

Traitement anticoagulant de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs en 2018

Cédric Hermans

Anticoagulant therapy of lower-extremity deep vein thrombosis in 2018

For most patients with lower-extremity deep vein thrombosis (DVT), direct oral anticoagulants (DOAs) can replace safely and effectively vitamin K antagonists (VKAs), with multiple benefits. Some DOAs can be started immediately upon diagnosis, without any previous treatment with low-molecular-weight heparin (LMWH). In some settings and patients, initial LMWH therapy should, however, be favored. Though their use should not be trivialized and precautions are necessary, DOAs facilitate the management of the 3-month anticoagulation that is required in most DVT patients. DOAs, at full or reduced dose, are probably most beneficial in patients requiring prolonged or long-term anticoagulation. This article reviews the current management of DVT using DOAs and summarizes the main criteria for identifying candidates to prolonged or long-term anticoagulation.

KEY WORDS

deep vein thrombosis, anticoagulant therapy, LMWH, VKA, direct oral anticoagulant

Pour la plupart des patients avec thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs, les anticoagulants oraux directs (AODs) peuvent se substituer aux anti-vitamines K par rapport auxquels ils offrent des avantages multiples. Certaines de ces molécules peuvent être débutées d'emblée, dès le diagnostic, sans traitement initial et préalable par HBPM. Dans certains contextes et chez certains patients, un traitement initial par HBPM semble toutefois devoir être privilégié. Même si leur utilisation ne peut être banalisée et si des précautions restent de mise, les AODs facilitent la gestion de l'anticoagulation de 3 mois requise chez la plupart des patients qui présentent une TVP. C'est probablement pour les patients devant être anticoagulés de façon prolongée que les AODs, utilisés à dose complète ou réduite, semblent les plus prometteurs et devraient apporter les plus grands bénéfices. Cet article se propose de revoir les modalités de prise en charge de la TVP à l'ère des AODs en détaillant les grands principes permettant d'identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée.

Que savons-nous à ce propos ?

Un traitement par HBPM et un anti-vitamine K (AVK) se chevauchant pendant plusieurs jours jusqu'à obtention d'un INR thérapeutique et la poursuite de l'AVK seul avec des contrôles réguliers de l'INR ont constitué, pendant plusieurs décennies, le traitement anticoagulant de référence de la plupart des thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs.

Même si ce traitement est efficace, il est associé à des contraintes importantes et des risques hémorragiques non négligeables, limitant le nombre de patients candidats à une anticoagulation prolongée.

Que nous apporte cet article ?

Les anticoagulants oraux directs offrent une alternative validée, sûre, efficace et facile d'utilisation au schéma de traitement classique de la TVP. Ils facilitent, moyennant le respect de certaines précautions, l'initiation du traitement anticoagulant et surtout permettent d'envisager chez de nombreux patients à risque de récurrence une anticoagulation prolongée efficace, sûre et moins contraignante.

What is already known about the topic?

For several decades, the standard anticoagulant therapy for most lower-extremity deep vein thrombosis (DVT) patients has consisted in the administration of low-molecular-weight heparin (LMWH) and vitamin K antagonist (VKA) overlapping for several days until a therapeutic INR is reached, followed by VKA alone under INR monitoring.

Though effective, this treatment is associated with significant constraints and bleeding risks, thus limiting the number of patients eligible for prolonged anticoagulation.

What does this article bring up for us?

Direct oral anticoagulants (DOAs) provide a validated, safe, effective, and convenient alternative to the traditional therapeutic regimen for DVT. They facilitate – with certain precautions – the initiation of anticoagulant therapy, and most importantly can offer a long-term effective, safe, and less burdensome oral anticoagulation to many patients at risk of DVT recurrence.

