



Comité d'évaluation des  
pratiques médicales en matière  
de médicaments

Réunion de consensus – 30 novembre 2017

# **L'usage rationnel des anticoagulants oraux (directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK)) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire)**



**Rapport du jury**  
Texte court

## Promoteur

Madame M. DE BLOCK, 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* : G. HANS

*Secrétaire* : H. BEYERS

*Membres* : J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, P. LACOR, M. MOURAD, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, J. STOKX, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

## Comité d'organisation

*Président* : G. HANS

*Secrétaire* : H. BEYERS (INAMI)

*Expert* : C. VRINTS

*Représentant du groupe bibliographique* : B. COUNESON, G. GOESAERT, T. CHRISTIAENS

*Président du jury* : I. LEUNCKENS

*Membres CEM* : P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

*INAMI* : P. CHEVALIER

## Groupe bibliographique

Vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (T. CHRISTIAENS (BCFI- Heymans Instituut Gent), A. CRISMER (ULg), J. DOUXFILS (FNDP Namur), B. VAES (KUL))

(orateurs lors de la réunion de consensus : T. CHRISTIAENS, B. COUNESON, J. DOUXFILS, N. MORTIER)

## Experts (orateurs)

H. HEIDBUCHEL, C. HERMANS, S. RYDANT, T. VANASSCHE, H. VAN BRABANDT, M. VAN DE CASTEELE, J.-C. WAUTRECHT

## Préparation pratique

H. BEYERS, 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

30 novembre 2017

## **L'usage rationnel des anticoagulants oraux (directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK)) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire)**

### **Rapport du jury Texte court**

**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 \(version longue\)](#) peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be) : Thèmes – Qualité de soins - Médicaments - [Réunions de consensus](#)).

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

# Composition du jury

## Représentants des médecins

Stéphanie Bauduin (médecin généraliste)  
Wim Janssens (spécialiste)  
Sarah Lessire (spécialiste)  
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président  
Bram Spinnewijn (médecin généraliste)  
Marc Vincent (spécialiste) Vice-président

## Représentants des organismes assureurs

Steven Brabant  
Caroline Lebbe

## Représentants des pharmaciens

Nathalie Duquet  
Lorenz Van der Linden

## Représentants des paramédicaux

Irina Dumitrescu  
Ayhan Findik

## Représentants du public

Willy Devriesere

## Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

# Table de matières

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>2</b>
<i>i.1. Méthodologie de la réunion de consensus .....</i>	<i>4</i>
<i>i.2. GRADE.....</i>	<i>5</i>
<i>i.3. Aperçu des spécialités.....</i>	<i>5</i>
<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>6</b>
1. <i>Comment suivre l'observance/adhérence à un traitement anticoagulant oral et comment l'améliorer ? (question pour le jury 1) .....</i>	<i>6</i>
1.1. Pour le patient.....	6
1.2. Pour le prestataire de soins de santé .....	7
1.3. Pour la recherche .....	8
1.4. Pour les autorités .....	9
2. <i>En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, quel est le choix préférentiel validé entre un AVK et un AOD (efficacité / sécurité / surveillance / observance / efficience) ? (question pour le jury 2) .....</i>	<i>10</i>
3. <i>En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, quels sont les arguments pour un passage des AVK à un AOD (ou l'inverse) ? (question pour le jury 3) .....</i>	<i>11</i>
4. <i>En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, en cas de choix d'un AOD, quels sont les arguments pour en préférer l'un plutôt que l'autre ? (question pour le jury 4) .....</i>	<i>13</i>
5. <i>En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ? (question pour le jury 5) .....</i>	<i>14</i>
6. <i>En cas de thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire), quel est le traitement anticoagulant de premier choix à initier (efficacité / sécurité / surveillance / observance) ? (question pour le jury 6) + En cas d'embolie pulmonaire, quel est le traitement anticoagulant de premier choix (efficacité / sécurité / surveillance / observance) ? (question pour le jury 8).....</i>	<i>18</i>
7. <i>En cas de.....</i>	<i>19</i>
- <i>thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire) .....</i>	<i>19</i>
- <i>d'embolie pulmonaire .....</i>	<i>19</i>
<i>avec indication d'un traitement anticoagulant, quelle doit être la durée de ce traitement (en fonction de quels critères) ? (questions pour le jury 7 et 9).....</i>	<i>19</i>
8. <i>En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, quels sont les arguments pour un passage des AVK à un AOD (ou l'inverse) ? (question pour le jury 10) .....</i>	<i>21</i>
9. <i>En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ? (question pour le jury 11) .....</i>	<i>22</i>
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>23</b>



# Liste des abréviations utilisées

ABC	Ascertaining Barriers to Compliance
ACO	Anticoagulants oraux
AOD	Anticoagulants oraux directs
AVC	Accident vasculaire cérébral ou accident cérébrovasculaire
AVK	Antagoniste de la vitamine K
BUM	Entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
ClCr	Clairance de la créatinine (CrCl - Creatinine clearance)
CMP	Concertation médico-pharmaceutique
CrCl	Créatinine clearance (ClCr - Clairance de la créatinine)
DPP	Dossier pharmaceutique partagé
EBM	Médecine Factuelle (Evidence Based Medicine)
EP	Embolie pulmonaire
FA	Fibrillation auriculaire
FANV	Fibrillation auriculaire non valvulaire
GI	Gastro-intestinal
GPC	Guide de pratique clinique (guideline)
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
INR	International Normalized Ratio
mg	Milligramme ( $10^{-3}$ g)
mL	Millilitre ( $10^{-3}$ L)
MPR	Taux de possession des médicaments (medication possession ratio)
NACO	Nouvel Anticoagulant Oral (AOD - Anticoagulants oraux directs)
NOAC	Novel Oral Anticoagulants (AOD - Anticoagulants oraux directs)
PDC	Pourcentage de jours couverts (percentage of days covered)
PMI	Préparation de médication individuelle
POC	Lieu de soins (Point of care)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit (SmPC - Summary of the product characteristics)
RCT	Essais (Etudes) Contrôlé(e)s Randomisé(e)s (Randomized controlled trial)
SmPC	Summary of the product characteristics (RCP - Résumé des caractéristiques du produit)
T1/2	Demi-vie
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEV	Thromboembolie veineuse
TTR	Time in therapeutic range
TVP	Thrombose veineuse profonde

# Introduction

Le jeudi 30 novembre 2017, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des anticoagulants oraux (directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK)) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire).

La présente réunion de consensus est la 38<sup>e</sup> de la série.

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 dans ce domaine précis.

De précédentes réunions de consensus ont concerné les anticoagulants versus alternatives thérapeutiques : la réunion du 5 novembre 2002 concernait « 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 thrombo-embolique veineuse », celle du 10 mai 2012 « La prise en charge médicamenteuse efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins », en reprenant, entre autres les aspects préventifs de l'AVC en cas de fibrillation auriculaire (FA) (en prévention primaire comme secondaire) et, enfin, celle du 21 novembre 2013 une mise à jour de « La prévention et le traitement des thromboembolies veineuses ».

