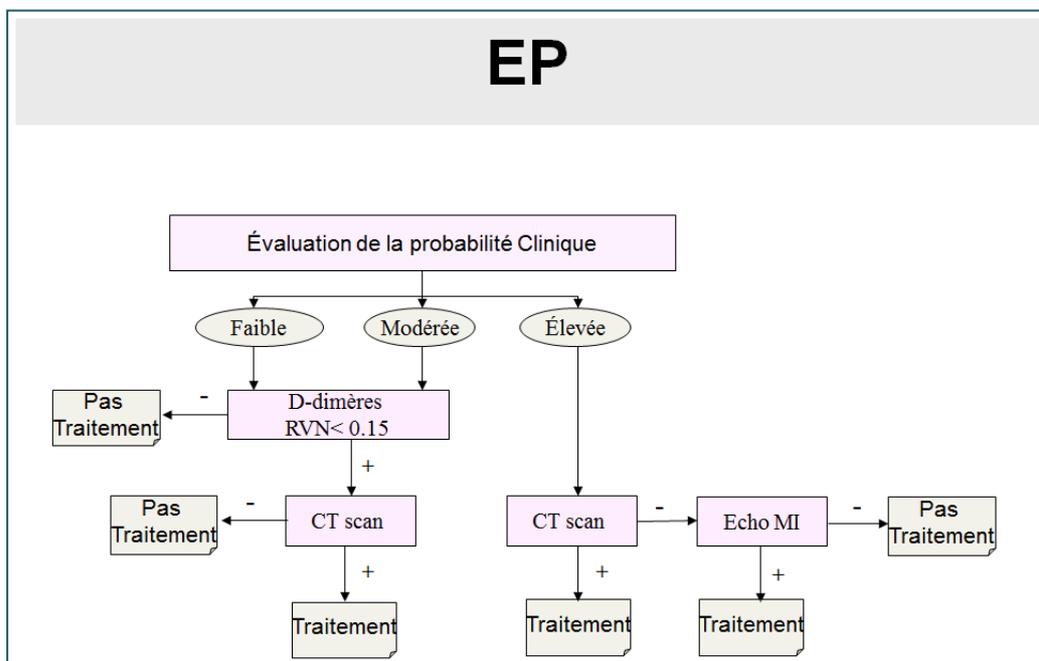
Source : Présentation Penalozza 2013

- Echographie des membres inférieurs (MI) proximale



Source : Présentation Penaloza 2013

2.3.2. 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 ?

Préambule

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 ?

3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.1.1. Que disent les études ?

3.1.1.1.1. Traitement initial de la thromboembolie veineuse

3.1.1.1.1.1. Anticoagulation versus placebo dans le traitement initial

Peu d'études comparent un traitement actif à un placebo chez des patients présentant une TEV. Toutes les études disponibles ont été passées en revue lors de la recherche de la littérature réalisée dans le cadre de la précédente conférence de consensus sur la TEV. Parmi ces études, toutes ne satisfont pas à nos critères d'inclusion actuels (nombres limités).

3.1.1.1.1.2. Anticoagulation versus anticoagulation dans le traitement initial

Nous n'avons pu inclure aucune étude comparant différents traitements actifs dans la phase de traitement initial uniquement. Les études existantes comparent l'HBPM avec l'HNF ou avec le fondaparinux, ce qui ne constituait pas une question de recherche pour cette revue.

Quelques études comparent des traitements à la fois dans leur phase initiale et dans leur phase d'entretien. Ces études sont présentées au chapitre suivant. La plupart des études comparent différents traitements dans la phase d'entretien du traitement, après un traitement initial (habituel) de 5 à 14 jours.

3.1.1.1.2. Traitement initial et poursuite du traitement afin de prévenir les récurrences de thromboembolies

3.1.1.1.2.1. Nouveaux anticoagulants versus traitement standard

3.1.1.1.2.1.1. Rivaroxaban versus énoxaparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K chez les patients ayant une TEV

Rivaroxaban 15mg bid, then 20mg/d versus standard therapy with enoxaparin 1mg/kg bid followed by adjusted dose VKA in patients with symptomatic DVT or PE

Bibliography: Einstein DVT 2010, Einstein PE 2012

Deux RCT comparent le rivaroxaban oral au traitement standard par énoxaparine suivi d'une dose ajustée d'antagonistes de la vitamine K dans le traitement de la TEV symptomatique. La première étude (Einstein DVT 2010) inclut uniquement des patients présentant une TVP symptomatique (à l'exclusion de l'embolie pulmonaire symptomatique), la seconde étude (Einstein PE 2012) inclut des patients présentant une embolie pulmonaire symptomatique (avec ou sans TVP). Dans l'étude Einstein DVT, environ 72% des patients avaient reçu un traitement d'un ou deux jours par HBPM, héparine ou fondaparinux avant d'être randomisés. Dans l'étude Einstein PE, environ 92% des patients avaient eu un tel traitement pré-randomisation d'un à deux jours. Cela signifie que nous ne disposons pas de données suffisantes quant à l'efficacité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine lors des 24 à 48 premières heures de traitement. La durée du traitement était de 3, 6 ou 12 mois, déterminée par le médecin traitant avant la randomisation.

Les deux études étaient des essais de non-infériorité.

Aucune différence significative de mortalité n'a été observée entre les deux schémas thérapeutiques.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le rivaroxaban est non inférieur au traitement standard par énoxaparine et AVK dans la prévention de la TEV récidivante symptomatique.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence significative du nombre total de saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Chez les patients atteints d'embolie pulmonaire, le nombre de saignements majeurs est significativement moindre avec le rivaroxaban qu'avec le traitement standard. Chez les patients présentant une TVP, cette différence n'est pas significative.

GRADE : LOW quality of evidence

3.1.1.1.2.1.2. Apixaban versus énoxaparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K dans la TEV symptomatique

Apixaban 10mg bid, followed by 5mg bid versus enoxaparin followed by warfarin (INR 2-3) for acute VTE
--

Bibliography: Agnelli 2013-AMPLIFY

Dans ce RCT, les patients présentant une TEV aiguë (TVP ou embolie pulmonaire) ont été randomisés pour recevoir un traitement par apixaban (10 mg deux fois par jour pendant 7 jours, suivi de 5 mg deux fois par jour) ou un traitement conventionnel (énoxaparine 1 mg/kg/12 heures pendant au moins 5 jours, et un traitement par warfarine instauré en concomitance - INR cible : 2-3).

Environ 86% des patients avaient déjà reçu un traitement par HBPM, héparine ou fondaparinux avant la randomisation (pour environ 55% des patients jusqu'à 24 heures, pour environ 30% jusqu'à 48 heures). Cela signifie que nous ne disposons pas de données suffisantes quant à l'efficacité de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine lors des 24 à 48 premières heures de traitement. La durée du traitement et du suivi était de 6 mois. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité.

Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes de traitement en ce qui concerne la mortalité.

GRADE : HIGH quality of evidence

L'apixaban a été prouvé non inférieur au traitement conventionnel pour le critère composite incluant la récurrence de TEV symptomatique et le décès par TEV.

GRADE : HIGH quality of evidence

Les taux de saignements majeurs et de saignements non majeurs cliniquement significatifs étaient significativement inférieurs sous apixaban par rapport au traitement conventionnel.

GRADE : MODERATE quality of evidence

3.1.1.1.2.2. Traitement pharmacologique (+ bas de compression) versus absence de traitement (+ bas de compression)

3.1.1.1.2.2.1. Nadroparine + bas de compression graduée versus bas de compression graduée dans la thrombose des veines musculaires du mollet (V. Tibialis posterior)

Il n'y a que peu d'études ayant pour objet le traitement de la thrombose veineuse distale. La plupart des études de traitement n'incluent que les thromboses veineuses profondes proximales, ou elles ne mentionnent pas si des patients présentant une thrombose veineuse distale ont été inclus, et si oui, comment.

Une seule étude sur la thrombose veineuse distale avait un nombre de patients suffisamment élevé pour pouvoir être incluse dans notre revue. Il s'agissait uniquement de patients présentant une thrombose des veines musculaires du mollet (V. Tibialis posterior).

Nadroparin 180u/kg once daily and compression therapy versus compression therapy in calf muscle vein thrombosis
--

Bibliography: Schwarz 2010

Dans cette étude, 109 patients présentant une thrombose isolée des veines musculaires du mollet ont été randomisés pour recevoir soit de la nadroparine + des bas de compression, soit uniquement des bas de compression. Le critère de jugement primaire était la progression au niveau des veines profondes ou de l'embolie pulmonaire.

Aucun cas de décès, d'embolie pulmonaire ou de saignements majeurs n'a été observé dans le cadre de l'étude.

GRADE : sans objet

Une progression vers une TVP (veines distales uniquement) a été observée chez 2 patients dans chacun des groupes. La différence n'était pas statistiquement significative.

GRADE : LOW quality of evidence

3.1.1.2. Que disent les guides de pratique?

Traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire - Conclusions :

Tous les guides de pratique sélectionnés donnent la préférence aux HBPM pour le traitement initial de la thromboembolie veineuse. Le fondaparinux est considéré comme une option équivalente par le NICE 2012 et le SIGN 2010. L'héparine non fractionnée et la thrombolyse sont des alternatives envisageables dans certains cas.

Chez les patients cancéreux présentant une TEV, les HBPM représentent dans tous les cas le premier choix - préférable aux AVK - dans le traitement prolongé, à savoir sur une période d'au moins trois mois (ISTH 2013) ou six mois (NICE 2012). SIGN 2010 mentionne une période de trois à six mois, suivie d'une réévaluation du rapport coûts/bénéfices. Le guide de pratique ACCP 2012 Therapy mentionne un traitement prolongé ('extended therapy') incluant une évaluation périodique.

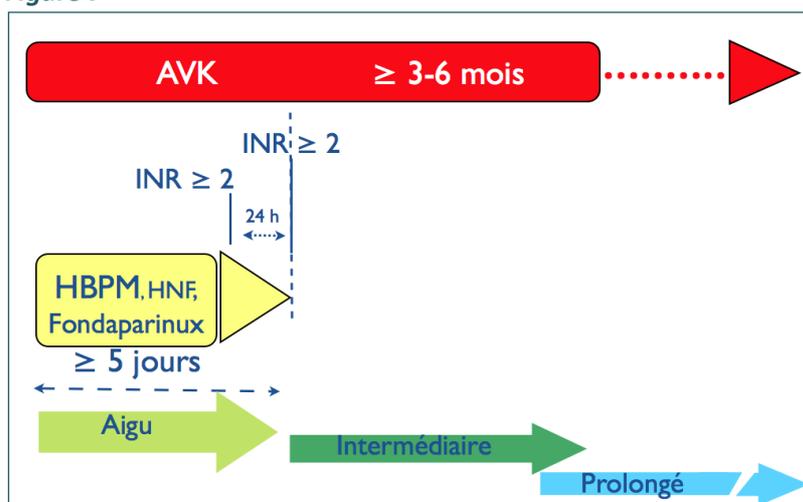
3.1.2. Avis de l'expert

3.1.2.1. Modalités 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 anti-vitamine K (AVK) (acénocoumarol, warfarine, phenprocoumone) (figure 7).

Figure 7



Source: Présentation Hainaut 2013

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).

3.1.2.1.1. Traitement par héparine bas poids moléculaire (HBPM)

Le tableau 17 reprend la posologie des HBPM en usage curatif.

La dose quotidienne peut être délivrée indifféremment en 1 ou 2 administrations par jour.

Tableau 17 : posologie des HBPM en usage curatif

	2x/jour	1x/jour
Nadroparine		
	86 UI/kg/12 heures	171 UI/kg/24 heures
Enoxaparine		
	1 mg/kg/12 heures	1,5 mg/kg/24 heures
Tinzaparine		
		175 UI/kg/24 heures
Dalteparine		
	100 UI/kg/12 heures	200 UI/kg/24 heures

3.1.2.1.2. 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 INR's 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 (Schulman 2011a).

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 (Heneghan 2012) et dans certains cas, une réduction des hémorragies majeures même en comparaison d'un suivi particulièrement encadré par une clinique d'anticoagulation (Menéndez-Jándula 2005). Cette procédure n'est pas applicable à tous les patients et son coût important n'est pas pris en charge actuellement dans notre pays.

3.1.2.2. Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

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 18 reprend leurs caractéristiques principales (Hainaut 2013).

Tableau 18 : Caractéristiques principales des NACO (Hainaut 2013)

	Dabigatran éxétilate	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban ¹⁸
Cible	IIa	Xa	Xa	Xa
Prodrogue	Oui	Non	Non	Non
Biodisponibilité	6,5%	80%	66%	60%
Cmax	2-4 heures	2-4 heures	3-4 heures	1-3 heures
Demi-vie	12-17 heures	7-11 heures	8-15 heures	9-11 heures
Administration	2x/jour	1x/jour	2x/jour	1x/jour
Élimination	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

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

3.1.2.2.1. Nouveaux anticoagulants oraux dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse

Nous complétons les données par l'analyse combinée des études RE-COVER I et II (Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I) pour le dabigatran, des études Einstein-DVT et Einstein-PE (Buller 2012) pour le rivaroxaban dans cette indication et par les résultats récemment publiés de l'étude Hokusai concernant l'edoxaban (The Hokusai-VTE Investigators 2013).

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

¹⁸ Edoxaban n'est pas disponible sur le marché européen (situation au 1.6.2014).

Tableau 19 : Principales caractéristiques des essais cliniques des NACO dans la TEV

	Dabigatran RE-COVER I/II (Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I)	Rivaroxaban EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE (Buller 2012)	Apixaban AMPLIFY (Agnelli 2013- AMPLIFY)	Edoxaban HOKUSAI (The Hokusai-VTE In- vestigators 2013)
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	2.564 2.568	3.449 4.833	5.400	8.292
Durée traitement	6 mois	3 – 6 – 12 mois	6 mois	flexible de 3 à 12 mois

L'expert souligne 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).
- La dose du NACO est constante dans les 3res 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 20 reprend l'efficacité des NACO en regard de leur comparateur (HBPM-AVK).

Tableau 20 : Efficacité des NACO dans le traitement de maladie thromboembolique en regard du comparateur (HBPM-AVK)

	Dabigatran RE-COVER I/II (Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I)		Rivaroxaban EINSTEIN-DVT EINSTEIN- PE (Buller 2012)		Apixaban AMPLIFY (Agnelli 2013- AMPLIFY)		Edoxaban HOKUSAI (The Hokusai-VTE Investigators 2013)	
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% IC	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	

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.

Remarque particulière : dans l'étude Hokusai, le sous-groupe de patients avec une embolie pulmonaire 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 21 analyse le risque hémorragique de ces 4 NACO, en comparaison du traitement anticoagulant classique.

Tableau 21 : Sécurité des NACO dans le traitement de maladie thromboembolique en regard du comparateur (HBPM-AVK)

	Dabigatran RE-COVER I/II (Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I)		Rivaroxaban EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE (Bul- ler 2012)		Apixaban AMPLIFY (Agnelli 2013 - AMPLIFY)		Edoxaban HOKUSAI (The Hokusai-VTE In- vestigators 2013)	
Hémorragies ma- jeures 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 95% IC	0,82 0,45 – 1,48		0,54 0,37 – 0,79		0,31 0,17 – 0,55		0,84 0,59 – 1,21	
Hémorragies ma- jeures 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 95% IC	0,63 0,47 – 0,84		0,93 0,81 – 1,06		0,44 0,36 – 0,55		0,81 0,71 – 0,94	

L'analyse du risque hémorragique montre une sécurité significativement accrue des NACO 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'événements.

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 termes de sécurité, d'efficacité et d'adhérence au traitement des NACO.

3.1.2.2.2. Neutralisation de l'effet anticoagulant

La question de l'absence d'antidote spécifique a parfois été considérée comme un obstacle à l'utilisation des NACO. L'expert rappelle d'emblée que nous utilisons journalièrement les HBPM depuis

plus de 30 ans...sans antidote spécifique¹⁹. L'expert estime que les NACO ont l'avantage d'une durée d'action beaucoup plus courte que les AVK²⁰; 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 (Beyer-Westendorf 2013), portant sur 1.665 patients, cette neutralisation pharmacologique (concentré facteurs coagulation) a été utilisée dans 1,3% des hémorragies et 24% des hémorragies majeures, avec succès.

3.1.2.2.3. Indications spécifiques des AVK

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

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

3.1.2.2.4. Indications spécifiques des HBPM

Situations où les NACO 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.

3.1.2.3. Conclusion

Dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse, les NACO offrent d'importants avantages par rapport au traitement classique, en termes de facilité d'utilisation en supprimant la nécessité d'un monitoring régulier et des adaptations posologiques. En termes d'efficacité, tous les NACO ont démontré une efficacité au moins équivalente au traitement classique. En termes 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.

3.1.3. Conclusion du jury

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 (GRADE B, forte recommandation).

¹⁹ Le jury fait remarquer que la protamine peut être utilisée comme antidote en cas de saignements provoqués par un surdosage de HBPM. Le jury réfère à la notice du médicament concerné (HBPM) pour le dosage précis de la protamine.

²⁰ Le jury remarque que le temps de demi-vie de l'acénocoumarol est de 8 à 11 heures (cfr. p. 8.2.2.1.2) et celui du dabigatran de 13 heures (cfr. p. 8.2.2.2.1).

Les NACO pourraient²¹ représenter une alternative. Sur avis de l'expert, le rivaroxaban ou l'apixaban (Einstein DVT 2010, Einstein PE 2012, Agnelli 2012-2013 - AMPLIFY) 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 ?

3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.2.1.1. Que disent les études ?

Aucune étude n'a été identifiée. Cfr. 3.1.1.1.1.2.

3.2.1.2. Que disent les guides de pratique ?

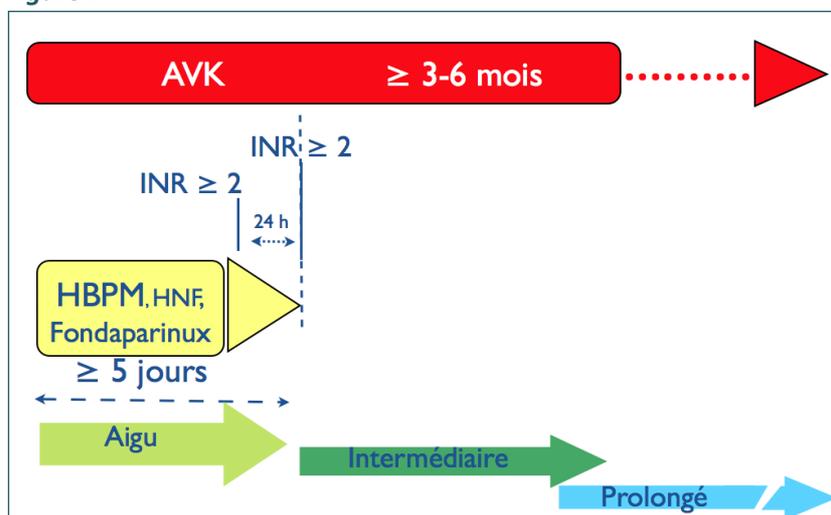
Traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire - Conclusions :

Les guides de pratique sélectionnés préconisent de maintenir le traitement pendant au moins trois mois. NICE 2012 recommande de traiter pendant une période supplémentaire de trois mois les patients à risque élevé de récurrence de TEV sans risque hémorragique accru ; de même, l'ACCP 2012 Therapy et le SIGN 2010 indiquent qu'un traitement prolongé peut être envisagé ou constitue le traitement de choix chez certains patients selon le facteur de déclenchement, la localisation et la sévérité du premier épisode de TEV et d'autres facteurs de risque. La poursuite du traitement s'effectuera de préférence en concertation avec le patient.

3.2.2. Avis de l'expert

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 anti-vitamine K (AVK) (acénocoumarol, warfarine, phenprocoumone) (figure 7).

Figure 7



Source : Présentation Hainaut 2013

²¹ Comme précédemment signalé (point 3.1.1.1.2.1.1. et 3.1.1.1.2.1.2), dans les études cliniques, la plupart des patients ont reçu une héparine HBPM.

Traitement par héparine bas poids moléculaire (HBPM)

L'HBPM est arrêtée après minimum 5 jours de traitement et après l'obtention d'au moins 2 INR's ≥ 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).

Traitement par anti-vitamine K (AVK)

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).

Nouveaux anticoagulants oraux dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse

Nous complétons les données par l'analyse combinée des études RE-COVER I et II (Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I) pour le dabigatran, des études Einstein-DVT et Einstein-PE (Buller 2012) pour le rivaroxaban dans cette indication et par les résultats récemment publiés de l'étude Hokusai concernant l'edoxaban (The Hokusai-VTE Investigators 2013).

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

Tableau 19 : Principales caractéristiques des essais cliniques des NACO dans la TEV

	Dabigatran RE-COVER I/II (Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I)	Rivaroxaban EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE (Bul- ler 2012)	Apixaban AMPLIFY (Agnelli 2013 - AMPLIFY)	Edoxaban HOKUSAI (The Hokusai-VTE In- vestigators 2013)
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	2.564 2.568	3.449 4.833	5.400	8.292
Durée traitement	6 mois	3 – 6 – 12 mois	6 mois	flexible de 3 à 12 mois

L'expert souligne les particularités suivantes :

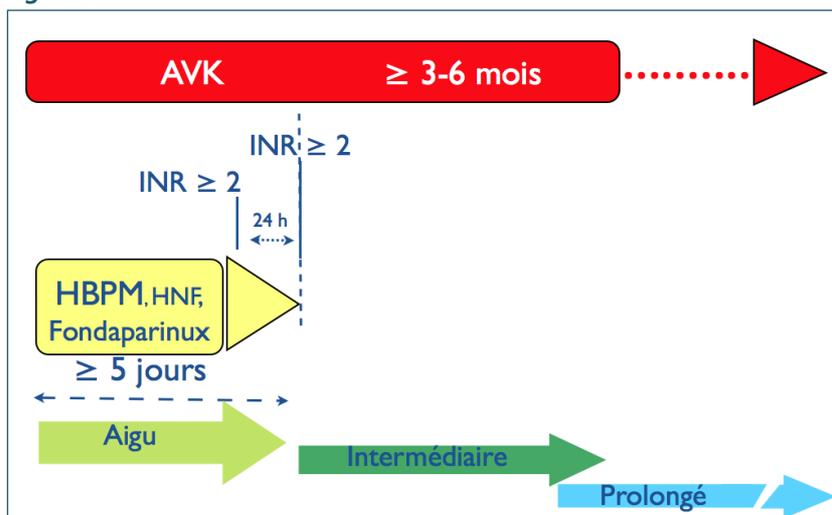
- dabigatran et edoxaban ont été utilisés après une phase initiale de traitement par héparine d'au moins 5 jours, alors que rivaroxaban et apixaban sont utilisés d'emblée. Dans ce cas, une dose plus importante du NACO est administrée en début de traitement (3 semaines pour le rivaroxaban, 1 semaine pour l'apixaban).
- 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 événements survenus au cours de l'année sont pris en compte, que le patient soit sous traitement ou après la fin du traitement.

3.2.3. Conclusion du jury

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).

Figure 7



Source : Présentation Hainaut 2013

3.3. Quand faut-il hospitaliser ?

3.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.3.1.1. Que disent les études ?

3.3.1.1.1. Traitement de la TEV à domicile versus à l'hôpital

3.3.1.1.1.1. Traitement à domicile versus traitement à l'hôpital de la thrombose veineuse profonde

Home treatment vs in-patient treatment for deep vein thrombosis

Bibliography: meta-analysis Othieno 2007 included these RCT's: Bocalon 2000, Chong 2005, Daskalopoulos 2005, Koopman 1996, Levine 1996, Ramacciotti 2004

Une synthèse méthodique a comparé le traitement à domicile au traitement hospitalier pour les patients présentant une thrombose veineuse profonde aiguë. 1708 patients émanant de 6 études y ont été inclus. La durée moyenne du séjour hospitalier pour les patients traités à domicile était de 1 à 3 jours, contre 6,5 à 9 jours pour les patients traités à l'hôpital.

La durée du suivi oscillait entre 3 et 6 mois. Certaines études ont comparé le traitement initial à domicile par HBPM au traitement initial par HNF en milieu hospitalier. La qualité globale des études était faible.

Aucune différence significative n'a été observée au niveau des taux de mortalité entre le traitement à domicile et le traitement hospitalier.

GRADE : LOW quality of evidence

Le taux de récurrences des TEV était significativement plus faible chez les patients traités à domicile par rapport à ceux traités à l'hôpital.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence significative n'a été observée dans les taux de saignements majeurs ou mineurs.

GRADE : LOW quality of evidence

3.3.1.1.2. Traitement à domicile (sortie précoce) versus traitement à l'hôpital de l'embolie pulmonaire

Outpatient (early discharge) versus inpatient treatment for pulmonary embolism with low mortality risk

Bibliography: Otero 2010(48), Aujesky 2011(49)

Deux RCT ont comparé le traitement ambulatoire (sortie précoce des patients de l'hôpital) au traitement hospitalier de l'embolie pulmonaire, chez des patients présentant un faible risque de mortalité (évalué à l'aide d'un outil de prédiction clinique).

L'une de ces études (Otero 2010) a été arrêtée précocement en raison des taux de complications élevés dans les deux groupes de traitement. La seconde étude (Aujesky 2011) était un essai de non-infériorité.

Les patients randomisés pour recevoir le traitement ambulatoire sont sortis de l'hôpital au bout de 3 à 5 jours dans la première étude (Otero 2010) et après un jour dans la seconde étude (Aujesky 2011).

La qualité globale des données probantes est faible en raison des méthodologies différentes des études et du faible nombre de patients.

Aucune différence significative n'a été observée au niveau de la mortalité entre le traitement ambulatoire et le traitement hospitalier.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence significative n'a été observée dans les taux de récurrences de thromboembolie veineuse entre le traitement ambulatoire et le traitement hospitalier.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence significative n'a été observée au niveau des saignements majeurs dans l'une des deux études, avec un intervalle de confiance très large (Otero 2010). Dans la seconde étude (Aujesky 2011), le traitement ambulatoire s'est avéré non inférieur au traitement hospitalier dans l'analyse par protocole, mais pas dans l'analyse primaire (analyse en intention de traiter modifiée).

GRADE : VERY LOW quality of evidence

Une étude (Otero 2010) a rapporté des saignements mineurs. Aucune différence significative n'a été observée entre le traitement en ambulatoire et le traitement hospitalier. Cette étude manquait de puissance.

GRADE : LOW quality of evidence

3.3.1.2. Que disent les guides de pratique ?

Traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire - ACCP 2012 Therapy

Le traitement à domicile est l'option préférentielle pour la TVP et la sortie précoce de l'hôpital l'option de choix pour l'embolie pulmonaire.

3.3.2. Avis de l'expert

En ce qui concerne la TVP, le traitement est essentiellement ambulatoire. L'hospitalisation est à réserver à des cas particuliers en fonction de l'importance de la symptomatologie ou des co-morbidités associées.

Concernant l'embolie pulmonaire sans facteurs de sévérité (score clinique), le traitement peut être ambulatoire ou à tout le moins, une 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.

3.3.3. Conclusion du jury

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 préférentielle de la TVP Distale (infra-poplitée) (Méta-analyse Othieno 2007, GRADE C, Forte recommandation).

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. (ACCP 2012)

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 ?

3.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.4.1.1. Que disent les études ?

3.4.1.1.1. Prévention du syndrome post-thrombotique

3.4.1.1.1.1. Bas de compression graduée versus absence de bas de compression graduée

Compression stockings vs. no compression stockings in patients with proximal DVT

Bibliography: meta-analysis: NICE 2012 selected 2 RCT's: Brandjes 1997, Prandoni 2004

Le NICE 2012 a réalisé une méta-analyse de 2 études comparant l'effet du port de bas de contention par rapport à l'absence de port de ces bas chez des patients ayant eu un premier épisode de TVP proximale confirmée objectivement. Les patients avaient dû porter les bas pendant au moins 2 ans. La durée du suivi oscillait entre 3 et 8 ans.

Globalement, l'observance thérapeutique des bas de contention était bonne dans les deux études, plus de 90 % des patients les portant la majeure partie de la journée.

Le taux de syndrome post-thrombotique était plus faible chez les patients portant des bas de contention que chez ceux n'en portant pas.

GRADE : HIGH quality of evidence

3.4.1.1.1.2. Bas de compression graduée versus absence de bas de compression graduée, après 6 mois de traitement pharmacologique + bas de compression graduée

Compression stockings versus no compression stockings in patients with a first or recurrent proximal deep vein thrombosis, after 6 months of pharmacological therapy + compression stockings

Bibliography: Aschwanden 2008

Dans cette étude, l'utilisation continue de bas de contention a été comparée à l'absence d'utilisation continue chez des patients ayant reçu un traitement pharmacologique de 6 mois + des bas de contention pour une première thrombose veineuse profonde proximale ou une récurrence de cet événement. La durée du suivi était de 3 ans.

Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans le taux d'apparition de modifications cutanées post-thrombotiques (critère d'évaluation primaire de l'étude) entre les patients ayant porté des bas de contention en continu et les patients ne les ayant pas portés en continu.

GRADE : LOW quality of evidence

À un suivi de trois mois et d'un an, mais pas ultérieurement, les patients ayant porté des bas de contention en continu avaient un risque inférieur de développer des symptômes associés au syndrome post-thrombotique par rapport aux patients n'ayant pas porté les bas de contention en continu.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune information n'était disponible sur la sécurité du traitement.

3.4.1.1.1.3. Bas de compression élastique à hauteur de cuisse versus bas de compression élastique en dessous du genou

Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings (CES) for prevention of post-thrombotic syndrome (PTS) in patients with a first episode of proximal-vein thrombosis

Bibliography: Prandoni 2012

Dans cette étude, des bas de contention élastique (BCE) à hauteur de cuisse ont été comparés à des bas de contention élastique en dessous du genou pour la prévention du syndrome post-thrombotique (SPT) chez des patients ayant eu un premier épisode de thrombose veineuse proximale. Tous les patients ont reçu un traitement pharmacologique pendant 10 mois et ont dû porter des bas de contention élastique pendant deux ans.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les bas de contention élastique à hauteur de cuisse et les bas de contention élastique en dessous du genou sur le plan de l'incidence du syndrome post-thrombotique au cours de la période de suivi de 3 ans, qui constituait le critère d'évaluation primaire de l'étude.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Les bas de contention élastique à hauteur de cuisse ont donné lieu à un taux plus élevé d'effets indésirables liés à leur port (prurit, érythème ou autres formes de réactions allergiques) que les bas en dessous du genou.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les bas de contention élastique à hauteur de cuisse et les bas de contention élastique en dessous du genou en termes de taux d'abandons prématurés.

GRADE : MODERATE quality of evidence

3.4.1.2. Que disent les guides de pratique ?

Traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire – SIGN 2010

Pour prévenir le syndrome post-phlébite, il est recommandé aux patients atteints d'une TVP du membre inférieur de porter des bas de compression graduée pendant deux ans.

3.4.2. Avis des experts

Un expert estime que le port de bas de contention de classe II entraîne un effet globalement positif sur la prévention du syndrome post-thrombotique (SPT) 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 (Utne 2013).

Un autre expert estime que le syndrome post-thrombotique 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.

1. Prévention : Une prévention efficace par contrôle strict de l'INR sous AVK (éviter les sous-dosages), traitement anticoagulant 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 intraveineuse à la phase aiguë ou drainages lymphatiques réduit de façon importante le risque de syndrome post-thrombotique.

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 mmHg 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 courte²²», 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, l'expert essaie de revoir assez rapidement les patients avec leur contention pour corriger d'éventuelles erreurs et l'expert les revoit après 6 mois de traitement. En fonction de la clinique et de l'absence d'incontinence veineuse profonde et/ou de varices, l'expert 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.

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.

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

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).

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.

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

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

²² bande à extension courte pour y poser un bandage à extension courte. L'extension courte est également appelée semi-élastique. La propriété typique d'un bandage à extension courte est un facteur d'élasticité de 10-30% (les bandes peuvent s'étendre à maximum 10-30%). Un tel bandage se caractérise par une pression au repos plus faible mais une haute pression en activité, ce que les patients considèrent comme plus confortable. (Mosti 2013)

temps chaud. Dans ce cas, la posologie doit être suffisante. On voit régulièrement des patients prenant seulement 1 comprimé 'diosmine 450 mg + hespéridine 50 mg'/jour 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.

(Vazquez 2012)

3.4.3. Conclusion du jury

L'utilisation de bas de compressions de 30 à 40 mmHg à la cheville, diminuent l'incidence du syndrome postphlébitique (Kearon 2012, 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 ?

4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.1.1. Que disent les études ?

Il n'y a pas d'études. De ce fait il n'y a pas de réponses.

4.1.2. Que disent les guides de pratique ?

Pas de guides de pratique dans l'étude de la littérature, puisque la mission se limitait à "Discussion de certaines recommandations de bonne pratique en rapport avec les questions numéros 1, 2, 3, 5 et 6 du jury. "

4.2. Avis de l'expert

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 (Thrombosis Guidelines Group) :

Tableau 22 : Traitement de la thrombose veineuse superficielle (source Thrombosis Guidelines Group)

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	

4.3. Conclusion du jury

Le jury constate qu'il n'y a pas d'études disponibles et se rallie à l'opinion de l'expert. 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 22 : 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 récurrence(s) de TEV ? Quel est le traitement d'un syndrome postphlébitique ?

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

5.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.1.1.1. Que disent les études?

5.1.1.1.1. Traitement initial et poursuite du traitement afin de prévenir les récurrences de thromboembolies

5.1.1.1.1.1. Nouveaux anticoagulants versus traitement standard

5.1.1.1.1.1.1. Rivaroxaban versus énoxaparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K chez les patients ayant une TEV

Rivaroxaban 15mg bid, then 20mg/d versus standard therapy with enoxaparin 1mg/kg bid followed by adjusted dose VKA in patients with symptomatic DVT or PE

Bibliography: Einstein DVT 2010, Einstein PE 2012

Deux RCT comparent le rivaroxaban oral au traitement standard par énoxaparine suivi d'une dose ajustée d'antagonistes de la vitamine K dans le traitement de la TEV symptomatique. La première étude (Einstein DVT 2010) inclut uniquement des patients présentant une TVP symptomatique (à l'exclusion de l'embolie pulmonaire symptomatique), la seconde étude (Einstein PE 2012) inclut des patients présentant une embolie pulmonaire symptomatique (avec ou sans TVP).

Dans l'étude Einstein DVT, environ 72% des patients avaient reçu un traitement d'un ou deux jours par HBPM, héparine ou fondaparinux avant d'être randomisés. Dans l'étude Einstein PE, environ 92% des patients avaient eu un tel traitement pré-randomisation d'un à deux jours. Cela signifie que nous ne disposons pas de données suffisantes quant à l'efficacité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine lors des 24 à 48 premières heures de traitement.

La durée du traitement était de 3, 6 ou 12 mois, déterminée par le médecin traitant avant la randomisation.

Les deux études étaient des essais de non-infériorité.

Aucune différence significative de mortalité n'a été observée entre les deux schémas thérapeutiques.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le rivaroxaban est non inférieur au traitement standard par énoxaparine et AVK dans la prévention de la TEV récidivante symptomatique.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence significative du nombre total de saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Chez les patients atteints d'embolie pulmonaire, le nombre de saignements majeurs est significativement moindre avec le rivaroxaban qu'avec le traitement standard. Chez les patients présentant une TVP, cette différence n'est pas significative.

GRADE : LOW quality of evidence

5.1.1.1.1.2. Apixaban versus énoxaparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K dans la TEV symptomatique

Apixaban 10mg bid, followed by 5mg bid versus enoxaparin followed by warfarin (INR 2-3) for acute VTE

Bibliography: Agnelli 2013-AMPLIFY

Dans ce RCT, les patients présentant une TEV aiguë (TVP ou embolie pulmonaire) ont été randomisés pour recevoir un traitement par apixaban (10 mg deux fois par jour pendant 7 jours, suivi de 5 mg deux fois par jour) ou un traitement conventionnel (énoxaparine 1 mg/kg/12 heures pendant au moins 5 jours, et un traitement par warfarine instauré en concomitance - INR cible : 2-3).