INTRODUCTION

Le but du traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) est d'éviter l'extension du caillot, réduire le risque d'embolie pulmonaire, soulager les symptômes, prévenir le syndrome post-thrombotique et la récurrence de la TVP. L'anticoagulation est la pierre angulaire du traitement de la TVP. Pour les patients avec une forte probabilité clinique de TVP, et sans risque hémorragique élevé, le traitement anticoagulant doit être démarré en attendant les investigations complémentaires. Les dernières recommandations d'experts favorisent les anticoagulants oraux directs (AODs) par rapport aux anti-vitamine K (AVK) pour les patients présentant une TVP/EP (1). Classiquement, le traitement anticoagulant est poursuivi pendant 3 mois mais parfois de façon prolongée en cas de risque de récurrence élevé (Figure 1).

Après une brève revue des anticoagulants disponibles et de leurs propriétés, cet article revoit de façon pratique les principes de prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en 2018 en mettant l'accent sur les arguments en faveur d'une anticoagulation prolongée et ses modalités.

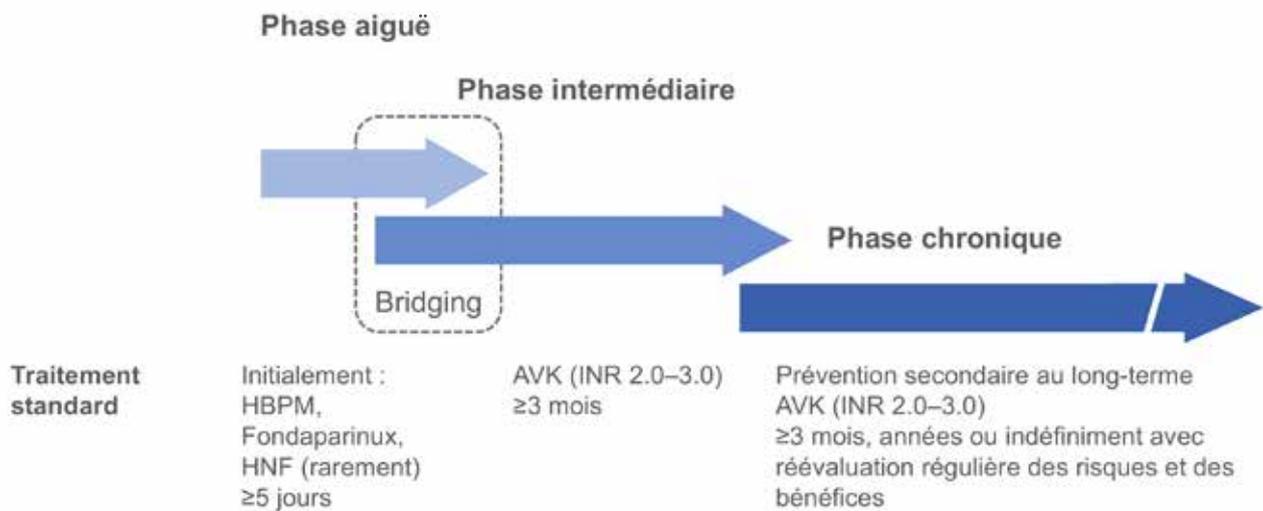
QUELS SONT LES ANTICOAGULANTS DISPONIBLES POUR TRAITER LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE ?

LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AODS)

Actuellement, le Rivaroxaban (2;3), l'Apixaban (4;5), l'Edoxaban (6) et le Dabigatran (7;8) sont tous remboursés en Belgique pour les patients présentant une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) après avoir été validés dans la cadre de vastes études de phase III. De multiples publications récentes ont synthétisé les résultats de ces études en soulignant les bénéfices antithrombotiques de ces nouvelles molécules, comparables aux AVKs, le moindre risque hémorragique par rapport aux AVKs en insistant sur l'importance de respecter certaines précautions (9;10).

