

Quelle devrait être la durée du traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire?

H. Bounameaux

La prévention, le diagnostic et le traitement de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (TVP) [1] et de l'embolie pulmonaire (EP) [2] ont fait des progrès considérables au cours des deux dernières décennies grâce à des études aux méthodologies de plus en plus élaborées et portant sur des collectifs toujours plus importants. C'est ainsi, notamment, que le traitement initial de la TVP a pu être simplifié et l'héparine non fractionnée en perfusion continue ou en deux injections sous-cutanées quotidiennes remplacée par l'héparine de bas poids moléculaire en une ou deux injections sous-cutanées quotidiennes. De même, un relais précoce est désormais recommandé dès le premier ou le deuxième jour par une anticoagulation orale dont l'intensité visée est comprise dans un intervalle d'«International Normalized Ratio» (INR) situé entre 2 et 3 [3].

Le principal progrès dans la prise en charge de la TVP et de l'EP réside probablement dans la reconnaissance qu'il s'agit de deux manifestations cliniques d'une seule et même entité, la maladie thromboembolique veineuse dont les premières étapes de l'approche diagnostique et le traitement sont identiques dans la grande majorité des cas.

La question de la durée nécessaire du traitement anticoagulant reste toutefois controversée et des mouvements de balancier ont été perceptibles au cours de ces vingt dernières années, au gré des données nouvelles, mais plus encore de leur interprétation et des vues personnelles de certains leaders d'opinion. Le but de cette brève revue est de résumer et critiquer les données objectives à disposition et d'en dériver un certain nombre de propositions pratiques en se basant sur le dernier consensus de l'«American College of Chest Physicians» (ACCP) [3].

Pourquoi ne pas traiter indéfiniment?

Le traitement anticoagulant, destiné à éviter la récurrence de la TVP et à prévenir l'embolie pulmonaire, est malheureusement associé à un

risque non négligeable d'accidents hémorragiques. Certes, c'est le traitement héparinique initial qui représente le danger le plus important avec une fréquence d'hémorragie mortelle de 0,05%/jour pour un risque d'hémorragie majeure de 0,8%/jour [4]. Quant au risque de saignement majeur associé à la prise d'antagonistes de la vitamine K (AVK), il varie d'une étude et d'un collectif à l'autre: s'il est probablement de l'ordre de 0,25%/mois [4] chez les sujets anticoagulés pour une fibrillation auriculaire, une valve prothétique ou un infarctus du myocarde, il est en moyenne de 0,4% par mois [5] ou même davantage [3, 4] dans les collectifs de malades traités pour une TVP. Même si ces chiffres doivent probablement être revus légèrement à la baisse parce qu'ils proviennent en partie d'une époque où l'intensité de l'anticoagulation orale était supérieure à celle recommandée aujourd'hui, ils constituent la limitation principale à la poursuite indéfinie d'un traitement anticoagulant chez un malade ayant présenté un événement thromboembolique veineux.

Les éléments objectifs d'appréciation

Plusieurs études ont comparé ces dix dernières années un traitement «court» avec un traitement «long» en présence d'un premier épisode thromboembolique veineux [6–10] ou d'une récurrence [11]. La «British Thoracic Society» a randomisé 712 malades avec TVP et/ou embolie pulmonaire dans deux groupes avec une durée d'anticoagulation de quatre semaines ou de trois mois [6]. Le taux de récurrence respectif dans ces deux groupes a été de 7,8% et 4,0% à un an, une différence qui atteignait tout juste le seuil de signification statistique ($p = 0,04$). Ces résultats favorisant une anticoagulation de trois mois doivent cependant être tempérés par les observations suivantes concernant cette étude:

1. le diagnostic de TVP ou d'embolie pulmonaire n'avait été objectivé que dans 71% des cas et la récurrence prouvée par des moyens objectifs que dans moins de la moitié des cas,

Division d'angiologie
et d'hémostase,
Département de médecine
interne,
Hôpital Cantonal Universitaire
de Genève