Environ 86% des patients avaient déjà reçu un traitement par HBPM, héparine ou fondaparinux avant la randomisation (pour environ 55% des patients jusqu'à 24 heures, pour environ 30% jusqu'à 48 heures). Cela signifie que nous ne disposons pas de données suffisantes quant à l'efficacité de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine lors des 24 à 48 premières heures de traitement.

La durée du traitement et du suivi était de 6 mois. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité.

Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes de traitement en ce qui concerne la mortalité.

GRADE : HIGH quality of evidence

L'apixaban a été prouvé non inférieur au traitement conventionnel pour le critère composite incluant la récurrence de TEV symptomatique et le décès par TEV.

GRADE : HIGH quality of evidence

Les taux de saignements majeurs et de saignements non majeurs cliniquement significatifs étaient significativement inférieurs sous apixaban par rapport au traitement conventionnel.

GRADE : MODERATE quality of evidence

5.1.1.1.1.2. Traitement pharmacologique (+ bas de compression) versus absence de traitement (+ bas de compression)

5.1.1.1.1.2.1. Nadroparine + bas de compression graduée versus bas de compression graduée dans la thrombose des veines musculaires du mollet (V. Tibialis posterior)

Il n'y a que peu d'études ayant pour objet le traitement de la thrombose veineuse distale. La plupart des études de traitement n'incluent que les thromboses veineuses profondes proximales, ou elles ne mentionnent pas si des patients présentant une thrombose veineuse distale ont été inclus, et si oui, comment.

Une seule étude sur la thrombose veineuse distale avait un nombre de patients suffisamment élevé pour pouvoir être incluse dans notre revue. Il s'agissait uniquement de patients présentant une thrombose des veines musculaires du mollet (V. Tibialis posterior).

Nadroparin 180u/kg once daily and compression therapy versus compression therapy in calf muscle vein thrombosis

Bibliography: Schwarz 2010

Dans cette étude, 109 patients présentant une thrombose isolée des veines musculaires du mollet ont été randomisés pour recevoir soit de la nadroparine + des bas de compression, soit uniquement des

bas de compression. Le critère de jugement primaire était la progression au niveau des veines profondes ou de l'embolie pulmonaire.

Aucun cas de décès, d'embolie pulmonaire ou de saignements majeurs n'a été observé dans le cadre de l'étude.

GRADE : sans objet

Une progression vers une TVP (veines distales uniquement) a été observée chez 2 patients dans chacun des groupes. La différence n'était pas statistiquement significative.

GRADE : LOW quality of evidence

5.1.1.1.2. Phase de poursuite du traitement afin de prévenir les récurrences de thromboembolies veineuses

5.1.1.1.2.1. Héparine de bas poids moléculaire versus antagoniste de la vitamine K

Long term LMWH versus VKA for patients with VTE
--

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCT's: Beckman 2003, Daskalopoulos 2005, Gonzalez-Fajardo 2008, Hamann 1998, Das 1996, Gonzalez-Fajardo 1999, Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001, Pini 1994, Veiga 2000, Cesarone 2003, Deitcher 2006, Hull 2006, Lee 2003, Meyer 2002, Perez-de-Llano 2010, Romera 2009
--

Une méta-analyse effectuée pour la recommandation du NICE 2012 sur la maladie thromboembolique veineuse compare l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) aux antagonistes de la vitamine K (AVK) pour la phase de poursuite du traitement de la thromboembolie veineuse. Elles incluaient 16 RCT évaluant des patients présentant une TVP aiguë (à l'exclusion de l'embolie pulmonaire), une embolie pulmonaire aiguë ou une TEV aiguë (TVP ou embolie pulmonaire).

Aucune différence significative de mortalité n'a été observée entre le traitement par HBPM et le traitement par AVK pour toutes les études.

GRADE : MODERATE quality of evidence

De même, aucune différence significative de mortalité n'a été observée lorsque seuls les RCT incluant des patients atteints de TVP sont pris en compte (à l'exclusion des patients atteints d'embolie pulmonaire).

Enfin, aucune différence significative n'a été relevée au niveau de la mortalité dans 2 études incluant uniquement des patients atteints d'embolie pulmonaire.

GRADE : LOW quality of evidence

Dans toutes les études, les récurrences de TEV sont significativement moins nombreuses avec les HBPM qu'avec les AVK (RR : 0,68; IC à 95% 0,54 à 0,85).

GRADE : MODERATE quality of evidence

Dans les études incluant uniquement des patients présentant une TVP (à l'exclusion des patients atteints d'embolie pulmonaire), les récurrences de TVP sont significativement moins nombreuses avec les HBPM qu'avec les AVK (RR: 0,74; IC à 95% 0,56 à 0,97).

GRADE : LOW quality of evidence

Il n'existe aucune différence significative au niveau des taux de récurrences de TEV dans 2 essais incluant uniquement des patients présentant une embolie pulmonaire.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence significative n'a été observée au niveau des saignements majeurs entre les HBPM et les AVK dans toutes les études.

GRADE : LOW quality of evidence

5.1.1.1.2.2. Héparine de bas poids moléculaire versus antagoniste de la vitamine K chez les patients cancéreux

Long term LMWH versus VKA for cancer patients with VTE

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCT's: Romera 2009, Cesarone 2003, Deitcher 2006, Hull 2006, Lee 2003, Lopez-Beret 2001, Meyer 2002

Une méta-analyse effectuée pour la recommandation du NICE 2012 sur la maladie thromboembolique veineuse compare l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) aux antagonistes de la vitamine K (AVK) pour la phase de poursuite du traitement de la thromboembolie veineuse chez les patients cancéreux. 7 RCT de patients cancéreux atteints de TEV ont été inclus.

Aucune différence significative de mortalité n'a été observée entre le traitement par HBPM et le traitement par AVK.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Dans toutes les études, les récurrences de TEV sont significativement moins nombreuses avec les HBPM qu'avec les AVK (RR : 0,5 ; IC à 95% 0,35 à 0,71).

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence significative au niveau des saignements majeurs n'a été observée entre les HBPM et les AVK dans toutes les études.

GRADE : LOW quality of evidence

5.1.1.1.2.3. Dabigatran versus antagoniste de la vitamine K après 10 jours de traitement initial

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (target INR 2.0 to 3.0) for VTE, after initial parenteral anticoagulation for 5-9 days

Bibliography: meta-analysis Fox 2012 included these RCT's: Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I

Deux études (Schulman 2009 RE-COVER I et Schulman 2011 RE-COVER II) ont comparé le traitement par dabigatran 150 mg deux fois par jour au traitement par warfarine (INR cible 2-3) après l'administration pendant 5 à 9 jours d'un traitement anticoagulant initial parentéral chez des patients présentant une TEV aiguë. L'une de ces études (Schulman 2011 RE-COVER II) n'a pas encore été publiée, mais une méta-analyse des deux études (Fox 2012) a été réalisée sur la base des données non publiées. Les deux études étaient des essais de non-infériorité.

Il n'y avait pas de différence significative de mortalité entre le traitement par dabigatran et le traitement par warfarine.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Les taux de récurrences de TEV ne différaient pas significativement entre les deux traitements. Le dabigatran s'est avéré non inférieur à la warfarine dans la prévention des récurrences de TEV. Les marges de non-infériorité prédéfinies ont été fixées à des niveaux relativement élevés.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Il n'y a aucune différence significative dans les événements hémorragiques majeurs entre les deux traitements.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le traitement par dabigatran a induit des taux inférieurs de tous les événements hémorragiques ainsi que des taux inférieurs du critère composite associant les événements hémorragiques majeurs et les événements hémorragiques non majeurs cliniquement significatifs, par rapport à la warfarine.

GRADE : MODERATE quality of evidence

5.1.1.1.2.4. Dabigatran versus antagoniste de la vitamine K après 10 jours de traitement initial chez les patients cancéreux

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (INR 2-3), after initial parenteral anticoagulation (5-9 days) for the long-term treatment (6 mo) of VTE in patients with cancer

Bibliography: 1 RCT Schulman 2009 RE-COVER I, reported in systematic review: Akl 2011a

Une revue Cochrane a réalisé une analyse en sous-groupes des patients cancéreux inclus dans un RCT comparant le dabigatran (2 x 150 mg) à la warfarine (INR 2.0-3.0) dans le traitement de la TVP symptomatique et de l'embolie pulmonaire. Les deux groupes ont reçu une anticoagulation parentérale initiale pendant une période médiane de 9 jours.

Cet essai de non-infériorité incluait 2.564 patients, parmi lesquels 4% (sous-groupe) avait reçu un diagnostic de cancer. Ce sous-groupe avait été prédéfini.

La différence dans les taux de mortalité entre le dabigatran et la warfarine n'est pas statistiquement significative.

GRADE : LOW quality of evidence

La différence dans les taux de récurrences de thromboembolie veineuse entre le dabigatran et la warfarine n'est pas statistiquement significative.

GRADE : LOW quality of evidence

La différence dans les taux de saignements majeurs entre le dabigatran et la warfarine n'est pas statistiquement significative.

GRADE : LOW quality of evidence

5.1.1.1.2.5. Dabigatran versus antagoniste de la vitamine K après au moins 3 mois de traitement anticoagulant prolongé

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (INR 2-3) after >3m long term treatment, for the prevention of recurrent VTE

Bibliography: Schulman 2013-RE-MEDY

Cette étude a recruté des patients avec un antécédent d'événement de TEV ayant reçu un traitement anticoagulant à long terme pendant 3 à 12 mois. Ces patients ont été randomisés pour recevoir du dabigatran 150 mg 2x/jour ou de la warfarine (INR cible 2-3) pendant une durée maximale de 36 mois. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité.

Il n'y avait aucune différence significative de mortalité entre le groupe sous dabigatran et le groupe sous warfarine.

GRADE : LOW quality of evidence

Le dabigatran s'est avéré non inférieur à la warfarine dans la prévention des récurrences de TEV ou de TEV fatales. Toutefois, la qualité de l'étude et le choix de la marge de non-infériorité sont quelque peu contestables.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence significative n'a été relevée dans la TVP symptomatique ou l'embolie pulmonaire symptomatique non fatale entre les deux bras de traitement.

GRADE : LOW quality of evidence

Il n'y avait aucune différence significative au niveau des saignements majeurs entre les deux traitements.

GRADE : LOW quality of evidence

Le nombre de saignements majeurs ou cliniquement significatifs était significativement moins élevé avec le dabigatran qu'avec la warfarine.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le nombre de cas de syndrome coronarien aigu était significativement plus élevé avec le traitement par dabigatran qu'avec le traitement par warfarine.

GRADE : LOW quality of evidence

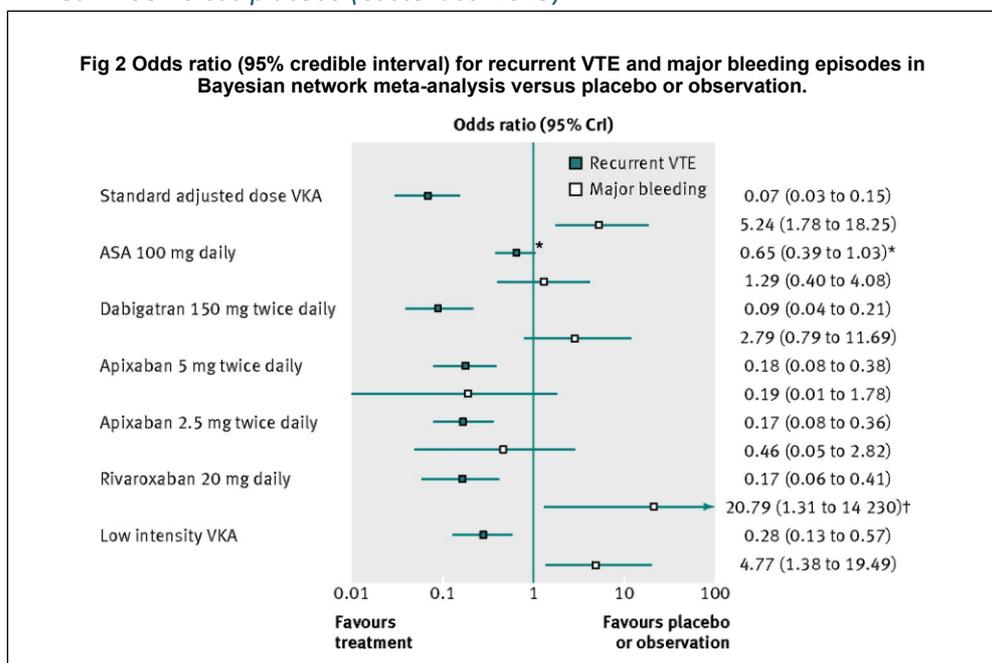
5.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

ACCP 2012 : préconise un traitement anticoagulant prolongé en cas de risque hémorragique faible à modéré, maintenu à long terme, avec réévaluation périodique.

5.1.2. Avis de l'expert

Une récente méta-analyse compare le rapport bénéfice-risque d'un traitement prolongé par acide acétylsalicylique 100 mg/jour (AAS), anti-vitamines K (AVK) à dose anticoagulante (INR compris entre 2 et 3) et nouveaux anticoagulants oraux (NACO) par rapport au placebo (Figure 8). (Castellucci 2013)

Figure 8 : Odds ratio des récurrences TEV et des hémorragies majeures sous acide acétylsalicylique (AAS), AVK et NACO versus placebo (Castellucci 2013)



Tous ces médicaments réduisent le risque de récurrence 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 récurrence TEV est faible.

L'acide acétylsalicylique 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 récurrences (inférieure à celle assurée par les AVK à faible dose).

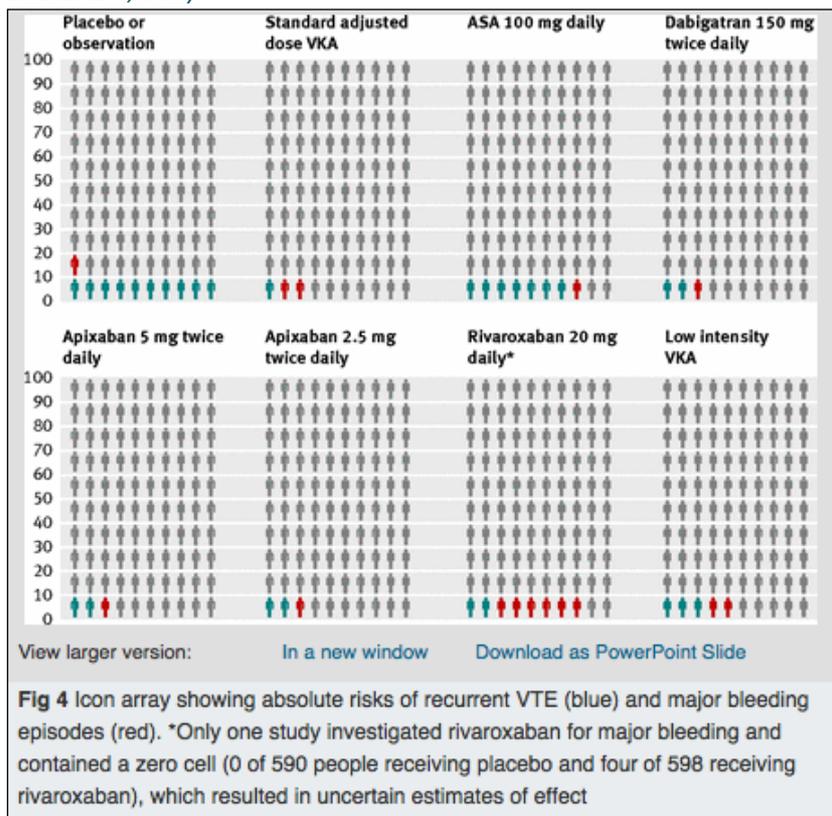
Les NACO ont aussi été comparés au placebo après une anticoagulation de 6, 12 voire 16 mois. A l'heure actuelle, 3 NACO ont été testés au long cours : dabigatran, rivaroxaban et apixaban :

- 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/jour) 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. (Figure 9) (National Clinical Guideline Centre 2012)

Figure 9 : Risque absolu de récurrence TEV (en bleu) et d'hémorragie majeure (en rouge) (Castellucci 2013, *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 majeures (National Clinical Guideline Centre 2012). 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'acide acétylsalicylique et les AVK. Les HBPM doivent être réservés aux patients souffrant de néoplasie. L'acide acétylsalicylique 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'équilibrage 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). L'expert pense qu'il serait justifié d'élargir en Belgique l'indication du traitement préventif après un 1^{re} 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/jour) et au dabigatran, moyennant une évaluation annuelle du rapport bénéfice-risque individuel (voir point 5.2.2.).

5.1.3. Conclusion du jury

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 ?

5.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.2.1.1. Que disent les études ?

5.2.1.1.1. Durée de la phase de poursuite du traitement

5.2.1.1.1.1. 6 mois de traitement prolongé versus 3 mois de traitement prolongé

6 months versus 3 months of anticoagulation for VTE

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCT's: Campbell 2007, Schulman 1985

Le NICE 2012 a réalisé une méta-analyse de 2 études comparant un traitement de 6 mois à un traitement de 3 mois dans la prévention des récurrences de TEV.

Aucune différence significative n'a été observée au niveau des taux de mortalité entre les deux groupes.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence significative n'a été observée au niveau des taux de récurrence de TEV.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence significative n'a été relevée dans les saignements majeurs. En raison des faibles taux d'événements, la puissance n'est pas suffisante pour formuler des conclusions définitives.

GRADE : VERY LOW quality of evidence

5.2.1.1.1.2. Traitement prolongé à long terme versus traitement prolongé à court terme

Longer (6-42m) versus shorter (3-6m) duration of oral anticoagulation for VTE

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCT's: Agnelli 2003 WODIT-PE Trial, Agnelli 2001 WODIT Trial, Campbell 2007, Eischer 2009 AUREC-FVIII, Farraj 2004, Kearon 1999, Schulman 1997 DURAC II trial, Schulman 1985

Le NICE 2012 a réalisé une méta-analyse de tous les RCT comparant le traitement de longue durée au traitement de courte durée dans la prévention des récurrences de TEV. Les durées de traitement étaient extrêmement variables : le traitement à long terme allait de 6 mois à 42 mois, tandis que le traitement à court terme variait entre 3 et 6 mois. Les populations incluses présentaient un risque de récurrence potentiellement différent : certaines études concernaient uniquement des TEV non provoquées, d'autres incluaient uniquement un premier épisode de TEV, et d'autres encore n'incluaient que les seconds épisodes de TEV. Il est difficile de tirer des conclusions définitives de cette méta-analyse.

Aucune différence significative des taux de mortalité n'a été relevée lors de la comparaison entre les traitements de courte durée et les traitements de longue durée.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le taux de récurrences de TEV était plus faible avec les traitements prolongés qu'avec les traitements à court terme.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence significative n'a été observée au niveau des récurrences de TEV au sein des populations ayant eu un premier épisode de TEV. De même, il n'y avait aucune différence significative dans les taux de récurrence au sein des populations ayant eu un second épisode de TEV.

GRADE : MODERATE to LOW quality of evidence

Le nombre de saignements majeurs était significativement plus élevé avec les traitements de longue durée qu'avec les traitements de courte durée.

GRADE : MODERATE quality of evidence

5.2.1.1.1.3. Dabigatran versus placebo après au moins 6 mois de traitement anticoagulant

Dabigatran 150mg bid versus placebo after long term treatment, for the prevention of recurrent VTE

Bibliography: Schulman 2013-RE-SONATE

Cette étude a recruté des patients avec antécédent d'événement de TEV ayant reçu un traitement anticoagulant à long terme pendant 6 à 18 mois. Ils ont été randomisés pour recevoir soit du dabigatran 150 mg 2x/jour soit un placebo, pendant une période supplémentaire de 6 mois.

La mortalité n'a pas été rapportée comme un critère d'évaluation séparé.

Le taux de récurrences de TEV (fatales ou non fatales) ou de décès inexpliqués (en tant que critère d'évaluation composite) était significativement plus élevé dans le groupe placebo. La plupart des événements étaient des événements de type TEV.

GRADE : HIGH quality of evidence

Les taux de saignements majeurs étaient très faibles dans les deux groupes (0 événement dans le groupe placebo).

GRADE : LOW quality of evidence

Les saignements majeurs ou les saignements non majeurs cliniquement significatifs (en tant que critère d'évaluation composite) étaient plus fréquemment observés dans le groupe sous dabigatran. La différence était statistiquement significative.

GRADE : HIGH quality of evidence

5.2.1.1.1.4. Apixaban versus placebo après au moins 6 mois de traitement anticoagulant

Apixaban 2.5mg bid or 5mg bid versus placebo after long term treatment (6-12m) for VTE, for the prevention of recurrent VTE

Bibliography: Agnelli 2013-AMPLIFY-EXT

Cette étude a recruté des patients avec un antécédent de TEV ayant reçu un traitement standard à long terme ou un traitement par apixaban pendant 6 à 12 mois. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'apixaban 2,5 mg 2x/jour ou 5 mg 2x/jour, soit un placebo pendant une période supplémentaire de 12 mois.

En moyenne, 13 % de ces patients avaient déjà eu un épisode de TEV.

La mortalité n'a pas été rapportée comme un critère d'évaluation séparé.

Les taux de récurrences de TEV ou de décès toutes causes confondues (en tant que critère d'évaluation composite) étaient significativement plus faibles dans les groupes de traitement sous apixaban que dans celui sous placebo.

GRADE : HIGH quality of evidence

Le taux de récurrences de TEV, de décès par TEV, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, ou de décès par maladie cardiovasculaire (en tant que critère d'évaluation composite) était significativement plus faible dans les groupes de traitement sous apixaban que dans celui sous placebo.

GRADE : HIGH quality of evidence

Le taux de saignements majeurs était faible. Il n'y avait aucune différence significative dans les saignements majeurs entre les groupes de traitement sous apixaban et celui sous placebo, mais ce critère d'évaluation était peu précis.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence significative n'a été observée dans les saignements non majeurs cliniquement significatifs lors de la comparaison entre l'apixaban 2,5 mg 2x/jour et le placebo. En revanche, une différence significative a été relevée pour ce critère d'évaluation lors de la comparaison entre l'apixaban 5 mg 2x/jour et le placebo.

GRADE : MODERATE quality of evidence

5.2.1.1.1.5. Rivaroxaban versus placebo après au moins 6 mois de traitement anticoagulant

Rivaroxaban 20mg/d versus placebo for VTE, in patients who had completed 6-12 m of treatment

Bibliography: EINSTEIN-extension 2010

Cette étude inclut des patients traités pendant 6 à 12 mois par un AVK ou par rivaroxaban pour un épisode de TEV (TVP ou embolie pulmonaire). Pour 14,1 % à 17,9 % de ces patients, il ne s'agissait pas d'un premier épisode de TEV.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit rivaroxaban 20 mg par jour, soit un placebo correspondant. La durée du traitement de l'étude était de 6 ou 12 mois.

Les taux de mortalité étaient très faibles dans les deux groupes. Aucun test statistique n'a été réalisé.

GRADE : Sans objet

Les TEV récidivantes symptomatiques étaient significativement moins nombreuses chez les patients traités par rivaroxaban par rapport à ceux traités par placebo (HR : 0,18; IC à 95 % 0,09 à 0,39).

GRADE : HIGH quality of evidence

Le nombre de saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs était significativement plus élevé chez les patients traités par rivaroxaban (HR: 5,19 ; IC à 95 % 2,3 à 11,7).

GRADE : HIGH quality of evidence

Les taux de saignements majeurs étaient très faibles. La différence entre le rivaroxaban et le placebo n'était pas significative.

GRADE : LOW quality of evidence

La réduction des taux de TEV sous rivaroxaban s'accompagnait de taux de saignement d'autant plus élevés. Le bénéfice clinique doit être remis en cause.

5.2.1.1.1.6. Acide acétylsalicylique à faible dose versus placebo après traitement anticoagulant prolongé

Aspirin 100mg/d versus placebo after long-term treatment with vitamin K antagonists, for the prevention of recurrent VTE

Bibliography: Becattini 2012-WARFASA, Brighton 2012-ASPIRE
--

Deux études ont recruté des patients ayant eu un tout premier épisode de TEV et traités à long terme par un antagoniste de la vitamine K (pendant 6 semaines à 18 mois ; 86,5 % des patients ont reçu un AVK pendant plus de 6 mois). Les patients ont été randomisés pour recevoir 100 mg d'acide acétylsalicylique ou un placebo, pendant 2 à 4 ans.

Aucune différence n'a été observée au niveau des taux de mortalité entre les deux groupes.

GRADE : LOW quality of evidence

Un taux plus faible de récurrences de TEV a été observé avec le traitement par acide acétylsalicylique. La différence était statistiquement significative dans une seule étude (Becattini 2012). Cependant, le risque de récurrence était différent dans les deux études. Les patients traités par placebo dans l'étude de Becattini avaient un taux de récurrence de 11,2 %, alors que ce taux s'élevait à seulement 4,8 % dans l'étude de Brighton. Les populations dans ces études sont cliniquement hétérogènes.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les taux de saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs entre le traitement par acide acétylsalicylique et le traitement placebo.

GRADE : LOW quality of evidence

Dans l'étude de Becattini, il y n'avait aucune différence significative au niveau du taux du critère d'évaluation composite « récurrences de TEV ou événements artériels ». Ce critère d'évaluation ne comprenait pas le taux de mortalité.

Dans l'étude de Brighton, il y avait une différence statistiquement significative en faveur de l'acide acétylsalicylique pour le critère d'évaluation composite comprenant les récurrences de TEV, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou le décès d'origine cardiovasculaire.

GRADE : MODERATE to LOW quality of evidence

5.2.1.2. Que disent les guides de pratique ?

ACCP 2012 et SIGN 2010 préconisent également que le traitement doit être prolongé minimum 3 mois avec réévaluation périodique du risque hémorragique

5.2.2. Avis de l'expert

La durée d'un traitement préventif après un premier événement TEV 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 TEV et d'hémorragie ne sont pas connus contrairement au traitement en aigu.

5.2.2.1. Évaluation du risque de récurrence TEV

5.2.2.1.1. Localisation de la maladie TEV

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

5.2.2.1.2. 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

5.2.2.1.3. 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 traitement (Figure 10) (Boutin 2011).

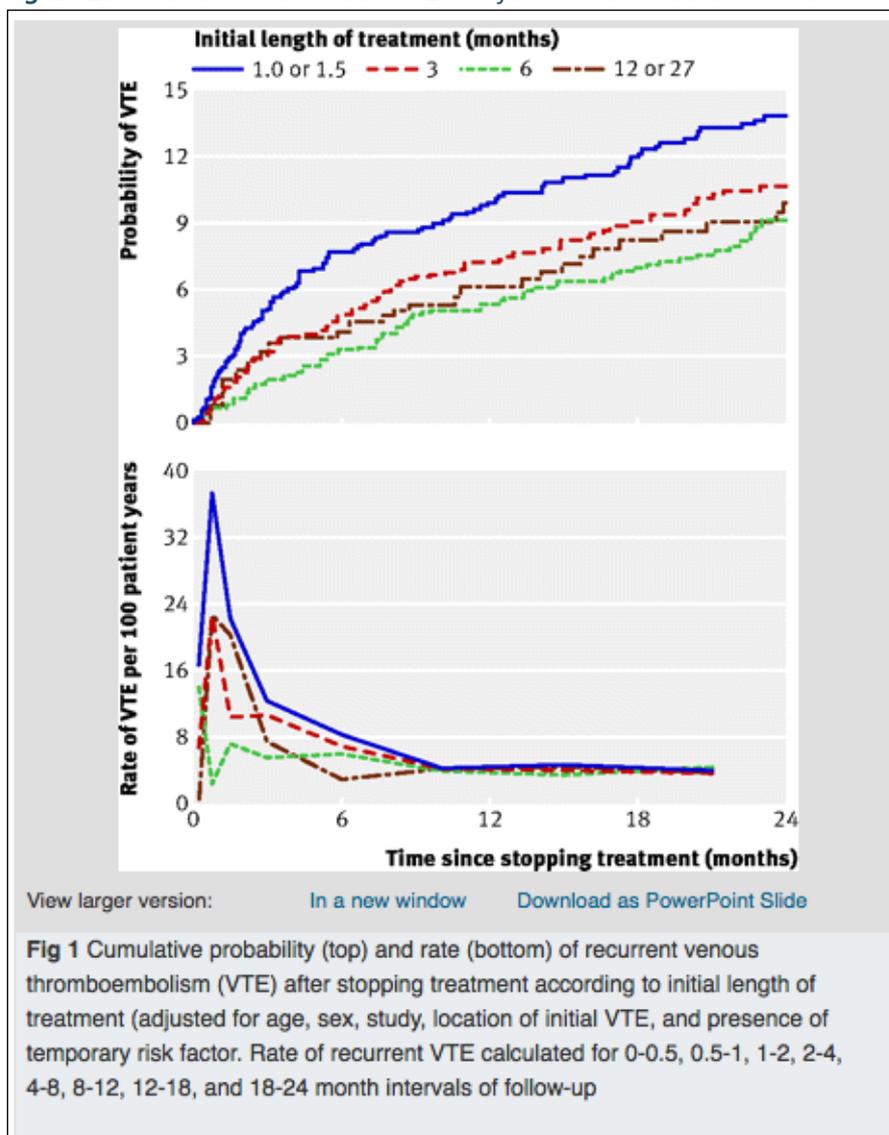
5.2.2.1.4. Caractéristiques du patient

Âge, sexe, femme sous hormonothérapie estrogénique, antécédent de cancer (voir score DASH ci-dessous), obésité, sédentarité, syndrome post-thrombotique, 2^e épisode de maladie TEV.

5.2.2.1.5. Examens paracliniques

- D-dimères :
 - s'ils sont positifs 1 mois après l'arrêt des anticoagulants, le risque de récurrence est de 3,6%/an pour 3 ans de follow-up
 - s'ils restent élevés sous traitement anticoagulant, 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 cohorte REVERSE (Le Gal 2011).

Figure 10 : Probabilité de récurrence TEV en fonction de la durée du traitement (Boutitie 2011)



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

En cas d'embolie pulmonaire ou de TVP proximale spontanée, le risque de récurrence est élevé : 5% la 1^{er} année, 21% à 4 ans et 45% à 8 ans (Rodger 2013). Pour cette raison, l'ACCP (Kearon 2012) 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 8 et 9).

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

5.2.2.2.1. DASH score (Tosetto 2012)

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 sous hormonothérapie à composante estrogénique, d'un antécédent de cancer ou d'embolie pulmonaire (Tableau 23). Une étude prospective de validation est en cours.

Tableau 23 : Facteurs de risque de récurrence TEV et établissement du score DASH (Tosetto 2012)

	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 24). L'IMC 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 24 : Récurrence TEV annuelle et cumulative – score de DASH (Tosetto 2012)

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)

5.2.2.2. REVERSE Study

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

En cas d'événement TEV survenu sous contraception estroprogestative, le risque de récurrence après traitement est faible si les contraceptifs estroprogestatifs 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.

5.2.2.2.3. 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.

5.2.2.3. Méta-analyse NICE 2012 (National Clinical Guideline Centre 2012)

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/jour ?). La mortalité n'est pas modifiée. Malheureusement, les études sont très disparates en ce qui concerne les populations de patients, le type de TEV (TV spontanée ou non, 1^{re} 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^{re} et 2^e épisodes TEV.

5.2.2.4. Risque hémorragique

5.2.2.4.1. 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 (antiagrégants, anti-inflammatoires non-stéroïdiens...).

5.2.2.4.2. Risque hémorragique des NACO au long cours

Pas connu. Pour ces nouveaux médicaments, il faut également éviter certaines associations médicamenteuses, à bien connaître.

5.2.2.4.3. Facteurs de risque hémorragique

Attention aux antiagrégants et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

5.2.2.4.3.1. Hémorragies intracrâniennes : mauvaise équilibration de l'INR sous AVK, âge, co-médication, chutes, leuco-araïose

5.2.2.4.3.2. Présence d'Helicobacter Pylori (présent chez plus de 80% des personnes de plus de 80 ans)

5.2.2.4.4. 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 anticoagulants, 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 intracrâniennes 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 25). 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 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 4 ans et 45% à 8 ans (Rodger 2013). Pour cette raison, l'ACCP (Kearon 2012) 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/minute 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 25

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)	-

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.

5.2.3. Conclusion du jury

Sauf rares exceptions, la durée minimale du traitement d'entretien anticoagulant doit être de 3 mois, ce qui correspond aux recommandations internationales (voir Tableau 25 ci-dessus).

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 hospitaliers).

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'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) (Boutitie 2011).

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 (Boutitie 2011, Prandoni 2007). (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 (Becattini 2012), 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 ?

5.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.3.1.1. Que disent les études?

5.3.1.1.1. Phase de poursuite du traitement afin de prévenir les récurrences de thromboembolies veineuses

5.3.1.1.1.1. Héparine de bas poids moléculaire versus antagoniste de la vitamine K

Long term LMWH versus VKA for patients with VTE

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCT's: Beckman 2003, Daskalopoulos 2005, Gonzalez-Fajardo 2008, Hamann 1998, Das 1996, Gonzalez-Fajardo 1999, Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001, Pini 1994, Veiga 2000, Cesarone 2003, Deitcher 2006, Hull 2006, Lee 2003, Meyer 2002, Perez-de-Llano 2010, Romera 2009

Une méta-analyse effectuée pour la recommandation du NICE 2012 sur la maladie thromboembolique veineuse compare l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) aux antagonistes de la vitamine K (AVK) pour la phase de poursuite du traitement de la thromboembolie veineuse. Elles incluaient 16 RCT évaluant des patients présentant une TVP aiguë (à l'exclusion de l'embolie pulmonaire), une embolie pulmonaire aiguë ou une TEV aiguë (TVP ou embolie pulmonaire).

Aucune différence significative de mortalité n'a été observée entre le traitement par HBPM et le traitement par AVK pour toutes les études.

GRADE : MODERATE quality of evidence

De même, aucune différence significative de mortalité n'a été observée lorsque seuls les RCT incluant des patients atteints de TVP sont pris en compte (à l'exclusion des patients atteints d'embolie pulmonaire).

Enfin, aucune différence significative n'a été relevée au niveau de la mortalité dans 2 études incluant uniquement des patients atteints d'embolie pulmonaire.

GRADE : LOW quality of evidence

Dans toutes les études, les récurrences de TEV sont significativement moins nombreuses avec les HBPM qu'avec les AVK (RR : 0,68; IC à 95% 0,54 à 0,85).

GRADE : MODERATE quality of evidence

Dans les études incluant uniquement des patients présentant une TVP (à l'exclusion des patients atteints d'embolie pulmonaire), les récurrences de TVP sont significativement moins nombreuses avec les HBPM qu'avec les AVK (RR: 0,74; IC à 95% 0,56 à 0,97).

GRADE : LOW quality of evidence

Il n'existe aucune différence significative au niveau des taux de récurrences de TEV dans 2 essais incluant uniquement des patients présentant une embolie pulmonaire.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence significative n'a été observée au niveau des saignements majeurs entre les HBPM et les AVK dans toutes les études.

GRADE : LOW quality of evidence

5.3.1.1.1.2. Héparine de bas poids moléculaire versus antagoniste de la vitamine K chez les patients cancéreux

Long term LMWH versus VKA for cancer patients with VTE

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCT's: Romera 2009, Cesarone 2003, Deitcher 2006, Hull 2006, Lee 2003, Lopez-Beret 2001, Meyer 2002

Une méta-analyse effectuée pour la recommandation du NICE 2012 sur la maladie thromboembolique veineuse compare l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) aux antagonistes de la vitamine K (AVK) pour la phase de poursuite du traitement de la thromboembolie veineuse chez les patients cancéreux. 7 RCT de patients cancéreux atteints de TEV ont été inclus.

Aucune différence significative de mortalité n'a été observée entre le traitement par HBPM et le traitement par AVK.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Dans toutes les études, les récurrences de TEV sont significativement moins nombreuses avec les HBPM qu'avec les AVK (RR : 0,5 (IC à 95% 0,35 à 0,71)).

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence significative au niveau des saignements majeurs n'a été observée entre les HBPM et les AVK dans toutes les études.