Les avantages des AODs sont multiples dans ce contexte (9). Ils n'ont pas besoin de monitoring biologique chez la plupart des patients, leur action n'est pas modifiée par le régime alimentaire et certains d'entre eux (Apixaban, Rivaroxaban) ne nécessitent pas l'introduction préalable d'héparine en cas de TVP/EP. Du moins, pour ces deux

Figure 1. Traitement "classique" de la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse



AODs, les études ont démontré qu'ils peuvent être utilisés d'emblée, dès le diagnostic, sans recours préalable à un traitement de quelques jours par HBPM. Ils ont également moins d'interactions que les AVKs, à l'exception d'interactions avec les traitements anti-HIV, anti-fongiques, immunosuppresseurs. Un des désavantages potentiels est l'absence d'antidote spécifique en cas de complication hémorragique ou de nécessité de réversibilité rapide, sauf pour le dabigatran pour lequel un agent neutralisant existe (Idarucizumab, Praxbind®) et est disponible (11;12). Des antidotes des AODs ciblant le FXa sont en cours de validation avec des résultats prometteurs (13). Le coût des AODs est (actuellement) très supérieur à celui des AVK, mais il est compensé par l'absence de nécessité de monitoring biologique régulier et une moindre incidence de complications hémorragiques.

Le Rivaroxaban et l'Apixaban ne nécessitent pas de traitement initial par d'HBPM (Figure 2). Pour l'Edoxaban et le Dabigatran une couverture par HBPM est nécessaire pendant au moins 5 jours avant que le traitement par AOD ne soit instauré en relais de l'HBPM (sans chevauchement toutefois, comme c'est le cas avec les AVKs).

Dans certaines circonstances (doute diagnostic, TVP étendue en phase précoce du traitement, TVP distale très limitée, grossesse, néoplasie, ...), il semble bienvenu de privilégier un traitement initial par une HBPM avant d'avoir recours (éventuellement) à un AOD.

Les anti-vitamines K (AVK) principalement utilisés en Belgique sont l'Acénocoumarol et le Phenprocoumone. Le traitement par AVK nécessite plusieurs jours pour être efficace. Le traitement parentéral par HBPM doit donc être poursuivi au minimum 5 jours, jusqu'à l'obtention d'un INR thérapeutique entre 2 et 3 lors de deux dosages successifs à un intervalle de 24h ou plus. De plus, un traitement concomitant par HBPM est requis au moment d'initier le traitement par AVKs parce que ces derniers induisent au démarrage un état d'hypercoagulabilité (chute rapide de la protéine C anticoagulante).

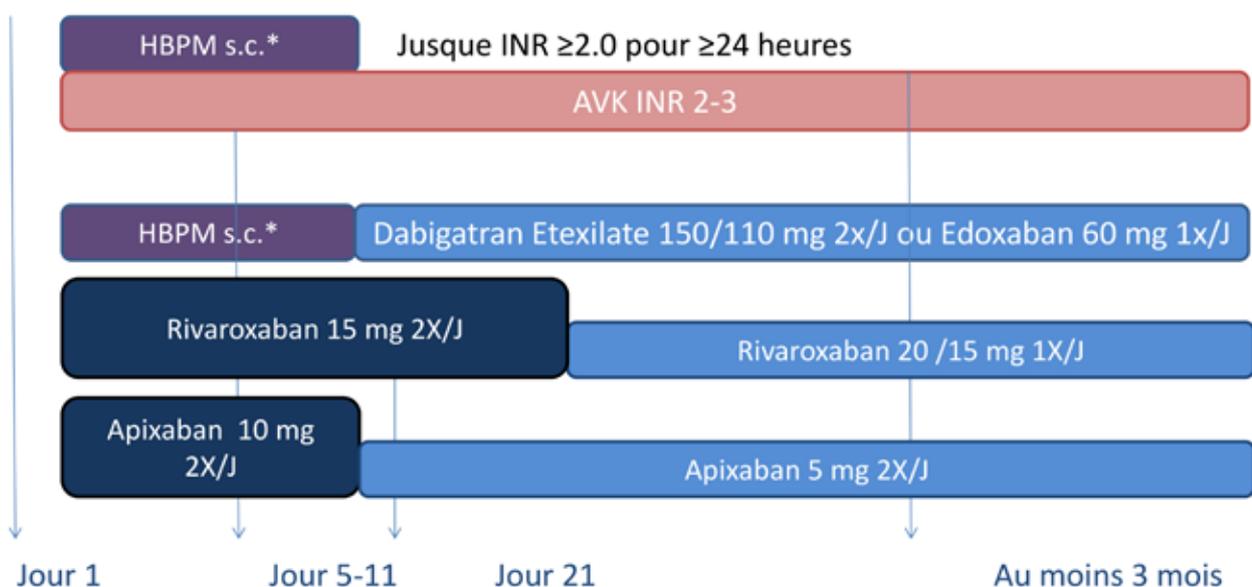
Le traitement par AVK, dans la majorité des cas, peut être débuté le jour du diagnostic. Le monitoring de ce traitement nécessite des prises de sang itératives pour contrôler l'INR étant donné qu'un nombre important de facteurs interfèrent avec l'activité des anti-vitamines K : l'alimentation, d'autres médicaments, etc..