Correspondance:
Prof. H. Bounameaux
Division d'angiologie
et d'hémostase
Hôpital Cantonal
CH-1211 Genève 14

bounamea@cmu.unige.ch

2. près de 8% des malades ont été perdus au cours du suivi,
 3. la mortalité totale à un an était identique dans les deux groupes,
 4. les accidents hémorragiques majeurs et mineurs ont été plus fréquents dans le groupe traité trois mois (8,1%) que dans le groupe traité quatre semaines (5,3%),
 5. parmi la minorité des malades dont la TVP était secondaire à une intervention chirurgicale, une récurrence n'est survenue que dans 2,6% des cas sans qu'il y ait de différence entre les deux durées de traitement.
3. le taux d'hémorragies majeures était de 0,2% dans le premier groupe et de 1,1% dans le second, chiffres statistiquement non différents en raison de la taille du collectif et de la relative rareté de l'événement mais compatibles avec une fréquence d'accidents hémorragiques majeurs de l'ordre de 0,2%/mois.

Comme la «British Thoracic Society», Levine et coll. ont comparé des traitements aux AVK de quatre semaines et de trois mois dans le collectif particulier des malades avec TVP proximale en se limitant à 214 sujets dont la pléthysmographie était normalisée à quatre semaines [7]. De fait, dans le groupe à traitement court, un placebo était administré après quatre semaines d'AVK alors que l'anticoagulation orale était poursuivie pendant deux mois supplémentaires dans le deuxième groupe. Le taux de récurrence au cours de ces deux mois s'est élevé à 8,6% dans le groupe placebo contre 0,9% dans le groupe AVK ($p = 0,009$). Après onze mois de suivi, les récurrences étaient aussi fréquentes dans les deux groupes ($p = 0,23$). En raison des critères de sélection particuliers utilisés, cette étude a surtout permis de démontrer qu'un examen pléthysmographique normalisé à quatre semaines ne permettait pas d'identifier un sous-groupe de malades présentant un risque réduit de récurrence thromboembolique. Quant au risque hémorragique majeur après randomisation, il s'établissait à 0,45%/mois, chiffre impliquant une sous-estimation évidente puisque son calcul excluait les accidents survenant au cours des quatre semaines initiales, pour lesquelles l'article ne donne pas de renseignement.

Schulman et coll. [8] ont comparé six semaines et six mois de traitement aux AVK dans un collectif de 897 malades présentant un premier épisode de TVP proximale ou d'embolie pulmonaire, tous confirmés par des moyens objectifs appropriés. Au cours du suivi de deux ans, le taux de récurrences confirmées objectivement s'est élevé à 18,1% dans le groupe traité six semaines et à 9,5% dans le groupe traité six mois. Cette différence était statistiquement significative ($p < 0,001$). Ici encore quelques précisions supplémentaires s'imposent:

1. la mortalité totale à deux ans n'était pas influencée par la durée du traitement aux AVK,
2. le taux de récurrences était nettement plus faible dans la minorité des malades présentant un facteur de risque temporaire, sans influence certaine de la durée du traitement,

Enfin, Kearon et al. [9] ont comparé des durées de douze semaines et de deux ans chez 172 patients avec TVP idiopathique et ont observé un taux de récurrence annuel de 27,4% dans le premier groupe et de seulement 1,3% dans le second ($p < 0,001$). Les taux respectifs d'hémorragies majeures étaient de 0% et de 3,8% ($p = 0,09$). La conclusion des auteurs selon laquelle le traitement de la TVP idiopathique devrait être supérieur à trois mois doit toutefois être relativisée par le fait que 36% des sujets du collectif présentaient une thrombophilie biologique, une sélection particulière des malades. Dans une meta-analyse portant sur ces études et sur quelques autres études plus anciennes, Pinède et al. [10] ont observé que le taux de récurrence était diminué de 40% lorsque la durée de l'anticoagulation était de 12 à 24 semaines, par rapport à une durée de 3–6 semaines sans que le taux d'accidents hémorragiques majeurs soit significativement influencé.