GRADE : LOW quality of evidence

5.3.1.1.3. Dabigatran versus antagoniste de la vitamine K après 10 jours de traitement initial

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (target INR 2.0 to 3.0) for VTE, after initial parenteral anticoagulation for 5-9 days

Bibliography: meta-analysis Fox 2012 included these RCT's: Schulman 2011 RE-COVER II, Schulman 2009 RE-COVER I

Deux études (Schulman 2009 RE-COVER I et Schulman 2011 RE-COVER II) ont comparé le traitement par dabigatran 150 mg deux fois par jour au traitement par warfarine (INR cible 2-3) après l'administration pendant 5 à 9 jours d'un traitement anticoagulant initial parentéral chez des patients présentant une TEV aiguë. L'une de ces études (Schulman 2011 RE-COVER II) n'a pas encore été publiée, mais une méta-analyse des deux études (Fox 2012) a été réalisée sur la base des données non publiées. Les deux études étaient des essais de non-infériorité.

Il n'y avait pas de différence significative de mortalité entre le traitement par dabigatran et le traitement par warfarine.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Les taux de récurrences de TEV ne différaient pas significativement entre les deux traitements. Le dabigatran s'est avéré non inférieur à la warfarine dans la prévention des récurrences de TEV. Les marges de non-infériorité prédéfinies ont été fixées à des niveaux relativement élevés.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Il n'y a aucune différence significative dans les événements hémorragiques majeurs entre les deux traitements.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le traitement par dabigatran a induit des taux inférieurs de tous les événements hémorragiques ainsi que des taux inférieurs du critère composite associant les événements hémorragiques majeurs et les événements hémorragiques non majeurs cliniquement significatifs, par rapport à la warfarine.

GRADE : MODERATE quality of evidence

5.3.1.1.4. Dabigatran versus antagoniste de la vitamine K après 10 jours de traitement initial chez les patients cancéreux

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (INR 2-3), after initial parenteral anticoagulation (5-9 days) for the long-term treatment (6 mo) of VTE in patients with cancer

Bibliography: 1 RCT Schulman 2009 RE-COVER I, reported in systematic review: Akl 2011a

Une revue Cochrane a réalisé une analyse en sous-groupes des patients cancéreux inclus dans un RCT comparant le dabigatran (2 x 150 mg) à la warfarine (INR 2,0-3,0) dans le traitement de la TVP symptomatique et de l'embolie pulmonaire. Les deux groupes ont reçu une anticoagulation parentérale initiale pendant une période médiane de 9 jours.

Cet essai de non-infériorité incluait 2.564 patients, parmi lesquels 4% (sous-groupe) avait reçu un diagnostic de cancer. Ce sous-groupe avait été prédéfini.

La différence dans les taux de mortalité entre le dabigatran et la warfarine n'est pas statistiquement significative.

GRADE : LOW quality of evidence

La différence dans les taux de récurrences de thromboembolie veineuse entre le dabigatran et la warfarine n'est pas statistiquement significative.

GRADE : LOW quality of evidence

La différence dans les taux de saignements majeurs entre le dabigatran et la warfarine n'est pas statistiquement significative.

GRADE : LOW quality of evidence

5.3.1.1.1.5. Dabigatran versus antagoniste de la vitamine K après au moins 3 mois de traitement anticoagulant prolongé

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (INR 2-3) after >3m long term treatment, for the prevention of recurrent VTE

Bibliography: Schulman 2013-RE-MEDY

Cette étude a recruté des patients avec un antécédent d'événement de TEV ayant reçu un traitement anticoagulant à long terme pendant 3 à 12 mois. Ces patients ont été randomisés pour recevoir du dabigatran 150 mg 2x/jour ou de la warfarine (INR cible 2-3) pendant une durée maximale de 36 mois. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité.

Il n'y avait aucune différence significative de mortalité entre le groupe sous dabigatran et le groupe sous warfarine.

GRADE : LOW quality of evidence

Le dabigatran s'est avéré non inférieur à la warfarine dans la prévention des récurrences de TEV ou de TEV fatales. Toutefois, la qualité de l'étude et le choix de la marge de non-infériorité sont quelque peu contestables.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence significative n'a été relevée dans la TVP symptomatique ou l'embolie pulmonaire symptomatique non fatale entre les deux bras de traitement.

GRADE : LOW quality of evidence

Il n'y avait aucune différence significative au niveau des saignements majeurs entre les deux traitements.

GRADE : LOW quality of evidence

Le nombre de saignements majeurs ou cliniquement significatifs était significativement moins élevé avec le dabigatran qu'avec la warfarine.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le nombre de cas de syndrome coronarien aigu était significativement plus élevé avec le traitement par dabigatran qu'avec le traitement par warfarine.

GRADE : LOW quality of evidence

5.3.1.2. Que disent les guides de pratique ?

ACCP 2012 : préconise un traitement prolongé en cas de risque hémorragique faible à modéré, maintenu à long terme, avec réévaluation périodique

5.3.2. Avis de l'expert

Après récurrence de thrombose veineuse 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.

Actuellement, en Belgique, le seul traitement envisageable (hormis en cas de cancer) est un AVK au long cours. Le profil intéressant de certains NACO devrait inciter à étendre l'indication de ces nouvelles molécules aux récurrences d'événement TEV.

5.3.3. Conclusion du jury

Le seul traitement envisageable actuellement (hormis en cas de cancer) est un AVK au long cours avec réévaluation périodique du risque hémorragique-bénéfique (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 (WARFASA oui, ASPIRE non) et le jury ne peut donc faire de recommandations.

Le traitement doit donc être prolongé (durée indéterminée) avec réévaluation périodique du risque hémorragique (Boutitie 2011, Prandoni 2007) (forte recommandation, GRADE A).

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

5.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.4.1.1. Que disent les études?

5.4.1.1.1. Durée de la phase de poursuite du traitement

5.4.1.1.1.1. 6 mois de traitement prolongé versus 3 mois de traitement prolongé

6 months versus 3 months of anticoagulation for VTE

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCT's: Campbell 2007, Schulman 1985

Le NICE 2012 a réalisé une méta-analyse de 2 études comparant un traitement de 6 mois à un traitement de 3 mois dans la prévention des récurrences de TEV.

Aucune différence significative n'a été observée au niveau des taux de mortalité entre les deux groupes.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence significative n'a été observée au niveau des taux de récurrence de TEV.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence significative n'a été relevée dans les saignements majeurs. En raison des faibles taux d'événements, la puissance n'est pas suffisante pour formuler des conclusions définitives.

GRADE : VERY LOW quality of evidence

5.4.1.1.1.2. Traitement prolongé à long terme versus traitement prolongé à court terme

Longer (6-42m) versus shorter (3-6m) duration of oral anticoagulation for VTE

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCT's: Agnelli 2003 WODIT-PE Trial, Agnelli 2001 WODIT Trial, Campbell 2007, Eischer 2009 AUREC-FVIII, Farraj 2004, Kearon 1999, Schulman 1997 DURA II trial, Schulman 1985

Le NICE 2012 a réalisé une méta-analyse de tous les RCT comparant le traitement de longue durée au traitement de courte durée dans la prévention des récurrences de TEV. Les durées de traitement étaient extrêmement variables : le traitement à long terme allait de 6 mois à 42 mois, tandis que le traitement à court terme variait entre 3 et 6 mois. Les populations incluses présentaient un risque de récurrence po-

tentiellement différent : certaines études concernaient uniquement des TEV non provoquées, d'autres incluaient uniquement un premier épisode de TEV, et d'autres encore n'incluaient que les seconds épisodes de TEV. Il est difficile de tirer des conclusions définitives de cette méta-analyse.

Aucune différence significative des taux de mortalité n'a été relevée lors de la comparaison entre les traitements de courte durée et les traitements de longue durée.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le taux de récurrences de TEV était plus faible avec les traitements prolongés qu'avec les traitements à court terme.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence significative n'a été observée au niveau des récurrences de TEV au sein des populations ayant eu un premier épisode de TEV. De même, il n'y avait aucune différence significative dans les taux de récurrence au sein des populations ayant eu un second épisode de TEV.

GRADE : MODERATE to LOW quality of evidence

Le nombre de saignements majeurs était significativement plus élevé avec les traitements de longue durée qu'avec les traitements de courte durée.

GRADE : MODERATE quality of evidence

5.4.1.2. Que disent les guides de pratique?

ACCP 2012 : préconise un traitement anticoagulant prolongé en cas de risque hémorragique faible à modéré, maintenu à long terme, avec réévaluation périodique.

5.4.2. Avis de l'expert

Après récurrence de thrombose veineuse 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.

Actuellement, en Belgique, le seul traitement envisageable (hormis en cas de cancer) est un AVK au long cours. Le profil intéressant de certains NACO (apixaban, dabigatran) devrait inciter à étendre l'indication de ces nouvelles molécules aux récurrences d'événement TEV.

5.4.3. Conclusion du jury

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 ?

5.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.5.1.1. Que disent les études?

Il n'y a pas d'études.

5.5.1.2. Que disent les guides de pratique?

Il n'existe aucun guide de pratique.

5.5.2. Avis de l'expert (Vazquez 2012)

Le syndrome post-thrombotique 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.

1. Prévention : Une prévention efficace par contrôle strict de l'INR sous AVK (éviter les sous-dosages), traitement anticoagulant 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 intraveineuse à la phase aiguë ou drainages lymphatiques réduit de façon importante le risque de syndrome post-thrombotique.

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 mmHg 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 courte²³», 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, l'expert 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, elle 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.

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.

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

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).

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

²³ bande à extension courte pour y poser un bandage à extension courte. L'extension courte est également appelée semi-élastique. La propriété typique d'un bandage à extension courte est un facteur d'élasticité de 10-30% (les bandes peuvent s'étendre à maximum 10-30%). Un tel bandage se caractérise par une pression au repos plus faible mais une haute pression en activité, ce que les patients considèrent comme plus confortable. (Mosti 2013)

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

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 1 comprimé 'diosmine 450 mg + hespéridine 50 mg'/jour 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.

5.5.3. Conclusion du jury

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, alitement pour raison médicale, voyage avec immobilisation prolongée ? Quand et comment ?

6.1. Chirurgie orthopédique majeure ?

6.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

6.1.1.1. Que disent les études ?

6.1.1.1.1. La thromboprophylaxie dans la chirurgie majeure de la hanche

6.1.1.1.1.1. Traitement pharmacologique versus placebo dans la chirurgie élective de la hanche

6.1.1.1.1.1.1. HNF versus placebo dans la chirurgie élective de la hanche

UFH versus placebo or no treatment for thromboprophylaxis in elective hip replacement

Bibliography: Systematic review NICE 2010, selected these RCT's: Bergqvist 1979, Dechavanne 1974, Dechavanne 1975, Gallus 1973, Hampson 1974, Lowe 1981, Venous thrombosis clinical study group 1975, Welin-Berger 1982, Mannucci 1976. All RCT's extracted from Collins 1988

Dans cette méta-analyse réalisée par NICE 2010, l'HNF a été comparée au placebo ou à l'absence de traitement chez des patients subissant une arthroplastie élective de la hanche. La méta-analyse incluait 9 RCT. Tous les RCT ont été extraits d'une ancienne revue systématique (Collins 1988), discutée dans le cadre d'une recherche antérieure de la littérature en vue de la conférence de consensus sur la TEV de 2002.

Aucune nouvelle étude comparant l'HNF au placebo ou à l'absence de traitement dans l'arthroplastie élective de la hanche n'a été publiée depuis la dernière conférence de consensus.

Nous ne disposons pas de suffisamment d'informations pour savoir si toutes les études ont contrôlé les patients pour le critère d'évaluation « TVP » à un moment spécifique après la chirurgie. Cela semble être le cas pour de nombreuses études. Le taux de TVP rapporté inclut donc à la fois les TVP symptomatiques et asymptomatiques.

Le traitement par HNF a donné lieu à un taux moins élevé de thromboses veineuses profondes que le placebo ou l'absence de traitement.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'HNF et le placebo ou l'absence de traitement dans le taux d'embolies pulmonaires.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes dans le taux de saignements majeurs.

Le groupe bibliographique n'a pas évalué cette comparaison sur la base du système GRADE, car les données obtenues sur les RCT inclus étaient insuffisantes.

Pour l'ensemble des études portant sur l'arthroplastie élective de la hanche, le NICE 2010 évalue la qualité des preuves comme bonne. Leur revue antérieure de la littérature était moins positive concernant la

qualité de la revue systématique réalisée par Collins (pas d'évaluation de la qualité des RCT inclus, inclusion de RCT non en aveugle, etc.)

6.1.1.1.1.2. HBPM versus placebo dans l'arthroplastie élective de la hanche

LMWH versus placebo or no treatment for thromboprophylaxis in elective hip replacement.

Bibliography: Meta-analysis NICE 2010, selected these RCT's: Turpie 1986, Lassen 1988, Tørholm 1991, Yoo 1997. All RCT's extracted from this SR: Zufferey 2003

Dans cette méta-analyse réalisée par NICE 2010, l'HBPM a été comparée au placebo ou à l'absence de traitement chez des patients subissant une arthroplastie élective de la hanche.

Chez la plupart des patients inclus dans ces études, le critère d'évaluation TVP a été contrôlé à l'aide de techniques d'imagerie, de sorte que le taux de TVP rapporté inclut à la fois les TVP symptomatiques et asymptomatiques.

Le taux de thrombose veineuse profonde est plus faible chez les patients recevant une HBPM que chez ceux recevant un placebo ou ne recevant aucun traitement.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux d'embolies pulmonaires.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux de saignements majeurs.

GRADE : LOW quality of evidence

6.1.1.1.1.2. Traitement pharmacologique versus absence de thromboprophylaxie dans la chirurgie pour fracture de la hanche

6.1.1.1.1.2.1. HNF versus absence de thromboprophylaxie dans la chirurgie pour fracture de la hanche

UFH versus placebo or no treatment for thromboprophylaxis in hip fracture surgery

Bibliography: meta-analysis NICE 2010 included these RCT's: Bergqvist 1979, Gallus 1973, Lahnborg 1980, Morris 1977, Svend-Hansen 1981, Xabregas 1978, Galasko 1976

Le NICE 2010 a examiné l'HNF par rapport au placebo ou à l'absence de traitement dans la chirurgie pour fracture de la hanche. Six RCT ont été identifiés et inclus dans une méta-analyse. Tous les RCT ont été extraits d'une ancienne revue systématique (Collins 1988), déjà discutée dans le cadre d'une recherche antérieure de la littérature en vue de la conférence de consensus sur la TEV de 2002.

Nous ne disposons pas de suffisamment d'informations pour savoir si toutes les études ont contrôlé les patients pour le critère d'évaluation « TVP » à un moment spécifique après la chirurgie. Cela semble être le cas pour de nombreuses études. Le taux de TVP rapporté inclut donc à la fois les TVP symptomatiques et asymptomatiques.

Dans cette méta-analyse, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'héparine non fractionnée et le placebo ou l'absence de thromboprophylaxie sur les critères d'évaluation suivants : mortalité, embolie pulmonaire et saignements majeurs.

On a observé un nombre de thromboses veineuses profondes significativement plus faible chez les patients traités par l'héparine non fractionnée pendant deux à seize jours par rapport aux patients traités par placebo ou n'ayant reçu aucun traitement.

Le groupe bibliographique n'a pas évalué cette comparaison sur la base du système GRADE, car les données obtenues sur les RCT inclus étaient insuffisantes.

6.1.1.1.2.2. HBPM versus placebo dans la chirurgie pour fracture de la hanche

LMWH versus placebo for thromboprophylaxis after hip fracture surgery

Bibliography: meta-analysis NICE 2010 included 2 RCT: Jørgensen 1992, Sourmelis 1995

Cette méta-analyse incluait deux petits RCT comparant une HBPM à un placebo pendant 7 à 12 jours pour la thromboprophylaxie après une chirurgie pour fracture de la hanche.

Le critère d'évaluation TVP a été contrôlé chez tous les patients à l'aide de techniques d'imagerie, de sorte que le taux rapporté de TVP inclut à la fois les TVP symptomatiques et asymptomatiques.

La mortalité a été rapportée dans une étude seulement. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre l'HBPM et le placebo pour ce critère d'évaluation.

GRADE : LOW quality of evidence

Le taux de TVP (symptomatiques et asymptomatiques) observé dans deux petites études était quasi deux fois plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe traité par HBPM.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucun cas de saignement majeur n'a été rapporté dans une étude. Le risque relatif n'a pas pu être estimé.

GRADE : LOW quality of evidence

6.1.1.1.2.3. Antagonistes de la vitamine K versus absence de thromboprophylaxie dans la chirurgie pour fracture de la hanche

VKA versus no treatment for thromboprophylaxis in hip fracture surgery

Bibliography: meta-analysis NICE 2010 included these RCT's: Borgstrom 1965, Eskeland 1966, Hamilton 1970, Morris 1976, Myrhe 1969, Powers 1989

Cette méta-analyse incluait six RCT (la plupart en ouvert) comparant une thromboprophylaxie (de durée variable) par AVK à une absence de traitement chez des patients subissant une chirurgie pour une fracture de la hanche. Toutes les études étaient relativement anciennes : elles ont été réalisées entre 1965 et 1989.

Nous ne disposons pas de suffisamment d'informations pour savoir si toutes les études ont contrôlé les patients pour le critère d'évaluation « TVP » à un moment spécifique après la chirurgie. Cela semble être le cas pour de nombreuses études. Le taux de TVP rapporté inclut donc à la fois les TVP symptomatiques et asymptomatiques.

Le NICE 2010 fait remarquer qu'un large éventail de techniques a été utilisé pour réparer les fractures, certaines d'entre elles n'étant plus utilisées actuellement. Ceci pourrait limiter l'applicabilité des preuves.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau de la mortalité entre les deux groupes de traitement.

GRADE : LOW quality of evidence (quality estimate based on limited data)

Le nombre de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires était significativement plus élevé dans le groupe n'ayant reçu aucun traitement que dans celui ayant reçu un AVK.

GRADE : MODERATE quality of evidence (quality estimate based on limited data)

La différence pour le critère d'évaluation « saignements majeurs » n'était pas statistiquement significative.

GRADE : LOW quality of evidence (quality estimate based on limited data)

6.1.1.1.1.3. Traitement pharmacologique versus traitement pharmacologique pour la thromboprophylaxie dans l'arthroplastie élective de la hanche

6.1.1.1.1.3.1. Antagonistes de la vitamine K versus HBPM dans l'arthroplastie élective de la hanche

VKA versus LMWH for thromboprophylaxis in hip replacement

Bibliography: Meta-analysis NICE 2010, selected these RCT's: Colwell 1999, Francis 1997, Hull 2000

Dans cette méta-analyse réalisée par le NICE 2010, des antagonistes de la vitamine K sont comparés à des héparines de bas poids moléculaire chez des patients subissant une arthroplastie élective de la hanche. La méta-analyse incluait 3 RCT.

Le taux de TVP est plus élevé chez les patients traités par AVK que chez ceux traités par HBPM.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux d'embolies pulmonaires entre les deux traitements.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le taux de saignements majeurs est plus faible chez les patients traités par AVK que chez ceux traités par HBPM.

GRADE : MODERATE quality of evidence

6.1.1.1.1.3.2. Dabigatran versus énoxaparine dans l'arthroplastie élective de la hanche

Dabigatran 220 mg versus enoxaparin 40mg/d for 28-35 days for the prevention of VTE after hip arthroplasty

Bibliography: Eriksson 2007 RE-NOVATE I, Eriksson 2011 RE-NOVATE II

Deux RCT ont comparé le dabigatran 220 mg à l'énoxaparine 40 mg/jour pour la prévention de la TEV après une arthroplastie totale de la hanche. La durée du traitement était de 28 à 35 jours. Les deux études étaient des essais de non-infériorité.

Les taux de mortalité étaient faibles dans les deux groupes. Une seule étude a réalisé un test statistique pour ce critère d'évaluation.

Aucune différence significative n'a été relevée dans les taux de mortalité.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le critère d'évaluation primaire était un composite incluant tous les événements thromboemboliques veineux (symptomatiques et asymptomatiques) et la mortalité toutes causes confondues. Le dabigatran 220 mg s'est avéré non inférieur à l'énoxaparine pour ce critère d'évaluation.

GRADE : LOW quality of evidence

Les taux de TVP symptomatique étaient faibles dans les deux groupes. Une seule étude a réalisé un test statistique pour ce critère d'évaluation. Aucune différence significative n'a été observée dans les taux de TVP symptomatique entre le dabigatran 220 mg et l'énoxaparine 40 mg.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence significative n'a été observée dans les taux d'événements hémorragiques majeurs.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Les taux de saignements non majeurs cliniquement significatifs et de saignements mineurs ont été rapportés, mais pas testés sur le plan statistique.

GRADE : Sans objet

Dabigatran 150 mg versus enoxaparin 40mg/d for 28-35 days for the prevention of VTE after hip arthroplasty

Bibliography: Eriksson 2007 RE-NOVATE I

Un RCT a comparé le dabigatran 150 mg à l'énoxaparine 40 mg/jour pour la prévention de la TEV après une arthroplastie totale de la hanche. La durée du traitement était de 28 à 35 jours. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité.

Les taux de mortalité étaient faibles dans les deux groupes. Aucun test statistique n'a été réalisé.

GRADE : Sans objet

Le critère d'évaluation primaire était un composite incluant tous les événements thromboemboliques veineux (symptomatiques et asymptomatiques) et la mortalité toutes causes confondues. Le dabigatran 150 mg s'est avéré non inférieur à l'énoxaparine pour ce critère d'évaluation.

GRADE : LOW quality of evidence

Les taux de TVP symptomatique étaient faibles dans les deux groupes. Aucun test statistique n'a été réalisé.

GRADE : Sans objet

Aucune différence significative n'a été observée dans les taux d'événements hémorragiques majeurs.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Les taux de saignements non majeurs cliniquement significatifs et de saignements mineurs ont été rapportés, mais pas testés sur le plan statistique.

GRADE : Sans objet

6.1.1.1.3.3. Apixaban versus énoxaparine dans l'arthroplastie élective de la hanche

Apixaban (2x2.5mg/d) versus Enoxaparin (40mg/d) for 35d for thromboprophylaxis after hip replacement

Bibliography: Lassen 2010 ADVANCE-3

Cette étude de non-infériorité comparait un traitement de 35 jours par apixaban 2 x 2,5 mg/jour à un traitement de 35 jours par énoxaparine 40 mg/jour pour la prévention de la TEV après une chirurgie de la hanche. En cas de non-infériorité, un test de supériorité était également réalisé pour les critères d'évaluation de l'efficacité.

Les taux d'événements relatifs à la mortalité, l'embolie pulmonaire et la TVP symptomatique étaient faibles et aucun test statistique n'a été rapporté pour ces critères.

GRADE : sans objet

Le critère d'évaluation primaire était un composite incluant la TVP asymptomatique, la TVP symptomatique, l'embolie pulmonaire non fatale et le décès toutes causes confondues, avec un taux d'événements inférieur sous le traitement de 35 jours par apixaban 2 x 2,5 mg/jour que pendant le traitement de 35 jours par énoxaparine 40 mg/jour.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les taux de saignements majeurs entre le traitement de 35 jours par apixaban 2 x 2,5 mg/jour et le traitement de 35 jours par énoxaparine 40 mg/jour.

GRADE : HIGH quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les taux de tout saignement entre le traitement de 35 jours par apixaban 2 x 2,5 mg/jour et le traitement de 35 jours par énoxaparine 40 mg/jour.

GRADE : HIGH quality of evidence

6.1.1.1.3.4. Rivaroxaban versus énoxaparine dans l'arthroplastie élective de la hanche

Rivaroxaban 10 mg versus enoxaparin 40 mg for 35 days for thromboprophylaxis after hip arthroplasty

Bibliography: Eriksson 2008 RECORD1

Ce RCT compare le rivaroxaban 10 mg à l'énoxaparine 40 mg par jour dans la thromboprophylaxie après une arthroplastie de la hanche. L'étude est conçue comme un essai de non-infériorité, un test de supériorité étant prévu si la non-infériorité est prouvée. Les deux traitements ont été administrés pendant 35 jours.

Les taux de mortalité sous traitement étaient faibles et ne différaient pas significativement entre les deux groupes de traitement.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le critère d'évaluation primaire pour cette étude est un critère composite incluant la TVP symptomatique et asymptomatique, l'embolie pulmonaire non fatale et le décès toutes causes confondues. La non-infériorité du rivaroxaban a été prouvée dans un premier temps, puis, dans une analyse ultérieure, le rivaroxaban s'est même avéré supérieur à l'énoxaparine pour ce critère d'évaluation. Toutefois, les taux d'exclusion étaient très élevés, principalement en raison du manque de tests diagnostiques pour la TVP asymptomatique.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence significative n'a été observée dans les taux d'embolie pulmonaire non fatale. De même, il n'y avait aucune différence significative dans les TVP symptomatiques observées.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence significative n'a été observée au niveau des événements hémorragiques majeurs ou de tout événement hémorragique

GRADE : MODERATE quality of evidence

6.1.1.1.3.5. Traitement à long terme par rivaroxaban versus traitement à court terme par énoxaparine dans l'arthroplastie élective de la hanche

Extended oral rivaroxaban (10 mg/d) versus short-term subcutaneous enoxaparin (40 mg/d) for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty

Bibliography: Kakkar 2008 RECORD II

Dans cette étude, un traitement prolongé par rivaroxaban oral (10 mg/jour) pendant 31 à 39 jours a été comparé à un traitement à court terme par énoxaparine sous-cutanée (40 mg/jour) pendant 10 à 14 jours pour la prévention d'événements thromboemboliques veineux chez des patients subissant une chirurgie de la hanche. Compte tenu de la différence de durée entre le traitement par rivaroxaban et celui par énoxaparine, aucune conclusion ne peut être formulée concernant la supériorité intrinsèque de l'un de ces deux médicaments.

Aucune différence statistiquement significative de la mortalité n'a été observée entre le traitement prolongé par rivaroxaban oral et le traitement à court terme par énoxaparine sous-cutanée.

GRADE : LOW quality of evidence

Le critère d'évaluation primaire était un critère composite incluant la TVP symptomatique, la TVP asymptomatique, l'embolie pulmonaire non fatale et le décès toutes causes confondues, avec un taux d'événements inférieur après un traitement prolongé par rivaroxaban oral comparé au traitement à court terme par énoxaparine sous-cutanée.

GRADE : VERY LOW quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative du taux d'embolie pulmonaire non fatale n'a été observée entre le traitement prolongé par rivaroxaban oral et le traitement à court terme par énoxaparine sous-cutanée.

GRADE : LOW quality of evidence

L'incidence de TEV symptomatique était plus faible après un traitement prolongé par rivaroxaban oral qu'après un traitement à court terme par énoxaparine sous-cutanée.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucun test statistique n'a été rapporté pour le critère de saignement majeur, qui est survenu chez moins de 0,1 % des patients.

GRADE : sans objet

Aucune différence statistiquement significative du taux de saignements sous traitement n'a été observée entre le traitement prolongé par rivaroxaban oral et le traitement à court terme par énoxaparine sous-cutanée.

GRADE : MODERATE quality of evidence

6.1.1.1.3.6. Acide acétylsalicylique versus daltéparine après un traitement initial de 10 jours par daltéparine pour la thromboprophylaxie prolongée dans l'arthroplastie élective de la hanche

Aspirin 81 mg versus dalteparin 5000U for extended thromboprophylaxis in patients with total hip arthroplasty

Bibliography: Anderson 2013

Dans cette étude de non-infériorité, l'acide acétylsalicylique administrée à une dose quotidienne de 81 mg a été comparée à la daltéparine 5000 U en prophylaxie prolongée chez des patients subissant une arthroplastie totale de la hanche, après un traitement initial de 10 jours par la daltéparine. Les deux traitements ont été administrés pendant 28 jours ; la durée du suivi pour tous les critères d'évaluation était de 90 jours et un test de supériorité a été rapporté. Aucune information n'a été fournie concernant le taux d'événements pulmonaires.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux de mortalité entre les deux groupes.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes dans le taux d'événements thromboemboliques veineux (critère d'évaluation primaire). L'acide acétylsalicylique s'est avérée non inférieure à la daltéparine pour ce critère d'évaluation.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux de saignements majeurs entre les deux groupes.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes dans le taux de saignements non majeurs cliniquement significatifs.

GRADE : MODERATE quality of evidence

6.1.1.1.1.4. Prophylaxie pharmacologique et mécanique versus prophylaxie mécanique dans la chirurgie élective de la hanche

6.1.1.1.1.4.1. HBPM + bas de compression graduée versus bas de compression graduée dans l'arthroplastie élective de la hanche

LMWH + GCS versus GCS for thromboprophylaxis in patients with hip replacement surgery
--

Bibliography: Meta-analysis NICE 2010, selected these RCTs: Fuji 2008, Lassen 1991, Samama 1997, Warwick 1995

Dans cette méta-analyse réalisée par NICE 2010, une héparine de bas poids moléculaire combinée à des bas de compression graduée (BCG) est comparée à des bas de compression seuls chez des patients subissant une arthroplastie de la hanche. La méta-analyse incluait 4 RCT.

Le critère d'évaluation TVP a été contrôlé chez tous les patients à l'aide de techniques d'imagerie, de sorte que le taux rapporté de TVP inclut à la fois les TVP symptomatiques et asymptomatiques.

Les taux de TVP étaient plus faibles avec HBPM + bas de compression graduée qu'avec les bas de compression graduée seuls.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux d'embolies pulmonaires.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux de saignements majeurs entre les deux groupes. Toutefois, l'intervalle de confiance est relativement large.

GRADE : LOW quality of evidence

6.1.1.1.1.5. Durée de la thromboprophylaxie dans l'arthroplastie élective de la hanche

6.1.1.1.1.5.1. HBPM après la sortie de l'hôpital versus placebo dans l'arthroplastie élective de la hanche

LMWH post discharge versus placebo after 1-2 weeks of in-hospital LMWH for thromboprophylaxis in total hip replacement

Bibliography: meta-analysis NICE 2010 included these RCTs: Bergqvist 1996, Comp 2001, Dahl 1997, Lassen 1998, Planes 1996, Heit 2000
--

Dans cette méta-analyse, la prise d'une HBPM (durant quatre à six semaines) a été comparée à la prise d'une substance témoin après une thromboprophylaxie administrée à l'hôpital pendant une ou deux semaines chez des patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche.

Le critère d'évaluation TVP incluait les TVP symptomatiques et asymptomatiques survenues dans le cadre de 5 études. Une étude (Heit 2000) était conçue pour détecter uniquement les TVP symptomatiques, mais elle n'a pas été incluse dans la méta-analyse pour le critère d'évaluation « TVP ».

Malheureusement, le taux de mortalité n'a pas été rapporté.

Le nombre de patients souffrant de thrombose veineuse profonde était significativement plus faible dans le groupe recevant un traitement prolongé par HBPM que dans le groupe témoin.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement pour le critère d'évaluation « embolie pulmonaire ».

GRADE : MODERATE quality of evidence

Un seul cas de saignement majeur a été rapporté (dans le groupe témoin) dans tous les RCT. La différence n'était toutefois pas statistiquement significative.

GRADE : MODERATE quality of evidence

6.1.1.1.1.5.2. Warfarine en traitement prolongée versus warfarine jusqu'à la sortie de l'hôpital dans l'arthroplastie élective de la hanche

Warfarin extended duration (4w) vs. warfarin until discharge (mean 9 days) in patients with hip arthroplasty

Bibliography: Prandoni 2002

Cette étude a comparé un traitement prolongé (4 semaines) par warfarine par rapport à un traitement par warfarine jusqu'à la sortie de l'hôpital (9 jours en moyenne) chez des patients subissant une chirurgie de la hanche. Cette étude, conçue comme un essai de non-infériorité, a été arrêtée prématurément en raison d'une supériorité statistiquement et cliniquement significative en faveur du traitement prolongé par warfarine par rapport à la prophylaxie à court terme.

Aucun test statistique n'a été réalisé pour les critères de TVP et d'embolie pulmonaire séparément.

GRADE : sans objet

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de mortalité entre le traitement prolongé par warfarine et le traitement à court terme par warfarine.

GRADE : LOW quality of evidence

On a observé une incidence plus élevée du critère d'évaluation primaire (événements thromboemboliques veineux) avec le traitement à court terme par warfarine comparé au traitement prolongé par warfarine.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative au niveau des saignements majeurs entre le traitement prolongé par warfarine et le traitement à court terme par warfarine.

GRADE : LOW quality of evidence

6.1.1.1.2. La thromboprophylaxie dans l'arthroplastie élective du genou

6.1.1.1.2.1. Traitement pharmacologique versus placebo pour la thromboprophylaxie dans l'arthroplastie élective du genou

6.1.1.1.2.1.1. HBPM versus placebo ou absence de prophylaxie dans l'arthroplastie élective du genou

Enoxaparin versus placebo or no treatment for 5-14 days for thromboprophylaxis in elective knee surgery

Bibliography: Meta-analysis NICE 2010 selected 1 RCT: Leclerc 1992, subsequent RCT: Chin 2009

Le NICE 2010 a identifié un seul RCT comparant l'HBPM (énoxaparine 30 mg 2x/jour) au placebo chez des patients subissant une arthroplastie élective du genou ou une ostéotomie tibiale. Nous avons trouvé un RCT plus récent comparant l'énoxaparine 40 mg/jour à un témoin (étude de 4 bras : témoin versus bas de compression graduée versus énoxaparine versus compression pneumatique intermittente).

Le critère d'évaluation TVP a été contrôlé chez tous les patients à l'aide de techniques d'imagerie, de sorte que le taux rapporté de TVP inclut à la fois les TVP symptomatiques et asymptomatiques.

Le taux de TVP est plus faible avec l'énoxaparine qu'avec le placebo.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux de saignements majeurs. Toutefois, l'intervalle de confiance est relativement large.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux de toutes les complications hémorragiques. Toutefois, la puissance de l'étude est probablement insuffisante pour ce critère d'évaluation.

GRADE : LOW quality of evidence

6.1.1.1.2.2. Traitement pharmacologique versus bas de compression graduée pour la thromboprophylaxie dans l'arthroplastie élective du genou

6.1.1.1.2.2.1. Énoxaparine versus bas de compression graduée dans l'arthroplastie élective du genou

Enoxaparin 40mg/d versus GCS for 5-7 days for thromboprophylaxis in elective knee arthroplasty

Bibliography: Chin 2009

Un RCT a comparé une HBPM (énoxaparine 40 mg/jour) à des bas de compression graduée (BCG) chez des patients asiatiques. Il s'agissait d'une étude à 4 bras (témoin contre bas de compression graduée contre énoxaparine contre compression pneumatique intermittente).

Le critère d'évaluation TVP a été contrôlé chez tous les patients à l'aide d'une échographie duplex, de sorte que le taux rapporté de TVP inclut à la fois les TVP symptomatiques et asymptomatiques.

Les taux de TVP étaient de 6% dans le groupe énoxaparine contre 13% dans le groupe 'bas de compression graduée'. Aucun test statistique n'a été réalisé pour cette comparaison spécifique.

GRADE : sans objet

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux de complications hémorragiques. Toutefois, la puissance de l'étude est probablement insuffisante pour ce critère d'évaluation.

GRADE : LOW quality of evidence

6.1.1.1.2.3. Traitement pharmacologique versus traitement pharmacologique pour la thromboprophylaxie dans l'arthroplastie élective du genou

6.1.1.1.2.3.1. Antagonistes de la vitamine K versus HBPM dans l'arthroplastie élective du genou

VKA versus LMWH for 14 days or until discharge for thromboprophylaxis in elective knee replacement

Bibliography: Meta-analysis NICE 2010, included these RCT's: Fitzgerald 2001, Heit 1997, Leclerc 1996

Dans cette méta-analyse réalisée par NICE 2010, des antagonistes de la vitamine K sont comparés à l'HBPM dans l'arthroplastie élective du genou. La méta-analyse incluait 3 RCT. Les posologies d'HBPM utilisées dans ces études étaient plus élevées que la dose prophylactique recommandée en Belgique.