FONDAPARINUX ET LES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM)

Le Fondaparinux et les HBPM (Enoxaparine, Nadroparine, Daltéparine, Tinzaparine) constituent les traitements standards de la TVP car ils sont aussi efficaces, plus faciles à utiliser et présentent un risque hémorragique moindre que l'Héparine non Fractionnée (HNF).

Le Fondaparinux est le premier choix, notamment en Suisse et en France. Cette molécule n'est toutefois

Figure 2. Modalités de traitement de la TVP par AODs



Kearon *et al.* Chest 2012;141:e4195-e4945; Schulman *et al.* N Engl J Med 2009;361:2342-52; Schulman *et al.* Circulation 2014;129:764-72; EINSTEIN Investigators N Engl. J Med 2010;363:2499-2510; Agnelli *et al.* N Engl J Med 2013;369:799-808; SKP Pradaxa Jan 2015

pas disponible et remboursée en Belgique dans cette indication. Son principal avantage est son origine synthétique, contrairement aux HNF et aux HBPM; il ne nécessite pas de contrôler les plaquettes car il n'induit en principe pas de thrombopénie immuno-allergique. La posologie recommandée est de 7,5 mg/j par voie sous-cutanée (5 mg/j si le poids est <50 kg et 10 mg/j si le poids est >100 kg) (14).

Les HBPM constituent le traitement de choix pour les femmes enceintes ou qui allaitent (données insuffisantes pour le Fondaparinux).

Lors d'insuffisance rénale avec une clearance de la créatinine <30 ml/min, il s'agit de diminuer les doses et/ou d'augmenter l'intervalle entre les doses, et de suivre l'activité anti-Xa ou alors de passer à une HNF (ce qui en pratique est rarement fait).

Pour les patients présentant une TVP dans un contexte néoplasique, les HBPMs constituent un traitement de choix même si un nombre croissant d'études démontrent que les AODs peuvent être utilisés dans ce contexte moyennant certaines précautions.

Compte tenu des forces et des faiblesses des divers types d'anticoagulants disponibles, un choix doit s'opérer en fonction des circonstances de survenue de la thrombose veineuse, tel que décrit dans le tableau 1.

TVP DISTALES

Le dernier consensus d'experts concernant les TVP distales est de traiter par anticoagulant si un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV sont présents ou si le patient présente des symptômes très importants. En l'absence de ces éléments, il est possible de surseoir au traitement médicamenteux tout en répétant un doppler des membres inférieurs dans les 2 semaines. La décision thérapeutique dépendra alors d'une extension proximale du thrombus.

En cas d'anticoagulation d'une TVP distale, la durée est habituellement calculée sur celle d'une TVP proximale. Toutefois, pour des TVP distales limitées (veine musculaire, TVP distale mono-tronculaire), un traitement limité de 40 jours (6 semaines) est probablement suffisant, même si cette approche doit être validée.

Il est important de souligner que les AODs ont été validés parmi des patients présentant une TVP proximale. Dans la pratique, les AODs sont fréquemment prescrits pour des patients avec une TVP distale isolée (expérience personnelle).

QUEL ANTICOAGULANT PRIVILÉGIÉ EN CAS DE TVP ?

