



Quelle intensité d'anticoagulation par antivitamine K (AVK) faut-il recommander pour prévenir les récurrences de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)?

Le risque annuel de récurrence d'une MTEV après l'arrêt des AVK est de 5 à 10%. Il varie selon la durée du traitement AVK de l'épisode initial et selon la cause de la MTEV: il est plus faible pour une MTEV secondaire à une cause réversible que pour une MTEV idiopathique et surtout récidivante ou secondaire à une cause persistante. Il est quasi supprimé au cours du traitement AVK, mais au prix d'un risque hémorragique notable, avec, par année de traitement, 3% d'hémorragies majeures (mortelles une fois sur 5), augmentant avec l'âge et les facteurs de risque associés (digestifs ou cérébraux)^{1,2}. Une réduction de l'intensité d'anticoagulation permet-elle de garder le bénéfice sur la prévention des récurrences, et de réduire le risque hémorragique? Nous avons présenté récemment l'essai PREVENT comparant chez 508 patients un traitement AVK de faible intensité (INR entre 1,5 et 2) au placebo³. Cette étude montrait une réduction de 64% du risque de récurrence (2,6 vs 7,2 par cent personnes-années)¹ avec un risque hémorragique minoré, non significativement différent de celui sous placebo. Mais si l'étude contre placebo permettait d'affirmer l'efficacité des faibles intensités d'anticoagulation, une comparaison de ces faibles taux avec les taux moyens habituels (INR entre 2 et 3) était indispensable pour définir une stratégie. Cette étude vient d'être publiée⁴.

L'étude visait à comparer, après trois mois d'AVK à taux habituel (INR entre 2 et 3), l'efficacité préventive sur les récurrences et le risque hémorragique d'un traitement AVK d'intensité habituelle et d'un traitement de plus faible intensité (INR entre 1,5 et 2,0) chez les patients avec MTEV idiopathique. 738 patients ont été randomisés entre les deux groupes. Le suivi moyen a été de 2,4 ans.

Il y a 16 récurrences dans le groupe faible intensité et 6 dans le groupe intensité habituelle (1,9 vs 0,7 par 100 personnes-années, $p=0,03$). Le risque de récurrence était plus élevé chez les patients enrôlés après un traitement initial de 3 à 4 mois que chez ceux ayant eu un traitement plus prolongé. Il était également plus élevé chez ceux ayant eu plusieurs

épisodes de MTEV antérieurs. Il n'y avait pas de différence en fonction de la présence d'une thrombophilie (facteur V de Leyden), de l'existence d'anomalies à l'écho-doppler à l'enrôlement.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour les accidents hémorragiques: 9 hémorragies majeures dans le groupe faible intensité et 8 dans le groupe intensité habituelle (1,1 vs 0,9 pour cent personnes-années). Les saignements mineurs étaient également voisins (39 vs 31, 4,9 vs 3,7 pour cent personnes-années). Il y avait un taux plus élevé d'épisodes hémorragiques chez les patients de plus de 65 ans ou porteurs de facteurs de risque hémorragique.

Ainsi cet essai répond à la question posée: après un épisode de MTEV idiopathique traité au moins 3 mois par AVK, la poursuite du traitement pour prévenir les récurrences est plus efficace avec une intensité habituelle (INR entre 2 et 3) qu'avec une faible intensité (INR entre 1,5 et 2): la réduction du risque de récurrence est de 75% avec un traitement de faible intensité et de 90% avec le traitement habituel⁴. Le risque hémorragique est similaire, entre les deux groupes, mais il est particulièrement faible dans cette étude. On ne peut pas exclure un biais de sélection des patients quant au risque hémorragique⁵.

Reste alors à répondre aux questions du clinicien:

- **Quelle intensité pour le traitement AVK en prophylaxie des récurrences de MTEV idiopathique ?** Un risque hémorragique identique et une efficacité préventive des rechutes supérieure doivent faire préférer un traitement AVK habituel, avec un INR entre 2 et 3 à un traitement de faible intensité: la réduction du risque de récurrence de MTEV est de 75% avec un traitement de faible intensité et de 90% avec un traitement d'intensité habituelle⁴. Un traitement d'intensité plus forte (INR > 3) n'apporte aucun bénéfice supplémentaire mais augmente le risque hémorragique⁶.

- **Quelle doit être la durée de ce traitement ?** La plus grande fréquence des récurrences dans les premiers mois de l'étude, en rapport avec la durée du traitement initial, conduit à préférer un traitement initial de six mois pour toute MTEV⁶, et prolongé à 12 mois pour les MTEV idiopathique⁷.

- **Chez quels patients prolonger au-delà de 12 mois le traitement ? ?** Le risque de récurrence est difficile à analyser. Il faut retenir les MTEV récidivantes, l'existence de facteurs de risque persistant. Les facteurs d'hypercoagulabilité (autres que les anticorps antiphospholipides) ne nécessitent pas cette prolongation. Le risque hémorragique est à prendre en compte (patients > 65 ans, antécédent d'AVC, d'ulcère et d'hémorragie digestive, insuffisance rénale, maladie hépatiques, diabète), mais ces patients ont aussi un risque de récurrence de MTEV augmenté. C'est ici que prend toute sa valeur l'information du patient et le partage de la décision avec lui, prenant en compte la balance bénéfice risque, l'état général du patient, ses capacités d'observance⁷.

1 - Thivolle A et al. Prise en charge à domicile des TVP. II, Le traitement. *Prat Med & Thérap.* 2002, 23, 32-36

2 - Couturaud F, Grand'Maison A, Kearon C. Durée optimale du traitement anticoagulant de la MTEV. *Presse Med.* 2000, 29, 1379-85

3- Collectif. Les AVK à faible dose sont-ils efficaces pour prévenir les récurrences de la MTEV. *Bibliomed*, 2003, 307

4 - Kearon C et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thrombolism. *N Engl J Med.* 2003, 349, 631-9

5 - Bounameaux H, de Moerlehouse P. Durée de l'anticoagulation orale après thrombose veineuse profonde. *Med Hyg* (sous presse)

6 - Hyers TM et al. Antithrombotic therapy for venous thrombotic disease. *Chest*, 2001, 117, 1768-1938

7 - Buller HR, Prins MH. Secondary prophylaxis with warfarin for venous thrombolism. *N Engl J Med.* 2003, 349, 702-3

Mots-clé : TVP, AVK, suivi, récurrence, prévention.