Une nouvelle classe de médicaments anticoagulants étant actuellement disponible et de plus en plus utilisée, les anticoagulants oraux directs (AOD alias NACO pour Nouvel Anticoagulant Oral), soit inhibiteur de la thrombine (dabigatran), soit inhibiteurs spécifiques du facteur Xa (apixaban, édoxaban et rivaroxaban), le CEM a jugé important de mettre les données de consensus plus anciennes à jour.

Cette réunion de consensus se limitera aux deux indications principales des AOD, la prévention thromboembolique en cas de fibrillation auriculaire (non valvulaire) et le traitement et la prévention secondaire en cas de thromboembolie veineuse. Sur base de la recherche dans la littérature (incluant les Guides de Pratique actuels) et des commentaires d'experts praticiens, nous discuterons de la place de ces traitements plus récemment introduits par rapport aux anticoagulants antagonistes de la vitamine K (AVK) ? Nous aborderons les différents aspects du choix entre ces deux classes de médicaments et, si possible, entre les différents AOD : efficacité, sécurité, surveillance, observance, efficience (pour la FA). L'utilisation la plus rationnelle de ces médicaments sera évaluée, avec attention particulière pour des situations (ou populations) plus précises : personnes âgées, en cas d'insuffisance rénale, en cas de cancer, en cas d'endoprothèse coronaire, en cas d'utilisation en association avec un antiagrégant plaquettaire. La durée recommandée pour le traitement sera discutée ainsi que la nécessité ou non d'un arrêt temporaire de ces médicaments, avec ou sans substitution, dans certaines circonstances cliniques (interventions chirurgicales par exemple). L'intérêt potentiel du passage d'un type d'anticoagulant oral à un autre sera également abordé.

La réunion se penchera sur la question essentielle de l'observance thérapeutique en cas de traitement anticoagulant et de son évaluation : INR (et TTR) pour les AVK, quid pour les AOD ? Comment améliorer cette observance ?



En fonction de tous les éléments précédemment cités, peut-on faire des recommandations pour le clinicien pour un choix préférentiel rationnel entre les différents médicaments en fonction des caractéristiques du patient ?

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et la CEM, celle-ci cible surtout la première ligne de soins, mais aussi, au vu du sujet, les cardiologues, internistes et gériatres, afin d'améliorer la collaboration entre tous les prescripteurs des anticoagulants oraux dans les indications abordées, en collaboration également avec les autres soignants. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués uniquement dans un cadre hospitalier ne sont pas abordés.

Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

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

Le [texte complet \(long\) des conclusions](http://www.riziv.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx), l'étude systématique de la littérature, les textes des experts et la méthodologie peuvent être consultés sur le site Internet de l'INAMI (<http://www.riziv.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx>).

Ce texte complet contient également les références de la littérature et/ou des experts.

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





## i.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 Santé<sup>1</sup>) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/reunions-consens-methodologie.pdf>

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 bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** 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 l'*Evidence Based Medicine* (EBM). (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#), [résumé](#))
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 30 novembre 2017. 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 bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

---

<sup>1</sup> 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

## i.2. GRADE

### Niveaux de preuve

#### A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Essais Contrôlés Randomisés) 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 RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

#### C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

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

## i.3. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).



# Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 30 novembre 2017, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

## 1. Comment suivre l'observance/adhérence à un traitement anticoagulant oral et comment l'améliorer ? (question pour le jury 1)

Bien qu'aucune réponse spécifique à cette question n'ait  t e donnée par le groupe bibliographique et les experts, le jury est parvenu à la conclusion suivante. Par souci de clarté, le jury a ventilé sa réponse en fonction de la personne à laquelle la recommandation est destinée.

### 1.1. Pour le patient

Quand le patient est impliqué dans le choix du traitement (décision partagée), cela peut induire une meilleure observance. Le jury vise en l'occurrence :

#### 1. Renforcer l'information et l'implication du patient

Le médecin doit bien expliquer au patient et à son entourage les avantages et inconvénients d'un(e) absence de) traitement. Le prescripteur doit également expliquer son choix (AVK ou AOD) au patient, avec toutes les implications pratiques et les alternatives. Le patient peut ensuite décider de commencer un traitement ou non. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le patient doit être davantage, mieux et régulièrement informé sur sa médication : connaissances sur le médicament, sur l'importance du médicament, sur la maladie même, sur les interactions médicamenteuses, avec les aliments et les compléments (alimentaires), sur son utilisation et sur l'attitude à adopter en cas de maladie, d'opération, de chute ou d'accident, d'apparition d'effets indésirables, de sport, d'oubli de prise, etc.

  chaque contact, les avantages et inconvénients doivent être abordés et il convient de réexaminer si le « bénéfice net » est toujours d'actualité. C'est en fonction de cela que l'on peut envisager la poursuite, l'interruption ou l'arrêt du traitement. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le jury recommande d'impliquer davantage les patients dans l'évaluation des outils (type app ou autre) disponibles pour améliorer l'observance aux traitements. (*Avis d'expert, faible recommandation*)

#### 2. Participation

De même, en tant que prestataire de soins de santé, il est important de comprendre les préférences et la perception du patient (« patient preference »), car celles-ci peuvent différer de celles du prescripteur et avoir un impact sur l'observance. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Par ailleurs, il a été constaté dans le cas de plusieurs maladies chroniques que des schémas posologiques plus simples induisent une meilleure observance.



Si l'on opte pour un AOD parmi ceux dont les caractéristiques cliniques sont identiques, la facilité d'utilisation joue un rôle pour les patients et les divers aspects pratiques des différents AOD sont à prendre en considération :

- Une ou deux fois par jour
- Pendant ou en dehors des repas (le rivaroxaban pendant les repas)
- Comprimé/gélule pouvant être écrasé(e) (le dabigatran est le seul qui ne peut pas être écrasé)

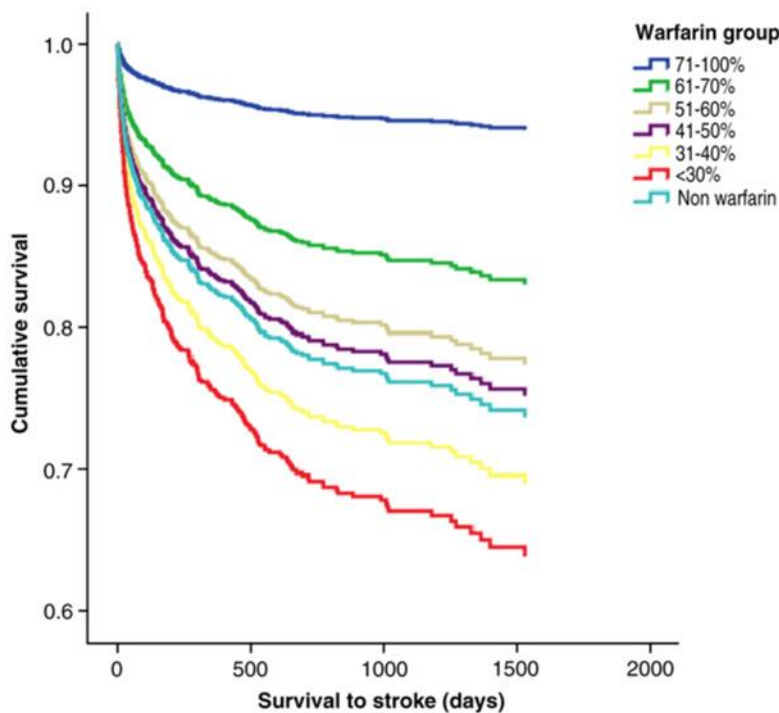
La participation du patient dans ce choix peut accroître son observance. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

**3. Un médecin généraliste et un pharmacien « fixes » (pharmacien de référence)** sont une condition à ce traitement. Chaque prestataire de soins de santé dispose de compétences et d'outils propres qui sont complémentaires. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

## 1.2. Pour le prestataire de soins de santé

Les patients sous AOD doivent, malgré l'absence de monitoring revendiquée, faire l'objet d'un suivi attentif régulier, en particulier en ce qui concerne la fonction rénale et l'observance thérapeutique. À cause de la courte durée d'action des AOD, l'observance stricte aux prescriptions est plus critique qu'avec les AVK.