Le critère d'évaluation TVP a été contrôlé chez tous les patients à l'aide de techniques d'imagerie, de sorte que le taux rapporté de TVP inclut à la fois les TVP symptomatiques et asymptomatiques.

Le taux de TVP est plus faible avec les HBPM qu'avec les AVK.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau de l'embolie pulmonaire entre les deux traitements.

GRADE : LOW quality of evidence

Le taux de saignements majeurs est plus élevé avec les HBPM qu'avec les AVK.

GRADE : MODERATE quality of evidence

6.1.1.1.2.3.2. Dabigatran versus énoxaparine dans l'arthroplastie élective du genou

Dabigatran 220mg qd versus enoxaparin 40mg qd or 30mg bid in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing knee arthroplasty

Bibliography: Eriksson 2007 RE-MODEL, Re-Mobilize Writing Committee 2009

Deux études de non-infériorité ont comparé le dabigatran à une dose quotidienne de 220 mg par jour à l'énoxaparine sous-cutanée 40 mg une fois par jour (Eriksson 2007 RE-MODEL) ou 30 mg 2x/jour (RE-MOBILIZE 2009) dans la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) après une arthroplastie totale du genou. La durée du traitement oscillait entre 6 et 15 jours. Le suivi du critère d'évaluation primaire s'est effectué durant le traitement uniquement ; le suivi des critères d'évaluation secondaires a été assuré durant 3 mois. La mortalité n'a pas été rapportée comme critère d'évaluation séparé.

Concernant la différence entre le dabigatran et l'énoxaparine pour la prévention du critère de jugement composite associant les TEV totales et la mortalité sous traitement (critère d'évaluation primaire), les données obtenues étaient contradictoires.

Le dabigatran 220 mg s'est avéré non inférieur à l'énoxaparine 40 mg pour la prévention de ce critère d'évaluation composite.

GRADE : LOW quality of evidence

Le dabigatran 220 mg s'est avéré inférieur à l'énoxaparine 2 x 30 mg pour la prévention de ce critère d'évaluation composite.

GRADE : LOW quality of evidence

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le dabigatran 220 mg et les deux posologies d'énoxaparine pour le critère composite incluant les TEV majeures et la mortalité par TEV.

GRADE : LOW quality of evidence

Compte tenu des données statistiques insuffisantes, aucune conclusion ne peut être formulée concernant la différence entre le dabigatran et l'énoxaparine en termes de taux de saignements majeurs ou de saignements mineurs cliniquement significatifs.

GRADE : not applicable

Dabigatran 150mg qd versus enoxaparin 40mg qd or 30mg bid in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing knee arthroplasty

Bibliography: Eriksson 2007 RE-MODEL, Re-Mobilize Writing Committee 2009

Deux études de non-infériorité ont comparé le dabigatran à une dose quotidienne de 150 mg par jour à l'énoxaparine sous-cutanée 40 mg une fois par jour (Eriksson 2007 RE-MODEL) ou 30 mg 2x/jour (RE-MOBILIZE 2009) dans la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) après une arthroplastie totale du genou. La durée du traitement oscillait entre 6 et 15 jours. Le suivi du critère d'évaluation primaire s'est effectué durant le traitement uniquement ; le suivi des critères d'évaluation secondaires a été assuré durant 3 mois. La mortalité n'a pas été rapportée comme critère d'évaluation séparé.

Concernant la différence entre le dabigatran 150 mg et l'énoxaparine pour la prévention du critère de jugement composite associant les TEV totales et la mortalité sous traitement (critère d'évaluation primaire), les données obtenues étaient contradictoires.

Le dabigatran 150 mg s'est avéré non inférieur à l'énoxaparine 40 mg pour la prévention de ce critère composite.

GRADE : LOW quality of evidence

Le dabigatran 150 mg s'est avéré inférieur à l'énoxaparine 2 x 30 mg pour la prévention de ce critère d'évaluation composite.

GRADE : LOW quality of evidence

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le dabigatran 150 mg et les deux posologies d'énoxaparine pour le critère composite incluant les TEV majeures et la mortalité par TEV.

GRADE : LOW quality of evidence

Compte tenu des données statistiques insuffisantes, aucune conclusion ne peut être formulée concernant la différence entre le dabigatran et l'énoxaparine en termes de taux de saignements majeurs ou de saignements mineurs cliniquement significatifs.

GRADE : not applicable

6.1.1.1.2.3.3. Apixaban versus énoxaparine dans l'arthroplastie élective du genou

Apixaban 2.5 mg bid versus subcutaneous enoxaparin 30 mg bid or 40mg qd for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty

Bibliography: Lassen 2009 ADVANCE-1, Lassen 2010 ADVANCE-2

Deux études de non-infériorité ont comparé l'apixaban oral 2 x 2,5 mg par jour à l'énoxaparine sous-cutanée 40 mg une fois par jour (Lassen 2010) ou 30 mg 2x/jour (Lassen 2009) dans la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) après une arthroplastie totale du genou. La durée du traitement oscillait entre 10 et 14 jours.

Aucune conclusion ne peut être formulée concernant la différence entre apixaban 2 x 2,5 mg et l'énoxaparine sous-cutanée 40 mg par jour au niveau du taux de mortalité ou des TVP symptomatiques au cours du traitement, en raison de l'insuffisance des données statistiques pour ces critères d'évaluation.

GRADE : not applicable

Aucune conclusion ne peut être formulée concernant la différence entre apixaban 2 x 2,5 mg et l'énoxaparine sous-cutanée 2 x 30 mg par jour au niveau du taux de mortalité ou des TVP symptomatiques au cours du traitement. Les données statistiques étaient insuffisantes pour ces critères d'évaluation.

GRADE : not applicable

L'apixaban 2 x 2,5 mg était supérieur à l'énoxaparine 40 mg pour le critère de jugement composite associant toute thrombose veineuse profonde (TVP), l'embolie pulmonaire non fatale ou le décès toutes causes confondues au cours du traitement.

GRADE : LOW quality of evidence

Pour le critère composite associant toute thrombose veineuse profonde (TVP), l'embolie pulmonaire non fatale ou le décès toutes causes confondues au cours du traitement, le critère pour la non-infériorité de l'apixaban 2 x 2,5 mg comparé à l'énoxaparine 2 x 30 mg n'a pas été satisfait.

GRADE : LOW quality of evidence

L'apixaban 2 x 2,5 mg était supérieur à l'énoxaparine 40 mg pour le critère de jugement composite associant la TVP asymptomatique ou symptomatique proximale, l'embolie pulmonaire non fatale ou le décès par TEV.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune conclusion ne peut être formulée concernant la différence entre apixaban 2 x 2,5 mg et l'énoxaparine sous-cutanée 2 x 30 mg par jour pour le critère de jugement composite associant la TVP asymptomatique ou symptomatique proximale, l'embolie pulmonaire non fatale ou le décès par TEV. Ce critère d'évaluation n'a pas été rapporté.

GRADE : not applicable

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre apixaban 2 x 2,5 mg par jour et l'énoxaparine sous-cutanée 40 mg par jour au niveau du taux de saignements majeurs au cours du traitement.

GRADE : HIGH quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre apixaban 2 x 2,5 mg par jour et l'énoxaparine sous-cutanée 2 x 30 mg par jour au niveau du taux de saignements majeurs au cours du traitement.

GRADE : HIGH quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre apixaban 2 x 2,5 mg par jour et l'énoxaparine sous-cutanée 40 mg par jour au niveau du taux de saignements non majeurs cliniquement significatifs au cours du traitement.

GRADE : HIGH quality of evidence

Une différence limite statistiquement significative a été observée, en faveur de l'apixaban, entre apixaban 2 x 2,5 mg par jour et l'énoxaparine sous-cutanée 2 x 30 mg par jour au niveau du taux de saignements non majeurs cliniquement significatifs au cours du traitement.

GRADE : HIGH quality of evidence

6.1.1.1.2.3.4. Rivaroxaban versus énoxaparine dans l'arthroplastie élective du genou

Rivaroxaban 10 mg/d versus enoxaparin 30 mg bid or 40mg qd for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty

Bibliography: Turpie2009 RECORD 4, Lassen 2008 RECORD 3

Deux études de non-infériorité ont comparé le rivaroxaban 10 mg par jour à l'énoxaparine sous-cutanée 2 x 30 mg (Turpie 2009) ou 40 mg une fois par jour (Lassen 2008) dans la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) après une arthroplastie totale du genou. La durée du traitement oscillait entre 10 et 14 jours ; à l'exception d'un critère d'évaluation, tous les critères ont été rapportés pour cette période uniquement. Le taux de thromboembolies veineuses a également été rapporté au cours de la période de suivi dans les deux études. Une étude (Lassen 2008) a également rapporté le taux de mortalité au cours de la période de suivi. Dans l'étude comparant le rivaroxaban à l'énoxaparine 2 x 30 mg, seulement 55% des patients ont été inclus dans l'analyse de non-infériorité (per protocol) pour le critère d'évaluation primaire ; les résultats de l'analyse de supériorité sont présentés dans notre tableau (61% des patients inclus dans l'analyse modifiée en intention de traiter).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux de mortalité durant le traitement entre le rivaroxaban 10 mg par jour et l'énoxaparine sous-cutanée 2 x 30 mg par jour.

GRADE : HIGH quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux de mortalité durant le traitement entre le rivaroxaban 10 mg par jour et l'énoxaparine sous-cutanée 40 mg par jour.

GRADE : HIGH quality of evidence

Une différence à la limite de la signification a été observée dans le taux de mortalité au cours de la période de suivi entre le rivaroxaban 10 mg par jour et l'énoxaparine sous-cutanée 40 mg par jour.

GRADE : HIGH quality of evidence

Le rivaroxaban 10 mg par jour s'est avéré supérieur à l'énoxaparine sous-cutanée 2 x 30 mg par jour pour le critère d'évaluation primaire composite incluant toute TVP, l'embolie pulmonaire non fatale ou le décès toutes causes confondues au cours du traitement.

GRADE : LOW quality of evidence

Le rivaroxaban 10 mg par jour s'est avéré supérieur à l'énoxaparine sous-cutanée 40 mg par jour pour le critère d'évaluation primaire composite incluant toute TVP, l'embolie pulmonaire non fatale ou le décès toutes causes confondues au cours du traitement.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le rivaroxaban 10 mg par jour et l'énoxaparine sous-cutanée 2 x 30 mg par jour pour le critère de jugement composite incluant les TEV majeures (TVP proximale, embolie pulmonaire non fatale ou décès par TEV) au cours du traitement.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le rivaroxaban 10 mg par jour s'est avéré supérieur à l'énoxaparine sous-cutanée 40 mg par jour pour le critère de jugement composite incluant les TEV majeures (TVP proximale, embolie pulmonaire non fatale ou décès par TEV) au cours du traitement.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux de TEV symptomatiques durant le traitement ou la période de suivi entre le rivaroxaban 10 mg par jour et l'énoxaparine sous-cutanée 2 x 30 mg par jour.

GRADE : HIGH quality of evidence

Le rivaroxaban 10 mg par jour s'est avéré supérieur à l'énoxaparine sous-cutanée 40 mg par jour au niveau des taux de TEV symptomatiques durant le traitement, mais pas durant le suivi.

GRADE : HIGH quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le rivaroxaban 10 mg par jour et l'énoxaparine sous-cutanée 2 x 30 mg par jour dans le taux de saignements majeurs au cours du traitement.

GRADE : HIGH quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le rivaroxaban 10 mg par jour et l'énoxaparine sous-cutanée 40 mg par jour dans le taux de saignements majeurs au cours du traitement.

GRADE : HIGH quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le rivaroxaban 10 mg par jour et l'énoxaparine sous-cutanée 2 x 30 mg par jour dans le taux de saignements mineurs cliniquement significatifs au cours du traitement.

GRADE : HIGH quality of evidence

Compte tenu des données statistiques insuffisantes, aucune conclusion ne peut être formulée concernant la différence entre le rivaroxaban et l'énoxaparine 40 mg pour le taux de saignements mineurs cliniquement significatifs.

GRADE : not applicable

6.1.1.1.2.4. Traitement pharmacologique + bas de compression graduée versus bas de compression graduée pour la thromboprophylaxie dans l'arthroplastie élective du genou

6.1.1.1.2.4.1. Énoxaparine + bas de compression graduée versus bas de compression graduée dans l'arthroplastie élective du genou

Enoxaparin 40mg qd + GCS versus GCS for thromboprophylaxis in total knee replacement surgery

Bibliography: From meta-analysis NICE 2010, we selected 1 RCT: Fuji 2008

À partir d'une revue systématique de NICE 2010, nous avons sélectionné 1 RCT qui comparait l'association HBPM + bas de compression graduée avec des bas de compression graduée chez des patients subissant une arthroplastie totale du genou. Il s'agissait d'une étude menée chez des patients japonais, qui comparait 4 traitements (énoxaparine 20 mg/jour, énoxaparine 40 mg/jour ou énoxaparine 20 mg 2x/jour, tous + bas de compression graduée, contre bas de compression graduée + injection de placebo). Nous rapportons uniquement la comparaison entre l'association énoxaparine 40 mg/jour + bas de compression graduée et les bas de compression graduée seuls.

Les patients inclus dans cette étude ont été contrôlés pour le critère d'évaluation TVP à l'aide de techniques d'imagerie, de sorte que le taux de TVP rapporté inclut à la fois les TVP symptomatiques et asymptomatiques.

Le taux de TVP est plus faible avec l'association énoxaparine 40 mg/jour + bas de compression graduée qu'avec les bas de compression graduée seuls.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les taux d'embolies pulmonaires.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les taux de saignements majeurs et mineurs.

GRADE : LOW quality of evidence

6.1.1.1.2.5. Durée de la thromboprophylaxie dans l'arthroplastie élective du genou

6.1.1.1.2.5.1. HBPM ou HNF après la sortie de l'hôpital versus absence de thromboprophylaxie dans l'arthroplastie élective du genou

LMWH or unfractionated heparin post discharge (extended treatment) versus control (short treatment) after in-hospital thromboprophylaxis in total knee replacement

Bibliography: systematic review Sobieraj 2012 selected 1 RCT: Comp 2001 ; 1 more recent RCT Barrelier 2010

Nous avons sélectionné 1 RCT (Comp 2001) issu d'une revue systématique (Sobieraj 2012) et 1 étude récente de non-infériorité (Barrelier 2010) qui ont comparé le traitement prolongé par HBPM ou par HNF (après la sortie de l'hôpital) au traitement de durée standard (dans la thromboprophylaxie hospitalière) chez les patients ayant subi une arthroplastie totale du genou.

Les deux études ont contrôlé les patients pour le critère d'évaluation « TVP » à un moment spécifique après la chirurgie. Le taux de TVP rapporté inclut donc à la fois les TVP symptomatiques et asymptomatiques.

Dans une étude (Barrelier 2010), aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les schémas de thromboprophylaxie pour le critère d'évaluation composite de TVP proximale et symptomatique, d'embolie pulmonaire symptomatique non fatale, de saignement majeur, de thrombocytopenie induite par l'héparine ou de mortalité toutes causes confondues ; la non-infériorité n'a pas été prouvée.

GRADE : LOW quality of evidence

L'étude de plus grande envergure (Barrelier 2010) a mis en évidence une différence statistiquement significative dans la thrombose veineuse profonde entre les deux groupes de traitement en faveur du traitement prolongé par HBPM/héparine non fractionnée. Dans l'étude plus petite (Comp 2001), cette différence n'était pas statistiquement significative.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans l'embolie pulmonaire entre les différents groupes de traitement, mais la puissance de l'étude était probablement insuffisante pour détecter une différence.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Les taux de saignements majeurs étaient faibles. La différence entre les groupes de traitement n'était pas statistiquement significative.

GRADE : MODERATE quality of evidence

6.1.1.1.2.6. Méta-analyses comparant les nouveaux anticoagulants à l'énoxaparine dans l'arthroplastie de la hanche ou du genou

De nombreuses méta-analyses qui comparent les nouveaux anticoagulants à d'autres traitements en prévention d'une TEV ont été et sont encore publiées. Les problèmes méthodologiques dans ces publications sont principalement la sommation d'études hétérogènes : sont mis en commun des RCT's avec des indications différentes de thromboprophylaxie, différentes interventions ou comparateurs, ou également différentes durées de traitement ou différents dosages. Les études incluses sont généralement des études de non-infériorité. En raison de ces objections méthodologiques, nous ne rapportons ces méta-analyses pas en détail.

Nous discuterons brièvement de 5 méta-analyses récentes, qui reposent sur une recherche systématique adéquate, mais qui présentent bon nombre des limites méthodologiques mentionnées.

Les conclusions de ces méta-analyses sont:

- Selon 3 méta-analyses, en cas d'arthroplastie de la hanche ou du genou, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre le dabigatran et l'énoxaparine en termes de survenue de TEV (symptomatique) et de saignement (Gomez-Outes 2012, Hamidi 2013, Loke 2011).
- Selon 1 méta-analyse, en cas d'arthroplastie de la hanche ou du genou, le rivaroxaban est supérieur à l'énoxaparine en prévention de TEV symptomatique (Gomez-Outes 2012), et selon 2 méta-analyses, supérieur en prévention de toutes les TEV (Loke 2011, Turun 2011). 2 méta-analyses (Hamidi 2013, Russell 2013) ont jugé le rivaroxaban supérieur par rapport à l'énoxaparine en prévention de TVP. La plupart des méta-analyses rapportent un risque plus élevé de critères hémorragiques avec le rivaroxaban (saignement cliniquement pertinent (Gomez-Outes 2012), saignement cliniquement pertinent + hémorragie majeure (Russell 2013), hémorragie majeure (Hamidi 2013)), alors que certaines n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative (Loke 2011, Turun 2011).
- Selon 1 méta-analyse, en cas d'arthroplastie de la hanche ou du genou, l'apixaban expose à un risque de TEV symptomatique similaire à celui de l'énoxaparine et à un moindre risque de saignement cliniquement pertinent (Gomez-Outes 2012). Une autre méta-analyse (Russell 2013) montre par ailleurs un moindre risque de TVP avec l'apixaban, ainsi qu'un moindre risque du nombre total de saignements par rapport à l'énoxaparine.

La qualité de niveau de preuve de ces méta-analyses peut être considérée comme faible à très faible.

6.1.1.2. Que disent les guides de pratique ?

Chirurgie orthopédique majeure

L'**ACCP 2012 Orthopedic Prevention** concerne les recommandations pour la prévention de la thromboembolie veineuse chez des patients qui subissent une arthroplastie totale de la hanche ou du genou ou qui sont opérés pour des fractures de la hanche.

Il est fortement recommandé d'appliquer pendant 10 à 14 jours minimum une compression pneumatique intermittente ou une forme de thromboprophylaxie pharmacologique: HBPM, fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, héparine non fractionnée faiblement dosée, antagoniste de la vitamine K ou acide acétylsalicylique. Le moment d'administration recommandé est au plus tard 12 heures avant l'intervention ou au moins 12 heures après l'intervention. La thromboprophylaxie pharmacologique prendra de préférence la forme d'une HBPM. L'ACCP 2012 recommande en outre de prolonger la durée de la prophylaxie jusqu'à 35 jours, même si le patient est sorti de l'hôpital entre-temps. Durant l'hospitalisation, la préférence est accordée à une double prophylaxie (mécanique + pharmacologique), sauf si le patient présente un risque hémorragique élevé. Il n'est pas nécessaire de pratiquer un dépistage systématique de tous les patients postopératoires avant leur retour au domicile.

Les recommandations de **NICE 2010** sont similaires. Chez les patients qui subissent une arthroplastie élective du genou ou de la hanche ou qui subissent une opération pour fracture de la hanche, on recommande une thromboprophylaxie combinée, mécanique et pharmacologique. Instaurer une prophylaxie mécanique dès l'arrivée à l'hôpital : bas de compression élastique, pompes plantaires à impulsions veineuses ou compression pneumatique intermittente. Continuer à administrer cette prophylaxie jusqu'à ce que le patient soit de nouveau mobile. Instaurer la thromboprophylaxie pharmacologique après l'opération : dabigatran (1-4 heures post-opératoire), fondaparinux (6 heures post-opératoire si l'hémostase a été atteinte), HBPM (6-12 heures post-opératoire), rivaroxaban (6-10 heures post-opératoire) ou HNF (chez les patients avec insuffisance rénale, 6-12 heures post-opératoire). Pour une chirurgie secondaire à une fracture de la hanche, une autre option est proposée: ne pas administrer de fondaparinux en pré-opératoire (arrêter 24 heures avant l'intervention) et ne réinstaurer que 6 heures après l'intervention, arrêter l'HBPM 12 heures avant l'opération et la réadministrer 6 à 12 heures après l'opération, arrêter également l'héparine non fractionnée (chez les patients insuffisants rénaux) 12 heures avant l'opération et la réadministrer 6 à 12 heures après l'intervention.

La durée de la prophylaxie pharmacologique dépend du type de chirurgie: pour la chirurgie de la hanche, on recommande une période de 28 à 35 jours, et une période de 10 à 14 jours pour la prothèse du genou.

En tenant compte de l'évaluation des risques et de la discussion avec le patient, envisager une prophylaxie double chez les patients qui subissent une autre forme de chirurgie orthopédique.

Selon **SIGN 2010**, tous les patients qui bénéficient d'une prothèse totale du genou ou de la hanche doivent recevoir à la fois une thromboprophylaxie pharmacologique (à base d'HBPM, de fondaparinux, de rivaroxaban ou de dabigatran) et une thromboprophylaxie mécanique, sauf en cas de contre-indication. Quant à la durée du traitement, il est seulement fait référence à une « prophylaxie prolongée », sans mention d'un nombre concret de semaines ou de mois.

Conclusion

Toutes les recommandations (ACCP 2012 Orthopedic Prevention, NICE 2010 et SIGN 2010) accordent la préférence à une **thromboprophylaxie double prolongée (mécanique + pharmacologique)** pour les patients qui subissent une chirurgie orthopédique majeure.

Selon l'ACCP 2012, l'HBPM constitue le premier choix dans la prophylaxie pharmacologique, par rapport au fondaparinux, à l'apixaban, au dabigatran, au rivaroxaban, à l'héparine non fractionnée, aux AVK ou à l'acide acétylsalicylique ; cette prophylaxie pharmacologique sera administrée soit au moins 12 heures avant l'opération, soit 12 heures après l'opération, et ce pendant une période d'au moins 10 à 14 jours, mais de préférence pendant 35 jours.

Le NICE 2010 ne formule aucune préférence entre l'HBPM, le fondaparinux, le dabigatran, le rivaroxaban et l'héparine non fractionnée. Cette recommandation préconise d'instaurer immédiatement une thromboprophylaxie mécanique et de n'administrer une prophylaxie pharmacologique qu'après l'intervention. Pour la chirurgie de la hanche, la thromboprophylaxie sera maintenue de préférence pendant 28 à 35 jours, contre 10 à 14 jours pour la chirurgie du genou. Dans les autres formes de chirurgie orthopédique, il est recommandé de procéder à une évaluation des risques avant d'instaurer la thromboprophylaxie.

SIGN 2010 s'associe à cette recommandation précédente en accordant la préférence à une thromboprophylaxie mécanique et pharmacologique combinée, sans toutefois préciser de produits ou de durée de traitement.

6.1.2. Avis de l'expert ?

6.1.2.1. Conseils issus des recommandations et des RCT

Tant le guide de pratique ACCP 2012 (American college of chest physicians) que le guide de pratique NICE 2010 (NHS) conseillent une thromboprophylaxie pharmacologique et mécanique combinée, sauf en cas de contre-indications telles qu'un saignement massif (Kearon 2012, Falck-Ytter 2012). D'un point de vue financier, un dépistage systématique de la thrombose veineuse profonde (TVP) chez des patients asymptomatiques n'est clairement pas indiqué.

Toutes les recommandations préfèrent une thromboprophylaxie double de longue durée, tant mécanique que pharmacologique. 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, contrairement aux recommandations NICE 2010, qui ne montrent aucune préférence pour une médication particulière, celle-ci devant toutefois être prise à longue durée. Les essais contrôlés randomisés (RCT) ont montré que l'apixaban et le rivaroxaban sont aussi efficaces ou plus efficaces que les HBPM pour la TVP, mais qu'ils présentent un risque d'hémorragie plus important (Lassen 2012, Eriksson 2008 RECORD1, Lassen 2010 ADVANCE-3, Loke 2011, Neumann 2012). Le dabigatran ne présente aucun avantage par rapport aux HBPM (Eriksson 2011 RE-NOVATE II). Contrairement aux HBPM et au fondaparinux, l'apixaban et le rivaroxaban présentent l'avantage d'être administrés par voie orale. En outre, par rapport aux antagonistes de la vitamine K, ils présentent un profil d'interaction plus favorable et ils ne dépendent pas des contrôles de laboratoire. Outre le risque élevé de saignements (Gomez-Outes 2012), les NACO ont l'inconvénient de manquer d'antidote spécifique.

6.1.2.2. Commentaire

En pratique orthopédique, les HBPM à dose préventive élevée sont considérées comme la norme, étant donné qu'elles induisent moins de saignements que les NACO. Elles sont bon marché, même si les soins à domicile pour l'administration sous-cutanée doivent être pris en compte, mais ceux-ci améliorent l'observance thérapeutique (Arcelus 2013). Elles sont initiées 12 heures avant l'opération ou au plus tard 12 heures après l'opération (ainsi que le conseille le guide de pratique ACCP 2012). Pour une prothèse totale du genou, elles sont administrées pendant une période allant de 10 à 14 jours, et pour une prothèse totale de hanche ou en cas de coxoplastie, pendant 35 jours, sauf pour les patients à risque (voir liste ci-dessous). Par ailleurs, des bas de compression élastique sont aussi conseillés. Toutefois, la compression intermittente est rarement appliquée, étant donné son coût et l'intolérance de la jambe traitée pour l'appareil. Si le patient est réticent aux piqûres, un NACO peut constituer une alternative.

Facteurs de risque généraux pour la TEV:

- Risque de saignement majeur
- Antécédents de TEV
- Troubles de la coagulation innés ou acquis
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique

- Tabagisme
- Pilule ou prise d'hormones (oestrogènes)
- Carcinome ou autre pathologie maligne
- Intervention chirurgicale récente ou traumatisme principalement abdominal ou des membres inférieurs
- > 65 ans / 40 ans
- IMC > 30 kg/m²
- Insuffisance veineuse chronique
- Mobilité limitée > 7 jours
- Décompensation cardiaque NYHA-classe III-IV
- BPCO
- Maladies inflammatoires de l'intestin (MII)
- Maladie infectieuse aigüe
- Pathologie métabolique ou endocrinienne
- Déshydratation

6.1.3. Conclusion du jury

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 26). Plusieurs études démontrent la réduction de l'incidence de TEV en cas de traitement pharmacologique. (GRADE A)

Tableau 26 : 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 Medical patients who are fully mobile	<10	No specific thromboprophylaxis Early and "aggressive" ambulation
Moderate risk Most general, open gynecologic or urologic surgery patients Medical patients (bed rest or sick) Moderate VTE risk plus high bleeding risk	10-40	LMWH (at recommended doses), LDUH 2 or 3 times daily, fondaparinux Mechanical thromboprophylaxis
High risk Hip or knee arthroplasty, hip fracture surgery Major trauma, spinal cord injury High VTE risk plus high bleeding risk	40-80	LMWH (at recommended doses), fondaparinux, oral vitamin K antagonist (INR 2-3) 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 (Kearon 2012, Falck-Ytter 2012). 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 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 (NICE 2010).

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 (Lassen 2012, Eriksson 2008, Lassen 2010, Loke 2011, Neumann 2012)) 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) ?

6.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.2.1.1. Que disent les études ?

6.2.1.1.1. Traitement pharmacologique versus placebo pour la thromboprophylaxie dans la chirurgie générale

6.2.1.1.1.1. HNF versus placebo dans la chirurgie générale

UFH versus no thromboprophylaxis in general surgery (gastrointestinal, gynaecological, laparoscopic, thoracic and urological surgery)

Bibliography: meta-analysis NICE 2010 included these RCT's: Osman 2007, Ballard 1973, Clarke-Pearson 1990, Abernethy 1974, Allen 1978, Bejjani 1983, Bergqvist 1980, Clarke-Pearson 1983, Coe 1978, Gallus 1973, Gordon-Smith 1972, Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study Group 1979, Hedlund 1979, Jourdan 1984, Kruse-Blinkenberg 1980, Lahnborg 1975, Lahnborg 1976, Lawrence 1977, MacIntyre 1974, Marchetti 1983, Plante 1979, Ribaud 1975, Sagar 1975, Sasahara 1984, Strand 1975, Taberner 1978, Törngren 1979, Wu 1977

Cette méta-analyse incluait 21 RCT comparant l'héparine non fractionnée à l'absence de thromboprophylaxie chez des patients ayant subi une chirurgie générale. À l'exception d'une étude, toutes les études datent d'avant 1990. La plupart des études ont été extraites d'une ancienne revue systématique (Collins 1988), déjà discutée dans le cadre d'une recherche antérieure de la littérature en vue de la conférence de consensus sur la TEV de 2002.

Nous ne disposons pas de suffisamment d'informations pour savoir si toutes les études ont contrôlé les patients pour le critère d'évaluation « TVP » à un moment spécifique après la chirurgie. Cela semble être le cas pour de nombreuses études. Le taux de TVP rapporté inclut donc à la fois les TVP symptomatiques et asymptomatiques.

Aucun taux de mortalité n'a été rapporté.

Les événements de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire étaient statistiquement significativement moins nombreux dans le groupe de patients traités par héparine non fractionnée par rapport à ceux qui n'avaient reçu aucune thromboprophylaxie.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne le critère d'évaluation « saignements majeurs ».

Le groupe bibliographique n'a pas évalué cette comparaison sur la base du système GRADE, car les données obtenues sur les RCT inclus étaient insuffisantes.

6.2.1.1.1.2. HBPM versus placebo dans la chirurgie générale

LMWH versus no thromboprophylaxis in general surgery (gastrointestinal, gynaecological, laparoscopic, thoracic and urological surgery)

Bibliography: meta-analysis NICE 2010 included 7 RCT's: Balas 1992, Marassi 1993, Le Gagneux 1987, Ockelford 1989

Cette méta-analyse incluait 7 RCT comparant des HBPM à l'absence de thromboprophylaxie chez des patients ayant subi une chirurgie générale. La chirurgie générale était définie comme chirurgie gastro-intestinale, gynécologique, laparoscopique, thoracique et urologique. Certaines études incluait aussi des patients cancéreux. Ceci constitue une population cliniquement hétérogène.

Aucun taux de mortalité n'a été rapporté.

Les événements de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire étaient statistiquement significativement moins nombreux dans le groupe de patients traités par HBPM par rapport à ceux qui n'avaient reçu aucune thromboprophylaxie.

GRADE : VERY LOW quality of evidence (quality estimate based on limited data)

Toutefois, le nombre d'événements hémorragiques majeurs était deux fois plus élevé dans le groupe sous HBPM que dans le groupe sans traitement. La différence était statistiquement significative.

GRADE : VERY LOW quality of evidence (quality estimate based on limited data)

6.2.1.1.2. Durée de la thromboprophylaxie dans la chirurgie générale

6.2.1.1.2.1. Thromboprophylaxie à long terme versus à court terme dans la chirurgie abdominale ou pelvienne

Prolonged LMWH (31-31d) versus placebo after hospital discharge for thromboprophylaxis in abdominal or pelvic surgery
--

Bibliography: meta-analysis Rasmussen 2009 included 4 RCTs: Bergqvist 2002, Lausen 1998, Rasmussen 2006, Jorgensen 2002b
--

Une méta-analyse de quatre RCT a comparé une thromboprophylaxie prolongée par HBPM à une thromboprophylaxie standard au cours d'un séjour à l'hôpital chez des patients subissant une chirurgie abdominale ou pelvienne. Après un traitement hospitalier initial, les patients ont été randomisés pour recevoir de la tinzaparine, de la daltéparine ou de l'énoxaparine pendant environ trois mois après leur sortie de l'hôpital, tandis que les groupes témoins ont reçu un placebo. Les populations incluait tant des patients cancéreux que non-cancéreux.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau de la mortalité entre les groupes HBPM et le groupe placebo.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Une thromboprophylaxie prolongée par HBPM réduit de manière significative le risque de TEV I et de TVP après une chirurgie abdominale ou pelvienne majeure, par rapport à une thromboprophylaxie de courte durée administrée à l'hôpital.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Il n'y a pas de différence statistiquement significative dans les complications hémorragiques entre les groupes de traitement.

GRADE : MODERATE quality of evidence

6.2.1.2. Que disent les guides de pratique ?

Autres chirurgies majeures (non orthopédique, non oncologique)

L'**ACCP 2012 Surgical Prevention** traite des recommandations pour les patients qui subissent une intervention non orthopédique. Il s'agit ici de chirurgie générale, pelvienne/abdominale, bariatrique, vasculaire et esthétique.

Les patients sont tout d'abord divisés en groupes en fonction de leur risque (sur la base des scores de Rogers et de Caprini).

Chez les patients présentant un très faible risque de TEV (<0,5 %), il n'est pas nécessaire d'administrer une thromboprophylaxie pharmacologique ou mécanique ; il faut seulement veiller à ce que le patient redevienne mobile le plus rapidement possible.

Pour les patients avec faible risque de TEV (environ 1,5 %), l'ACCP propose une prophylaxie mécanique, de préférence par une compression pneumatique intermittente.

En cas de risque modéré de TEV (3,0 %), il est recommandé d'administrer soit une HBPM ou une héparine non fractionnée faiblement dosée, soit une compression pneumatique intermittente. Les patients avec un risque élevé de TEV (environ 6 %) et un faible risque de saignements doivent recevoir d'une part une HBPM ou une héparine non fractionnée, et d'autre part des bas de compression élastique ou une compression pneumatique intermittente pour prévenir la thromboembolie veineuse.

NICE 2010 formule des recommandations quasi identiques pour les chirurgies gastro-intestinale, gynécologique, urologique, laparoscopique et thoracique. Ils recommandent, chez les patients à risque de TEV (voir rubrique 'facteurs de risque'), d'administrer d'emblée une thromboprophylaxie mécanique : bas de compression élastique, pompes plantaires à impulsions veineuses ou compression pneumatique intermittente. Si les patients ont un risque hémorragique faible, une thromboprophylaxie pharmacologique peut y être ajoutée. Pour toutes les formes de chirurgie générale, à l'exception de la chirurgie urologique, gynécologique ou thoracique, il est conseillé de traiter par fondaparinux, HBPM ou héparine non fractionnée (pour les patients insuffisants rénaux), et ce, jusqu'à ce que le patient soit suffisamment mobile (ce qui nécessite généralement un délai de 5 à 7 jours). L'administration de fondaparinux est déconseillée dans la chirurgie urologique, gynécologique ou thoracique.

Le **SIGN 2010** recommande d'administrer une thromboprophylaxie par des méthodes mécaniques à tous les patients qui subissent une chirurgie abdominale et présentent un risque de TEV du fait de l'intervention ou de facteurs personnels, sauf en cas de contre-indication. Le SIGN 2010 recommande également l'administration d'une prophylaxie pharmacologique par HBPM, héparine non fractionnée ou fondaparinux.

6.2.2. Avis de l'expert ?

En pratique, les HBPM sont administrées à faible dose préventive après évaluation des risques (voir tableau 14 (point 1.3)) jusqu'à la sortie du patient et sont combinées à des bas de compression élastique pour les opérations présentant un risque d'hémorragie faible. Ce risque hémorragique est évalué par le chirurgien traitant. Les HBPM sont commencées 12 heures avant l'opération ou 12 heures après l'opération, et ce jusqu'à la sortie ou jusqu'à la mobilisation totale. En cas de chirurgie bariatrique et malgré son coût, on utilise une thérapie compressive intermittente pour les patients possédant un IMC extrême, en raison du risque élevé de TEV. En cas de risque élevé de saignements, on recourt à une compression mécanique postopératoire jusqu'à la normalisation du risque hémorragique, après quoi on commence la thromboprophylaxie pharmacologique.

6.2.3. Conclusion du jury

Tous les guides de pratique (ACCP 2012, NICE 2010 et SIGN 2010) 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 ?

