

## AVK après thrombophlébite : pour quelle durée ?

### Mots clés :

Anticoagulants ;  
Thrombose  
veineuse  
[Anticoagulants,  
Veinous Throm-  
bosis]

La durée optimale de l'anticoagulation par antivitamines K (AVK) après un premier épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) sans rapport avec un facteur de risque connu (TVP *idiopathique*) est incertaine. Ce n'est pas tant la *durée* qui pose question, que la *possibilité d'arrêter* ou non : arrêter fait courir à certains patients un risque de récurrence, poursuivre en expose d'autres à un risque hémorragique accru. Deux revues systématiques (2006<sup>1</sup> et 2008<sup>2</sup>), des recommandations américaines (2008<sup>3</sup>, actualisation 2011<sup>4</sup>) une méta-analyse *Cochrane* (revue en 2011<sup>5</sup>) argumentent cette question.

### Pourquoi anticoaguler « au long cours » ?

L'héparinothérapie initiale règle le problème immédiat. Mais les essais randomisés ont montré que : 1/ sans anticoagulation ultérieure, il y a dans 20% des cas extension de la TVP initiale et/ou récurrence dans les 3 mois ; 2/ l'héparine non fractionnée (HNF) à faible dose (5000 U/j) est inefficace en alternative aux AVK pour les traitements de longue durée (47% de récurrences de TVP à 3 mois) ; 3/ des durées brèves de traitement de 4 ou 6 semaines augmentent significativement le taux de récurrence de TVP par rapport aux durées conventionnelles de 3 ou 6 mois<sup>3</sup>. La décision d'arrêt du traitement est donc dominée par le risque de récurrence de la TVP et ne peut être envisagée que si le risque hémorragique est plus important, ou si le patient, informé, le préfère<sup>3</sup>.

### Quelle durée optimale ?

Une revue systématique<sup>1</sup> a analysé les 10 essais randomisés (4240 patients) dont l'objectif exclusif était de comparer différentes durées de prise d'AVK après TVP et qui donnaient tous les détails de prise en charge et de suivi (récurrences, hémorragies, mortalité toutes causes...). Pour 100 patients-années, l'incidence des récurrences pour 3 mois d'AVK était de 7,9 (5,2-10), 4,9 (3,6-6,2) pour 4 à 12 mois, et 0,7 (0,3-1,1) pour un traitement continu ; le taux d'effets indésirables diminuait avec le prolongement du traitement : respectivement 11,2 (7,1-15,4), 7,4 (6,2 à 8,5) et 3,1(2,2-4,0) ; une anticoagulation moins stricte (INR 1,5-2) était associée à 2,3 (1,5-3,0) fois plus de récurrences par 100 patients-années ; une anticoagulation continue avec INR 2 à 3 était bénéfique pour les patients atteints d'une 2<sup>ème</sup> TVP ou porteurs d'anticorps antiphospholipides. En cas de TVP isolée du mollet, le taux de récurrence était identique après 6 et 12

semaines d'anticoagulation par AVK.

Selon la méta-analyse *Cochrane*<sup>5</sup> (8 études randomisées, 2994 patients), les patients sous AVK durant plus de 6 mois avaient un risque 5 fois plus faible de récurrence pendant l'anticoagulation, sans effet rebond à l'arrêt, mais 3 fois plus de complications hémorragiques. Le rapport bénéfice/risque des AVK diminue donc avec le temps écoulé depuis l'événement index.

L'analyse exhaustive de la littérature faite par l'ACCP<sup>3,4</sup> permet les propositions suivantes :

- Après un 1<sup>er</sup> épisode de TVP idiopathique, il est *recommandé* 3 mois au moins d'AVK (niveau 1A, fort). Après 3 mois, en cas de TVP *proximale*, d'absence de facteurs de risque hémorragique, et de possibilité de suivre l'INR, il est *recommandé* de poursuivre les AVK à long terme (niveau 1A) ; en cas de TVP *distale* isolée, il est *suggéré* qu'un traitement de 3 mois est suffisant (niveau 2B, modéré).

- Après un 2<sup>ème</sup> épisode, un traitement à long terme est *recommandé* (niveau de preuves 1A).

- En cas de TVP chez un patient atteint de cancer, l'ACCP *recommande* les HBPM 3 à 6 mois (niveau 1A) avant relai par AVK ou poursuite des HBPM indéfiniment ou jusqu'à guérison du cancer (niveau 1C).

### D-Dimères et arrêt des AVK

Sept études randomisées (1888 patients, suivi de 4500 patients-années) ont analysé le taux annuel de rechute de TVP idiopathique après au moins 3 mois d'AVK<sup>2</sup> dans les 2 années qui ont suivi l'arrêt : 8,9% (5,8-11,9) si les D-dimères étaient positifs, 3,5% (2,7-4,3) si négatifs. Le taux des D-Dimères apporte donc une information complémentaire (cependant à confirmer) sur le niveau de risque de récurrence de TVP.

### Que conclure pour notre pratique ?

**D'un côté, le risque de récurrence :** *diminué* si D-dimères négatifs vs positif 1 mois après l'arrêt (risque relatif 0,4) ou TVP mollet vs TVP proximale (0,5), *augmenté* si 2<sup>ème</sup> vs 1<sup>ère</sup>, thrombophilie vs non, thrombose résiduelle dans les veines proximales vs non (1,5), homme vs femme (1,6), anticorps antiphospholipides vs non (2)<sup>3</sup>.

**De l'autre, celui d'une hémorragie majeure sous AVK :** augmente avec l'âge (surtout après 75 ans) et les antécédents : saignement gastro-intestinal, AVC non cardioembolique, maladie chronique rénale ou hépatique, traitement antiplaquettaire concomitant (à éviter si possible), comorbidité grave, mauvais contrôle ou surveillance de l'INR<sup>3</sup>.

**La décision d'arrêter les AVK se prend en situation d'incertitude,** en évaluant au mieux et régulièrement le rapport bénéfice-risque pour le patient... et en tenant compte de ses préférences quand elle « s'équilibre »...

### Références

- 1- Streiff MB et al. Duration of Vitamin K Antagonist Therapy for Venous Thromboembolism: A Systematic Review of the Literature. *Am J Hematol.* 2006;81:684-91.
- 2- Verhovsek et al. Systematic Review: D-Dimer to Predict Recurrent Disease after Stopping Anticoagulant Therapy for Unprovoked Venous Thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2008;149:481-90.
- 3- Kearon C et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest.* 2008;133:454S-545S.
- 4- Kearon C et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S.
- 5- Hutten BA et al. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Edited (no change to conclusions), published in Issue 3, 2011.