- L'observance en cas de maladies chroniques est de plus en plus reconnue comme un élément essentiel d'un traitement. Une piètre observance peut même aggraver les résultats pour le patient par rapport à l'absence d'intervention. De plus, une observance réduite donne des résultats moindres pour la population traitée, ce qui induit davantage de dépenses en soins de santé. Par conséquent, à chaque contact, tout aide-soignant doit interroger le patient sur son observance. (*Avis d'expert, forte recommandation*)



**Fig. 1.** Cox proportional hazards model for survival to post atrial-fibrillation stroke for patients at moderate or high risk of stroke  $CHADS_2 \geq 2$  by level of warfarin control.



- À chaque contact, les avantages et inconvénients doivent être abordés et il convient de réexaminer si le « bénéfice net » est toujours d'actualité. C'est en fonction de cela que l'on peut envisager la poursuite, l'interruption ou l'arrêt du traitement. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Face à un échec thérapeutique, il convient de s'assurer, avant de modifier ou d'augmenter le traitement, que le patient est bien observant. Il est important de vérifier également l'absence d'interactions médicamenteuses et/ou alimentaires. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Le patient doit être davantage, mieux et régulièrement informé sur sa médication : connaissances sur le médicament, l'importance du médicament, la maladie même, les interactions médicamenteuses, avec les aliments et les compléments (alimentaires), l'utilisation et que faire en cas de maladie, d'opération, de chute ou d'accident, d'apparition d'effets indésirables, de sport, etc. Une possibilité pour mieux informer le patient sur sa médication est la tenue d'un entretien de counseling à la pharmacie (comme l'entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments (BUM) pour l'asthme) Il est important que tous les prestataires de soins répètent les (mêmes) informations. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Avec le Dossier Pharmaceutique Partagé (DPP), le pharmacien peut disposer d'une vue d'ensemble des médicaments délivrés aux patients, même si ceux-ci n'ont pas été délivrés dans son officine. Grâce au DPP, le pharmacien peut détecter les éventuels problèmes liés aux médicaments (interactions, double médication) et évaluer l'observance du patient. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Meilleure collaboration multidisciplinaire et partage des données. L'inobservance est un problème auquel tous les prestataires de soins de santé doivent remédier ensemble. Une collaboration plus étroite entre ces prestataires de soins de santé peut avoir un effet positif sur l'usage sûr et rationnel de ces médicaments et mener à un meilleur traitement. Il est important de lancer des initiatives ou de mettre à profit les initiatives existantes qui améliorent la communication et l'échange d'informations entre les différents dispensateurs de soins. (*GRADE C, forte recommandation*)
- La concertation médico-pharmaceutique doit être stimulée. Des accords sur l'initiation d'une nouvelle médication, le suivi de l'observance et le feed-back au prescripteur doivent être conclus entre le médecin généraliste, le spécialiste et le pharmacien par le biais d'une concertation médico-pharmaceutique (CMP). (*GRADE C, forte recommandation*)
- Le patient, l'aidant proche, l'infirmier à domicile, le médecin généraliste et le pharmacien doivent être informés des changements apportés au traitement afin de bien pouvoir guider le patient dans ce processus, de suivre l'observance et de fournir un feed-back. Chaque prestataire de soins doit prêter une attention particulière aux différents schémas de médications, fréquemment en circulation, afin que le patient/l'aidant proche sache ce que le patient doit véritablement faire. L'objectif est d'avoir un schéma de médication uniforme, validé par le médecin généraliste et partagé par voie électronique.
- Outre un schéma de médication, la préparation de médication individuelle (PMI) peut également jouer un rôle chez les patients qui oublient régulièrement de prendre leurs médicaments. Avec une PMI, la médication est préparée par moments de prise pour une période d'une semaine. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Pour l'instant, trop peu d'attention est accordée à un suivi strict du traitement par AOD. Nous pensons à la courte demi-vie du médicament (ce qui augmente considérablement le besoin d'une observance stricte), aux interactions médicamenteuses, à la possibilité d'une insuffisance rénale. Un meilleur suivi spécifique en est indispensable. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

### 1.3. Pour la recherche

- L'absence d'utilisation de définitions uniformes constitue un obstacle majeur pour la littérature scientifique sur l'observance, mais également pour le suivi et l'amélioration de l'observance. La taxonomie développée par l'ABC project (Ascertaining Barriers to Compliance) à l'initiative de la



Commission Européenne pourrait pour ce faire être utilisée. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

- Les prestataires de soins de santé doivent disposer d'instruments de mesure permettant de détecter et de quantifier objectivement et efficacement l'inobservance. Ni les guides de pratique ni la recherche bibliographique ne permettent de se prononcer sur la ou les méthodes à recommander pour suivre et mesurer l'observance. L'idéal est de combiner plusieurs méthodes pour obtenir un aperçu de l'observance thérapeutique du patient. Davantage de recherches sont recommandées. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Le jury est d'avis que les AOD doivent également être inclus dans un trajet de soins transmuraux (pour un contrôle régulier (notamment de la fonction rénale)). Un protocole clair doit être élaboré pour accroître l'observance. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Même si l'on revendique qu'aucune mesure ne doit être prise pour les AOD, le jury suggère qu'il est possible à l'avenir que, dans des cas spécifiques, la mesure du « taux sanguin » puisse aider à accroître l'observance et l'efficacité du médicament, car la fenêtre thérapeutique (où les avantages sont supérieurs aux inconvénients) est inférieure à ce qui est suggéré. Davantage de recherches sont nécessaires pour démontrer l'amélioration éventuelle de l'observance par ce moyen. (*Avis d'expert, faible recommandation*)