6.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.3.1.1. Que disent les études ?

6.3.1.1.1. La thromboprophylaxie dans l'arthroscopie du genou

6.3.1.1.1.1. HBPM versus absence de thromboprophylaxie dans l'arthroscopie du genou

LMWH treatment versus no intervention for the prevention of VTE in adults undergoing knee arthroscopy

Bibliography: meta-analysis Ramos 2008, selecting these RCT's: Canata 2003, Michot 2002, Roth 1995, Wirth 2001

Dans cette méta-analyse de 4 études, le traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) a été comparé à l'absence de traitement pour la prévention de la thromboembolie veineuse chez des

adultes subissant une arthroscopie du genou. La durée du suivi dans ces études oscillait entre 4 et 30 jours.

Aucune information n'était disponible sur les critères de mortalité, d'embolie pulmonaire et de saignements majeurs.

Le traitement par HBPM a induit un plus faible taux d'événements thromboemboliques veineux (TEV) que l'absence de traitement.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux de TEV cliniques entre le groupe HBPM et le groupe n'ayant reçu aucun traitement.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux de saignements mineurs entre le groupe HBPM et le groupe sans traitement.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux d'effets indésirables entre le groupe HBPM et le groupe sans traitement.

GRADE : LOW quality of evidence

6.3.1.1.1.2. Bas de compression graduée versus HBPM dans l'arthroscopie du genou

Graduated compression stockings versus LMWH in patients undergoing knee arthroscopy
--

Bibliography: Camporese 2008

Cette étude comparait des bas de compression graduée à la nadroparine pendant une période de 7 jours chez des patients subissant une arthroscopie du genou. La durée du traitement était de 7 jours et le suivi s'étalait sur 3 mois.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes de taux de mortalité entre les bas de compression graduée et la nadroparine au bout de trois mois.

GRADE : MODERATE quality of evidence

L'incidence du critère de jugement composite (thrombose veineuse proximale asymptomatique, thrombose veineuse symptomatique et mortalité totale) était significativement plus basse avec les HBPM.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le traitement de trois mois par nadroparine induit un taux d'événements thrombotiques veineux cliniques moins élevé que le port de bas de compression graduée durant trois mois.

GRADE : HIGH quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les taux d'événements pulmonaires symptomatiques entre les bas de compression graduée et la nadroparine au bout de trois mois.

GRADE : HIGH quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les taux de saignements majeurs entre les bas de compression graduée et la nadroparine au bout de trois mois.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les taux de saignements mineurs entre les bas de compression graduée et la nadroparine au bout de trois mois.

GRADE : MODERATE quality of evidence

6.3.1.1.1.3. Thromboprophylaxie à long terme versus à court terme dans l'arthroscopie du genou

Extended (23-28d) versus short treatment (3-8 d in-hospital) with enoxaparin 40mg in patients with arthroscopic anterior cruciate ligament (ACL) surgery

Bibliography: Marlovits 2007

Cette étude comparait un traitement prolongé (23 à 28 jours) par énoxaparine (40 mg par voie sous-cutanée) après une chirurgie avec un traitement de courte durée (3 à 8 jours) par énoxaparine après une chirurgie chez des patients subissant une chirurgie arthroscopique du ligament croisé antérieur du genou.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans le taux de mortalité entre le traitement prolongé par énoxaparine et le traitement à court terme par énoxaparine.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les TVP symptomatiques entre le traitement prolongé par énoxaparine et le traitement à court terme par énoxaparine.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le traitement prolongé par énoxaparine a été associé à un taux inférieur de TVP asymptomatiques ou symptomatiques comparé au traitement à court terme par énoxaparine.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le taux d'embolies pulmonaires symptomatiques entre le traitement prolongé par énoxaparine et le traitement à court terme par énoxaparine.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau des saignements majeurs entre le traitement prolongé par énoxaparine et le traitement à court terme par énoxaparine.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau des saignements mineurs entre le traitement prolongé par énoxaparine et le traitement à court terme par énoxaparine.

GRADE : MODERATE quality of evidence

6.3.1.2. Que disent les guides de pratique ?

ACCP 2012 Orthopedic prévention ne conseille pas de thromboprophylaxie chez les patients qui subissent une arthroscopie du genou sans antécédents de TEV.

6.3.2. Avis de l'expert ?

Tant le guide de pratique ACCP 2012 que la pratique clinique ne conseillent pas de thromboprophylaxie en cas d'arthroscopie du genou sauf chez les patients à risque (voir tableau 14 (point 1.3)). Les HBPM en faible dose préventive sont commencées 12 heures après l'opération jusqu'à mobilisation complète.

6.3.3. Conclusion du jury

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 (Ramos 2008).

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 14 (point 1.3)).

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 ?

6.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.4.1.1. Que disent les études ?

6.4.1.1.1. La thromboprophylaxie dans le port du plâtre ou de l'orthèse

6.4.1.1.1.1. HBPM versus absence de thromboprophylaxie dans l'immobilisation d'un membre inférieur par port d'un plâtre

LMWH versus no treatment for thromboprophylaxis with lower limb plaster cast or brace

Bibliography: meta-analysis NICE 2010, included following RCTs: Jorgensen 2002a, Kock 1995, Kujath 1993, Lapidus 2007a, Lassen 2002. 1 more recent RCT found: Goel 2009

Nous avons sélectionné une méta-analyse de 3 RCT (NICE 2010) et un RCT plus récent (Goel 2009) comparant des héparines de bas poids moléculaire à une absence de prophylaxie chez des patients ayant un plâtre ou un appareil orthopédique au niveau du membre inférieur (durée : jusqu'à 7 semaines). Les populations étaient cliniquement hétérogènes : un RCT (Kock 1995) incluait une immobilisation tant en dessous qu'au-dessus du genou, tandis que les autres RCT n'évaluaient que des plâtres en dessous du genou. Dans la méta-analyse, les lésions comportaient tant les fractures que les ruptures du tendon d'Achille ou les traumatismes des tissus mous, et traitées par chirurgie ou de façon conservative. Dans le RCT, plus récent (Goel 2009), tous les patients avaient une fracture en dessous du genou traitée chirurgicalement.

Un seul décès a été rapporté dans le groupe HBPM (Goel 2009) ; aucun décès n'a été rapporté dans les autres études. La signification statistique n'a pas été testée.

GRADE : sans objet

La méta-analyse de NICE 2010 a mis en évidence une différence statistiquement significative pour toutes les TVP (symptomatiques et asymptomatiques) entre les groupes de traitement en faveur des héparines de bas poids moléculaire. Dans une étude plus petite (Goel 2009), aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

GRADE : LOW quality of evidence

Trois RCT groupés ont rapporté le critère d'évaluation « embolie pulmonaire », mais n'ont pas observé de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement.

GRADE : LOW quality of evidence

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement en ce qui concerne le critère d'évaluation « saignements majeurs ».

GRADE : LOW quality of evidence

6.4.1.1.1.2. Thromboprophylaxie à long terme versus à court terme dans l'immobilisation d'un membre inférieur par port d'un plâtre

LMWH post discharge (mean 44 days) versus placebo, after initial 7 day LMWH for thromboprophylaxis in lower limb plaster casts or orthosis after ankle fracture surgery

Bibliography: Lapidus 2007b (source: NICE 2010)

Dans cette étude, l'HBPM a été comparée à un placebo chez des patients ayant subi une chirurgie pour une fracture aiguë de la cheville et portant un plâtre après la chirurgie. Les deux groupes de l'étude ont reçu 5.000 unités de daltéparine SC par jour au cours de la première semaine suivant la chirurgie, puis ont reçu un traitement prolongé par HBPM ou un placebo jusqu'au retrait du plâtre.

Aucun décès n'a été rapporté.

GRADE : LOW quality of evidence

Dans la population totale de l'étude, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le nombre total d'événements de type thrombose veineuse profonde. Toutefois, la sous-analyse portant sur les plâtres a montré que les événements de TVP étaient significativement moins nombreux dans le groupe daltéparine que dans le groupe placebo.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucun cas d'embolie pulmonaire symptomatique n'a été signalé.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucun cas de saignement majeur n'a été rapporté.

GRADE : LOW quality of evidence

6.4.1.2. Que disent les guides de pratique ?

ACCP 2012 Orthopedic Prevention ne recommande aucune thromboprophylaxie chez les patients présentant des lésions isolées de la jambe (distales du genou) nécessitant une immobilisation.

Le **NICE 2010** recommande de procéder d'abord à une évaluation du risque pour décider si le patient a besoin d'une thromboprophylaxie. Le cas échéant, on peut administrer une HBPM ou une héparine non fractionnée jusqu'au retrait du plâtre de la jambe.

6.4.2. Avis de l'expert ?

Le guide de pratique ACCP 2012 conseille uniquement une thromboprophylaxie en cas d'immobilisation plâtrée à partir du genou ou plus haut. Le guide de pratique NICE 2010 conseille une thromboprophylaxie avec HBPM ou HNF pour les profils à risque jusqu'à ce que le plâtre soit ôté de la jambe. Un RCT récent montre moins de TEV avec fondaparinux par rapport aux HBPM (Samama 2013). Une analyse Cochrane recommande néanmoins d'administrer des HBPM pour toutes les immobilisations plâtrées d'une jambe (Testroote 2008).

Dans la pratique, les HBPM sont administrées pour toutes les immobilisations plâtrées à partir du genou jusqu'à ce que le plâtre soit ôté de la jambe. Pour les immobilisations de la partie inférieure de la jambe, les HBPM sont conseillées à faible dose thérapeutique en cas de profil à risque élevé (voir tableau 14 (point 1.3)) et pour les patients chez qui un soutien n'est pas autorisé. 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.

6.4.3. Conclusion du jury

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 ?

6.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.5.1.1. Que disent les études ?

6.5.1.1.1. Traitement pharmacologique versus placebo pour la thromboprophylaxie chez les patients médicaux

6.5.1.1.1.1. Héparine versus absence d'héparine chez les patients médicaux en général (pas d'AVC)

Heparin vs no heparin in hospitalized medical patients with no stroke

Bibliography: Meta-analysis Lederle 2011, included these RCT's: Weber 2008, Lederle 2006, Mahé 2005, Leizorovicz 2004, Fraisse 2000, Samama 1999, Gärdlund 1996, Dahan 1986, Belch 1981, Cohen 2006. 1 more recent RCT: Kakkar 2011

Une méta-analyse (Lederle 2011) et une RCT plus récente (Kakkar 2011) ont comparé l'héparine à l'absence d'héparine chez des patients hospitalisés (à l'exception des patients ayant subi un accident vasculaire cérébral). Selon l'étude, la prophylaxie par héparine a été administrée pendant 6 à 21 jours. Dans la méta-analyse, une HBPM a été utilisée dans 7 études, une HNF dans 2 études et le fondaparinux dans 1 étude.

Seules les études fournissant des données séparées pour les patients médicaux (à l'exception des patients ayant subi une chirurgie, un traumatisme, une chirurgie obstétrique ou des patients pédiatriques) ont été incluses.

Dans l'étude de Kakkar 2011, les patients portaient également des bas de contention élastique. La méta-analyse n'indique pas clairement si les patients utilisaient des bas de contention complémentaires ou une autre prophylaxie mécanique.

La prophylaxie par héparine n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur la mortalité.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la prophylaxie par héparine et l'absence d'héparine dans la réduction du risque de TVP symptomatique.

GRADE : LOW quality of evidence

La prophylaxie par héparine a réduit de manière significative le risque d'embolie pulmonaire.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le traitement par héparine n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur les événements hémorragiques majeurs.

GRADE : MODERATE quality of evidence

6.5.1.1.2. Héparine versus absence d'héparine chez les patients ayant eu un AVC

Heparin (LMWH or UFH) vs no heparin for thromboprophylaxis in stroke patients

Bibliography: meta-analysis Lederle 2011 included these RCT's: International Stroke Trial Collaboration Group 1997, Kay 1995, Sandset 1990, Prins 1989, Dickmann 1988, Turpie 1987, McCarthy 1986, McCarthy 1977

Une revue systématique et méta-analyse (Lederle 2011) a comparé l'héparine (HNF ou HBPM) avec l'absence de traitement par héparine chez des patients ayant subi un accident vasculaire cérébral. La durée de la thromboprophylaxie par héparine variait de 6 à 14 jours, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital.

Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée dans le nombre de décès entre les différents groupes de traitement.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Une étude n' a pas mis en évidence une réduction significative du risque de TVP symptomatique par la prophylaxie à base d'héparine.

GRADE : LOW quality of evidence

La prophylaxie par héparine n'a pas induit de diminution statistiquement significative du nombre de cas d'embolies pulmonaires chez les patients ayant subi un AVC.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Un nombre significativement plus élevé d'événements hémorragiques majeurs est survenu dans le groupe traité par héparine, comparé au groupe sans héparine. Selon certaines études de plus petite envergure, le taux global de « tous les saignements confondus » ne différait pas de façon significative entre les groupes de traitement.

GRADE : MODERATE quality of evidence

6.5.1.1.2. Traitement pharmacologique versus traitement pharmacologique pour la thromboprophylaxie chez les patients médicaux

6.5.1.1.2.1. Traitement à long terme par apixaban versus traitement à court terme par énoxaparine chez les patients médicaux

Apixaban 2.5mg 2x/d for 30d versus enoxaparin subcutaneously 40mg 1x/d for 6-14d

Bibliography: Goldhaber 2011-ADOPT

Dans cette étude, l'administration d'apixaban 2,5 mg 2x/jour pendant 30 jours a été comparée à l'administration d'énoxaparine SC 40 mg 1x/jour pendant 6 à 14 jours. Les patients étaient hospitalisés pour une affection médicale. Une limitation modérée à sévère de la mobilité était présente chez tous les patients.

Au terme d'un suivi de 90 jours, aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau de la mortalité entre les deux groupes de traitement.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le critère d'évaluation primaire de cette étude était un critère composite associant la TVP symptomatique ou la TVP proximale asymptomatique, l'embolie pulmonaire et le décès par TEV à 30 jours. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour ce critère d'évaluation entre les deux groupes de traitement.

GRADE : VERY LOW quality of evidence

À la fin de la période de traitement parentéral (6-14 jours), la différence entre les deux groupes pour ce critère composite ne présentait pas non plus de différence significative.

GRADE : LOW quality of evidence

La différence sur le plan des thromboses veineuses profondes symptomatiques et du nombre total d'embolies pulmonaires n'a pas été statistiquement testée.

GRADE : not applicable

Le traitement de 30 jours par apixaban a été associé à un nombre plus élevé de saignements majeurs que le traitement par énoxaparine pendant 6 à 14 jours.

GRADE : LOW quality of evidence

À la fin de la période de traitement parentéral (6-14 jours), aucune différence significative n'a été observée dans les taux de saignements majeurs entre l'apixaban et l'énoxaparine.

GRADE : MODERATE quality of evidence

6.5.1.1.2.2. Traitement à long terme par rivaroxaban versus traitement à court terme par énoxaparine chez les patients médicaux

Extended (35d) rivaroxaban 10mg vs. standard duration enoxaparin 40mg (10d) for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients

Bibliography: Cohen 2013-MAGELLAN

Dans cette étude contrôlée randomisée, des patients souffrant d'une affection médicale aiguë ont reçu une thromboprophylaxie par rivaroxaban 10 mg/jour pendant 35 jours ou par énoxaparine SC à raison de 40 mg/jour pendant 10 jours. Les patients avaient au moins un facteur de risque de TEV. L'étude visait à tester la non-infériorité du rivaroxaban au jour 10 et sa supériorité jusqu'au jour 35.

Aucun test statistique n'a été réalisé pour le critère de mortalité.

GRADE : Sans objet

S'agissant du critère d'évaluation primaire, un critère composite associant la thrombose veineuse profonde proximale asymptomatique, la thrombose veineuse profonde proximale ou distale symptomatique, l'embolie pulmonaire symptomatique non fatale ou le décès par thromboembolie veineuse, le traitement par rivaroxaban de 35 jours s'est avéré supérieur au traitement par énoxaparine de 10 jours.

GRADE : VERY LOW quality of evidence

Au bout de 10 jours de traitement, le rivaroxaban s'est révélé non inférieur à l'énoxaparine pour ce critère d'évaluation composite.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucun test statistique n'a été réalisé pour le critère d'évaluation de TVP.

GRADE : Sans objet

Aucun test statistique n'a été réalisé pour le critère d'évaluation d'embolie pulmonaire symptomatique.

GRADE : Sans objet

Une analyse réalisée à la fois au jour 10 et au jour 35 a montré que le rivaroxaban était associé à un nombre statistiquement significativement plus élevé de saignements cliniquement significatifs comparé à l'énoxaparine.

GRADE : HIGH quality of evidence at day 10

GRADE : MODERATE quality of evidence at day 35

6.5.1.1.2.3. Tinzaparine versus acide acétylsalicylique dans l'AVC ischémique aigu

Tinzaparin (100 or 175 IU/kg) versus aspirin 300mg for 10 days in acute ischaemic stroke

Bibliography: Bath 2001

Dans cette étude contrôlée randomisée, des patients ayant souffert d'un accident vasculaire cérébral aigu ont été traités par tinzaparine 175 UI anti-Xa/kg, tinzaparine 100 UI anti-Xa/kg ou acide acétylsalicylique 300 mg. Le traitement a été instauré dans les 48 heures suivant l'AVC ischémique aigu, et poursuivi durant 10 jours.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau de la mortalité entre la tinzaparine 175 UI anti-Xa/kg, la tinzaparine 100 UI anti-Xa/kg ou l'acide acétylsalicylique 300 mg.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence significative n'a été observée dans les taux de TVP symptomatique entre la tinzaparine 100 UI anti-Xa/kg et l'acide acétylsalicylique 300 mg. La fréquence de la TVP symptomatique était significativement plus faible sous tinzaparine 175 UI anti-Xa/kg que sous l'acide acétylsalicylique 300 mg. L'intervalle de confiance était cependant relativement large.

GRADE : LOW quality of evidence

La tinzaparine administrée à dose élevée obtenait des résultats statistiquement significativement meilleurs dans la réduction de la TEV comparée à l'acide acétylsalicylique 300 mg. Il n'y avait aucune différence entre la faible dose de tinzaparine et l'acide acétylsalicylique.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau des saignements majeurs entre la tinzaparine 175 UI anti-Xa/kg, la tinzaparine 100 UI anti-Xa/kg ou l'acide acétylsalicylique 300 mg.

GRADE : LOW quality of evidence

Les hémorragies intracrâniennes symptomatiques étaient plus nombreuses avec la tinzaparine administrée à dose élevée qu'avec l'acide acétylsalicylique 300 mg. L'intervalle de confiance était cependant relativement large.

Il n'y avait aucune différence entre la faible dose de tinzaparine et l'acide acétylsalicylique.

GRADE : LOW quality of evidence

6.5.1.1.3. Durée de la thromboprophylaxie chez les patients médicaux

6.5.1.1.3.1. Thromboprophylaxie à long terme versus à court terme chez les patients médicaux

Extended duration (4 week) enoxaparin 40mg/d versus placebo for thromboprophylaxis in medically ill patients, after an initial 10 days of open label enoxaparin
--

Bibliography: Hull 2010-EXCLAIM

Dans cette étude contrôlée randomisée, des patients médicaux hospitalisés, souffrant d'une affection aiguë et dont la mobilité a été récemment réduite ont été traités par énoxaparine SC 40 mg/jour ou par un placebo pendant 4 semaines. Les deux groupes ont reçu de l'énoxaparine en ouvert pendant une période initiale de 10 +/-4 jours avant la randomisation. Les critères d'inclusion pour le degré de mobilité ont été modifiés au cours de l'étude.

À 6 mois, la différence de mortalité entre les groupes de traitement n'était pas statistiquement significative.

GRADE : MODERATE quality of evidence

La différence en termes d'événements thromboemboliques veineux (y compris la TVP proximale symptomatique ou asymptomatique) était statistiquement significative en faveur du traitement prolongé par énoxaparine.

GRADE : LOW quality of evidence

Le nombre de TEV symptomatiques était significativement plus faible avec un traitement prolongé par énoxaparine par rapport à un traitement par placebo.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le traitement prolongé par énoxaparine a donné lieu à un nombre significativement plus élevé d'événements hémorragiques majeurs.

GRADE : MODERATE quality of evidence

6.5.1.2. Que disent les guides de pratique ?

Patient médical

La recommandation **ACCP 2012 Non-surgical Prevention** traite de la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients hospitalisés pour affection aiguë.

Si ces patients présentent un risque thrombotique accru, il est fortement recommandé d'instaurer une thromboprophylaxie à base d'HBPM, d'héparine non fractionnée ou de fondaparinux. Le choix de l'anticoagulant dépend de la préférence du patient, de l'observance thérapeutique, des possibilités d'administration pratiques et du prix du produit pharmacologique. Si ces patients présentent des saignements aigus ou un risque hémorragique sévère, on instaurera d'abord une prophylaxie mécanique (bas de compression élastique ou compression pneumatique intermittente) jusqu'à ce que le risque hémorragique soit écarté.

La thromboprophylaxie pharmacologique est déconseillée chez les patients hospitalisés présentant un faible risque thrombotique.

Les patients hospitalisés qui reçoivent initialement une thromboprophylaxie à l'hôpital ne doivent pas la poursuivre à leur retour à domicile ou après la fin de l'immobilisation.

ACP 2011 conseille fortement d'évaluer le risque de thromboembolie veineuse et d'hémorragies chez les patients hospitalisés avant d'instaurer un traitement préventif. Si les bénéfices l'emportent sur les inconvénients, la prophylaxie pharmacologique à base d'héparine ou de produits apparentés est recommandée, mais pas la prophylaxie mécanique avec des bas de compression élastique.

Le **NICE 2010** recommande uniquement une thromboprophylaxie pharmacologique chez les patients qui présentent un risque accru de thromboembolie veineuse. Les options envisageables sont le fondaparinux, l'HBPM et l'HNF. La thromboprophylaxie mécanique (bas de compression élastique, pompes plantaires à impulsions veineuses ou compression pneumatique intermittente) n'est recommandée qu'en cas de contre-indication à la thromboprophylaxie pharmacologique.

Chez les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral, il convient d'exclure toute hémorragie cérébrale et de s'assurer que le risque hémorragique est faible avant d'administrer une prophylaxie par héparine. Une thromboprophylaxie n'est nécessaire que si le patient présente un ou plusieurs facteurs de risque de TEV, tels qu'une limitation sévère de la mobilité, des antécédents de TEV, une déshydratation et/ou une comorbidité. Lorsqu'une thromboprophylaxie pharmacologique n'est pas (encore) envisageable, une thromboprophylaxie mécanique par compression pneumatique intermittente ou par des dispositifs envoyant des impulsions vers la plante des pieds peut être proposée ; le port des bas de compression élastique est déconseillé chez les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral.

Le **SIGN 2010** préconise également une évaluation du risque et, s'il s'avère préférable d'administrer une thromboprophylaxie aux patients médicaux, le choix portera sur l'héparine non fractionnée, l'HBPM ou le fondaparinux.

Conclusion

Seuls les patients médicaux avec risque accru de thromboembolie veineuse sans saignement aigu doivent recevoir une prophylaxie pharmacologique sous forme d'HBPM, d'héparine non fractionnée ou de fondaparinux (ACCP 2012, ACP 2011, NICE 2010, SIGN 2010). L'ACP 2011 ne mentionne pas le fondaparinux comme une option de prophylaxie pharmacologique. Le NICE 2010 met en garde contre le port des bas de compression élastique chez les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral et recommande de contrôler tout signe d'hémorragie cérébrale ou d'autres hémorragies aiguës avant d'administrer une thromboprophylaxie pharmacologique.

6.5.2. Avis de l'expert

Le guide de pratique ACCP 2012 conseille une thromboprophylaxie pharmacologique en cas de risque élevé de thrombose, ainsi que des HBPM, de l'HNF ou du fondaparinux (Kahn 2012). Le choix dépend de la préférence du patient, de l'observance thérapeutique, des possibilités d'administration pratiques et du prix du produit. En cas de saignements aigus ou de risque d'hémorragie grave, il convient d'utiliser uniquement une compression mécanique. En cas de risque faible de thrombose, la prophylaxie n'est pas conseillée. Celle-ci peut-être arrêtée à la fin de l'immobilisation.

Le guide de pratique NICE 2010 recommande une prophylaxie pharmacologique lors des réductions graves de mobilité, en cas d'antécédents des TEV, de déshydratation ou de comorbidité. Il stipule bien que pour chaque AVC, un saignement intracrânien doit être exclu, et que les bas de compression élastique ne présentent aucun avantage. En cas de contre-indication, il convient d'utiliser une thromboprophylaxie mécanique. Selon la littérature, le rivaroxaban n'est pas supérieur à l'énoxaparine, mais présente un risque significativement plus élevé de saignement et certainement de saignements intracrâniens (Cohen 2013-MAGELLAN, Alameddine 2013). L'apixaban ne présente pas de valeur ajoutée significative par rapport à l'énoxaparine, mais il induit un risque largement plus élevé de saignements (Goldhaber 2011-ADOPT).

Commentaire

En pratique, les HBPM sont administrées en faible dose préventive à des patients alités présentant un risque accru de TEV (voir tableau 14) sans saignement aigu. Elles sont combinées aux bas de soutien élastique sauf pour les patients à charge vasculaire et les patients AVC jusqu'à la mobilisation (pour autant qu'il n'y ait pas de valeur ajoutée) (Dennis 2013).

6.5.3. Conclusion du jury

L'évaluation individuelle des facteurs de risque est conseillée chez tous les patients (voir question 1) (ACP 2011, 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 (Lederle 2011) et de la sécurité relative aux saignements majeurs (Lederle 2011 et Kakkar 2011) (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 (Goldhaber 2011-ADOPT) (GRADE C, faible recommandation). 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 (Cohen 2013-MAGELLAN) (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 (Hull 2010) (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 (Lederle 2011) (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 (International Stroke Trial, Lancet 1997), 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 recommandés 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 (ACP 2011, GRADE B, forte recommandation).

6.6. Voyage avec immobilisation prolongée ?

6.6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.6.1.1. Que disent les études ?

Thromboprophylaxie lors de voyages avec immobilisation prolongée

Aucune étude n'a répondu aux critères d'inclusion du groupe bibliographique (traitement pharmacologique versus placebo ou versus bas de compression graduée).

Une revue systématique Cochrane (Clarke 2006) a comparé le port de bas de compression graduée à l'absence de prophylaxie lors de transports aériens. Les bas de compression ont réduit le taux de TVP asymptomatiques (OR 0,10 (IC à 95% : de 0,04 à 0,25)). Aucun décès, aucune embolie pulmonaire ou TVP symptomatique n'ont été signalés.

6.6.1.2. Que disent les guides de pratique ?

Voyages de longue distance

Les seules recommandations formulant des conseils à l'attention des voyageurs parcourant de longues distances sont l'**ACCP 2012 Non-chirurgical Prevention** et le **SIGN 2010**.

La première recommandation déconseille l'utilisation d'acide acétylsalicylique, d'anticoagulants ou de bas de compression élastique en prévention de la TEV lors des voyages de longue distance, sauf si le voyageur présente un risque thrombotique accru. Dans ce cas, le voyageur doit se mouvoir fréquemment, pratiquer des exercices pour les muscles du mollet et, si possible, s'asseoir côté couloir dans l'avion pendant les vols de longue distance. Les voyageurs avec un risque accru de TEV peuvent aussi porter des bas de compression élastique (bas de genou fournissant une pression de 15 à 30 mmHg autour des chevilles) durant le voyage.

Selon le **SIGN 2010**, les coûts et bénéfices d'une éventuelle prophylaxie de la TEV doivent toujours être discutés avec la personne concernée avant le voyage. Il est conseillé aux voyageurs de bouger le plus possible avant, pendant et après le voyage. Il est conseillé de pratiquer des exercices stimulant les muscles des jambes. Le port de bas de compression élastique n'est pas recommandé en routine. Si ces bas sont portés, ils doivent être parfaitement adaptés.

Chez les voyageurs à haut risque de thromboembolie veineuse, on peut envisager une thromboprophylaxie pharmacologique sous forme d'une HBPM.

6.6.2. Avis de l'expert

Au cours des dernières années, les études ont montré que pour les vols long-courriers de 4 heures ou plus, il existe un risque accru de TEV. Le risque augmente avec la durée du voyage : un vol de plus de 4 heures implique une augmentation du risque de thrombose de 2 à 4 fois, alors que pour un vol dépassant les 12 heures, le risque est 10 fois plus élevé.

Conseils provenant des guides de pratique et des RCT

Les guides de pratique ACCP 2012 et SIGN 2010 recommandent des mouvements fréquents avant, pendant et après le voyage, de même que des exercices musculaires des mollets et de préférence une place près du couloir. Les bas de compression élastique d'une pression de 15 à 30 mmHg ont une valeur ajoutée, mais ne sont pas la norme, sauf dans le cas de l'analyse Cochrane. Ils doivent être soigneusement ajustés. Pour les patients à haut risque, on conseille les HBPM.

Commentaire

En pratique, les mêmes mesures sont conseillées. En cas de risque élevé de TEV, les bas de compression élastique de classe I sont recommandés, de même que la prise de HBPM 12 heures avant le vol à faible dose préventive.

6.6.3. Conclusion du jury

Une revue systématique Cochrane (Clarke 2006) 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 longs 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 ?

7.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

7.1.1.1. Que disent les études ?

Thromboprophylaxie à long terme versus à court terme chez les patients cancéreux subissant une chirurgie

Prolonged LMWH (21-35d) versus short duration (6-10d) thromboprophylaxis in cancer patients undergoing surgery

Bibliography: systematic review Akl 2008 reported Bergqvist 2002 and Rasmussen 2006, Jorgensen 2002b

Une revue systématique a identifié trois RCT comparant la thromboprophylaxie prolongée par HBPM à la thromboprophylaxie à durée limitée (administrée en milieu hospitalier) au cours d'un séjour hospitalier chez des patients cancéreux subissant une chirurgie abdominale ou pelvienne majeure. Après un traitement hospitalier initial par HBPM (6-10 jours), les patients ont été randomisés pour recevoir soit une HBPM, soit un placebo pendant une période supplémentaire de 21 à 35 jours. Tous les patients devaient subir une vénographie bilatérale à la fin du traitement. Seuls 2 essais incluaient des données susceptibles d'être extraites et rapportées.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les taux de mortalité entre la thromboprophylaxie par HBPM à durée prolongée et celle à durée limitée.

GRADE : LOW quality of evidence

La thromboprophylaxie prolongée par HBPM induit une réduction significative du risque de toutes les TVP (symptomatiques et asymptomatiques) après une chirurgie abdominale ou pelvienne majeure.

GRADE : LOW quality of evidence

Il n'y a pas de différence statistiquement significative dans les complications hémorragiques mineures ou majeures entre les groupes de traitement.

GRADE : LOW quality of evidence

7.1.1.2. Que disent les guides de pratique ?

Chirurgie oncologique

La recommandation **ISTH 2013** traite du traitement et de la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients cancéreux.

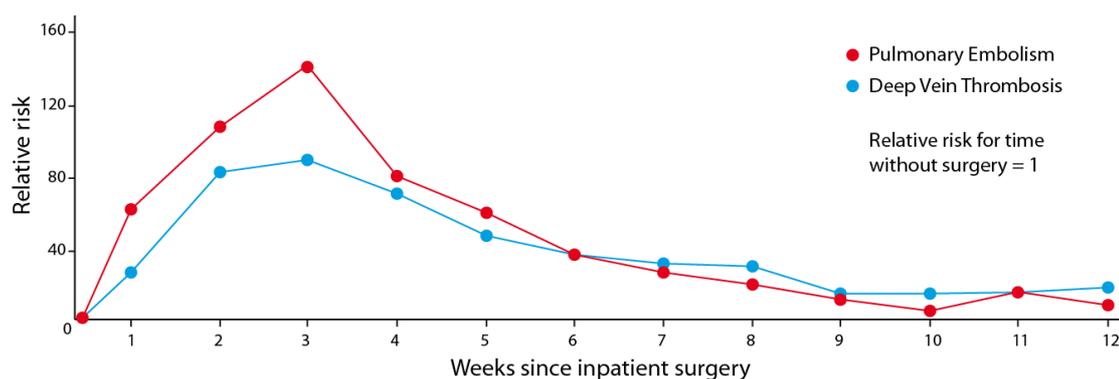
L'administration d'injections quotidiennes d'HBPM ou d'héparine non fractionnée trois fois par jour est fortement recommandée en prévention de la TEV chez les patients cancéreux subissant une opération. La prophylaxie pharmacologique doit être instaurée dans un délai de 12 à 2 heures précédant l'intervention, et sera maintenue pendant au moins 7 à 10 jours. Aucune donnée n'indique que le fondaparinux est une alternative adéquate à l'HBPM, ou qu'un type d'HBPM serait meilleur qu'un autre.

Une thromboprophylaxie prolongée (4 semaines) peut s'avérer nécessaire chez les patients cancéreux qui présentent un risque élevé de TEV et subissent une chirurgie abdominale majeure. La thromboprophylaxie mécanique est déconseillée en tant que monothérapie, sauf lorsque la thromboprophylaxie pharmacologique est contre-indiquée.

7.1.2. Avis de l'expert

Dans sa pratique courante, l'expert 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 sa 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 (Sweetland 2009).

Figure 11 : Risque relatif d'un TEV depuis la chirurgie, adapté de Sweetland et al. 2009



Il faut administrer un traitement pharmacologique pour la thromboprophylaxie des patients cancéreux bénéficiant d'une chirurgie. Ce traitement devra commencer 2 à 12 heures 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.

7.1.3. Conclusion du jury

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

L'HNF (héparine non fractionnée) constitue une alternative possible (ISTH 2013) (forte recommandation, GRADE B).

Le risque de thrombose/saignement déterminera si une thérapie de longue durée de 4 semaines est recommandée (ISTH 2013) (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 (ISTH 2013) (Akl 2008) (faible recommandation, GRADE B).

La prophylaxie mécanique est uniquement recommandée s'il existe des contre-indications pour une prophylaxie pharmacologique (ISTH 2013) (faible recommandation, GRADE C).

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

7.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

7.2.1.1. Que disent les études ?

7.2.1.1.1. Traitement pharmacologique versus placebo pour la thromboprophylaxie chez les patients cancéreux

7.2.1.1.1.1. Héparine versus placebo chez les patients cancéreux (sans autre indication d'anticoagulation)

Heparin (UFH or LMWH) vs placebo in patients with cancer without a therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation

Bibliography: meta-analysis Akl 2011b included these RCT's: Agnelli 2009, Altinbas 2004, Kakkar 2004, Perry 2010, Sideras 2006, Klerk 2005, Lebeau 1994, Weber 2008, Pelzer 2009

Une revue Cochrane a évalué l'efficacité et la sécurité d'anticoagulants parentéraux (héparine et héparine de bas poids moléculaire) chez des patients cancéreux n'ayant aucune indication thérapeutique ou (autre) indication prophylactique pour un traitement anticoagulant.

L'effet du traitement par héparine sur la mortalité n'était pas statistiquement significatif à 12 mois (RR 0,93; IC à 95% 0,85 à 1,02), mais il était statistiquement significatif pendant la durée des études.
GRADE : MODERATE quality of evidence

Le traitement par héparine a été associé à une réduction statistiquement significative des événements thromboemboliques veineux symptomatiques.
GRADE : HIGH quality of evidence

Le traitement par héparine n'a pas été associé à un effet statistiquement significatif sur les saignements majeurs.
GRADE : MODERATE quality of evidence

7.2.1.1.1.2. HBPM versus placebo chez les patients en ambulatoire recevant une chimiothérapie

LMWH vs placebo in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy

Bibliography: systematic review and meta-analysis Di Nisio 2012 included these RCT's: Agnelli 2009, Altinbas 2004, Haas 2005, Kakkar 2004, Perry 2010, Sideras 2006

Une revue systématique Cochrane a évalué l'efficacité et la sécurité de la thromboprophylaxie primaire chez les patients cancéreux ambulatoires recevant une chimiothérapie. Les héparines de bas poids moléculaire ont été comparées au placebo. 6 RCT ont été identifiés, dont la durée variait de 120 jours à 1 an.