En cas de récurrences, la seule étude est celle de Schulman et al. [11]. Publiée en 1997, elle comparait une anticoagulation de six mois avec une anticoagulation de durée illimitée chez 227 sujets présentant une récurrence d'événement thromboembolique idiopathique. Après un suivi de quatre ans, le taux de récurrences était de 20,7% dans le premier groupe et de 2,6% dans le second, une différence hautement significative sur le plan statistique. Quant aux hémorragies majeures, elles étaient nettement plus fréquentes dans le second groupe (8,6%) que dans le premier (2,7%) même si le pouvoir de l'étude était insuffisant pour établir la valeur statistique de cette différence.

Que conclure de toutes ces données?

L'ensemble de ces études permet de conclure à une efficacité remarquable de l'anticoagulation orale pour prévenir les récurrences en cas de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, au prix d'un risque hémorragique majeur proportionnel à la durée du traitement. A cet égard, il n'est pas licite de mettre sur un même plan le taux de récurrence thromboembolique et le taux d'hémorragie majeure. A l'évidence, le pronostic d'une hémorragie majeure sous anticoagulant oral (une fois sur quatre cérébrale) est nettement plus sévère que la réci-

dive, le plus souvent une TVP au pronostic favorable. En outre, globalement, les récurrences thromboemboliques ont tendance à diminuer de fréquence avec le temps [5]. Enfin, une thrombose distale (ne s'étendant pas à la veine poplitée) ou secondaire à un facteur de risque temporaire (chirurgical, traumatique, ...) présente un potentiel de récurrence nettement inférieur à celui d'une thrombose proximale ou d'une embolie pulmonaire. Il s'agit donc d'identifier des sous-groupes de patients en fonction de leur risque supposé de récurrence et de leur potentiel hémorragique afin de leur proposer une durée de traitement individualisée.

En fait, l'intégration empirique de l'ensemble de ces variables est très difficile. C'est pourquoi l'analyse décisionnelle qui exige une représentation explicite de tous les éléments en jeu et de leurs conséquences et permet de les faire varier dans le cadre d'analyses de sensibilité, peut apporter une aide réelle au clinicien confronté à des questions complexes. Nous avons analysé le problème de la durée de l'anticoagulation après TVP proximale à l'aide de cette technique [12]. Dans cette analyse, le risque hémorragique apparaissait comme le déterminant principal de cette durée, ce qui ne surprendra pas le clinicien. En effet, si on fait abstraction des coûts, un traitement anticoagulant dépourvu de risque hémorragique pourrait (devrait) être poursuivi sans limite de temps. Or, dans le modèle proposé, pour un risque hémorragique de 0,5%/mois, le traitement aux AVK induisait davantage de saignements majeurs qu'il ne prévenait d'embolies pulmonaires à la fin du quatrième mois de traitement. Bien que le calcul ne soit pas effectué pour un risque encore moindre (0,2%/mois, tel que rapporté dans l'étude de Schulman [8]), il y a fort à parier que le bénéfice

resterait présent pendant six mois. De telles simulations n'ont de sens que si elles s'appuient sur de solides données de la littérature, elles ne sauraient donc se substituer à la recherche clinique dont elles ne sont qu'un prolongement. A l'inverse, il est souvent malaisé de tirer des grandes études multicentriques une attitude thérapeutique claire pour un patient déterminé: les critères d'inclusion et d'exclusion dans ces études sont souvent tels que les conclusions ne sont pleinement applicables qu'à une population sélectionnée, et peut-être même à un sous-groupe de cette population.