## 1.4. Pour les autorités

- Il existe plusieurs manieres de promouvoir l'observance. Pour le permettre, les autorités doivent faciliter davantage ces différents systèmes. Le jury pense en l'occurrence au remboursement du Point of Care (POC) et au contrôle de la qualité de celui-ci, à une rétribution pour l'amélioration de l'observance en pharmacie (comme l'entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments (BUM) pour l'asthme), à un meilleur remboursement pour l'implémentation de l'observance par l'infirmière à domicile. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Il est nécessaire d'établir des protocoles clairs (par ex. un trajet de soins) pour améliorer l'observance, adaptés aux usages (ce qui existe déjà dans la région de soins), aux besoins (ce qui manque encore dans la région de soins) et aux possibilités (ce qui peut se faire dans la région de soins) dans la collaboration structur e locale entre tous les prestataires de soins des première et deuxième lignes. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Le jury recommande de renforcer la collaboration entre les dispensateurs de soins et de mettre en place un dossier patient centralisé contenant toutes les informations pertinentes et pouvant être partagées entre les différents soignants. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Il serait souhaitable que le Dossier Pharmaceutique Partagé (DPP) soit accessible à tous les médecins qui ont une relation thérapeutique avec le patient concerné. Il est également souhaitable que l'indication d'un médicament et la posologie soient communiquées au pharmacien par le médecin. L'échange de ces données doit se faire automatiquement. Le jury estime que les ressources électroniques actuelles doivent être utilisées et exploitées au maximum (eHealth, Vidis, Sumehr, Vitalink, Dossier Pharmaceutique Partagé, ...). (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Le jury est d'avis que des moyens doivent être investis pour le développement et l'implantation d'outils permettant de détecter les problèmes qui peuvent mettre en péril l'efficacité des traitements (par ex. programme de détection des interactions standardisé, programme d'analyse des données de délivrance pour le calcul de scores d'observance tels que le PDC ou le MPR) et permettant de favoriser l'observance. (*Avis d'expert, forte recommandation*)



## 2. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, quel est le choix préférentiel validé entre un AVK et un AOD (efficacité / sécurité / surveillance / observance / efficience) ? (question pour le jury 2)

Le jury insiste sur certaines recommandations des guides de pratique :

- Les AVK sont recommandés et les AOD contre-indiqués chez les patients présentant une fibrillation auriculaire et porteurs d'une valve cardiaque mécanique. (*GRADE A, forte recommandation*)
- Les AVK sont recommandés chez les patients avec une fibrillation non valvulaire et un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC  $\geq 2$  présentant une insuffisance rénale terminale. Néanmoins, ceux-ci nécessitent une prise en charge et un suivi rapprochés pour évaluer les bénéfices et risques de l'anticoagulation au long cours. (*GRADE B, forte recommandation*)
- Concernant les AOD dans le cadre de l'insuffisance rénale terminale, il n'y a pas encore suffisamment d'études pour valider les AOD (actuellement apixaban et rivaroxaban à dose réduite) chez le patient dialysé. Le dabigatran est contre-indiqué. (*GRADE C*)

Avant de se prononcer sur un quelconque bénéfice d'un traitement par rapport à un autre, le jury veut à nouveau souligner que le choix du médicament n'apporte qu'un bénéfice limité pour la santé.

Il est bien plus important de faire un choix mûrement réfléchi quant à l'initiation ou non d'un traitement et s'il convient de l'arrêter ou non à un autre moment. En effet, il s'agit en l'occurrence de prévention. Pour certains patients, le traitement n'induit donc que des inconvénients (notamment des hémorragies cérébrales), tandis que d'autres profiteront de ce traitement (notamment la prévention des infarctus cérébraux thrombotiques). Par conséquent, au niveau de la population, les bénéfices doivent laisser présager une forte valeur ajoutée (bénéfice net) afin de pouvoir justifier les inconvénients sur une base individuelle. (*Forte recommandation*)

Ensuite, le jury est d'avis que l'augmentation de l'observance aura un effet plus important sur le bénéfice pour la santé que les avantages absolus de l'un ou l'autre produit. (*Forte recommandation*)

Le jury émet une légère préférence à l'utilisation des AOD dans le traitement de la FANV (*faible recommandation*). Leur efficacité en termes de prévention des AVC est non inférieure aux AVK, mais présente tout de même un avantage en termes de diminution d'hémorragie majeure, surtout les hémorragies intracrâniennes. Une augmentation du risque d'hémorragie gastrique doit être prise en compte dans le choix d'un ACO. Un suivi rapproché est nécessaire pour tous les anticoagulants oraux, même ceux ne nécessitant pas de monitoring thérapeutique de routine. Leur efficience doit être réévaluée sur le long cours, surtout pour les populations exclues des RCTs.



### 3. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, quels sont les arguments pour un passage des AVK à un AOD (ou l'inverse) ? (question pour le jury 3)

Le jury constate que les preuves sont limitées. Il n'y a pas de raison systématique de faire passer un patient traité par AVK à des AOD. (*forte recommandation*) Toute modification du schéma de médication comporte des risques et doit être apportée avec la vigilance requise et en concertation entre un médecin généraliste et un spécialiste. Pour l'approche spécifique, à chaque changement, le groupe bibliographique fait référence au RCP de l'AOD concerné.

#### D'AVK à AOD :

Un TTR réduit peut motiver le passage d'un AVK à un AOD. En cas de mauvais TTR inexplicable, une évaluation du patient doit tout d'abord être effectuée pour vérifier les facteurs éventuels qui pourraient avoir causé une perturbation temporaire (*avis d'expert, forte recommandation*). Un TTR réduit peut être défini comme dans le GPC de NICE 2014 : 2 x INR >5 ou 1 x INR >8 au cours des 6 derniers mois OU 2 x INR <1,5 OU TTR <65%.

Indépendamment du traitement spécifique par anticoagulants, il est et reste important que le patient soit bien suivi (*avis d'expert, forte recommandation*).

Le jury déclare qu'un relais ne peut être envisagé que si un TTR insuffisant n'est pas attribué à une piètre observance (*avis d'expert, forte recommandation*).

La préférence ou les conditions pratiques du patient peuvent jouer un rôle dans la décision de changement (*avis d'expert, faible recommandation*).

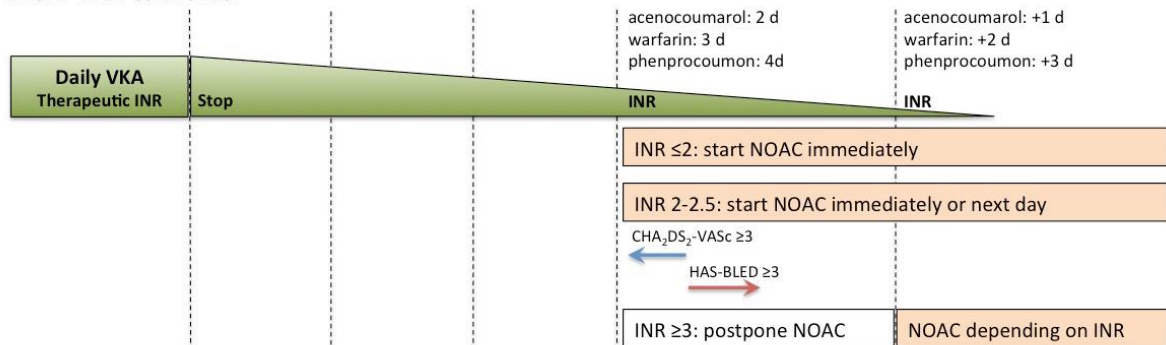
Il convient de consulter la notice scientifique de l'AOD concerné pour passer correctement d'un AVK à un AOD (*avis d'expert, forte recommandation*).

Pour des raisons pragmatiques, le jury propose d'appliquer les recommandations du guide de pratique clinique de l'EHRA (*avis d'expert, faible recommandation*).