Sur base de ces éléments et des nombreuses études publiées démontrant clairement une non-infériorité antithrombotique et un moindre risque hémorragique

Tableau 1. Facteurs qui peuvent influencer le choix de l'anticoagulant en cas de MTEV

Comorbidités	Anticoagulant(s) de choix
Cancer	HBPM
Maladie hépatique ou coagulopathie	HBPM
Insuffisance rénale et clearance à la créatinine <30 ml/min	AVK HBPM avec suivi attentif de l'anti-Xa
Maladie coronarienne	AVK Rivaroxaban Apixaban Edoxaban
Dyspepsie ou ATCD d'hémorragie digestive haute	AVK Apixaban
Grossesse ou possibilité de grossesse	HBPM
Mauvaise compliance	AVK AOD
Syndrome anti-phospholipide	HBPM – AVK

des AODs par rapport aux AVKs, il semble légitime de privilégier un traitement par AOD (avec ou sans prétraitement par HBPM) chez tout patient présentant une TVP proximale, en l'absence de contre-indication (grossesse, insuffisance rénale, certains co-traitements, ...). Pour les patients présentant une TVP proximale et étendue, notamment une TVP iliaque, les bénéfices et risques d'une thrombolyse doivent être évalués.

Il semble difficile de privilégier un AOD particulier et/ou de mettre à disposition du corps médical un seul agent, chacun présentant ses propriétés spécifiques (prise 1 à 2x/jour, interférences médicamenteuses, effets secondaires, validation spécifique). Les propriétés spécifiques (mode d'action, propriétés pharmacocinétiques, métabolisme, excrétion, effets secondaires, interactions médicamenteuses, disponibilité d'un antidote spécifique) de chaque molécule doivent être rigoureusement prises en compte dans la prescription (15).

Le tableau 2 résume les modalités pratiques de prise en charge d'une TVP.

Il est important de souligner que les AODs n'ont à ce stade pas été validés pour les patients avec thrombose veineuse cérébrale, thrombose de la veine porte ou thrombose veineuse à d'autres sites inhabituels (même si on peut anticiper une efficacité comparable à celle démontrée dans la MTEV). De même, nous ne disposons pas de données concernant l'efficacité des AODs pour les patients sous AVK avec un INR cible > 2.5

DURÉE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

La durée de l'anticoagulation dépend des facteurs de risque sous-jacents et est sujette à controverse. La durée optimale d'anticoagulation dépend avant tout des circonstances de survenue de la TVP/EP (tableau 3) et de la présence de facteurs de risque de récurrence qui doivent être identifiés.

À l'exception de certaines TVP distales (ci-dessus), il existe un consensus concernant l'indication formelle et indiscutable de traiter par anticoagulant tout patient présentant une TVP. Décider de la durée optimale d'anticoagulation et identifier les patients chez lesquels une anticoagulation prolongée est indiquée est une tâche complexe et souvent empreinte d'une certaine subjectivité. La décision de maintenir le traitement anticoagulant doit prendre en compte et intégrer de multiples paramètres décrits ci-dessous.

QUEL SCORE POUR PRÉDIRE LE RISQUE DE RÉCIDIVE ET IDENTIFIER LES CANDIDATS À UNE ANTICOAGULATION PROLONGÉE ?

Contrairement au score **CHA₂DS₂-VASc** largement utilisé pour prédire le risque d'AVC thrombo-embolique (premier épisode ou récurrence) chez les patients en FA, il n'existe pas de score unique, largement adopté permettant de prédire

Tableau 2. Prise en charge pratique d'une TVP

Confirmation du diagnostic (localisation et extension du thrombus, gravité, EP associée ?)
Evaluer opportunité d'une hospitalisation (généralement pas indiquée)
Identification des facteurs de risque : TVP circonstancielle versus idiopathique
Choix de la modalité d'anticoagulation la plus appropriée <ul style="list-style-type: none"> - HBPM (Antécédents d'allergie ? de thrombopénie ?) - HBPM puis AVK (Traitement antérieur par AVK ? Dose requise ? Hypersensibilité ?) - HBPM puis AOD (Dabigatran – Edoxaban) - AOD seul (Rivaroxaban - Apixaban)
Bilan biologique minimal (hémogramme / fonction rénale / tests hépatiques / tests de base de coagulation pour exclure coagulopathie sous-jacente)
Information du patient (à propos de la MTEV, complications..)
Estimation de la durée probable d'anticoagulation
Demande de remboursement si AOD (Idéalement demander d'emblée 1 an de remboursement)
Expliquer modalités de traitement au patient (livret d'information, carte d'identification)
Transmettre un courrier d'information et d'explication au médecin traitant
Prévoir à court terme une consultation de suivi pour évaluer tolérance, efficacité, adhérence