Aucune différence n'a été relevée dans les taux de mortalité à 1 an lors de la comparaison entre les héparines de bas poids moléculaire et le placebo.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Les héparines de bas poids moléculaire ont induit une réduction significative de l'incidence de la TEV symptomatique. Cela correspond à un NNT (nombre nécessaire à traiter) de 60.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le risque de saignements majeurs n'était pas significativement plus élevé avec les héparines de bas poids moléculaire. Les données suggéraient une augmentation de 60 % (non significative), mais les études n'étaient probablement pas suffisamment puissantes pour détecter une différence statistiquement significative.

GRADE : LOW quality of evidence

7.2.1.1.1.3. Antagonistes de la vitamine K versus placebo chez les patients cancéreux (sans autre indication d'anticoagulation)

Warfarin versus placebo in patients with cancer who have no (other) therapeutic or prophylactic indication of anticoagulation

Bibliography: systematic review and meta-analysis Akl 2011c included these RCTs: Chahinian 1989, Daly 1991, Levine 1994, Maurer 1997, Zacharski 1984

Cette revue Cochrane a évalué l'efficacité et la sécurité d'anticoagulants oraux chez des patients cancéreux ne présentant aucune indication thérapeutique ou prophylactique pour un traitement anticoagulant. L'INR cible était inférieur à l'objectif habituel de 2-3 utilisé dans la plupart des études.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau des taux de mortalité à un an.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la warfarine et le placebo dans la réduction du risque de thromboembolie veineuse. Toutefois, ces résultats étaient basés sur une seule étude, et la précision de l'estimation n'exclut pas qu'un patient retire un bénéfice (la limite inférieure du RR suggère encore l'existence d'un bénéfice).

GRADE : MODERATE quality of evidence

Le risque de saignements majeurs était significativement plus élevé avec la warfarine par rapport au placebo.

GRADE : MODERATE quality of evidence

7.2.1.1.1.4. Antagonistes de la vitamine K versus placebo chez les patients en ambulatoire recevant une chimiothérapie

VKA (INR 1.3-1.9) vs placebo in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy
--

Bibliography: systematic review Di Nisio 2012 included 1 RCT: Levine 1994

Dans cette étude, les patientes présentant un cancer du sein métastatique de stade IV ayant reçu une chimiothérapie de première ou de seconde ligne pendant quatre semaines ou moins ont été traitées par warfarine (INR 1,3-1,9) ou par un placebo correspondant. Aucune donnée de mortalité n'a été rapportée.

Aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur la TEV symptomatique.
GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur l'embolie pulmonaire symptomatique.
GRADE : LOW quality of evidence

Aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur la TVP symptomatique.
GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur les saignements majeurs.
GRADE : LOW quality of evidence

7.2.1.1.2. Traitement pharmacologique versus traitement pharmacologique pour la thromboprophylaxie chez les patients cancéreux

7.2.1.1.2.1. HBPM versus antagonistes de la vitamine K chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Enoxaparin 40mg vs warfarin (1.25mg/d) in patients with cancer receiving chemotherapy
--

Bibliography: systematic review Di Nisio 2012 included 1 RCT: Palumbo 2011
--

Une revue systématique Cochrane (Dinisio 2012) a identifié un RCT (Palumbo 2011) comparant une héparine de bas poids moléculaire à un antagoniste de la vitamine K chez des patients cancéreux recevant une chimiothérapie. Dans cette étude, les patients atteints d'un myélome multiple et recevant des schémas à base de thalidomide ont été traités par de l'énoxaparine 40 mg ou par une faible dose de warfarine (1,25 mg/jour).

Par rapport à la faible dose de warfarine, l'énoxaparine était significativement supérieure pour la prévention de la TEV symptomatique.
GRADE : LOW quality of evidence

Par rapport à la faible dose de warfarine, l'énoxaparine n'était pas significativement différente dans la prévention de l'embolie pulmonaire symptomatique ou de la TVP symptomatique.
GRADE : LOW quality of evidence

Le risque de saignements majeurs sous énoxaparine ne différait pas significativement de celui observé avec la warfarine faiblement dosée.
GRADE : LOW quality of evidence

7.2.1.1.2.2. HBPM versus acide acétylsalicylique à faible dose chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Enoxaparin 40mg vs aspirin 100mg for thromboprophylaxis in patients with cancer receiving chemotherapy

Bibliography: systematic review Di Nisio 2012 included 1 RCT: Palumbo 2011;1 more recent RCT: Larocca 2012

Deux études ont comparé l'énoxaparine (une héparine de bas poids moléculaire) à l'acide acétylsalicylique chez des patients cancéreux recevant une chimiothérapie. Dans ces deux études, les patients avaient reçu un diagnostic de myélome multiple et étaient traités/ avaient été traités par des schémas à base de thalidomide.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les HBPM et l'acide acétylsalicylique pour le critère d'évaluation TEV symptomatique.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les HBPM et l'acide acétylsalicylique pour les critères d'évaluation embolie pulmonaire symptomatique et TVP symptomatique.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les HBPM et l'acide acétylsalicylique pour le critère composite associant la thrombose veineuse profonde symptomatique, l'embolie pulmonaire, la thrombose artérielle, les événements cardiovasculaires aigus (infarctus du myocarde aigu ou accident vasculaire cérébral) et les morts subites non expliquées par d'autres facteurs.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Dans les deux groupes de traitement, aucun patient n'a présenté de saignements majeurs.

GRADE : Sans objet.

7.2.1.1.2.3. Antagonistes de la vitamine K versus acide acétylsalicylique à faible dose chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Warfarin 1.25mg/d vs aspirin 100mg/d in patients with cancer receiving chemotherapy

Bibliography: systematic review Di Nisio 2012 included 1 RCT: Palumbo 2011, Larocca 2012

Une revue systématique Cochrane (Dinisio 2012) a identifié un RCT (Palumbo 2011) comparant des antagonistes de la vitamine K à une faible dose d'acide acétylsalicylique chez des patients cancéreux recevant une chimiothérapie. Dans cette étude, les patients présentant un myélome multiple et recevant des schémas à base de thalidomide ont été traités par une faible dose de warfarine (1,25 mg/jour) ou d'acide acétylsalicylique (100 mg).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'acide acétylsalicylique et la warfarine pour la prévention de la TEV symptomatique, ni dans la TVP symptomatique ou l'embolie pulmonaire.

GRADE : LOW quality of evidence

Aucun cas de saignement majeur n'a été rapporté dans le groupe sous warfarine contre 3 cas dans le groupe sous acide acétylsalicylique. Toutefois, cette différence n'est pas statistiquement significative.

GRADE : LOW quality of evidence

7.2.1.2. Que disent les guides de pratique ?

Oncologie non chirurgicale

L'**ISTH 2013** recommande de traiter les patients cancéreux hospitalisés et à mobilité réduite par une HBPM, une HNF ou le fondaparinux.

La thromboprophylaxie n'est pas indiquée en routine chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie. Une thromboprophylaxie pharmacologique primaire peut être indiquée chez les patients atteints d'un cancer localement avancé ou métastatique du pancréas ou du poumon et traités par chimiothérapie, pour autant que leur risque hémorragique soit faible.

Une prophylaxie de la TEV est indiquée par contre chez les patients traités par thalidomide ou lénalidomide en association avec des stéroïdes et/ou une chimiothérapie. Dans ces cas, les AVK, les HBPM ou l'acide acétylsalicylique faiblement dosée ont des effets similaires.

L'**ACCP 2012 Non-surgical Prevention** déconseille la thromboprophylaxie (par HBPM, HNF ou AVK) chez les patients cancéreux qui ne séjournent pas en milieu hospitalier - même s'ils sont porteurs de cathéters veineux centraux - et ne présentent pas de facteurs de risque supplémentaires de TEV. Les facteurs de risque supplémentaires incluent par exemple des antécédents de thrombose veineuse, une immobilisation ou une hormonothérapie, la prise d'inhibiteurs de l'angiogenèse, de thalidomide ou de lénalidomide. En revanche, l'administration préventive d'une HBPM ou d'une HNF est conseillée chez les patients ambulatoires ayant des tumeurs solides et des facteurs de risque supplémentaires pour la thromboembolie veineuse, mais présentant un faible risque d'hémorragies.

De même, le **NICE 2010** déconseille de proposer une thromboprophylaxie pharmacologique ou mécanique en routine aux patients cancéreux ambulatoires. Une thromboprophylaxie (fondaparinux, HBPM ou héparine non fractionnée) ne sera administrée qu'aux patients cancéreux avec risque accru de TEV.

Le **SIGN 2010** considère que le risque de thromboembolie veineuse est généralement élevé chez les patients cancéreux, et recommande donc un traitement prophylactique par HBPM, héparine non fractionnée ou fondaparinux durant l'hospitalisation.

Conclusion

D'après les recommandations (ISTH 2013, ACCP 2012, NICE 2010, SIGN 2010), les patients cancéreux qui ne sont pas opérés et ne présentent pas d'autres facteurs de risque supplémentaires de thromboembolie veineuse ne doivent pas recevoir de traitement prophylactique en routine. Le SIGN 2010 recommande en revanche une thromboprophylaxie chez les patients cancéreux durant l'hospitalisation. Lorsqu'une thromboprophylaxie est administrée aux patients cancéreux, les HBPM et l'héparine non fractionnée constituent les options de premier choix.

7.2.2. Avis de l'expert

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 (Levitan 1999, Thodiyil 2001).

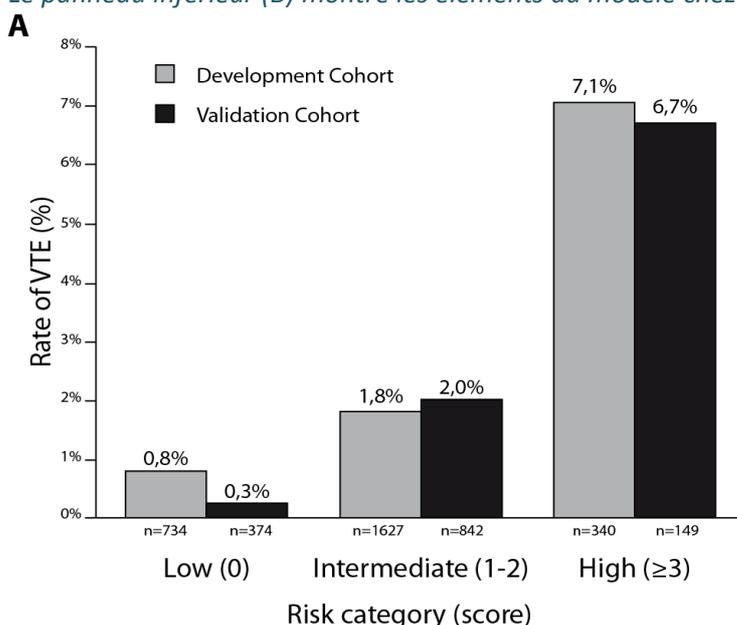
Tableau 27 : Fréquence des TEV en fonction du type de cancer chez les patients hospitalisés

Type de cancer	TEV (n)	Cancer (n)	Risque Relatif (IC 95%)
Patient sans cancer hospitalisé			1,00
Poumon	1.504	232.764	1,13 (1,07-1,19)
Colon	1.320	168.832	1,36 (1,29-1,44)
Pancréas	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)

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 protéine C réactive (CRP) élevé (Kröger 2006).

Récemment, Khorano a proposé un nouveau modèle, plus simple, pour prédire le risque de TEV chez les patients cancéreux (Khorana 2008). La probabilité de développer un événement thromboembolique 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 12).

Figure 12 : 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.



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

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

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 IMC 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.

7.2.3. Conclusion du jury

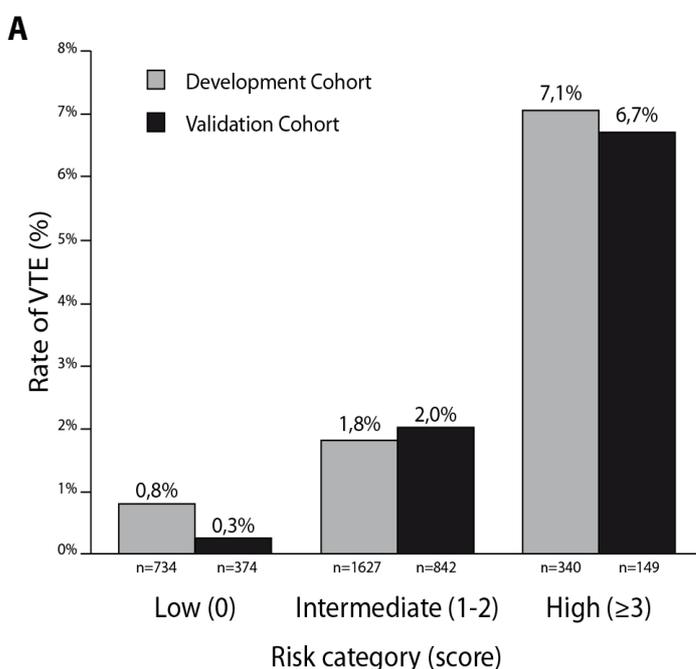
Les patients cancéreux n'ayant pas été opérés et ne présentant aucun autre facteur de risque supplémentaire de thromboembolie veineuse ne doivent pas recevoir de traitement prophylactique en routine (ISTH 2013, ACCP 2012, NICE 2010, SIGN 2010).

Le jury recommande toutefois une thromboprophylaxie aux patients cancéreux **pendant l'hospitalisation** (SIGN 2010) (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

(Khorana 2008)

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

7.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

7.3.1.1. Que disent les études ?

7.3.1.1.1. Héparine de bas poids moléculaire versus antagoniste de la vitamine K chez les patients cancéreux

Long term LMWH versus VKA for cancer patients with VTE

Bibliography: meta-analysis Nice 2012 included these RCTs: Romera 2009, Cesarone 2003, Deitcher 2006, Hull 2006, Lee 2003, Lopez-Beret 2001, Meyer 2002

Une méta-analyse effectuée pour la recommandation du NICE 2012 sur la maladie thromboembolique veineuse compare l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) aux antagonistes de la vitamine K (AVK) pour la phase de poursuite du traitement de la thromboembolie veineuse chez les patients cancéreux. 7 RCT de patients cancéreux atteints de TEV ont été inclus.

Aucune différence significative de mortalité n'a été observée entre le traitement par HBPM et le traitement par AVK.

GRADE : MODERATE quality of evidence

Dans toutes les études, les récurrences de TEV sont significativement moins nombreuses avec les HBPM qu'avec les AVK (RR : 0,5 (IC à 95% 0,35 à 0,71)).

GRADE : MODERATE quality of evidence

Aucune différence significative au niveau des saignements majeurs n'a été observée entre les HBPM et les AVK dans toutes les études.

GRADE : LOW quality of evidence

7.3.1.1.2. Dabigatran versus antagoniste de la vitamine K après 10 jours de traitement initial chez les patients cancéreux

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (INR 2-3), after initial parenteral anticoagulation (5-9 days) for the long-term treatment (6 mo) of VTE in patients with cancer

Bibliography: 1 RCT Schulman 2009 RE-COVER I, reported in systematic review: Akl 2011a

Une revue Cochrane a réalisé une analyse en sous-groupes des patients cancéreux inclus dans un RCT comparant le dabigatran (2 x 150 mg) à la warfarine (INR 2,0-3,0) dans le traitement de la TVP symptomatique et de l'embolie pulmonaire. Les deux groupes ont reçu une anticoagulation parentérale initiale pendant une période médiane de 9 jours.

Cet essai de non-infériorité incluait 2.564 patients, parmi lesquels 4% (sous-groupe) avait reçu un diagnostic de cancer. Ce sous-groupe avait été prédéfini.

La différence dans les taux de mortalité entre le dabigatran et la warfarine n'est pas statistiquement significative.

GRADE : LOW quality of evidence

La différence dans les taux de récurrences de thromboembolie veineuse entre le dabigatran et la warfarine n'est pas statistiquement significative.

GRADE : LOW quality of evidence

La différence dans les taux de saignements majeurs entre le dabigatran et la warfarine n'est pas statistiquement significative.

GRADE : LOW quality of evidence

7.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire chez les patients cancéreux

ACCP 2012 Therapy

Chez les patients cancéreux, le traitement à long terme de premier choix est l'HBPM plutôt que l'AVK.

- traiter au moins 3 mois et donner la préférence à un traitement prolongé (maintenu à long terme, avec réévaluation périodique) chez les patients cancéreux avec TEV, quel que soit le risque hémorragique.

ISTH 2013

Cette recommandation concerne uniquement les patients cancéreux. L'administration d'une HBPM pendant au moins 3 mois est le traitement de premier choix, et sera préférée à un AVK. Le fondaparinux et l'HNF peuvent constituer des options alternatives. La thrombolyse n'est pratiquée que dans certains cas spécifiques. L'idraparinux (non disponible en Belgique) est déconseillé.

Au bout de 3 à 6 mois, il faut décider pour chaque patient individuel si l'on poursuit le traitement par HBPM ou par AVK sur base d'une analyse coûts/bénéfices, de l'observance thérapeutique, de la préférence du patient et du statut du cancer.

En cas de récurrence de TEV, trois options sont disponibles : en cas de traitement par HBPM, passer à un AVK, et inversement ; ou placer un filtre cave.

NICE 2012

Les patients cancéreux atteints d'une TVP ou d'une embolie pulmonaire proximale doivent être traités pendant six mois par HBPM, puis réévalués avant de prolonger le traitement. Le port des bas de compression graduée est conseillé chez les patients atteints d'une TVP du membre inférieur une semaine après le diagnostic ou lorsque le gonflement a suffisamment diminué, pour autant qu'il n'y ait pas de contre-indications.

SIGN 2010

Les patients cancéreux atteints d'une TEV seront de préférence traités par une HBPM plutôt que par AVK, et ce pendant trois à six mois. Ensuite, le patient sera réévalué pour décider si le traitement doit être poursuivi ou arrêté.

Conclusion

Chez les patients cancéreux présentant une TEV, les HBPM représentent dans tous les cas le premier choix - préférable aux AVK - dans le traitement prolongé, à savoir sur une période d'au moins trois mois (ISTH 2013) ou six mois (NICE 2012). SIGN 2010 mentionne une période de trois à six mois, suivie d'une réévaluation du rapport coûts/bénéfices. La recommandation ACCP 2012 Therapy mentionne un traitement prolongé ('extended therapy') incluant une évaluation périodique.

Les recommandations sélectionnées préconisent de maintenir le traitement pendant au moins trois mois. NICE 2012 recommande de traiter pendant une période supplémentaire de trois mois les patients à risque élevé de récurrence de TEV sans risque hémorragique accru ; de même, l'ACCP 2012 Therapy et le SIGN 2010 indiquent qu'un traitement prolongé peut être envisagé ou constitue le traitement de choix chez certains patients selon le facteur de déclenchement, la localisation et la sévérité du premier épisode de TEV et d'autres facteurs de risque. La poursuite du traitement s'effectuera de préférence en concertation avec le patient.

7.3.2. Avis de l'expert

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 (Lee 2003). 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. L'expert est d'avis de poursuivre le traitement si la maladie est dite « active » ou tout au moins jusqu'à la fin de la chimiothérapie/radiothérapie/thérapies ciblées. Il 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. L'expert propose 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. L'expert est d'avis qu'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.

7.3.3. Conclusion du jury

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 ?

8.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Pas d'étude de la littérature fournie à ce sujet.

8.1.2. Avis de l'expert

8.1.2.1. Interactions médicamenteuses

Les interactions de l'acide acétylsalicylique n'ont pas été abordées par l'expert.

8.1.2.1.1. Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

Anticoagulants s.i. + traitement interagissant avec l'hémostase (voir Tableau 28)

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 bénéfico-risque doit être proposée lors de telles associations lorsqu'elles ne sont pas contre-indiquées.

Tableau 28 : Principales interactions pharmacodynamiques avec les traitements anticoagulants listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Les interactions probables pour lesquelles des données ne sont pas fournies dans les RCP sont également indiquées. (E.M.A. 2013 : fondaparinux, héparine Léo, héparine natrium B Braun, tinzaparine, énoxaparine, nadroparine, daltéparine, apixaban, rivaroxaban, dabigatran étextilate mésilate, bivalirudine, danaparoiide, warfarine, acénocoumarol, phenprocoumone)

	A éviter / Non-recommandé	Contre-indiqué	Pas de données	Interaction probable
Anticoagulants par voie parentérale : HNF - HBPM - danaparoiide¹ – 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 : AVK (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 : NACO (dabigatran étexilate - 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 danaparoiide peut être utilisé en même temps que des anticoagulants oraux, des médicaments qui influencent la fonction plaquettaire (acide acétylsalicylique 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 disponibles sur le marché belge.

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

Anticoagulants s.i. + traitements pouvant induire des saignements

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.

Héparines + médicaments hyperkaliémiants

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.

AVK + antibiotiques

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 (INR).

8.1.2.1.2. Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

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

Antagonistes de la vitamine K (AVK)

En raison de leurs caractéristiques pharmacocinétiques (voir Tableau 29), 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 (E.M.A. 2013 : warfarine). 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.

Tableau 29 : Données pharmacocinétiques des AVK (E.M.A. 2013 : warfarine, acénocoumarol, phenprocoumone)

AVKs – Données pharmacocinétiques			
	warfarine	acénocoumarol	phenprocoumone
Biodisponibilité	100%	Au moins 60%	≈100%
Liaison aux protéines	97%	98,7% (principalement albumine)	99%
Métabolisation	CYP 2C9, 2C19, 1A2, 3A4	CYP 2C9, 2C19, (1A2)	CYP 2C9
Demi-vie	40 heures (varie de 20 à 60 heures)	8 à 11 heures	4 à 7 jours

Source : Dogné 2013

Le Tableau 33 (voir plus loin) reprend les interactions de la warfarine.

Note du jury : Ces interactions pharmacocinétiques sont certainement valables pour la warfarine qui a été la plus étudiée, mais probablement aussi pour l'acénocoumarol ; elles sont probablement moins importantes pour la phenprocoumone.

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 (Holbrook 2012).

Anticoagulants directs oraux : NACO

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

Ces « nouveaux » composés présentent 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.

Effectivement, d'un point de vue pharmacocinétique, ces trois composés sont substrats de la glycoprotéine-P (P-gp également connue sous le nom d'ABC1 ou MDR1). La P-gp est une pompe à efflux

présente au niveau de la membrane luminale des entérocytes, sur la membrane apicale des cellules excrétoires, tels les hépatocytes et les cellules tubulaires rénales. L'expression sur la membrane luminale 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 (International Transporter 2010, Wessler 2013). 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 NACO. Il est important de mentionner que pour le dabigatran, seul le dabigatran étexilate est substrat de la P-gp. Les inhibiteurs et inducteurs de la P-gp auront par conséquent un impact uniquement sur l'absorption du dabigatran étexilate (Hankey 2011).

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 (E.M.A. 2013 : *Apixaban, Rivaroxaban*). Ainsi, les composés pouvant interagir, soit en inhibant, soit en potentialisant le CYP3A4, auront une influence sur le métabolisme du rivaroxaban et, dans une moindre mesure, de l'apixaban.

Tableau 30 : Substrats des NACO

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

Absorption par diffusion passive

P-gp

Substrat Métabolite

CYP450

Source: Dogné 2013

Tableau 31 : Substrats, inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) (CBIP)

Substrats	Inhibiteurs (↑ concentration plasmatique du substrat)	Inducteurs (↓ concentration plasmatique du substrat)
Aliskirène, apixaban, bilastine, ciclosporine, colchicine, dabigatran, daunorubicine, digoxine, doxorubicine, étoposide, évérolimus, fexofénadine, indacatérol, linagliptine, lopéramide, maraviroc, nilotinib, paclitaxel, posaconazole, rivaroxaban, saquinavir, saxagliptine, silodosine, sirolimus, sitagliptine, tacrolimus, télaprévir, ticagrélor, vinblastine, vincristine	Amiodarone, atorvastatine, azithromycine, ciclosporine , clarithromycine , diltiazem, érythromycine, itraconazole , kétoconazole , lapatinib, nicardipine, propafénone, quinidine, ritonavir, saquinavir, télaprévir, ticagrélor, vérapamil	Carbamazépine, millepertuis, rifampicine, tipranavir

Tableau 32 : Substrats, inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 (CBIP)

CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> Alcaloïdes de la pervenche, abiratérone, alfentanil, alprazolam, amiodarone, amlodipine, apixaban, aprépitant, aripiprazole, atazanavir, atorvastatine, barnidipine, bocéprévir, bosentan, bromocriptine, budésonide, buprénorphine, cabazitaxel, carbamazépine, chlorphénamine, ciclésone, ciclosporine, clarithromycine, colchicine, cyclophosphamide, darunavir, dasatinib, dexaméthasone, dihydroergotamine, diltiazem, disopyramide, docétaxel, dompéridone, donépézil, dutastéride, élétriptan, éplérénone, ergotamine, erlotinib, érythromycine, estrogènes, estroprogestatifs, éthinylestrodiol, félodipine, fentanyl, fosamprénavir, galantamine, géfitinib, ifosfamide, imatinib, indinavir, inhibiteurs de la protéase virale, irinotécan, isradipine, itraconazole, lacidipine, lapatinib, lercanidipine, lopéramide, lopinavir, maraviroc, méthadone, méthylprednisolone, midazolam, nicardipine, nifédipine, nilotinib, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, pazopanib, pimozide, pipéraquline, progestatifs, quétiapine, quinidine, quinine, rifabutine, rilpivirine, ritonavir, rivaroxaban, saquinavir, saxagliptine, sertindole, sildénafil, simvastatine, sirolimus, solifénacine, sorafénib, sunitinib, tacrolimus, tadalafil, tamoxifène, télaprévir, ticagrélor, tipranavir, torémifène, triazolam, ulipristal, vardénafil, vérapamil, vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine, zolpidem, zopiclone 	<ul style="list-style-type: none"> Amiodarone, aprépitant, atazanavir, bocéprévir, cimétidine, clarithromycine, darunavir, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, fosamprénavir, imatinib, indinavir, inhibiteurs de la protéase virale, itraconazole, kétoconazole, lapatinib, linagliptine, lopinavir, nicardipine, pamplemousse/pomélo, pipéraquline, posaconazole, ritonavir, saquinavir, stiripentol, télaprévir, télithromycine, ticagrélor, tipranavir, vérapamil, voriconazole 	<ul style="list-style-type: none"> Bosentan, carbamazépine, éfavirenz, millepertuis, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, rufinamide
---------------	--	---	--

Le Tableau 34 (voir plus loin) présente les informations disponibles au niveau des RCP's 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 NACO. 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 (Centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance HUG 2011). 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).

8.1.2.2. 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.

AVK

Les AVKs présentent une série importante d'interactions non-médicamenteuses. Une liste complète de ces interactions a été résumée dans la littérature par Nutescu et al (Nutescu 2011). 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 AVK. 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 AVK. 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 (Evans 2005).

NACO

Pour les NACO, 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 2 heures alors que la biodisponibilité n'est pas affectée (Nutescu 2011). Ceci n'est pas considéré comme cliniquement significatif et le dabigatran étexilate 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%) (E.M.A. 2013 : rivaroxaban). 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.

Interactions non-médicamenteuses

- Anticoagulants directs oraux (ADO)

	Dabigatran éxétilate (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Impact de l'alimentation (= prise concomitante)	<p>ASC : pas d'impact T_{max} retardé de 2h → Pas cliniquement significatif</p> <p>→ Peut être pris pendant ou en dehors du repas</p>	<p>ASC : pas d'impact jusqu'à la dose de 10 mg</p> <p>→ Peut être pris pendant ou en dehors d'un repas</p> <p>ASC augmentée de 39% pour les doses de 20 mg vs comprimés à jeun</p> <p>→ Comprimé de 15 et 20mg à prendre <u>avec un repas</u></p>	<p>ASC et C_{max} : pas d'impact jusqu'à la dose de 10mg</p> <p>→ Peut être pris pendant ou en dehors d'un repas</p>

Source : Dogné 2013

8.1.2.3. Automédication

AVK

Parmi les interactions susceptibles d'émaner de l'automédication, les AINS sont non-recommandés avec les anticoagulants 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 AVK. 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.

NACO

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

Il conviendra 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 prescripteur de soin et le patient.

Tableau 33 : Principales interactions pharmacocinétiques médicamenteuses avec la warfarine. Les interactions sont listées selon qu'elles soient très probables, probables, possibles ou très improbables.

D'après une méta-analyse de 2005 (Holbrook 2005), complétée des données disponibles au niveau du Répertoire Commenté des Médicaments édition 2013.

Niveau de causalité	Anti-infectieux	Cardio-vasculaire	Analgésiques, AINS et immunologiques	Système nerveux central	Gastro-intestinal	Autres drogues
Potentialisation 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 – ropinirole – 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 – trastuzumab –
Très improbable	cefazoline		methylprednisolone	fluoxétine / diiazépam – 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			ciclosporine
Très peu probable	Teicoplanine	furosémide		propofol		

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

Tableau 34 : Résumé des interactions pharmacocinétiques identifiées avec les anticoagulants directs oraux (NACO).

Les interactions sont listées selon qu'elles soient contre-indiquées – non-recommandées – à éviter – nécessitent 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	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	ciclosporine ¹ – tacrolimus ¹
Rivaroxaban	ketoconazole ² – fluconazole – itraconazole ² – voriconazole ² – posaconazole ² – rifampicine ⁴ – clarithromycine – azithromycine – erythromycine – ritonavir ²	dronedarone ³ – quinidine – verapamil – amiodarone – diltiazem ranolazine – félopidine -	naproxène ⁴	carbamazépine ⁴ – phénytoïne ⁴ – phenobarbital – midazolam – millepertuis ⁴		<i>ciclosporine – tacrolimus</i>
Apixaban	kétoconazole ² – itraconazole ² – voriconazole ² – posaconazole ² – rifampicine ⁴ – ritonavir ²	diltiazem	naproxène	carbamazépine ⁴ – phénytoïne ⁴ – phenobarbital 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 éxetilate doit être réduite à 2 gélules de 75mg / jour en une 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 éxetilate 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.

8.1.3. Conclusion du jury

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 (Stockley's Drug Interactions, Hansten and Horn's Drug interactions – Analysis and management) 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 (*Centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance HUG 2011*).
- 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 Ciclosporine Tacrolimus*	Amiodarone Verapamil Quinidine Clarithromycine	Rifampicine Ritonavir Millepertuis Carbamazépine Phénytoïne

+ Interactions PD

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

CI

Tt autre Tx susceptibles d'altérer l'hémostase

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

● 29

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

+ 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

●

● 38

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	- modéré CYP3A4 et P-gp	+ puissant CYP3A4 et P-gp
<i>Non-recommandé</i>	Prudence!	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 éxétilate)	Xarelto® (rivaroxaban)	Eliquis® (apixaban)
Substrat enzyme CYP	✗	✓ 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	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

Source : Dogné 2013

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

8.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Pas d'étude de la littérature fournie à ce sujet.

8.2.2. Avis de l'expert

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.

La Table 35 reprend les données de stratification de risque thromboembolique chez les patients sous anticoagulants dans la période péri-opératoire tandis que la Table 36 reprend les données du risque hémorragique en fonction du type de procédure (Douketis 2012).

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

8.2.2.1.1. Interruption de l'AVK

Chez les patients traités par AVK subissant une intervention majeure, une interruption du traitement anticoagulant est généralement recommandée pour minimiser les risques de saignement (McKenna 2001) tandis qu'il n'est pas forcément nécessaire d'interrompre le traitement dans certaines 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 d'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 (Douketis 2012).

8.2.2.1.2. Délai

Varie en fonction des propriétés pharmacodynamiques de l'AVK et du temps nécessaire à la régénération des facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants.

Temps de demi-vie de l'acénocoumarol = 8 à 11 heures

Temps de demi-vie de la warfarine = 36 à 42 heures

Temps de demi-vie de la phenprocoumone = 96 à 104 heures

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. 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 (Marietta 2003).

8.2.2.1.3. Reprise de l'AVK

Chez les patients qui nécessitent une interruption temporaire de l'AVK avant une chirurgie, il est recommandé de 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 (Douketis 2012).

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

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 athérotrombotiques (1-2%) (Douketis 2004, Wysokinski 2008, Spyropoulos 2006).

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 13. La Table 35 reprend les données de stratification de risque thromboembolique chez les patients sous anticoagulants dans la période péri-opératoire (Douketis 2012).

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 Table 35) (Douketis 2012, Go 1999). 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 athérotrombotiques et de thrombose sur valve réfère à un risque > 10%/an, 5 à 10%/ an et < à 5%/an, respectivement, en absence d'anticoagulation (voir Table 35) (Hering 2005). 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 Table 35). 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 (Douketis 2012).

8.2.2.1.5. 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 (Douketis 2012).

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 (Douketis 2012).

8.2.2.2. Gestion péri-opératoire des patients recevant un traitement par NACO

Chez les patients nécessitant des procédures mineures, il peut être conseillé, comme pour les AVK de continuer le traitement anticoagulant (Spyropoulos 2012). Cependant, ces données n'ont pas été vérifiées par des études cliniques.

8.2.2.2.1. Délai

Chez les patients traités par **dabigatran étexilate** 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 de la spécialité qui contient dabigatran étexilate mentionne que chez les patients avec une **fonction rénale normale** ($CL_{CR} > 80$ mL/minute), le $T_{1/2}$ du dabigatran est de 13 heures (E.M.A. 2013 : dabigatran), ce qui implique que le dabigatran étexilate doit être arrêté 2 jours avant une chirurgie à haut risque de saignement et 24 heures seraient suffisantes pour une chirurgie à risque standard.

Chez les patients avec une **fonction rénale légèrement altérée** (CL_{CR} entre 50 à 80 mL/minute), 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/minute**, il est préférable d'arrêter le dabigatran étexilate 4 jours avant une procédure à risque et au minimum 48 heures avec une procédure standard (E.M.A. 2013 : dabigatran).

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 (Pernod 2013).

Chez les patients traités par **rivaroxaban ou apixaban**, les EU-RCP correspondantes recommandent d'arrêter l'anticoagulation au moins 24 heures avant l'intervention (E.M.A. 2013 : apixaban, rivaroxaban). 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 (Pernod 2013). Cette évaluation quantitative nécessite bien évidemment l'utilisation d'un test spécifique également.

8.2.2.2.2. Reprise du NACO

Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations bien précises sur la réinstauration du traitement par NACO 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 (Spyropoulos 2012).