From VKA to NOAC:

Goal to unify divergent SmPC: rivaroxaban: INR ≤ 3  
edoxaban: INR ≤ 2,5  
apixaban & dabigatran: INR ≤ 2

#### From VKA to NOAC







Le jury constate que les critères de remboursement actuels pour les AOD en prévention des AVC en cas de fibrillation auriculaire (décembre 2017) sont restrictifs par rapport aux GPC actuels, basés sur les RCTs. Dans les RCTs, l'initiation d'une anticoagulation en cas de fibrillation auriculaire a été associée à un certain risque d'AVC (évalué par le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc). De plus, un expert indique que les patients ayant une TEV sous traitement par AVK (pendant >12 mois) ne peuvent passer à un AOD, également en raison des restrictions imposées par les critères de remboursement.

#### D'un AOD à un AVK :

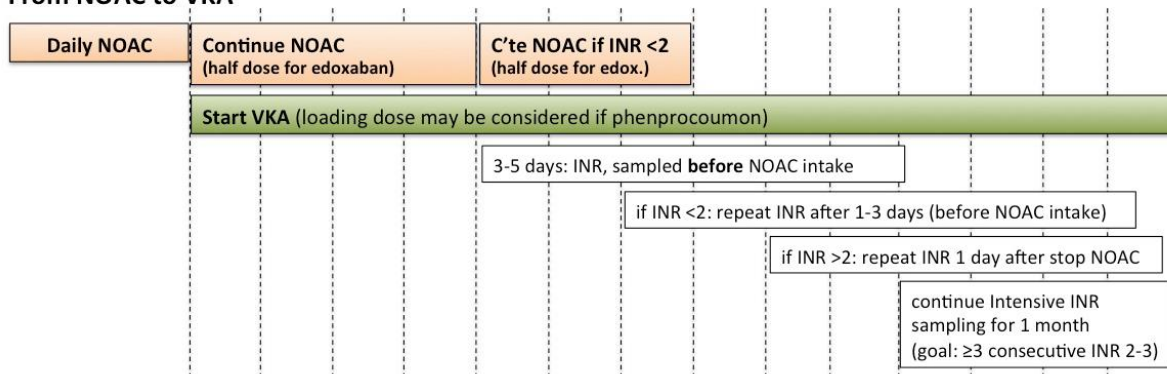
Contrairement à la situation survenant lorsque l'on passe d'un AVK à un AOD, la période de transition d'un AOD à un AVK induit un risque significativement **plus élevé**. Dans plusieurs RCTs avec AOD pour fibrillation auriculaire, des patients ont été mis sous warfarine en fin d'étude. Au cours de cette période, une incidence accrue d'événements thrombotiques a été constatée dans certaines études. Le patient doit être suivi de façon appropriée au cours de cette période de transition (*GRADE C, forte recommandation*).

En cas de valvulopathie d'origine rhumatismale et/ou de sténose mitrale modérée à sévère (rare en Belgique) ou de nouvelles valves artificielles mécaniques, les AOD sont absolument contre-indiqués et un AVK doit être administré (*GRADE B, forte recommandation*).

En cas d'insuffisance rénale (déterminée par ClCr, selon la formule de Cockcroft-Gault) sous la limite inférieure mentionnée par le RCP respectif de l'AOD, l'AOD doit être arrêté et un AVK peut être administré (*avis d'expert, forte recommandation*). Le jury constate que les preuves sont également fortement limitées pour l'AVK chez ces patients. La dialyse ne relève pas de ce consensus.

En raison d'interactions possibles, l'utilisation de médicaments spécifiques peut induire un passage d'un AOD à un AVK. Le jury fait en l'occurrence référence aux notices respectives des AOD (*forte recommandation*). Pour davantage de contexte et de détails sur la façon d'aborder des interactions médicamenteuses, le jury fait référence au guide pratique, tel que rédigé par Heidbuchel et al., avec le soutien de l'EHRA, (Heidbuchel 2015b) (*avis d'expert, faible recommandation*).

#### From NOAC to VKA





## 4. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, en cas de choix d'un AOD, quels sont les arguments pour en préférer l'un plutôt que l'autre ? (question pour le jury 4)

Sur base de la littérature actuelle, le jury conclut qu'il n'y a pas d'arguments scientifiques permettant de favoriser l'utilisation d'un AOD en particulier.

Néanmoins, sur base des avis d'experts et des analyses de sous-groupes des RCTs, le jury rappelle que le choix d'un AOD doit être orienté selon les caractéristiques cliniques du patient, ainsi que ses habitudes de vie (optimiser l'AOD qui permettrait d'avoir la meilleure observance).

Sur base des RCTs, quelques caractéristiques cliniques peuvent orienter le choix :

- Chez les patients avec haut risque de saignements gastro-intestinaux (GI), le jury estime que l'apixaban pourrait être intéressant en raison du moindre risque de saignements GI comparé aux AVK et aux autres AOD. (*GRADE B, faible recommandation*)
- Chez le patient avec insuffisance rénale modérée (avec dose adaptée), les résultats en termes de non infériorité ou de bénéfices sont conservés pour tous les AOD, néanmoins l'apixaban offre un avantage supplémentaire en diminuant les risques de saignements majeurs chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 mL/minute). Pour les patients avec une insuffisance rénale modérée avec ClCr proche de 30 mL/minute, le jury conseille de choisir les AOD qui présentent la moindre élimination rénale (apixaban, ...). (*GRADE C, faible recommandation*)
- Chez le patient au-delà de 80 ans, le jury déconseille l'utilisation du dabigatran à dose de 150 mg, en raison d'une augmentation du risque de saignements majeurs. (*GRADE C, forte recommandation*)
- Il n'y a actuellement pas suffisamment de preuves pour confirmer ou infirmer l'augmentation d'infarctus du myocarde avec l'utilisation du dabigatran. Le jury émet un avis de prudence concernant la prescription du dabigatran chez le patient à risque coronarien. (*GRADE C, forte recommandation*)
- Le choix de l'AOD doit être guidé de sorte que les interactions médicamenteuses soient minimales avec le reste du traitement du patient. (*Avis d'expert, forte recommandation*)  
Néanmoins, si un AOD est fortement recommandé sur base de caractéristiques cliniques pertinentes et même si de potentielles interactions médicamenteuses sont présentes, un dosage plasmatique de l'AOD en routine organisé par une équipe spécialisée dans les anticoagulants oraux peut être proposé pour écarter le risque de sur- ou sous-dosage de l'AOD. (*Forte recommandation*)

Situation clinique du patient en FANV listé pour une transplantation :

- Le jury se joint à l'avis de l'expert et recommande actuellement le dabigatran chez ces patients, en raison de la disponibilité de l'antidote spécifique idarucizumab, permettant une facilité de gestion périopératoire en urgence du patient anticoagulé sous dabigatran. (*Avis d'expert, forte recommandation*)



## 5. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ? (question pour le jury 5)

Conformément aux GPC actuels, le jury décide de formuler une réponse commune pour la fibrillation auriculaire et la TEV. Il fait remarquer que le groupe bibliographique n'a pas pu trouver de preuves spécifiques pour la TEV.

Concrètement, on peut distinguer les **deux étapes suivantes**.