Tableau 3. Certitudes et incertitudes concernant la durée optimale d'anticoagulation après MTEV

	Durée d'anticoagulation	Circonstance(s)
Certitude	Anticoagulation courte de 3 mois	MTEV clairement provoquée / circonstancielle : Plâtre, post-op, immobilité (> 3 jours)
Certitude	Anticoagulation prolongée	Cancer actif, MTEV récurrentes idiopathiques, thrombophilie sévère (syndrome anti-PL, déficit en AT, ..)
Incertitude Ambigu	Que faire ? Anticoagulation courte Anticoagulation prolongée	TVP proximale et/ou EP idiopathique Cancer considéré comme guéri TVP/EP après trauma mineur, immobilité mineure, vol long courrier, hormonothérapie

rigoureusement le risque de récurrence de TVP et d'identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée.

Toutefois plusieurs scores ont été récemment proposés et pour certains validés. Ils devraient permettre d'identifier plus rigoureusement/aisément les patients candidats à une anticoagulation prolongée (Tableau 4).

Il s'agit du score de Vienne (Dynamic Vienna Prediction Model for Recurrent VTE <http://www.meduniwien.ac.at/user/georg.heinze/dvpm/>) qui tient compte du sexe, de la localisation du thrombus, de la valeur des D-dimères et du délai écoulé entre la mesure des DD et l'interruption du traitement anticoagulant. Il s'agit par ailleurs du score DASH (D-dimer, Age, Sex, Hormonal therapy) récemment validé (16;17) ainsi que du score HERDOO2 (Hyperpigmentation, Edema, or Redness in either leg; D-dimer level ≥ 250 $\mu\text{g/L}$; Obesity with body mass index ≥ 30 ; or Older age, ≥ 65 years) également validé (18;19).

Une revue systématique récente a mis en lumière les limites de ces scores, l'absence de validation suffisante et l'impossibilité de les implémenter actuellement en routine clinique (20).

Les paramètres à prendre en compte pour identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée sont détaillés dans le tableau 5.

DIFFICULTÉS DE DÉFINIR LA DURÉE OPTIMALE D'ANTICOAGULATION CHEZ CERTAINS PATIENTS

Sur base de la littérature actuelle, certaines conditions justifient formellement une anticoagulation courte ou prolongée. Il existe toutefois plusieurs situations cliniques pour lesquelles la décision d'avoir recours à une anticoagulation prolongée est très débattue.

À titre d'exemple, lors d'une TVP proximale idiopathique, la durée du traitement anticoagulant est à adapter en

Tableau 4. Scores proposés pour estimer le risque de récurrence après arrêt du traitement anticoagulant suite à un épisode de MTEV idiopathique

Score	HERDOO2	Vienna	DASH
Predicteurs			
D-Dimer	X	X	X
Age	X	-	X
Sexe	-	X	X
BMI	X	-	-
Syndrome post-thrombotique	X	-	-
Site de la thrombose	-	X	-
Hormonothérapie	-	-	X

Tableau 5. Paramètres à prendre en compte pour identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée après une MTEV

Circonstances de survenue de la TVP/EP (Idiopathique versus circonstancielle)
Sévérité de l'accident thrombotique
Risques hémorragiques
Accidents thrombotiques antérieurs
Maladie inflammatoire chronique ou néoplasique sous-jacente
Antécédents familiaux / Thrombophilie (type et pénétrance au sein de la famille)
D-Dimères élevés après arrêt du traitement anticoagulant
Persistance de thrombi résiduels / hypertension artérielle pulmonaire résiduelle / maladie pulmonaire sous-jacente éventuelle
Qualité du traitement anticoagulant (AVK, AOD)
Préférences du patient
Compliance
Coût du traitement, remboursement

fonction du risque de saignement et des préférences du patient. Les arguments plaçant pour une anticoagulation au long cours sont : sexe masculin, syndrome post-thrombotique (SPT) résiduel modéré à sévère, bon contrôle de l'anticoagulation, D-dimères élevés à la fin du traitement.