Propositions pratiques

L'individualisation de la durée du traitement aux AVK après un premier épisode de TVP doit donc tenir compte à la fois du risque de récurrence thromboembolique et du danger hémorragique pour un patient donné. Le score prédictif de Landefeld [13, 14] permet à l'aide de quelques éléments cliniques simples (âge supérieur à 65 ans, accident vasculaire cérébral ancien ou récent, anamnèse de saignement gastro-intestinal, comorbidité importante, chacun de ces éléments valant 1 point, l'accident cérébrovasculaire en valant 2) de placer un malade dans une catégorie à risque de saignement faible (score de 0), moyen (score inférieur ou égal à 2) ou élevé (score supérieur à 2). Ce score a l'inconvénient d'être basé sur des données anciennes et des fréquences hémorragiques trop élevées pour correspondre à la réalité actuelle. Il a en outre été établi sur un collectif comportant plus de malades en fibrillation auriculaire qu'ayant présenté un accident thromboembolique veineux. Des auteurs Hollandais ont validé dans un collectif de 780 malades avec TVP ou EP un score élaboré chez 241 sujets [15]; ce score se basait sur l'âge (risque augmenté pour les plus de 60 ans, 1,6 point), le sexe (risque augmenté pour le sexe féminin, 1,3 point) et la présence d'un cancer (risque augmenté dans ce cas, 2,2 points). Au dessus de 3 points, le risque était élevé alors qu'il était bas pour un score de 0.

Il s'agit ensuite de confronter cette donnée à l'importance du risque de récurrence thromboembolique pour proposer une durée individualisée du traitement (tabl. 1). Ces propositions comportent une part d'arbitraire. Elles sont surtout provisoires et visent principalement à stimuler la réflexion. Certaines données suggèrent qu'une thrombose distale secondaire à une intervention chirurgicale pourrait n'être traitée que pendant quatre ou six semaines [6] et une durée aussi brève serait parfaitement licite dans une telle situation en présence d'un risque de saignement considéré comme élevé [12].

Tableau 1. Durée d'anticoagulation après TVP des membres inférieurs.

Indication	Proposition de durée de traitement
Premier événement thromboembolique avec facteur de risque réversible ou limité dans le temps (même avec facteur V Leiden ou mutation 20210 de la prothrombine)	3-6 mois*
Premier événement thromboembolique Idiopathique	au moins 6 mois*
Premier événement en présence de: cancer anticorps antiphospholipides déficit en antithrombine	au moins 12 mois*
Récidive thromboembolique idiopathique ou en présence d'une thrombophilie	
Propositions [basées sur la référence 3].	

* La modulation de la durée se fera notamment en fonction de l'évaluation du risque hémorragique

Conclusions et perspectives

L'individualisation nécessaire de la durée de l'anticoagulation ne doit pas conduire à l'anarchie thérapeutique. Des lignes directrices restent indispensables. Elles doivent se baser sur les données de plus en plus précises de la littérature, elles doivent aussi s'appuyer sur les techniques modernes du raisonnement médical qui permettent de combiner l'ensemble des variables en jeu et, en définitive, sur des analyses coût-efficacité des différentes options, les-

quelles font encore largement défaut. Aux études cliniques futures de nous apporter des renseignements objectifs supplémentaires permettant d'affiner ces recommandations et de réduire la part d'arbitraire qu'elles comportent, notamment en étudiant l'impact d'une réduction de l'intensité de l'anticoagulation (INR 1,5-2) après un traitement initial d'au moins trois mois sur le rapport bénéfice-risque du traitement, hypothèse étudiée actuellement dans le cadre de l'essai PREVENT, subventionné par les NIH [16].

Références

- 1 Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994;331:1630-41.
- 2 Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93-104.
- 3 Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119:176S-93S.
- 4 Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-28.
- 5 Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Optimal duration of oral anticoagulant therapy following deep vein thrombosis of lower limbs. *Blood Coag Fibrinol* 1996;7:507-14.
- 6 Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340:873-6.
- 7 Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74:606-11.
- 8 Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
- 9 Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Extended anticoagulation prevented recurrence after a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.
- 10 Pinède L, Cucherat M, Duhaut P, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2000;247:553-62.
- 11 Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;336:393-8.
- 12 Sarasin FP, Bounameaux H. Duration of oral anticoagulant therapy after proximal deep vein thrombosis: a decision analysis. *Thromb Haemost* 1994;71:286-91.
- 13 Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144-52.
- 14 Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-9.
- 15 Kuijter PMM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999;159:457-60.
- 16 Ridker PM for the PREVENT Investigators. Long-term, low-dose warfarin among venous thrombosis patients with and without factor V Leiden mutation: Rationale and study design for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism (PREVENT) trial. *Vasc Med* 1998;3:67-73.