### 1. Arrêter ou non en fonction du **risque hémorragique** de l'intervention (voir tableau ci-dessous pour les risques en fonction de l'intervention)

Le jury fait référence surtout au tableau tel que défini par Spyropoulos et al. Il reconnaît que les preuves sont limitées et reconnaît qu'il ne s'agit là que d'une recommandation pratique pour le prestataire de soins de santé. Ce tableau est sujet à changements et une divergence importante peut survenir entre les différents GPC locaux. Le jury suit les GPC récents et indique que l'interruption peropératoire d'un anticoagulant doit se faire en fonction du risque hémorragique de l'intervention programmée. (*avis d'expert, forte recommandation*)

**Table 2** Suggested risk stratification for procedural bleeding risk

High bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of $\geq 2\%$ )	Low bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of $< 2\%$ )	Minimal bleeding risk procedures
Major surgery with extensive tissue injury	Arthroscopy	Minor dermatologic procedures (excision of basal and squamous cell skin cancers, actinic keratoses, and premalignant or cancerous skin nevi)
Cancer surgery	Cutaneous/lymph node biopsies	Cataract procedures
Major orthopedic surgery	Shoulder/foot/hand surgery	Minor dental procedures (dental extractions, restorations, prosthetics, endodontics), dental cleanings, fillings
Reconstructive plastic surgery	Coronary angiography	Pacemaker or cardioverter-defibrillator device implantation*
Urologic or gastrointestinal surgery	Gastrointestinal endoscopy $\pm$ biopsy	–
Transurethral prostate resection, bladder resection, or tumor ablation	Colonoscopy $\pm$ biopsy	–
Nephrectomy, kidney biopsy	Abdominal hysterectomy	–
Colonic polyp resection	Laparoscopic cholecystectomy	–
Bowel resection	Abdominal hernia repair	–
Percutaneous endoscopic gastrotomy placement, endoscopic retrograde cholangiopancreatography	Hemorrhoidal surgery	–
Surgery in highly vascular organs (kidneys, liver, spleen)	Bronchoscopy $\pm$ biopsy	–
Cardiac, intracranial or spinal surgery	Epidural injections with INR of $< 1.2$	–
Any major operation (procedure duration of $> 45$ min)	–	–

INR, International Normalized Ratio.

\*Associated with pocket hematoma, but randomized controlled trial (Level 1) evidence reveals that procedures can be performed without oral anticoagulant interruption.

En cas d'arrêt effectif (en raison d'un risque hémorragique accru), il convient encore de déterminer la durée d'efficacité éventuelle de la dernière dose d'anticoagulant en préopératoire. Elle diffère d'une molécule à l'autre (AVK ou AOD). Dans diverses publications mentionnées par l'expert, il est tenu compte de la T1/2 de l'AVK en question. Par exemple, l'ACCP indique qu'il est préférable d'arrêter



l'AVK temporairement (5 jours) que de ne pas arrêter. L'étude BRIDGE AF (qui a utilisé la warfarine) a suivi cette indication. Compte tenu des T1/2 respectivement plus longues et plus courtes, on peut également affirmer que la phenprocoumone peut être arrêtée plus longtemps (7 à 10 jours) et l'acénocoumarol, moins longtemps (3 à 5 jours) en préopératoire. Pour l'AOD, il convient de tenir compte de la fonction rénale actuelle - Cockcroft-Gault (CrCl, en ml/minute) (voir tableau ci-dessous). (*avis d'expert, forte recommandation*)

**Table 6** Suggested periprocedural direct oral anticoagulant therapy interruptions (adapted from [4])

Drug	Renal function	Low bleeding risk surgery	High bleeding risk surgery*	Resumption of therapy	
				Low bleeding risk surgery	High bleeding risk surgery
Dabigatran	CrCl > 50 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 30–50 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: 3 days before procedure	Last dose: 4–5 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
Rivaroxaban	CrCl > 50 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 30–50 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 15–29.9 mL min <sup>-1</sup> ‡	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
Apixaban	CrCl > 50 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 30–50 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 15–29.9 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
Edoxaban	CrCl > 50 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†

CrCl, creatinine clearance. \*Includes any procedure/surgery requiring neuraxial anesthesia. †For patients at high risk for thromboembolism and with a high bleeding risk after surgery, consider administering a reduced dose of dabigatran (75 mg twice daily), rivaroxaban (10 mg once daily) or apixaban (2.5 mg twice daily) on the evening after surgery and on the following day (first postoperative day) after surgery. ‡Value for patients receiving rivaroxaban 15 mg once daily.

## 2. Relais ou non en fonction du risque thrombotique du patient individuel (voir tableau ci-dessous).

Dans la plupart des GPC, sont définis **3 groupes** qui, dans la pratique clinique, constituent une forte majorité des patients anticoagulés (voir tableau). Dans ce contexte, on maintient fréquemment les définitions initiales générées par le groupe emmené par Douketis (et publiées comme telles sous la houlette de l'ACCP dans Chest 2012). Le jury propose de continuer à appliquer ces définitions (*avis d'expert, forte recommandation*).

**Table 1** Suggested patient-related risk stratification for perioperative thromboembolism from American College of Chest Physicians antithrombotic guidelines [3]

Risk category	Mechanical heart valve	Atrial fibrillation	Venous thromboembolism
High (> 10% per year risk of ATE or > 10% per month risk of VTE)	Any mechanical mitral valve Caged ball or tilting disk valve in mitral/aortic position Recent (< 6 months) stroke or TIA	CHADS <sub>2</sub> score of 5 or 6 Recent (< 3 months) stroke or TIA Rheumatic valvular heart disease	Recent (< 3 months) VTE Severe thrombophilia Deficiency of protein C, protein S, or antithrombin Antiphospholipid antibodies Multiple thrombophilias
Intermediate (4–10% per year risk of ATE or 4–10% per month risk of VTE)	Bileaflet mechanical aortic valve with major risk factors for stroke	CHADS <sub>2</sub> score of 3 or 4	VTE within the past 3–12 months Recurrent VTE Non-severe thrombophilia Active cancer
Low (< 4% per year risk of ATE or < 2% per month risk of VTE)	Bileaflet mechanical aortic valve without major risk factors for stroke	CHADS <sub>2</sub> score of 0–2 (and no prior stroke or TIA)	VTE more than 12 months ago

ATE, arterial thromboembolism; TIA, transient ischemic attack; VTE, venous thromboembolism.

Le jury note qu'il n'y a pas de preuve explicite pour l'utilisation des différentes doses (ou molécules) d'héparine de bas poids moléculaire (prophylactiques, intermédiaires ou thérapeutiques).

En règle générale, avec les **AOD**, un relais ne doit jamais être prévu. Cela peut s'expliquer par le profil pharmacocinétique similaire de ces molécules par rapport à l'héparine de bas poids moléculaire (cf. déclaration de l'expert) (*avis d'expert, forte recommandation*). Cette donnée a été prise en compte à plusieurs reprises et est conforme à ce que mentionnent les différents GPC.

Concrètement, les GPC en matière de relais sont donc limités à l'**AVK**. En résumé, il n'est question de relais périopératoire par héparine de bas poids moléculaire que chez les patients sous AVK présentant un risque thrombotique élevé qui subissent une intervention requérant une interruption du traitement (risque hémorragique modéré à élevé) (*avis d'expert, forte recommandation*). Ces personnes à haut risque peuvent être définies comme suit : valve artificielle mécanique, TEV récente <3 mois, CHADS<sub>2</sub> élevé >4 ou CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc >4). Si l'intervention est prévue dans un délai de 3 mois après la TEV, il convient de décider si l'intervention peut être reportée ou non. (*avis d'expert, forte recommandation*)

Le jury confirme que le jour du consensus, ce sont essentiellement des informations sur le relais par héparine de bas poids moléculaire en préopératoire qui ont été fournies. Le jury indique que peu d'attention a été accordée aux relais périopératoire et postopératoire.