Quelle que soit la décision prise, toutes les indications à l'anticoagulation à long terme doivent être revues chaque année pour réévaluer la balance risque-bénéfice de ce traitement (risques hémorragiques versus bénéfices antithrombotiques) et le choix de la molécule (21). Il s'agit d'une démarche difficile, nécessitant une réelle expertise clinique et qui n'est pas dénuée d'éventuelles implications médico-légales.

Il est important que les arguments/éléments justifiant une anticoagulation prolongée (ou la non prolongation) soient clairement explicités dans le dossier, communiqués au médecin traitant et expliqués au patient.

FAUT-IL DÉMONTRER LA RÉOLUTION DU THROMBUS EN FIN DE TRAITEMENT ET POURSUIVRE EN CAS DE PERSISTANCE ?

Il n'est pas clairement démontré que la durée du traitement doive être influencée par la persistance de thrombi résiduels. Toutefois, si après une durée de traitement de 3 mois, il s'avère qu'il persiste un thrombus résiduel significatif surtout si toujours occlusif au niveau des veines des membres inférieurs, il semble légitime de poursuivre

le traitement anticoagulant afin d'augmenter les chances de résolution (durée difficile à préciser d'autant plus que chez certains patients une résolution complète ne sera jamais obtenue).

QUEL AGENT ANTICOAGULANT POUR UNE ANTICOAGULATION PROLONGÉE ?

Les options de traitement antithrombotique au long cours sont le maintien du traitement par AVK (éventuellement à dose réduite en visant un INR entre 1.5 et 2), le remplacement de l'AVK par une faible dose d'aspirine, la poursuite par un AOD, éventuellement à dose réduite.

Plusieurs études ont évalué une anticoagulation prolongée par AVK en visant un INR réduit entre 1.5-2, soit par rapport au placebo (étude Prevent) (22) soit par rapport au traitement classique (étude ELATE - INR cible 2-3) (23). Ces études démontrent qu'une réduction de l'INR cible (1.5-2) n'est pas l'option thérapeutique de choix en cas d'anticoagulation prolongée par AVK.

Même si les données issues de la chirurgie orthopédique lourde et d'études récentes en prévention secondaire démontrent un effet préventif de l'aspirine sur la maladie thrombo-embolique veineuse, les bénéfices antithrombotiques sont largement inférieurs à ceux observés avec les anticoagulants (HBPMs, AVKs, nouveaux anticoagulants oraux) (24;25). Sur base de ces données, l'aspirine ne peut certainement pas se substituer aux anticoagulants. Elle peut toutefois apporter une certaine

protection chez les patients à risque de récurrence de thrombose veineuse et chez lesquels les anticoagulants sont contre-indiqués tout en étant bien conscient que le degré de protection est bien moindre.

Plusieurs études récentes (extension trials) ont évalué les bénéfices des AODs utilisés de façon prolongée après un traitement de 6-12 mois d'un accident thrombotique veineux initial. Les 4 AODs réduisent significativement le risque de récurrence d'accident thrombotique sans induire de saignements en excès. Il est évident que ces données ouvrent de nouvelles perspectives et permettent d'envisager de proposer une anticoagulation prolongée à un plus grand nombre de patients.

Se pose la question de la sécurité d'avoir recours à une réduction d'AOD (Rivaroxaban à raison de 10 mg/jour et Apixaban à raison de 2.5 mg deux fois par jour) au long cours chez tous les patients. Certaines études d'extension ont en effet inclus des patients à faible risque de récurrence. On peut s'interroger à propos de la posologie optimale en prévention secondaire prolongée en cas de thrombophilie sévère, de thrombophilie multiple, d'antécédents thrombo-emboliques majeurs (EP massive, TVP très étendue) ou accompagnés de séquelles significatives (thrombus résiduel étendu, hypertension artérielle pulmonaire résiduelle,..).