Tableau 35. 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 36. 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 oncologie - 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, 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 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

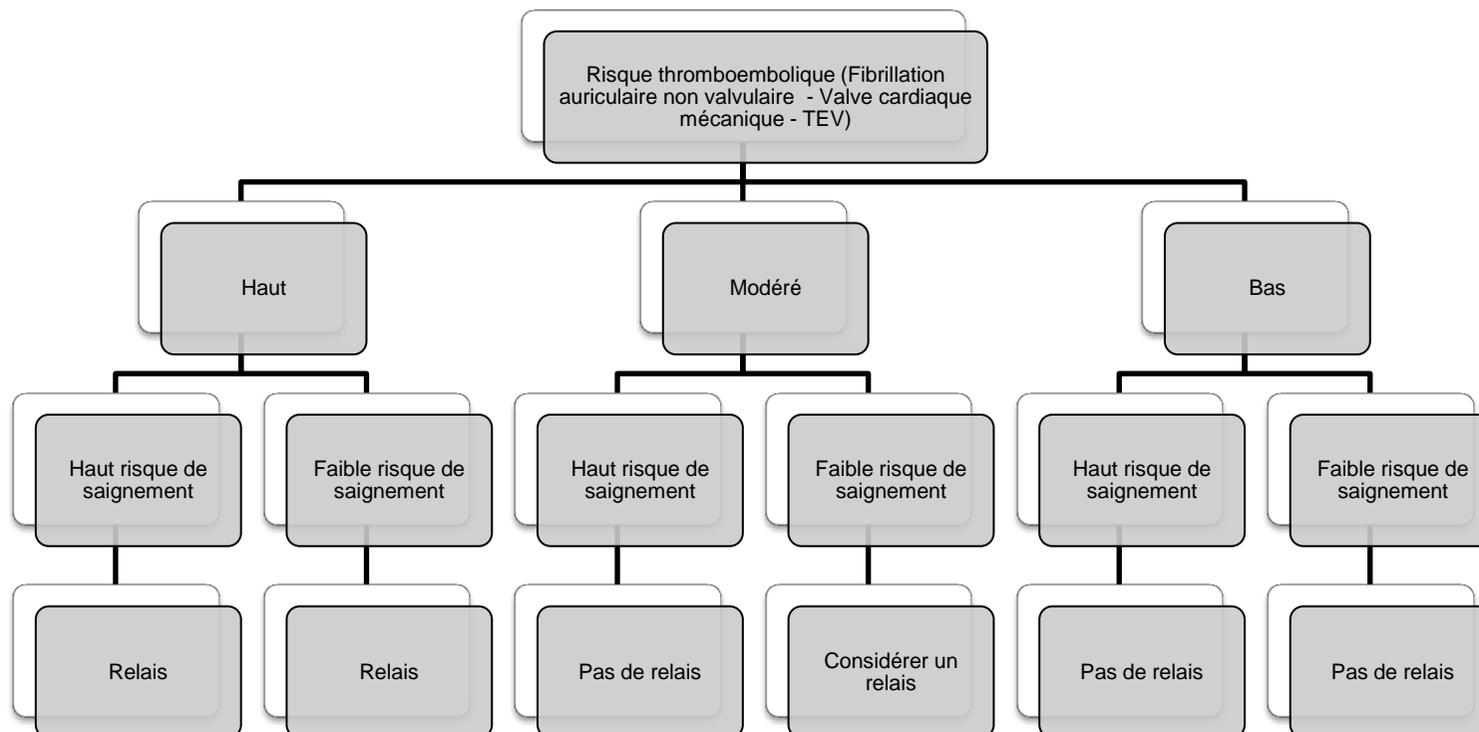


Figure 13 : Suggestion de stratégie de relais par héparinothérapie dans un contexte péri-opératoire chez des patients traités préalablement par AVK. Ces données se basent sur le risque thromboembolique propre au patient ainsi que sur le risque de saignement lié à l'intervention. Adapté de Spyropoulos et al. Blood 2012

8.2.3. Conclusion du jury

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 35 « Stratification de risque thromboembolique dans le contexte péri-opératoire » (voir pag. 164) reprend les données de stratification de risque thromboembolique chez les patients sous anticoagulant dans la période péri-opératoire tandis que le Tableau 36 « Stratification du risque hémorragique en fonction du type de procédure »(voir pag. 165) reprend les données du risque hémorragique en fonction du type de procédure (Douketis 2012).

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 (McKenna 2001)</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</p>	<p>Chez les patients nécessitant des procédures mineures, il peut être conseillé, comme pour les AVK de continuer le traitement anticoagulant (Spyropoulos 2012).</p> <p>Cependant, ces données n'ont pas été vérifiées par des études cliniques.</p>

	<p>→ 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 (Douketis 2012).</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 hémostase « 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 (Marietta 2003). 	<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 (E.M.A. 2013 : dabigatran), → 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 (E.M.A. 2013 : dabigatran).</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 (Pernod 2013).</p>
		<p>Chez les patients traités par rivaroxaban ou apixaban, les EU-RCP correspondantes recommandent :</p> <p>→ d'arrêter au moins 24 heures avant</p>

		<p>l'intervention (E.M.A. 2013 : apixaban, rivaroxaban).</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 (Pernod 2013). Cette évaluation quantitative nécessite bien évidemment l'utilisation d'un test spécifique également.</p>
Reprise	<ul style="list-style-type: none"> • 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 (Douketis 2012). 	<p>Pas de recommandations bien précises sur la réinstauration du traitement par NACO.</p> <p>Une approche suggère la reprise :</p> <ul style="list-style-type: none"> → 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 (Spyropoulos 2012).
Relais par héparine lors de l'interruption du traitement par AVK	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Patients à haut risque</u> → doses thérapeutiques d'HBPM en sous-cutané. (Ce régime est associé à une faible incidence d'événements athérombotiques (1-2%)) (Douketis 2004, Spyropoulos 2006). • <u>Patients à risque modéré</u> : 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 <u>patients à faible risque</u> thromboembolique, un relais n'est pas nécessaire durant l'interruption du traitement par AVK. <p>Un arbre décisionnel est proposé à la Figure 13.</p>	

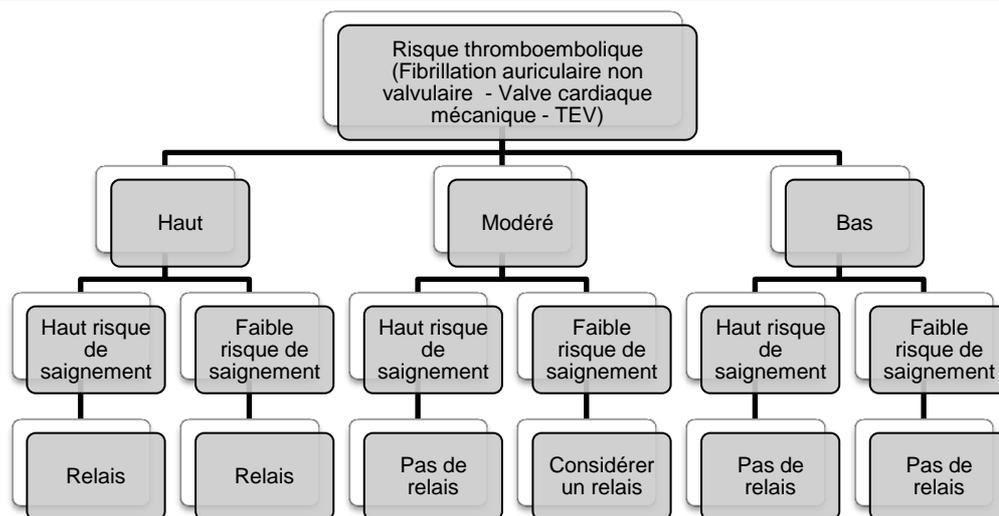


Figure 13 : Suggestion de stratégie de relais par héparinothérapie dans un contexte péri-opératoire chez des patients traités préalablement par AVK. Ces données se basent sur le risque thromboembolique propre au patient ainsi que sur le risque de saignement lié à l'intervention. Adapté de Spyropoulos et al. Blood 2012

Le Tableau 35 reprend les données de stratification de risque thromboembolique chez les patients sous anticoagulants dans la période péri-opératoire (Douketis 2012).

- 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 35) (Douketis 2012, Go 1999).
- 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 35) (Hering 2005).
- 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 35). 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 (Douketis 2012).

Gestions péri- et post-opératoires de l'héparine comme agent anti-coagulant pour le relais	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (Douketis 2012). • 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 (Douketis 2012).
---	---

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

8.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

8.3.1.1. Antagonistes de la vitamine K

L'hémorragie est le principal effet indésirable des antagonistes de la vitamine K. La relation entre la dose du traitement anticoagulant et le risque hémorragique est très étroite. Des études randomisées indiquent que la balance bénéfices/risques est la meilleure avec un INR compris entre 2 et 3. (Meyler's Side Effects of Drugs 2006)

8.3.1.2. Inhibiteurs de la thrombine

Dabigatran

L'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency 2013a) recommande d'une part de mesurer la fonction rénale avant d'instaurer un traitement par dabigatran, et d'autre part de procéder à un contrôle annuel en cas de traitement prolongé si la fonction rénale présente une diminution légère à modérée ou si le patient est âgé de plus de 75 ans. Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30mL/minute).

8.3.1.3. Inhibiteurs du facteur Xa

Rivaroxaban

Des tests hépatiques doivent être effectués à intervalles réguliers chez les patients sous traitement par rivaroxaban. Il existe en effet un risque d'élévation des γ GT et des transaminases, ainsi que de la LDH et des phosphatases alcalines. Une augmentation de la bilirubinémie est parfois signalée, et une augmentation de la bilirubine conjuguée est rapportée dans de rares cas. (Centre belge d'information pharmaceutique, European Medicines Agency 2013b)

8.3.2. Avis de l'expert

8.3.2.1. Monitoring biologique du traitement par AVK

8.3.2.1.1. Monitoring à l'induction du traitement

L'expert estime que, suivant l'administration d'un AVK, un premier impact sur l'INR apparaît dans les 2-3 premiers jours suivant l'initiation du traitement, tandis que l'effet antithrombotique apparaît dans les jours suivants.

8.3.2.1.2. 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 (Ageno 2012).

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) (Holbrook 2012). 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 (Ageno 2012).

8.3.2.2. Monitoring biologique du traitement par anticoagulant parentéral

8.3.2.2.1. 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/minute) (Garcia 2012). Les résultats concernant un lien entre des valeurs élevées d'activité anti-Xa et un risque hémorragique restent confus dans la littérature (Levine 1989, Bara 1992). Une étude randomisée contrôlée montre qu'il n'existe pas de bénéfice du monitoring chez des patients traités par daltéparine (Alhenc-Gelas 1994). 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.

8.3.2.2.2. 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 (E.M.A. 2013 : bivalirudine).

8.3.2.3. Monitoring biologique du traitement par anticoagulant direct oral (NACO)

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 (E.M.A. 2013 : apixaban, rivaroxaban, dabigatran étexilate mésilate). 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) (Kubitza 2010, Kubitza 2013, Reilly 2013, Stangier 2010).

8.3.2.3.1. Situations où un monitoring biologique est requis

Le monitoring des NACO est indiqué dans plusieurs situations cliniques aiguës telles que (Reilly 2013, Faxon 2011, Huber 2011, Ten Cate 2012):

- 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

8.3.2.3.2. Quels tests de coagulation pour le monitoring ?

Les NACO 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.

8.3.2.3.2.1. Dabigatran étexilate

Temps de céphaline activée (TCA)

Les récentes recommandations de l'International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH 2013) 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 (Eikelboom 2006, Kitchens 2005, Lippi 2010). 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 (Kitchens 2005). Les céphalines actuellement disponibles sur le marché montrent des sensibilités différentes au dabigatran. Chaque laboratoire doit donc être conscient de la sensibilité aux NACO 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 (Baglin 2013, Douxfils 2012a).

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 (Doux fils 2012a, van Ryn 2010). 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 (Doux fils 2013a).

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.

8.3.2.3.2. Rivaroxaban et apixaban

Temps de prothrombine/Quick (TQ)

Les différents réactifs de temps de prothrombine présentent une sensibilité différente au rivaroxaban et à l'apixaban (Doux fils 2013b, Doux fils 2012b, Samama 2010). 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 (Baglin 2013). De plus, celui-ci présente parfois une faible sensibilité, une grande variabilité inter-réactifs, et une mauvaise corrélation avec la LC-MS/MS (Doux fils 2013c).

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 (Doux fils 2013b).

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 (Doux fils 2013c). 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 NACO 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 NACO, 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.

8.3.3. Conclusion du jury

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 10/05/2012.

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 37 : 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 (Garcia 2012)</p> <p>Pas de bénéfice du monitoring pour la daltéparine (Alhenc-Gelas 1994)</p>	Lien confus entre valeurs élevées d'activité anti-Xa et risque hémorragique (Levine 1989, Bara 1992)	Opinion d'expert
NACO		<p>Monitoring inutile. Dosage dans plusieurs situations cliniques aiguës (Reilly 2013, Faxon 2011, Huber 2011, Ten Cate 2012) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réurrence 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 (ISTH 2013) 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 (Baglin 2013, Douxfils 2012a)	Sensibilité limitée et particulièrement sensible aux variables pré-analytiques et biologiques (Eikelboom 2006, Kitchens 2005, Lippi 2010). Pas de relation linéaire entre le TCA et la concentration plasmatique. Pas de corrélation entre l'allongement du TCA et le risque hémorragique (Kitchens 2005).	Opinion d'expert
	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 (Douxfils 2012a, Van Ryn 2010).	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.	Opinion d'expert

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 (EMA 2013, CBIP 2013)		Forte 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 (Doux fils 2012b et 2013b, Samama 2010)	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 (Baglin 2013). De plus, celui-ci présente parfois une faible sensibilité, une grande variabilité inter-réactifs et une mauvaise corrélation avec la LC-MS/MS (Doux fils 2013c). 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 (Doux fils 2013b)	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 (Doux fils 2013c). Apixaban : pas de données relatives à la corrélation entre le test chromogénique et la LC-MS/MS.	Forte recommandation ; GRADE non connu

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

8.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Le jury note qu'aucun terme relatif à l'observance thérapeutique et la sécurité d'emploi n'a été repris dans l'équation de recherche. Aucune référence ni résultats n'ont d'ailleurs été fournis.

8.4.2. Avis de l'expert

8.4.2.1. Traitement par AVK

Un obstacle à la sécurité et à l'efficacité des AVK est la faible qualité de la gestion/adaptation de la dose en pratique courante. Des soins adéquats prodigués avec les AVK 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.

8.4.2.1.1. Le rôle des cliniques de l'anticoagulation

De nombreuses études randomisées contrôlées ont démontré une gestion plus effective de l'anticoagulation démontrée 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 (Ageno 2012). 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 (Wilson 2003). 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%) (van Walraven 2006).

8.4.2.1.2. 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 (Poller 1993). 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 (Poller 2008). De plus, une analyse de coût-efficacité a montré un coût réduit également en faveur de la prise en charge assistée par ordinateur (Jowett 2009).

8.4.2.1.3. 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 (Ageno 2012). Cependant, l'utilisation de ce matériel est soumise à certaines limitations comme de plus grande différences pour des INR's 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 antiphospholipides.

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 (Ansell 1996). 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 (Christensen 2004, Siebenhofer 2004, Heneghan 2006). 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.

8.4.2.2. Traitement par nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

Il n'existe pas, à l'heure actuelle de recommandations pour optimiser l'observance thérapeutique des patients traités par NACO. Du matériel éducatif via la mise à disposition de « cartes patients » est fourni avec les différents NACO. 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 mises en place pour optimiser l'adhérence au traitement du patient ambulatoire tel les piluliers électroniques.

Etant donné que les traitements par NACO ne nécessitent pas de contrôle régulier de l'intensité de l'anticoagulation, les patients traités par dabigatran étexilate, 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 AVK (Rodriguez 2013). 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.

8.4.2.3. Contention élastique

Dans la pratique, on utilise le plus souvent des bas de contention élastique étant donné le coût élevé des autres solutions mécaniques. Toutefois, la compression intermittente est rarement appliquée vu le coût et le fait que la jambe traitée tolère mal l'appareillage.

Les guidelines recommandent le port d'une contention élastique de classe 3 pendant 2 ans. Souvent elle n'est pas appliquée ou elle est insuffisante. Sauf œdème important, une contention de 30 mmHg 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. Personnellement, l'expert essaie de revoir assez rapidement les patients avec leur contention pour corriger d'éventuelles erreurs et les revoit ensuite après 6 mois de traitement. En fonction de la clinique et de l'absence d'incontinence veineuse profonde et/ou de varices, elle 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.

Chez les jeunes sportifs, pour les efforts plus intenses ou soutenus, on conseille le port d'une contention élastique adaptée au sport.

8.4.2.4. Préférence pour le traitement parentéral pour une meilleure adhésion au traitement

Dans la pratique orthopédique, les HBPM à haute dose préventive sont considérées comme la norme, étant donné qu'elles occasionnent moins de saignements que les NACO. Elles sont bon marché, même si le coût des soins à domicile pour l'administration subcutanée doivent être pris en compte, mais ceux-ci améliorent l'adhésion au traitement. En cas de réticence du patient aux piqûres, un NACO peut constituer une alternative.

8.4.3. Conclusion du jury

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 10/05/2012.

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 (Ageno 2012, Wilson 2003, van Walraven 2006) (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 (Poller 1993, Poller 2008, Jowett 2009) (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 (Ageno 2012, Ansell 1996, Christensen 2004, Siebenhofer 2004, Heneghan 2006) (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 (Randon 2013) (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 (Rodriguez 2013) (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 (Randon 2013) (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 (Sprynger 2013) (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 (Sprynger 2013) (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 (Sprynger 2013) (faible recommandation, GRADE C).

Conclusion générale

Définition - médicaments - facteurs de risque - diagnostic

La **thrombose veineuse profonde (TVP)** distale et/ou proximale et l'**embolie pulmonaire (EP)** sont des manifestations successives de la **maladie thromboembolique (thromboembolie veineuse, TEV)** dont l'incidence annuelle est estimée être de 1 à 3 habitants sur 1000. Un premier épisode peut être suivi de récurrence(s). La gravité et les risques peuvent être très variables, allant de l'absence de symptômes au décès, en fonction de l'extension, de la présence de vaisseaux collatéraux, de la sévérité de l'obstruction vasculaire et de l'inflammation associée. Une conséquence possible est le syndrome post-thrombotique (SPT).

Tant les antiagrégants, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), les antagonistes de la vitamine K (AVK) que ce que l'on appelle les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) sont utilisés pour **prévenir et traiter** la TVP et l'EP.

Les **facteurs de risque** permanents et temporaires sont bien connus : l'âge, le cancer, la leucémie, le syndrome myéloprolifératif, une pathologie inflammatoire chronique, des antécédents personnels / familiaux, une thrombophilie, la chirurgie, un traumatisme récent, l'immobilisation, une mobilité réduite, une hormonothérapie, les estrogènes, la grossesse, le postpartum, un IMC > 30 kg/m², les voyages ou une position assise pendant plus de 6 heures, une affection médicale aiguë (p.ex. inflammation pulmonaire, infarctus, œdème pulmonaire aigu), un AVC, le VIH, un syndrome métabolique, un cathéter veineux central, des varices.

Le **diagnostic** est posé par étapes, après évaluation de la probabilité clinique à l'aide d'une détermination des D-dimères, suivie ou non d'une échographie (doppler) proximale ou complète des membres inférieurs (TVP) ou d'un CT-scan du thorax (embolie pulmonaire).

Traitement d'une TEV aiguë

Le **traitement d'une thromboembolie veineuse (TEV) aiguë** se déroule en trois phases successives :

- la phase initiale (traitement aigu) : HBPM pendant 5 à 10 jours et initiation simultanée du traitement par AVK
 - la phase d'entretien : AVK pendant 3 à 6 mois
 - et éventuellement, en fonction du rapport risque/bénéfice, AVK au long cours
- Alternative possible : rivaroxaban et apixaban (NACO) : initiation immédiate du traitement, sans HBPM préalable
- Le traitement à domicile est l'option préférentielle pour la TVP et la sortie précoce de l'hôpital, l'option de choix pour l'embolie pulmonaire. La durée d'une hospitalisation éventuelle doit dans tous les cas être la plus brève possible.
- Le port de bas de compression et la mobilisation précoce du patient réduisent les risques de développer un SPT. Les bas de compression (> 36 mm Hg) seront portés le plus tôt possible et en continu pendant 2 ans.

Thrombose veineuse superficielle (TVS) :

- La TVS est en général un diagnostic clinique. Une échographie doppler est à envisager pour préciser sa localisation, son étendue et l'éventuelle coexistence d'une TVP.
- Le traitement est en général non médicamenteux. Les HBPM sont uniquement administrées en cas d'atteinte de la petite ou grande veine saphène. En cas d'association avec une TVP, la TVS est à traiter (naturellement) comme une TVP.

Prévention après TEV

Après un **premier événement de TEV**, le **traitement préventif** est l'administration d'un AVK (INR 2 – 3) ou bien d'un NACO (seul le rivaroxaban est remboursable à ce jour pour cette indication) :

- pour une TVP déclenchée par un facteur de risque temporaire : pendant au minimum 3 mois ;
- pour une embolie pulmonaire ou une TVP proximale spontanée : pendant 6 mois ;
- pour un cancer : HBPM pendant 6 mois.

Après des **événements de TEV répétés**, le seul **traitement préventif** concevable est – sauf en cas de cancer – un **AVK** au long cours avec une réévaluation périodique du rapport risque/bénéfice en termes d'hémorragie. Les NACO pourraient constituer une alternative (actuellement pas de remboursement, sauf pour le rivaroxaban pendant 1 an au maximum). La place de l'acide acétylsalicylique dans cette indication n'est pas claire.

Le traitement du **syndrome post-phlébitique** comprend des bas de contention élastique et la mobilisation et, en cas de surcharge pondérale, une perte de poids.

Prévention en cas de situations de risque bien déterminées

En cas de **chirurgie orthopédique majeure**, une prophylaxie mécanique est recommandée en association avec une prophylaxie pharmacologique (ACCP 2012 : HBPM à commencer 12 heures avant l'intervention ou au moins 12 heures après l'intervention pendant 35 jours en cas d'arthroplastie de la hanche et 10 à 14 jours en cas d'arthroplastie du genou) (Les AVK sont moins efficaces ; pour les NACO, seule leur non-infériorité a été démontrée.) Dans les cas de fracture, des faits probants n'ont été notés que pour les HBPM.

Pour d'**autres chirurgies non-oncologiques majeures** : d'abord évaluer les risques, ensuite

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

Ces mesures de prophylaxie sont maintenues jusqu'à ce que le patient retrouve sa mobilité (dans la pratique, 5 à 7 jours).

En cas d'**arthroscopie du genou**, évaluer d'abord les risques et commencer ensuite, seulement en cas de risque très élevé, les HBPM à faible dose préventive, 12 heures après l'opération et jusqu'à mobilisation complète.

En cas d'**immobilisation proximale du genou au moyen d'un plâtre**, administrer des HBPM jusqu'au retrait du plâtre.

En cas d'**immobilisation de la jambe**, administrer des HBPM uniquement en cas de profil de risque élevé et pour des patients chez lesquels une mise en charge n'est pas autorisée (jusqu'au retrait du plâtre ou jusqu'à ce que le patient puisse de nouveau prendre appui sur sa jambe).

En cas d'**alitement pour raisons médicales**, évaluer d'abord les risques, administrer ensuite des HBPM uniquement en cas de risque élevé. Les bas de compression élastique ne sont pas recommandés en absence de preuve d'efficacité et du risque de lésions cutanées.

Pour les voyages impliquant une **longue immobilisation**, il n'existe pas de données probantes sur l'utilisation des HBPM. L'acide acétylsalicylique, les anticoagulants ou les bas de compression élastique sont déconseillés. Uniquement en cas de risque élevé, il est possible de porter des bas de compression élastique et/ou d'envisager les HBPM.

Pour les **patients cancéreux**

- qui subissent une **chirurgie**, il est conseillé d'administrer des HBPM pendant au moins 7 à 10 jours ;
- qui ne subissent **pas de chirurgie** (et qui n'ont pas fait de TEV), pas de prophylaxie sauf en cas de « risque élevé » (suivant le tableau de décision du jury à la question 1) ou pendant une hospitalisation ;
- qui ne subissent **pas de chirurgie** et ont fait une TEV, HBPM pendant au moins 3 mois avec les mêmes indications que les patients non-oncologiques.

Gestion du traitement - interruption - suivi

La **gestion d'un traitement** par anticoagulants / antithrombotiques réclame une attention particulière de la part de tous les médecins et pharmaciens impliqués en raison des effets indésirables et des interactions existantes.

Pour les **interventions chirurgicales**, une évaluation individuelle du rapport risque/bénéfice de l'interruption du traitement s'impose.

- Pour les **interventions majeures**, une interruption est habituellement recommandée.
- Pour les **interventions mineures**, comme les interventions dentaires, les interventions dermatologiques et ophtalmologiques mineures, il est recommandé de ne pas interrompre le traitement et le plus souvent, le recours à des mesures hémostatiques locales suffit.
- Le délai d'interruption varie en fonction des propriétés pharmacodynamiques du produit utilisé.
- La reprise peut se faire en général entre 12 et 24 heures après l'intervention à condition que l'hémostase soit à nouveau adéquate.
- Un remplacement par les HBPM ?
 - Pour les patients à haut risque, des doses thérapeutiques de HBPM sont administrées par voie sous-cutanée.
 - Pour les patients à faible risque, le remplacement par des HBPM n'est pas nécessaire.
 - En cas de risque modéré, il convient surtout de tenir compte des critères individuels à la fois du patient et de l'intervention.
- Gestion peropératoire et postopératoire de l'héparine comme pour le traitement de remplacement.
 - En cas d'utilisation préopératoire de HBPM, dernière administration 24 heures avant l'opération.
 - Reprise en cas de risque faible ou modéré d'hémorragie : 24 heures après l'opération.
 - Reprise en cas d'intervention à haut risque hémorragique : 48 à 72 heures après

l'opération.

Tant pour les AVK que pour les HBPM et les NACO, il convient de respecter et de suivre certains paramètres biologiques.

Pour améliorer l'**observance thérapeutique** et la **sécurité d'emploi**, le choix et le suivi du traitement doivent tenir compte des possibilités pratiques du patient, lequel doit également autant que possible être informé de son traitement (et de ses complications éventuelles), ainsi qu'y être impliqué.

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).

Bibliographie

Guides de pratique (utilisés par le groupe bibliographique)

Guides de pratique généraux

NICE 2012	National Institute for Health and Care Excellence . Venous thromboembolic diseases (CG144), 2012 http://guidance.nice.org.uk/CG144/NICEGuidance/pdf/English
NICE 2010	National Institute for Health and Care Excellence . Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital(CG92), 2010 http://publications.nice.org.uk/venous-thromboembolism-reducing-the-risk-cg92
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network . Prevention and management of venous thromboembolism, 2010 http://www.sign.ac.uk/pdf/qrq122.pdf
ISTH 2013	Farge D, Debourdeau P, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11: 56–70.

Guides de pratique de diagnostic

ACCP 2012 Diagnosis	Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2012. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e351S–e418S.
------------------------	--

Guides de pratique de traitement

ACCP 2012 Therapy	Kearon C, Akl EA, Comerota AF, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2012. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e419S–e494S.
----------------------	--

Guides de pratique de prévention

ACCP 2012 Orthopedic prevention	Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2012. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e278S–e325S. http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/23443/112404.pdf
ACCP 2012 Surgical prevention	Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2012. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e227S–e277S. http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/23443/112297.pdf
ACCP 2012 Nonsurgical prevention	Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2012. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e195S–e226S.
ACP 2011	Qaseem A, Chou R, Humphrey LL et al. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline, American College of Physicians. Ann Intern Med. 2011;155:625-632.

Références

- (Abernethy 1974) Abernethy EA, Hartsuck JM. Postoperative pulmonary embolism. A prospective study utilizing low dose heparin. *American journal of surgery*. 1974;128(6):739-42.
- (Ageno 2012) 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.
- (Agnelli 2001) Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *The New England journal of medicine*. 2001;345(3):165-9.
- (Agnelli 2003) Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*. 2003;139(1):19-25.
- (Agnelli 2009) Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandala M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *The lancet oncology*. 2009;10(10):943-9.
- (Agnelli 2013-AMPLIFY) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):799-808.
- (Agnelli 2013-AMPLIFY-EXT) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2013;368(8):699-708.
- (Akl 2008) Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Muti P, Schunemann HJ. Extended perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. A systematic review. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;100(6):1176-80.
- (Akl 2011a) Akl EA, Labedi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011(6):CD006650. DOI: 10.1002/14651858.CD006650.pub3.
- (Akl 2011b) Akl EA, Gunukula S, Barba M, Yosucio VE, van Doormaal FF, Kuipers S, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011(1):CD006652. DOI: 10.1002/14651858.CD006652.pub2.
- (Akl 2011c) Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosucio 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.
- (Alameddine 2013) Alameddine R, Husari A. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *New Engl J Med* 2013;368(20): 1944-1945.
- (Alhenc-Gelas 1994) 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.
- (Allen 1978) Allen NH, Jenkins JD, Smart CJ. Surgical haemorrhage in patients given subcutaneous heparin as prophylaxis against thromboembolism. *British medical journal*. 1978;1(6123):1326.
- (Altinbas 2004) Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2004;2(8):1266-71.
- (Anderson 2013) Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2013;158(11):800-6.
- (Ansell 1996) 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.
- (Arcelus 2013) 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.

- (Aschwanden 2008) Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, Thalhammer C, Bucher HC, Jaeger KA. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial. *Journal of vascular surgery*. 2008;47(5):1015-21.
- (Aujesky 2011) Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9785):41-8.
- (Baglin 2003) 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.
- (Baglin 2013) 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.
- (Balas 1992) Balas P. Efficacy and safety of nadroparin (Fraxiparine) versus placebo in the prophylactic treatment of deep vein thrombosis in patients with high thrombo-embolic risk undergoing general surgery. *Thrombosis research*. 1992;65(Suppl 1):S113.
- (Ballard 1973) Ballard RM, Bradley-Watson PJ, Johnstone FD, Kenney A, McCarthy TG. Low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after gynaecological surgery. *The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Commonwealth*. 1973;80(5):469-72.
- (Bara 1992) 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.
- (Barrellier 2010) Barrellier MT, Lebel B, Parienti JJ, Mismetti P, Dutheil JJ, Vielpeau C, et al. Short versus extended thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: a randomized comparison. *Thrombosis research*. 2010;126(4):e298-304.
- (Bates 2012) 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* 2012 Feb;141(2 Suppl):e351S-418S.
- (Bath 2001) Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9283):702-10.
- (Baurain 2013) Baurain JF. Prévention et traitement des thromboembolies veineuses en oncologie. Réunion de consensus INAMI 21 novembre 2013.
- (Becattini 2012) Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2012;366(21):1959-67.
- (Beckman 2003) Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;89(6):953-8.
- (Bejjani 1983) Bejjani BB, Chen DC, Nolan NG, Edson M. Minidose heparin in transurethral prostatectomy. *Urology*. 1983;22(3):251-4.
- (Belch 1981) Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scottish medical journal*. 1981;26(2):115-7.
- (Bergqvist 1979) Bergqvist D, Efsing HO, Hallbook T, Hedlund T. Thromboembolism after elective and post-traumatic hip surgery--a controlled prophylactic trial with dextran 70 and low-dose heparin. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1979;145(4):213-8.
- (Bergqvist 1980) Bergqvist D, Hallbook T. Prophylaxis of postoperative venous thrombosis in a controlled trial comparing dextran 70 and low-dose heparin. *World journal of surgery*. 1980;4(2):239-43.
- (Bergqvist 1996) Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, Fredin H, Hedlundh U, Nicolas S, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *The New England journal of medicine*. 1996;335(10):696-700.
- (Bergqvist 2002) Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;346(13):975-80.

- (Beyer-Westendorf 2013) 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.
- (Boccalon 2000) Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(12):1769-73.
- (Borgstrom 1965) Borgstrom S, Greitz T, Van der Linden W. Anticoagulation prophylaxis of venous thrombosis in patients with fractured neck of the femur. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1965;129:500-8.
- (Boutitie 2011) 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
- (Brandjes 1997) Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet*. 1997;349(9054):759-62.
- (Brighton 2012) Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2012;367(21):1979-87.
- (Buller 2012) 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
- (Campbell 2007) Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *Bmj*. 2007;334(7595):674.
- (Camporese 2008) Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P, et al. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2008;149(2):73-82.
- (Canata 2003) Canata G, Chiey A. Prevention of venous thromboembolism after ACL reconstruction: a prospective, randomized study. . ISAKOS (International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine). 2003;Vol. Poster 71–2003.
- (Castellucci 2013) 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
- (Centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance HUG 2011) 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.
- (Ceriani 2010) 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.
- (Cesarone 2003) Cesarone M. Three-month, outpatient, oral anticoagulant treatment in comparison with low-molecular-weight heparin in cancer patients. *Circulation*. 2003;108(17 suppl):2875.
- (Chahinian 1989) Chahinian AP, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Perry MC, Hirsh V, et al. A randomized trial of anticoagulation with warfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia Group B. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989;7(8):993-1002.
- (Chevalier 2009) Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva*. 2009;8(6):88.
- (Chevalier 2013) Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: de keuze van de non-inferioriteitsmarges. *Minerva*. 2013;12(5):64.
- (Chin 2009) Chin PL, Amin MS, Yang KY, Yeo SJ, Lo NN. Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomised controlled trial. *Journal of orthopaedic surgery*. 2009;17(1):1-5.
- (Chong 2005) Chong BH, Brighton TA, Baker RI, Thurlow P, Lee CH, Group ADS. Once-daily enoxaparin in the outpatient setting versus unfractionated heparin in hospital for the treatment of symptomatic deep-vein

thrombosis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2005;19(3):173-81.

(Christensen 2004) Christensen, T.D., Self-management of oral anticoagulant therapy: a review. *J Thromb Thrombolysis*, 2004. 18(2): p. 127-43.

(Christiansen 2005) 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.

(Clarke 2006) Clarke M, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A, Kjeldstrom M. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane database of systematic reviews*. 2006(2):CD004002. 10.1002/14651858.CD004002.pub2

(Clarke-Pearson 1983) Clarke-Pearson DL, Coleman RE, Synan IS, Hinshaw W, Creasman WT. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: a prospective, controlled trial of low-dose heparin. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1983;145(5):606-13.

(Clarke-Pearson 1990) Clarke-Pearson DL, DeLong E, Synan IS, Soper JT, Creasman WT, Coleman RE. A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Obstetrics and gynecology*. 1990;75(4):684-9.

(Coe 1978) Coe NP, Collins RE, Klein LA, Bettmann MA, Skillman JJ, Shapiro RM, et al. Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery*. 1978;83(2):230-4.

(Cohen 2006) Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Bmj*. 2006;332(7537):325-9.

(Cohen 2013-MAGELLAN) 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):1945-6.

(Collins 1988) Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *The New England journal of medicine*. 1988;318(18):1162-73.

(Colwell 1999) Colwell CW, Jr., Collis DK, Paulson R, McCutchen JW, Bigler GT, Lutz S, et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1999;81(7):932-40.

(Comp 2001) Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, Whitsett TL, Johnson GJ, Gardiner GA, Jr., et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2001;83-A(3):336-45.

(Cunningham 2002) Cunningham MT, Brandt JT, Laposata M, Olson JD. Laboratory diagnosis of dysfibrinogenemia. *Arch Pathol Lab Med* 2002 Apr;126(4):499-505.

(Dahan 1986) Dahan R, Houlbert D, Caulin C, Cuzin E, Viltart C, Woler M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis*. 1986;16(2):159-64.

(Dahl 1997) Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, Muller C, Mathiesen P, Nyhus S, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery--results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thrombosis and haemostasis*. 1997;77(1):26-31.

(Daly 1991) Daly L. The first international urokinase/warfarin trial in colorectal cancer. *Clinical & experimental metastasis*. 1991;9(1):3-11.

(Das 1996) Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World journal of surgery*. 1996;20(5):521-6; discussion 6-7.

(Daskalopoulos 2005) Daskalopoulos ME, Daskalopoulou SS, Tzortzis E, Sfiridis P, Nikolaou A, Dimitroulis D, et al. Long-term treatment of deep venous thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin): a prospective randomized trial. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2005;29(6):638-50.

(Dechavanne 1974) Dechavanne M, Saudin F, Viala JJ, Kher A, Bertrix L, de Mourgues G. [Prevention of venous thrombosis. Success of high doses of heparin during total hip replacement for osteoarthritis]. *La Nouvelle*

presse medicale. 1974;3(20):1317-9.

(Dechavanne 1975) Dechavanne M, Ville D, Viala JJ, Kher A, Faivre J, Pousset MB, et al. Controlled trial of platelet anti-aggregating agents and subcutaneous heparin in prevention of postoperative deep vein thrombosis in high risk patients. *Haemostasis*. 1975;4(2):94-100.

(Decousus 2005) Decousus H, Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *J Thromb Haemost* 2005 Jun;3(6):1149-51.

(Decousus 2010) 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 2010 16;152(4):218-24.

(Deitcher 2006) Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2006;12(4):389-96.

(Dennis 2013) 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.

(Di Nisio 2007) Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman 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.

(Di Nisio 2010) 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* 2010 Apr;8(4):684-92.

(Di Nisio 2012) Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, Otten HM, Cucurullo 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.

(Dickmann 1988) Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klinische Wochenschrift*. 1988;66(23):1182-3.

(Dogné 2013) Dogné JM. Gestion d'un traitement anticoagulant / anti-thrombotique en première ligne de soins. Réunion de consensus INAMI 21 novembre 2013.

(Douketis 2004) 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.

(Douketis 2012) 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.

(Douma 2011) 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.