Par ailleurs, le jury fait référence à des groupes de **patients spécifiques** (par ex. endoprothèses coronariennes) chez lesquels l'AOD a été brièvement interrompu en peropératoire et qui présentent un autre risque thrombotique lié à l'endoprothèse. On ne sait pas clairement si l'on doit procéder à un relais par aspirine dans ces cas.

Le jury soutient l'aperçu pragmatique présenté par Spyropoulos et al. dans leur revue de 2016.



**Table 3** Suggested overall periprocedural anticoagulant and bridging management for patients receiving chronic oral anticoagulants (including vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants [DOACs]) based on thromboembolic and procedural bleeding risk

	High bleeding risk procedures	Low bleeding risk procedures	Minimal bleeding risk procedures
High thromboembolic risk	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy with LMWH bridging suggested on the basis of clinician judgement and the most current evidence*†	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy with LMWH bridging suggested on the basis of based on clinician judgement and the most current evidence*	Do not interrupt anticoagulant therapy‡
Intermediate thromboembolic risk	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: consider interrupting warfarin therapy without LMWH bridging on the basis of clinician judgement and the most current evidence*†	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: consider interrupting warfarin therapy without LMWH bridging on the basis of clinician judgement and the most current evidence*	Do not interrupt anticoagulant therapy‡
Low thromboembolic risk	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy; bridging with LMWH not necessary†	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy; bridging with LMWH not necessary	Do not interrupt anticoagulant therapy‡

LMWH, low molecular weight heparin. \*Atrial fibrillation: bridging not recommended on the basis of Level 1 evidence, but evidence in a few high-risk CHADS<sub>2</sub> patients (scores of 5 and 6). Mechanical heart valve and venous thromboembolism (VTE): retrospective studies suggest that bridging increases bleeding risk without reducing thrombosis. †May administer prophylactic-dose LMWH for VTE prevention in patients undergoing high bleeding risk procedures or major surgeries that confer a high risk of VTE. ‡May consider interrupting DOAC therapy on the day of the procedure.

### AOD

	Risque hémorragique élevé	Faible risque hémorragique	Interventions ambulatoires avec risque hémorragique limité
Risque thrombotique élevé (*)	AOD : arrêt ; pas de relais	AOD : arrêt ; pas de relais	Donner AOD ou arrêter temporairement sans relais (**)
Risque thrombotique intermédiaire	AOD : arrêt ; pas de relais	AOD : arrêt ; pas de relais	Donner AOD ou arrêter temporairement sans relais (**)
Faible risque thrombotique	AOD : arrêt ; pas de relais	AOD : arrêt ; pas de relais	Donner AOD ou arrêter temporairement sans relais (**)

Observations du jury :

(\*) Ces recommandations valent pour un arrêt de 72 heures maximum (patient avec ClCr ≥50 mL/minute). (Spyropoulos 2016, Heidbuchel 2016)

Le jury émet un avis de prudence, en effet d'autres recommandations ont été publiées avec des arrêts supérieur à 72 heures (patient avec ClCr ≥50 mL/minute). Dans ces arrêts prolongés, un relais transitoire par héparine peut être suggéré chez les patients en fonction de leur risque thromboembolique.

(\*\*) Il est souvent suggéré d'interrompre le traitement temporairement dans la plupart des interventions, de sorte que cette intervention se déroule quand la concentration de l'AOD concerné est estimée résiduelle. Le risque hémorragique est ainsi diminué.

### AVK

	Risque hémorragique élevé	Faible risque hémorragique	Interventions ambulatoires avec risque hémorragique limité
Risque thrombotique élevé	AVK : arrêt ; relais	AVK : arrêt ; relais	Ne pas arrêter AVK
Risque thrombotique intermédiaire	AVK : arrêt ; pas de relais	AVK : arrêt ; pas de relais	Ne pas arrêter AVK
Faible risque thrombotique	AVK : arrêt ; pas de relais	AVK : arrêt ; pas de relais	Ne pas arrêter AVK



## 6. En cas de thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire), quel est le traitement anticoagulant de premier choix à initier (efficacité / sécurité / surveillance / observance) ? (question pour le jury 6) + En cas d'embolie pulmonaire, quel est le traitement anticoagulant de premier choix (efficacité / sécurité / surveillance / observance) ? (question pour le jury 8)

Observation préliminaire et décision du jury : Étant donné que ni l'étude de la littérature ni les textes des experts ne montrent une approche différente pour les deux pathologies, le jury a décidé de formuler une seule et même réponse pour les deux questions.

En cas de thrombose veineuse profonde, comme en cas d'embolie pulmonaire chez un patient non cancéreux ne présentant pas d'insuffisance rénale sévère, le jury propose d'initier un AOD compte tenu de la non-infériorité au niveau de l'efficacité, de l'avantage (limité) au niveau des hémorragies et du confort d'utilisation pour le patient. Ce choix doit néanmoins être pensé dans un contexte d'utilisation saine des ressources, tenant compte du prix beaucoup plus important des AOD pour le patient et les soins de santé. (*GRADE B, faible recommandation*)

L'alternative est constituée par une anticoagulation par HBPM/HNF et AVK avec arrêt de l'HBPM/HNF lorsque l'INR se situe entre 2 et 3.

En cas de thrombose veineuse profonde, comme en cas d'embolie pulmonaire, les AOD peuvent être utilisés dès le diagnostic, sans passage par HBPM/HNF. En cas d'embolie pulmonaire sévère néanmoins, vu que l'efficacité de l'anticoagulation par AOD les premiers jours de traitement repose sur peu de preuves, le jury recommande l'initiation de traitement par une HBPM/HNF. (*opinion d'expert, recommandation faible*)

Si une période initiale d'anticoagulation par HBPM/HNF est débutée, le passage à un AOD se fait sans période de chevauchement.

En cas de thrombose veineuse profonde, comme en cas d'embolie pulmonaire, chez un patient en insuffisance rénale sévère (ClCr <30 mL/minute), le jury recommande le choix d'une anticoagulation par HBPM/HNF et relais par AVK. (*GRADE B, forte recommandation*)

Chez les patients cancéreux, l'HBPM reste actuellement le premier choix. (*GRADE B, forte recommandation*)



## 7. En cas de

- **thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire)**

- **d'embolie pulmonaire**

**avec indication d'un traitement anticoagulant, quelle doit être la durée de ce traitement (en fonction de quels critères) ? (questions pour le jury 7 et 9)**

Observation préliminaire et décision du jury : Étant donné que ni l'étude de la littérature ni les textes des experts ne montrent une approche différente pour les deux pathologies, le jury a décidé de formuler une seule et même réponse aux deux questions.

Les études incluent des patients atteints de TVP aiguë (sans EP), des patients atteints d'EP aiguë (avec ou sans TVP) ou des patients atteints de TEV aigus (TVP et/ou EP). La TVP et l'EP sont des manifestations d'un même processus pathologique. Comme indiqué dans l'observation préliminaire, c'est pour ces raisons que les questions 7 et 9 sont abordées ensemble.