Il est important de tenter de définir individuellement la posologie appropriée pour un traitement d'extension prolongé, en veillant à ne pas surdoser des patients à faible risque de récurrence et sous-doser des patients à risque élevé.

TRAITEMENT ANTICOAGULANT PROLONGÉ ET COMPLIANCE

En termes de compliance et d'adhérence, il est important de souligner qu'elle est généralement meilleure parmi les patients anticoagulés compte tenu de leurs antécédents thrombo-emboliques veineux par rapport aux patients en fibrillation auriculaire (FA). De nombreux patients en FA sont anticoagulés préventivement (prévention primaire), alors que les patients anticoagulés compte tenu de leurs antécédents thrombotiques veineux ont tous un jour expérimenté une TVP et/ou une EP, ce qui a un impact sur leur adhérence (expérience personnelle).

CONCLUSIONS

Les AODs modifient fondamentalement la prise en charge de la MTEV (initiation, anticoagulation prolongée, réduction des risques hémorragiques, facilité d'utilisation). Certaines précautions doivent toutefois être respectées. De nombreux patients doivent être anticoagulés au long cours. L'identification des patients éligibles pour une anticoagulation prolongée demeure difficile. Il reste une place certaine mais limitée pour les AVKs et HBPMs. Les critères actuels de remboursement des AODs en Belgique doivent être adaptés afin de permettre au plus grand nombre de patients avec antécédents de MTEV d'être traités par les AODs.

RÉFÉRENCES

1. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016; 149(2):315-352.
2. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS *et al.* Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363(26):2499-2510.
3. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E *et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366(14):1287-1297.
4. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M *et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(9):799-808.
5. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M *et al.* Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368(8):699-708.
6. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH *et al.* Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(15):1406-1415.
7. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H *et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361(24):2342-2352.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D *et al.* Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368(8):709-718.
9. Thachil J. The newer direct oral anticoagulants: a practical guide. *Clin Med (Lond).* 2014; 14(2):165-175.
10. van EN, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014; 124(12):1968-1975.
11. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Weitz JI. Dabigatran Reversal with Idarucizumab. *N Engl J Med.* 2017; 377(17):1691-1692.
12. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA *et al.* Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015; 373(6):511-520.
13. Galliazzo S, Donadini MP, Ageno W. Antidotes for the direct oral anticoagulants: What news? *Thromb Res.* 2018; 164 Suppl 1:S119-S123.
14. Brandao GM, Junqueira DR, Rollo HA, Sobreira ML. Pentasaccharides for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 12:CD011782.
15. Millar CM, Laffan MA. Drug therapy in anticoagulation: which drug for which patient? *Clin Med (Lond).* 2017; 17(3):233-244.
16. Tositto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C *et al.* External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2017; 15(10):1963-1970.
17. Tositto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S *et al.* Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* 2012; 10(6):1019-1025.
18. Kruger P, Eikelboom J. HERDOO2 identified women at low risk for recurrence after 5 to 12 mo of anticoagulation for a first unprovoked VTE. *Ann Intern Med.* 2017; 167(6):JC33.
19. Rodger MA, Le GG, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR *et al.* Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ.* 2017; 356:j1065.
20. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open.* 2016; 6(5):e011190.

RÉFÉRENCES

21. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014; 123(12):1794-1801.
22. Ridker PM, Goldhaber SZ, Glynn RJ. Low-intensity versus conventional-intensity warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003; 349(22):2164-2167.
23. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA *et al*. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003; 349(7):631-639.
24. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M *et al*. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012; 366(21):1959-1967.
25. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Galus A, Ockelford P *et al*. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012; 367(21):1979-1987.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare avoir perçu des honoraires de consultance pour participation à des Advisory Boards et/ou la rédaction d'articles scientifiques des sociétés Daiichi-Sankyo, Bayer, Pfizer, BMS, Sanofi-Aventis, Boehringer-Ingelheim.

CORRESPONDANCE

Pr. CÉDRIC HERMANS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Hématologie Adulte

Avenue Hippocrate 10 B-1200 Brussels

E-mail : cedric.hermans@uclouvain.be / E-mail (bis) : hermans.cedric@gmail.com