(Douxflis 2012a) Douxflis, 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.

(Douxflis 2012b) Douxflis, 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.

(Douxflis 2013a) Douxflis, 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).

(Douxflis 2013b) Douxflis, J., et al., Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost*, 2013. 110(2): p. 283-94.

(Douxfiles 2013c) Douxfiles, 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).

(E.M.A. 2013 Acénocoumarol) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Acénocoumarol. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE085355&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Apixaban) 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.

(E.M.A. 2013 Bivalirudine) 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>.

(E.M.A. 2013 Dabigatran etexilate mesilate) 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.

(E.M.A. 2013 Daltéparine) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Daltéparine. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE153517&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Danaparoïde) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Danaparoïde. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE165846&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Enoxaparine) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Enoxaparine. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE144365&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Fondaparinux) 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>.

(E.M.A. 2013 Héparine Léo) 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>.

(E.M.A. 2013 Héparine Natrium B Braun) 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>.

(E.M.A. 2013 Nadroparine) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Nadroparine. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE138713&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Phenprocoumone) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Phenprocoumone. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE054677&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Rivaroxaban) 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.

(E.M.A. 2013 Tinzaparine) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Tinzaparine. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE184353&leafletType=rcp>.

(E.M.A. 2013 Warfarine) E.M.A. Résumé des Caractéristiques du Produit - Warfarine. 05/11/13]; Available from: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE018103&leafletType=rcp>.

(Eikelboom 2006) 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.

(Einstein 2007) 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.

(Einstein DVT 2010) Einstein Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2010;363(26):2499-510.

(Einstein PE 2012) Einstein-Pe Investigators, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2012;366(14):1287-97.

(Eischer 2009) Eischer L, Gartner V, Schulman S, Kyrle PA, Eichinger S, investigators A-F. 6 versus 30 months anticoagulation for recurrent venous thrombosis in patients with high factor VIII. *Annals of hematology*. 2009;88(5):485-90.

- (Ellis 2013) Ellis MH, Fajer S. A current approach to superficial vein thrombosis. *Eur J Haematol* 2013 Feb;90(2):85-8.
- (Eriksson 2007 RE-MODEL) Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2007;5(11):2178-85.
- (Eriksson 2007 RE-NOVATE I) Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370(9591):949-56.
- (Eriksson 2008 RECORD1) Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *The New England journal of medicine*. 2008;358(26):2765-75.
- (Eriksson 2009) Eriksson BI et al. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clinical Pharmacokinetics* 2009;48:1-22.
- (Eriksson 2011 RE-NOVATE II) Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, 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):721-9.
- (Eskeland 1966) Eskeland G, Solheim K, Skjorten F. Anticoagulant prophylaxis, thromboembolism and mortality in elderly patients with hip fractures. A controlled clinical trial. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1966;131(1):16-29.
- (European Medicines Agency 2013a) European Medicines Agency 2013. Accessed April 18, 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf
- (European Medicines Agency 2013b) European Medicines Agency 2013. Accessed April 18, 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000944/WC500057109.pdf
- (Evans 2005) 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.
- (Fagan 1975) Fagan TJ. Nomogram for Bayes's theorem. *N Engl J Med* 1975;293:275.
- (Falck-Ytter 2012) 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.
- (Farraj 2004) Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? *Saudi medical journal*. 2004;25(7):848-51.
- (Faxon 2011) 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.
- (Fitzgerald 2001) Fitzgerald RH, Jr., Spiro TE, Trowbridge AA, Gardiner GA, Jr., Whitsett TL, O'Connell MB, et al. Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty. A randomized, multi-center, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2001;83-A(6):900-6.
- (Folia Pharmacotherapeutica 2010) Folia Pharmacotherapeutica. 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.
- (Fox 2012) Fox BD, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2012;345:e7498.
- (Fraise 2000) Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(4 Pt 1):1109-14.
- (Francis 1997) Francis CW, Pellegrini VD, Jr., Totterman S, Boyd AD, Jr., Marder VJ, Liebert KM, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *The Journal of*

bone and joint surgery American volume. 1997;79(9):1365-72.

(Fuji 2008) Fuji T, Ochi T, Niwa S, Fujita S. Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2008;13(5):442-51.

(Galasko 1976) Galasko CS, Edwards DH, Fearn CB, Barber HM. The value of low dosage heparin for the prophylaxis of thromboembolism in patients with transcervical and intertrochanteric femoral fractures. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1976;47(3):276-82.

(Gallus 1973) Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, Trebilcock R, O'Brien SE, Carroll JJ, et al. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *The New England journal of medicine*. 1973;288(11):545-51.

(Garcia 2012) 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.

(Gärdlund 1996) Gärdlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet*. 1996;347(9012):1357-61.

(Geersing 2009) 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.

(Geerts 1994) 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.

(Go 1999) 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.

(Goel 2009) Goel DP, Buckley R, deVries G, Abelseth G, Ni A, Gray R. Prophylaxis of deep-vein thrombosis in fractures below the knee: a prospective randomised controlled trial. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2009;91(3):388-94.

(Goldhaber 1999) 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.

(Goldhaber 2011-ADOPT) Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2011;365(23):2167-77.

(Gomez-Outes 2012) Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. 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.

(Gonzalez-Fajardo 1999) Gonzalez-Fajardo JA, Arreba E, Castrodeza J, Perez JL, Fernandez L, Agundez I, et al. Venographic comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *Journal of vascular surgery*. 1999;30(2):283-92.

(Gonzalez-Fajardo 2008) Gonzalez-Fajardo JA, Martin-Pedrosa M, Castrodeza J, Tamames S, Vaquero-Puerta C. Effect of the anticoagulant therapy in the incidence of post-thrombotic syndrome and recurrent thromboembolism: Comparative study of enoxaparin versus coumarin. *Journal of vascular surgery*. 2008;48(4):953-9.

(Gordon-Smith 1972) Gordon-Smith IC, Le Quesne LP, Grundy DJ, Newcombe JF, Bramble FJ. Controlled trial of two regimens of subcutaneous heparin in prevention of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1972;1(7761):1133-5.

(Grody 2001) 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.

(Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study Group 1979) Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study Group. Failure of low-dose heparin to prevent significant thromboembolic complications in high-risk surgical patients: interim report of prospective trial. Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study Group. *British medical journal*. 1979;1(6176):1447-50.

(Haas 2005) Haas S, Kakkar A, Kemkes-Matthes B, Freund M, Gatzemeier U, Heilmann L. Prevention of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in patients with metastatic breast or lung cancer - Results of the TOPIC studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005;3(1. Abstract number: OR059.).

- (Hainaut 2013) P. Hainaut. Les nouveaux anticoagulants oraux. In: Athérosclérose-Athérombose, 205-238, TransMed Medical Communications, 2013.
- (Hainaut 2013) Hainaut P. Traitement aigu de la maladie thromboembolique veineuse. Réunion de consensus INAMI 21 novembre 2013.
- (Hamann 1998) Hamann H. Prevention of recurrence after deep vein thrombosis - Oral anticoagulation or subcutaneous low molecular weight heparin? . *Vasomed*. 1998;10(3):133-6.
- (Hamidi 2013) Hamidi V, Ringerike T, Hagen G, Reikvam A, Klemp M. NEW ANTICOAGULANTS AS THROMBOPROPHYLAXIS AFTER TOTAL HIP OR KNEE REPLACEMENT. *International journal of technology assessment in health care*. 2013;29(3):234-43.
- (Hamilton 1970) Hamilton HW, Crawford JS, Gardiner JH, Wiley AM. Venous thrombosis in patients with fracture of the upper end of the femur. A phlebographic study of the effect of prophylactic anticoagulation. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1970;52(2):268-89.
- (Hampson 1974) Hampson WG, Harris FC, Lucas HK, Roberts PH, McCall IW, Jackson PC, et al. Failure of low-dose heparin to prevent deep-vein thrombosis after hip-replacement arthroplasty. *Lancet*. 1974;2(7884):795-7.
- (Hankey 2011) Hankey, G.J. and J.W. Eikelboom, Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation*, 2011. 123(13): p. 1436-50.
- (Hedlund 1979) Hedlund PO, Blomback M. The effect of prophylaxis with low dose heparin on blood coagulation parameters. A double blind study in connection with transvesical prostatectomy. *Thrombosis and haemostasis*. 1979;41(2):337-45.
- (Heit 1997) Heit JA, Berkowitz SD, Bona R, Cabanas V, Corson JD, Elliott CG, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study. *Ardeparin Arthroplasty Study Group. Thrombosis and haemostasis*. 1997;77(1):32-8.
- (Heit 2000) Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J. Ardeparin sodium for extended out-of-hospital prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2000;132(11):853-61.
- (Heneghan 2006) Heneghan, C., et al., Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2006. 367(9508): p. 404-11.
- (Heneghan 2012) 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.
- (Hering 2005) 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.
- (Holbrook 2005) Holbrook, A.M., et al., Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*, 2005. 165(10): p. 1095-106.
- (Holbrook 2012) 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.
- (Huber 2011) 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.
- (Hull 2000) Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *The North American Fragmin Trial Investigators. Archives of internal medicine*. 2000;160(14):2199-207.
- (Hull 2006) Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *The American journal of medicine*. 2006;119(12):1062-72.
- (Hull 2010-EXCLAIM) Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a

randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2010;153(1):8-18.

(INAMI-réunion de consensus 10.5.2012) RIZIV-réunion de consensus 10.5.2012. Prise en charge médicamenteuse efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins. Rapport du jury.

(International Stroke Trial Collaborative Group 1997) International Stroke Trial Collaborative Group. Group ISTc. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349(9065):1569-81.

(International Transporter 2010) International Transporter, C., et al., Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov*, 2010. 9(3): p. 215-36.

(Jørgensen 1992) Jørgensen PS, Knudsen JB, Broeng L, Josephsen L, Bjerregaard P, Hagen K, et al. The thromboprophylactic effect of a low-molecular-weight heparin (Fragmin) in hip fracture surgery. A placebo-controlled study. *Clinical orthopaedics and related research*. 1992(278):95-100.

(Jorgensen 2002a) Jorgensen PS, Warming T, Hansen K, Paltved C, Vibeke Berg H, Jensen R, et al. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thrombosis research*. 2002;105(6):477-80.

(Jorgensen 2002b) Jorgensen LN LI, Rasmussen MS, Wille-Jørgensen P, Bergqvist D. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin following major general surgery: an individual patient data meta-analysis. *Blood*. 2002;100(abstract 1952 (poster)).

(Jourdan 1984) Jourdan M, McColl I. The use of prophylactic subcutaneous heparin in patients undergoing hernia repairs. *The British journal of clinical practice*. 1984;38(9):298-300.

(Jowett 2009) 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.

(Kahn 2012) 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.

(Kakkar 2004) Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(10):1944-8.

(Kakkar 2008 RECORD II) Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9632):31-9.

(Kakkar 2011) Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, Parakh R, Wang C, Bergmann JF, et al. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *The New England journal of medicine*. 2011;365(26):2463-72.

(Kay 1995) Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 1995;333(24):1588-93.

(Kearon 1999) Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 1999;340(12):901-7.

(Kearon 2003) Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I22-30.

(Kearon 2012) 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.

(Khorana 2008) 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.

(Kitchens 2005) 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.

(Klerk 2005) Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low

- molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2130-5.
- (Kock 1995) Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Rudofsky G, Hirche H. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. *Lancet*. 1995;346(8973):459-61.
- (Koopman 1996) Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *The New England journal of medicine*. 1996;334(11):682-7.
- (Kröger 2006) 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.
- (Kruse-Blinkenberg 1980) Kruse-Blinkenberg HO, Gormsen J. The influence of low dose heparin in elective surgery on blood coagulation, fibrinolysis, platelet function, antithrombin III and antiplasmin. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1980;146(6):375-82.
- (Kubitza 2010) Kubitza, 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.
- (Kubitza 2013) Kubitza, 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.
- (Kujath 1993) Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis*. 1993;23 Suppl 1:20-6.
- (Kyrle 2005) Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005 Mar 26-Apr 1;365(9465):1163-74.
- (Lahnborg 1975) Lahnborg G, Bergstrom K. Clinical and haemostatic parameters related to thromboembolism and low-dose heparin prophylaxis in major surgery. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1975;141(7):590-5.
- (Lahnborg 1976) Lahnborg G, Lagergren H, Hedenstierna G. Effect of low-dose heparin prophylaxis on arterial oxygen tension after high laparotomy. *Lancet*. 1976;1(7950):54-6.
- (Lahnborg 1980) Lahnborg G. Effect of low-dose heparin and dihydroergotamine on frequency of postoperative deep-vein thrombosis in patients undergoing post-traumatic hip surgery. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1980;146(5):319-22.
- (Lapidus 2007a) Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S, Levander C, Elvin A, Larfars G, et al. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of achilles tendon rupture: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of orthopaedic trauma*. 2007;21(1):52-7.
- (Lapidus 2007b) Lapidus LJ, Ponzer S, Elvin A, Levander C, Larfars G, Rosfors S, et al. Prolonged thromboprophylaxis with Dalteparin during immobilization after ankle fracture surgery: a randomized placebo-controlled, double-blind study. *Acta orthopaedica*. 2007;78(4):528-35.
- (Larocca 2012) Larocca A, Cavallo F, Bringham S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119(4):933-9; quiz 1093.
- (Lassen 1988) Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, Moller-Larsen F, Knudsen VE, Boris P, et al. Heparin/dihydroergotamine for venous thrombosis prophylaxis: comparison of low-dose heparin and low molecular weight heparin in hip surgery. *The British journal of surgery*. 1988;75(7):686-9.
- (Lassen 1991) Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, Boll KL, Eiskjaer SP, Nielsen BW, et al. Prevention of thromboembolism in 190 hip arthroplasties. Comparison of LMW heparin and placebo. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1991;62(1):33-8.
- (Lassen 1998) Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, Jensen HP, Skejo Bro HP, Andersen G, et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty--the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. *Thrombosis research*. 1998;89(6):281-7.
- (Lassen 2002) Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *The New England journal of medicine*. 2002;347(10):726-30.
- (Lassen 2008 RECORD 3) Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *The New England journal of*

medicine. 2008;358(26):2776-86.

(Lassen 2009 ADVANCE-1) Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *The New England journal of medicine*. 2009;361(6):594-604.

(Lassen 2010 ADVANCE-2) Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375(9717):807-15.

(Lassen 2010 ADVANCE-3) Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *The New England journal of medicine*. 2010;363(26):2487-98.

(Lassen 2012) 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.

(Lausen 1998) Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, Rasmussen MS, Lyng KM, Andersen M, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 1998;164(9):657-63.

(Lawrence 1977) Lawrence JC, Xabregas A, Gray L, Ham JM. Seasonal variation in the incidence of deep vein thrombosis. *The British journal of surgery*. 1977;64(11):777-80.

(Le Gagneux 1987) Le Gagneux F, Steg A, Le Guillou M. Subcutaneous enoxaparine (Lovenox) versus placebo for preventing deep vein thrombosis (DVT) after transurethral prostatectomy(TUP). *Thrombosis and haemostasis*. 1987;58:166.

(Le Gal 2005) 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.

(Le Gal 2006) 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

(Le Gal 2011) 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

(Lebeau 1994) Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, Capron F, Dautzenberg B, Delaisements C, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. "Petites Cellules" Group. *Cancer*. 1994;74(1):38-45.

(Leclerc 1992) Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Jobin F, Laroche F, Delorme F, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery--a randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thrombosis and haemostasis*. 1992;67(4):417-23.

(Leclerc 1996) Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Laflamme GH, L'Esperance B, Demers C, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Annals of internal medicine*. 1996;124(7):619-26.

(Lederle 2006) Lederle FA, Sacks JM, Fiore L, Landefeld CS, Steinberg N, Peters RW, et al. The prophylaxis of medical patients for thromboembolism pilot study. *The American journal of medicine*. 2006;119(1):54-9.

(Lederle 2011) Lederle FA, Zylla D, MacDonald R, Wilt TJ. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients and those with stroke: a background review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine*. 2011;155(9):602-15.

(Lee 2003) Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;349(2):146-53.

(Lee 2008) Lee A. VTE in patients with cancer--diagnosis, prevention, and treatment. *Thromb Res* 2008;123 Suppl 1:S50-4.

(Leizorovicz 2004) Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874-9.

- (Levine 1989) 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.
- (Levine 1994) Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet*. 1994;343(8902):886-9.
- (Levine 1996) Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *The New England journal of medicine*. 1996;334(11):677-81.
- (Levitan 1999) 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.
- (Lijfering 2010) Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol* 2010 Jun;149(6):824-33.
- (Lippi 2010) Lippi, G., et al., Shortened activated partial thromboplastin time: causes and management. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010. 21(5): p. 459-63.
- (Loke 2011) 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):111-24.
- (Lopaciuk 1999) Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, Bielawiec M, Witkiewicz W, Filipecki S, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;81(1):26-31.
- (Lopez-Beret 2001) Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblaz M, Martinez A, Lozano G, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *Journal of vascular surgery*. 2001;33(1):77-90.
- (Lowe 1981) Lowe LW. Venous thrombosis and embolism. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1981;63-B(2):155-67.
- (Lucassen 2011) 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.
- (MacIntyre 1974) MacIntyre I, Vasilescu C, Jones D. Heparin versus dextran in the prevention of deep-vein thrombosis. A multi-unit controlled trial. *The Lancet*. 1974;2(7873):118-20.
- (Mahé 2005) Mahé I, Bergmann JF, d'Azemar P, Vaissie JJ, Caulin C. Lack of effect of a low-molecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical in-patients: a prospective randomised double-blind study. *European journal of clinical pharmacology*. 2005;61(5-6):347-51.
- (Mannucci 1976) Mannucci PM, Citterio LE, Panajotopoulos N. Low-dose heparin and deep-vein thrombosis after total hip replacement. *Thrombosis and haemostasis*. 1976;36(1):157-64.
- (Marassi 1993) Marassi A, Balzano G, Mari G, D'Angelo SV, Della Valle P, Di Carlo V, et al. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in cancer patients. A randomized trial with low molecular weight heparin (CY 216). *International surgery*. 1993;78(2):166-70.
- (Marchetti 1983) Marchetti V, Beati C, Pogliani EM, Vincre G. [Low-dose calcium-heparin prophylaxis in thoracic surgery. Bleeding, changes in coagulation and fibrinolysis]. *Minerva medica*. 1983;74(28-29):1745-8.
- (Marietta 2003) 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.
- (Marlovits 2007) Marlovits S, Striessnig G, Schuster R, Stocker R, Luxl M, Trattng S, et al. Extended-duration thromboprophylaxis with enoxaparin after arthroscopic surgery of the anterior cruciate ligament: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2007;23(7):696-702.
- (Maurer 1997) Maurer LH, Herndon JE, 2nd, Hollis DR, Aisner J, Carey RW, Skarin AT, et al. Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small-cell lung cancer: a Cancer

- and Leukemia Group B study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(11):3378-87.
- (McCarthy 1977) McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, Hawkey CJ, Macey DJ. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet*. 1977;2(8042):800-1.
- (McCarthy 1986) McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age and ageing*. 1986;15(2):84-8.
- (McKenna 2001) McKenna, R., Abnormal coagulation in the postoperative period contributing to excessive bleeding. *Med Clin North Am*, 2001. 85(5): p. 1277-310, viii.
- (Menéndez-Jándula 2005) 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.
- (Merminod 2006) 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.
- (Meyer 2002) Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Archives of internal medicine*. 2002;162(15):1729-35.
- (Meyler's Side Effects of Drugs 2006) *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition)*, 2006, Pages 983-1000
- (Michot 2002) Michot M, Conen D, Holtz D, Erni D, Zumstein MD, Ruffin GB, et al. Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: A randomized trial of prophylaxis with low-molecular weight heparin. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2002;18(3):257-63.
- (Middeldorp 2011) Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2011:150-5.
- (Moores 2011) Moores LK, King CS, Holley AB. Current approach to the diagnosis of acute nonmassive pulmonary embolism. *Chest* 2011 Aug;140(2):509-18.
- (Morris 1976) Morris GK, Mitchell JR. Warfarin sodium in prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with fractured neck of femur. *Lancet*. 1976;2(7991):869-72.
- (Morris 1977) Morris GK, Mitchell JR. Preventing venous thromboembolism in elderly patients with hip fractures: studies of low-dose heparin, dipyridamole, aspirin, and flurbiprofen. *British medical journal*. 1977;1(6060):535-7.
- (Mos 2011) 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.
- (Mosti 2013) Mosti G, Partsch H. Bandages or double stockings for the initial therapy of venous oedema? A randomized, controlled pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013 Jul;46(1):142-8. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.04.015. Epub 2013 May 15.
- (Musset 2002) 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.
- (Myhre 1969) Myhre HO, Holen A. [Thrombosis prophylaxis. Dextran or warfarin-sodium? A controlled clinical study]. *Nordisk medicin*. 1969;82(49):1534-8.
- (National Clinical Guideline Centre 2012) 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>
- (Neumann 2012) 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 metaanalysis. *Annals of internal medicine* 2012;156(10): 710-719.
- (NICE 2010) National Clinical Guideline Centre Acute and Chronic Conditions Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted

to hospital. Methods, evidence and guidance. 2010;<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12695/47920/47920.pdf>

(NICE 2012) 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>

(Nutescu 2011) 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.

(Ockelford 1989) Ockelford PA, Patterson J, Johns AS. A double-blind randomized placebo controlled trial of thromboprophylaxis in major elective general surgery using once daily injections of a low molecular weight heparin fragment (Fragmin). *Thrombosis and haemostasis*. 1989;62(4):1046-9.

(Osman 2007) Osman Y, Kamal M, Soliman S, Sheashaa H, Shokeir A, Shehab el-Dein AB. Necessity of routine postoperative heparinization in non-risky live-donor renal transplantation: results of a prospective randomized trial. *Urology*. 2007;69(4):647-51.

(Otero 2010) Otero R, Uresandi F, Jimenez D, Cabezudo MA, Oribe M, Nauffal D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2010;126(1):e1-5.

(Othieno 2007) Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007(3):Cd003076. DOI: 10.1002/14651858.CD003076.pub2.

(Palumbo 2011) 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.

(Pelzer 2009) Pelzer U, Deutschinoff G. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy - first results of the CONKO 004 trial. *Onkologie - DGHO meeting oct 2009*;580:abstract.

(Penaloza 2012) Penaloza 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.

(Penaloza 2013) Penaloza A. Définitions, facteurs de risque et diagnostic des thromboembolies veineuses (TEV). Réunion de consensus INAMI 21 novembre 2013.

(Perez-de-Llano 2010) Perez-de-Llano LA, Leiro-Fernandez V, Golpe R, Nunez-Delgado JM, Palacios-Bartolome A, Mendez-Marote L, et al. Comparison of tinzaparin and acenocoumarol for the secondary prevention of venous thromboembolism: a multicentre, randomized study. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2010;21(8):744-9.

(Pernod 2013) 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.

(Perrier 1999) 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.

(Perrier 2000) 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.

(Perrier 2005) 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.

(Perry 2010) Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(9):1959-65.

(Pini 1994) Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1994;72(2):191-7.

(PIOPED 1990) 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-

(Planes 1996) Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Compan D, et al. Efficacy and safety of postdischarge administration of enoxaparin in the prevention of deep venous thrombosis after total hip replacement. A prospective randomised double-blind placebo-controlled trial. *Drugs*. 1996;52 Suppl 7:47-54.

(Plante 1979) Plante J, Boneu B, Vaysse C, Barret A, Gouzi M, Bierme R. Dipyridamole-aspirin versus low doses of heparin in the prophylaxis of deep venous thrombosis in abdominal surgery. *Thrombosis research*. 1979;14(2-3):399-403.

(Poller 1993) 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.

(Poller 2008) 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.

(Powers 1989) Powers PJ, Gent M, Jay RM, Julian DH, Turpie AG, Levine M, et al. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Archives of internal medicine*. 1989;149(4):771-4.

(Prandoni 2002) Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P, Tanduo C, Scudeller A, Sardella C, et al. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study. *Archives of internal medicine*. 2002;162(17):1966-71.

(Prandoni 2004) Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2004;141(4):249-56.

(Prandoni 2007) 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.

(Prandoni 2012) Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, Bova C, Cosmi B, Siragusa S, et al. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. *Blood*. 2012;119(6):1561-5.

(Prins 1989) Prins MH, Gelsema R, Sing AK, van Heerde LR, den Ottolander GJ. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis*. 1989;19(5):245-50.

(Ramacciotti 2004) Ramacciotti E, Araujo GR, Lastoria S, Maffei FH, Karaoglan de Moura L, Michaelis W, et al. An open-label, comparative study of the efficacy and safety of once-daily dose of enoxaparin versus unfractionated heparin in the treatment of proximal lower limb deep-vein thrombosis. *Thrombosis research*. 2004;114(3):149-53.

(Ramos 2008) Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, Berenstein G. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2008(4):CD005259. DOI: 10.1002/14651858.CD005259.pub3.

(Randon 2013) Randon C. Preventie van de trombo-embolie: commentaar van de deskundige. Consensusvergadering RIZIV 21 november 2013.

(Rasmussen 2006) Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4(11):2384-90.

(Rasmussen 2009) Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane database of systematic reviews*. 2009(1):CD004318. DOI: 10.1002/14651858.CD004318.pub2.

(Reilly 2013) 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.

(Re-Mobilize Writing Committee 2009) Re-Mobilize Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *The Journal of arthroplasty*.

2009;24(1):1-9.

(Ribaudo 1975) Ribaudo JM, Hoellrich RG, McKinnon WM, Shuler SE. Evaluation of mini-dose heparin administration as a prophylaxis against postoperative pulmonary embolism: a prospective double-blind study. *The American surgeon*. 1975;41(5):289-95.

(Richardson 2008) Richardson WS, Wilson M: The process of diagnosis. In: Guyatt G, Bhandari M, Torretta P, Schemitsch EH, Sprint Study Group: *Users guides to the medical literature*. New York, New York: McGraw-Hill, 399 – 406, 2008.

(Righini 2008) 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.

(Rodger 2013) Rodger MA, ISTH 2013

(Rodriguez 2013) 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.

(Romera 2009) Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, Marti X, Colome E, Bonell A, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2009;37(3):349-56.

(Rosendaal 2009) Rosendaal FR, editor. *Causes of venous thrombosis*: John Wiley and sons, Ltd; 2009.

(Roth 1995) Roth P. Prophylaxis of deep vein thrombosis in outpatients undergoing arthroscopic meniscus operation [Thromboembolieprophylaxe bei ambulanten durchgeführten arthroskopischen Meniskusoperationen]. *Orthopädische Praxis* 1995;5:345-8.

(Roux 2008) Roux a, Sanchez, o., Meyer, G. which thrombophilia tests for patients suffering from venous thromboembolism disease? *Réanimation* 2008;17:355-62.

(Roy 2005) 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.

(Russell 2013) Russell RD, Huo MH. Apixaban and Rivaroxaban Decrease Deep Venous Thrombosis But Not Other Complications After Total Hip and Total Knee Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2013;doi: 10.1016/j.arth.2013.02.016. [Epub ahead of print].

(Sagar 1975) Sagar S, Massey J, Sanderson JM. Low-dose heparin prophylaxis against fatal pulmonary embolism. *British medical journal*. 1975;4(5991):257-9.

(Samama 1997) Samama CM, Clergue F, Barre J, Montefiore A, Ill P, Samii K. Low molecular weight heparin associated with spinal anaesthesia and gradual compression stockings in total hip replacement surgery. *Arar Study Group. British journal of anaesthesia*. 1997;78(6):660-5.

(Samama 1999) Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. The New England journal of medicine*. 1999;341(11):793-800.

(Samama 2010) 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.

(Samama 2013) 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.

(Sandset 1990) Sandset PM, Dahl T, Stiris M, Rostad B, Scheel B, Abildgaard U. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1990;16 Suppl:25-33.

(Sasahara 1984) Sasahara A, DiSerio F, Singer J. Dihydroergotamine-heparin prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. A multicenter trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1984;251(22):2960-6.

(Schulman 1985) Schulman S, Lockner D, Juhlin-Dannfelt A. The duration of oral anticoagulation after deep vein thrombosis. A randomized study. *Acta medica Scandinavica*. 1985;217(5):547-52.

(Schulman 1997) Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration

- of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *The New England journal of medicine*. 1997;336(6):393-8.
- (Schulman 2009 RE-COVER I) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2009;361(24):2342-52.
- (Schulman 2011 RE-COVER II) Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, Goldhaber SZ, Henry E, Mismetti P, et al. A Randomized Trial of Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (RE-COVER II). *Blood*. 2011;118(21):95-6.
- (Schulman 2011a) 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.
- (Schulman 2013) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2013;368(8):709-18.
- (Schwarz 2010) Schwarz T, Buschmann L. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis. A prospective study. *Journal of vascular surgery*. 2010;52:1246-50.
- (Sideras 2006) Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, Sloan JA, Kutteh L, Fitch TR, et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2006;81(6):758-67.
- (Siebenhofer 2004) 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.
- (SIGN 2010) SiGN. Prevention and management of venous thromboembolism. 2010.
- (Sobieraj 2012) Sobieraj DM, Lee S, Coleman CI, Tongbram V, Chen W, Colby J, et al. Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2012;156(10):720-7.
- (Société Française de Radiologie) Société Française de Radiologie. Fiches Cliniques de Recommandations. http://eassa.cordo.pagesperso-orange.fr/SFROPRI/rein_iode.pdf.
- (Sourmelis 1995) Sourmelis S, Patoulis G, Tzortzis G. Prevention of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin in fractures of the hip. *Journal of bone and joint surgery British Volume*. 1995;77(suppl 2):173.
- (Sousou 2009) Sousou T, Khorana AA. New insights into cancer-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009 Mar;29(3):316-20.
- (Sprynger 2013) Sprynger M. Prévention et traitements des thromboembolies veineuses. Réunion de consensus INAMI 21 novembre 2013.
- (Spyropoulos 2006) 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.
- (Spyropoulos 2012) 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.
- (Stangier 2010) 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.
- (Stein 2004) 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.
- (Stein 2006) 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.
- (Stein 2007) 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.
- (Stein 2012) 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.

- (Strand 1975) Strand L, Bank-Mikkelsen OK, Lindewald H. Small heparin doses as prophylaxis against deep-vein thrombosis in major surgery. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1975;141(7):624-7.
- (Svend-Hansen 1981) Svend-Hansen H, Bremerskov V, Gotrik J, Ostri P. Low-dose heparin in proximal femoral fractures. Failure to prevent deep-vein thrombosis. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1981;52(1):77-80.
- (Sweetland 2009) 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.
- (Taberner 1978) Taberner DA, Poller L, Burslem RW, Jones JB. Oral anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin versus low-dose heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis. *British medical journal*. 1978;1(6108):272-4.
- (Ten Cate 2012) Ten Cate, H., Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? *Thromb Haemost*, 2012. 107(5): p. 803-5.
- (Testroote 2008) 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.
- (The Hokusai-VTE Investigators 2013) The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013 ; 369 : 1406-15.
- (Thodiyil 2001) Thodiyil PA, Walsh DC, Kakkar AK. Thromboprophylaxis in the cancer patient. *Acta Haematol*. 2001;106(1-2):73-80.
- (Thrombosis Guidelines Group) Thrombosis Guidelines Group <http://www.thrombosisguidelinesgroup.be>
- (Torbicki 2008) 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.
- (Tørholm 1991) Tørholm C, Broeng L, Jorgensen PS, Bjerregaard P, Josephsen L, Jorgensen PK, et al. Thromboprophylaxis by low-molecular-weight heparin in elective hip surgery. A placebo controlled study. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1991;73(3):434-8.
- (Törngren 1979) Törngren S. Prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis. Studies on low-dose heparin, blood coagulation, infection as a risk factor and the half-life of fibrinogen in patients after gastrointestinal surgery. *Acta chirurgica Scandinavica Supplementum*. 1979(495):1-69.
- (Tosetto 2012) 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
- (Tsai 2002) 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.
- (Turpie 1986) Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *The New England journal of medicine*. 1986;315(15):925-9.
- (Turpie 1987) Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, et al. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet*. 1987;1(8532):523-6.
- (Turpie2009 RECORD 4) Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9676):1673-80.
- (Turun 2011) Turun S, Banghua L, Yuan Y, Zhenhui L, Ying N, Jin C. A systematic review of rivaroxaban versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *Thrombosis research*. 2011;127(6):525-34.
- (Utne 2013) Utne KK, Wik H, Ghanima W. Diagnosis and prevention of post-thrombotic syndrome (PTS). *J Thromb Haemost*. ISTH 2013, PO375
- (Van de Castele 2013) Van de Castele M. Chiffres de délivrance des médicaments en prévention et en traite-

ment des thromboembolies veineuses. Réunion de consensus INAMI 21 novembre 2013.

(van Ryn 2010) 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.

(van Walraven 2006) van Walraven, C., et al., Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest*, 2006. 129(5): p. 1155-66.

(Vazquez 2012) Vazquez S, Kahn S- Advances in the diagnosis and management of postthrombotic syndrome- Best Practice and Research Clinical Haematology-2012

(Veiga 2000) Veiga F, Escriba A, Maluenda MP, Lopez Rubio M, Margalet I, Lezana A, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;84(4):559-64.

(Venous thrombosis clinical study group 1975) Venous thrombosis clinical study group. Small doses of subcutaneous sodium heparin in the prevention of deep vein thrombosis after elective hip operations. *The British journal of surgery*. 1975;62(5):348-50.

(Wangge 2013) Wangge G, Roes KC, de Boer A, Hoes AW, Knol MJ. The challenges of determining noninferiority margins: a case study of noninferiority randomized controlled trials of novel oral anticoagulants. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(3):222-7.

(Warwick 1995) Warwick D, Bannister GC, Glew D, Mitchelmore A, Thornton M, Peters TJ, et al. Perioperative low-molecular-weight heparin. Is it effective and safe. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1995;77(5):715-9.

(Weber 2008) Weber C, Merminod T, Herrmann FR, Zulian GB. Prophylactic anti-coagulation in cancer palliative care: a prospective randomised study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2008;16(7):847-52.

(Welin-Berger 1982) Welin-Berger T, Bygdeman S, Mebius C. Deep vein thrombosis following hip surgery. Relation to activated factor X inhibitor activity: effect of heparin and dextran. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1982;53(6):937-45.

(Wells 1997) 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.

(Wells 2000) 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.

(Wells 2003) Philip S. Wells, M.D., David R. Anderson, M.D., Marc Rodger, M.D., Melissa Forgie, M.D., Clive Kearon, M.D., Ph.D., Jonathan Dreyer, M.D., George Kovacs, M.D., Michael Mitchell, M.D., Bernard Lewandowski, M.D., and Michael J. Kovacs, M.D. Evaluation of d-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis *N Engl J Med* 2003;349:1227-35

(Wessler 2013) Wessler, J.D., et al., The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 61(25): p. 2495-502.

(West 2007) 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.

(Wilson 2003) 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.

(Wirth 2001) Wirth T, Schneider B, Misselwitz F, Lomb M, Tuylu H, Egbring R, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): Results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2001;17(4):393-9.

(Wu 1977) Wu TK, Tsapogas MJ, Jordan FR. Prophylaxis of deep venous thrombosis by hydroxychloroquine sulfate and heparin. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1977;145(5):714-8.

(Wysokinski 2008) Wysokinski, W.E., et al., Periprocedural anticoagulation management of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc*, 2008. 83(6): p. 639-45.

(Xabregas 1978) Xabregas A, Gray L, Ham JM. Heparin prophylaxis of deep vein thrombosis in patients with a fractured neck of the femur. *The Medical journal of Australia*. 1978;1(11):620-2.

(Yoo 1997) Yoo MC, Kang CS, Kim YH, Kim SK. A prospective randomized study on the use of nadroparin calcium in the prophylaxis of thromboembolism in Korean patients undergoing elective total hip replacement. *International orthopaedics*. 1997;21(6):399-402.

(Zacharski 1984) Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ, Jr., Forcier RJ, et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study #75. *Cancer*. 1984;53(10):2046-52.

(Zufferey 2003) Zufferey P, Laporte S, Quenet S, Molliex S, Auboyer C, Decousus H, et al. Optimal low-molecular-weight heparin regimen in major orthopaedic surgery. A meta-analysis of randomised trials. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;90(4):654-61.