D'après les études et les méta-analyses, on peut conclure que le risque de récurrence est plus faible dans le cas d'un traitement de longue durée, mais que le risque d'hémorragies non majeures cliniquement pertinentes augmente. La protection contre une rechute dure tant que dure le traitement. Un traitement par AVK de longue durée augmente le risque d'hémorragies majeures. Il n'y a pas de différence en termes de mortalité. (*GRADE B*)

Le jury souscrit aux recommandations des GPC de l'ACCP 2016 et de l'ESC 2014 en matière de TEV et propose les durées de traitement suivantes :

- 3 mois en cas de **TVP proximale, d'EP ou de TVP distale isolée après une chirurgie ou en cas de facteur de risque transitoire** (*GRADE B, forte recommandation*)
- 3 à 6 mois en cas d'**embolie pulmonaire ou de TVP non provoquée** (*GRADE C, forte recommandation*)
- traitement de longue durée dans le cas de **TVP proximale non provoquée récidivante ou de TVP combinée à une thrombophilie sévère** (*GRADE B, forte recommandation*)
- dans le cas d'un **cancer**, le jury adhère à la conclusion de la réunion de consensus du 21 novembre 2013 « Prévention et traitement des thromboembolies veineuses », libellée comme suit : « La situation est différente en cas de cancer évolutif ou de cancer traité. Les recommandations sont en l'occurrence les suivantes : héparine de bas poids moléculaire pendant 3 à 6 mois, puis AVK si le patient n'est pas en rémission. Il est probable que les AOD puissent remplacer les AVK dans cette phase. Il serait intéressant de connaître les analyses des sous-groupes des études correspondantes. (*avis d'expert*) »

Le jury estime que le traitement doit durer au moins 3 mois.





Quelle que soit la décision prise, tout traitement anticoagulant à long terme doit, en concertation avec le spécialiste, faire l'objet d'une révision régulière pour réévaluer la balance bénéfique/risque du traitement (risque hémorragique versus risque thromboembolique).  
*(avis d'expert, forte recommandation)*

Enfin, le jury tient à souligner que le RCT analysé incluait essentiellement des patients sous AOD atteints de TVP proximale. Dès lors, l'utilisation d'AOD en cas de TVP distale n'est pas validée.



## 8. En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, quels sont les arguments pour un passage des AVK à un AOD (ou l'inverse) ? (question pour le jury 10)

Le jury constate que les preuves sont limitées. Il n'y a pas de raison systématique de faire passer un patient traité par AVK à des AOD. (*forte recommandation*) Toute modification du schéma de médication comporte des risques et doit être apportée avec la vigilance requise et en concertation entre un médecin généraliste et un spécialiste. Pour l'approche spécifique, à chaque changement, le groupe bibliographique fait référence au RCP de l'AOD concerné.

La totalité des études menées sur le passage des AVK vers DOAC et vice-versa ont été menées dans le domaine de la FA, tant sur les motifs de passage que sur le risque et la manière de le réaliser. Dans l'état actuel de nos connaissances, en ce qui concerne la TEV, nous renvoyons aux recommandations délivrées dans le domaine de la FA.

Voir [3](#). pour la réponse sur cette question.



## **9. En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ? (question pour le jury 11)**

Conformément aux guides de pratique actuels, le jury décide de formuler une réponse commune pour la fibrillation auriculaire et la TEV. Il fait remarquer que le groupe bibliographique n'a pas pu trouver de preuves spécifiques pour la TEV.

Il est néanmoins utile de rappeler qu'en cas de TEV, le risque de récurrence de TVP et/ou d'EP est très élevé (>50% de récurrences dans les 12 premières semaines après TEV index) au cours des 3 premiers mois qui suivent l'événement. Par conséquent, une chirurgie élective sera a priori contre-indiquée.

Voir [5.](#) pour la réponse sur cette question.



# Conclusion générale

- Le jury constate
  - que les AOD offrent un **bénéfice clinique (restreint)** en chiffres absolus par rapport aux AVK. Cet effet a été démontré dans des RCTs, sans qu'il soit systématiquement nécessaire de procéder à un monitoring plasmatique. Jusqu'à présent, cet effet semble confirmé par les enregistrements observationnels actuels.
  - que davantage de preuves sont requises dans certains contextes spécifiques délimités, en particulier chez les personnes âgées fragiles (maison de repos et de soins, profils gériatriques), en phase périopératoire, dans des domaines très spécialisés (par ex. TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation - implantation d'une valve aortique par voie percutanée)), etc.
  - que le grand avantage des AOD est leur facilité d'utilisation ; et
  - que les firmes pharmaceutiques affirment que, contrairement aux AVK, les contrôles sanguins ne sont pas nécessaires pour assurer le suivi des traitements par AOD. Néanmoins, le jury recommande un suivi régulier chez le prescripteur (tous les 3 mois), ceci afin de suivre certaines caractéristiques cliniques susceptibles de prolonger la demi-vie des AOD (fonction rénale, fonction hépatique). Il est également important que médecins et pharmaciens surveillent les potentielles interactions médicamenteuses pouvant augmenter le risque hémorragique ou thrombotique du patient. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Le jury constate par ailleurs
  - que le **coût sociétal des AOD est bien supérieur** à celui des AVK.
  - que des questions sont posées au jury quant à l'efficacité de ces produits et qu'il n'y a pas d'informations disponibles sur les ristournes faites par l'industrie pharmaceutique à l'INAMI dans le cadre des contrats signés. Le jury perçoit mal cette transparence « limitée », qui rend impossible une évaluation objective de l'efficacité.
- Le jury souhaite donc encourager les médecins à tenir compte de ce « bénéfice limité » par rapport à son coût sociétal élevé, ce qui implique que les montants dépensés ne peuvent plus être utilisés pour d'autres besoins.
- Le jury est convaincu qu'une **bonne observance** est extrêmement importante.
  - Cette observance doit être stimulée activement et de façon maximale, en particulier avec les AOD dont la demi-vie est plus courte que celle des AVK.
  - Le manque d'observance est un problème auquel tous les prestataires de soins de santé doivent remédier ensemble. Une collaboration plus étroite entre les prestataires de soins de santé peut avoir un effet positif sur l'usage sûr et rationnel de ces médicaments et mener à un meilleur traitement.
  - Il est également important d'informer correctement le patient et de tenir compte de ses capacités et préférences pour davantage l'impliquer dans son traitement et ainsi favoriser l'observance thérapeutique.



- Le jury propose que des registres nationaux soient créés pour détecter le taux d'observance et de persistance des anticoagulants. Dépister les raisons d'abandon de traitement ou de switch envers un autre anticoagulant permettra de mieux cibler les points faibles de l'observance thérapeutique et d'agir en conséquence. (*Forte recommandation*)
- Le jury constate qu'en Belgique il n'existe pas de cliniques de l'anticoagulation. Le développement de telles cliniques pourrait apporter un bénéfice en termes de surveillance, de suivi et de guidance des patients sous anticoagulants à long terme, particulièrement pour les sous-groupes de patients plus à risque hémorragique ou thrombotique, ou étant exclus des RCTs. (*Forte recommandation*)