



Les antivitamines K (AVK) à faible dose sont-ils efficaces pour prévenir les récurrences de maladie thrombo-embolique veineuse?

Le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) à sa phase initiale comprend héparine ou HBPM, relayées d'emblée par AVK. La poursuite du traitement AVK vise entre autres à prévenir les récurrences. Sa durée optimale reste incertaine en raison d'un équilibre bénéfice/risque incertain.

Globalement le risque annuel de récurrence après l'arrêt des AVK est de 5 à 10%. Il varie selon la durée du traitement AVK de l'épisode initial. Il varie aussi 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 récurrente 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). Ce risque hémorragique augmente avec l'âge et les facteurs de risque associés (digestifs ou cérébraux)^{1,2}.

Pour trouver un compromis entre les deux risques, les recommandations font varier la durée de traitement selon les situations: 3 mois en cas de MTEV liée à une cause réversible, 6 mois à 2 ans en cas de premier épisode de MTEV idiopathique, indéterminée en cas de MTEV récurrente ou liée à un facteur persistant (cancer...)¹.

Peut-on aussi réduire le risque hémorragique en agissant sur l'importance du traitement AVK? L'objectif classique du traitement était un INR entre 3 et 4,5. En 1982, une étude comparative a montré qu'un objectif d'INR entre 2 et 3 avait une efficacité égale avec un taux d'hémorragie nettement moins important³. Des INR encore plus bas apportent-ils le même résultat? Une étude récente avait cet objectif⁴.

L'étude visait à tester l'hypothèse qu'après trois à six mois d'AVK à dose habituelle (INR entre 2 et 3), un traitement AVK prolongé de plus faible intensité (INR entre 1,5 et 2,0) présente une bonne efficacité et sécurité d'emploi dans la prévention des récurrences chez les patients avec MTEV idiopathique. 508 patients porteurs d'une MTEV idiopathique (40% avaient des épisodes antérieurs) ont été inclus. Ils avaient reçu des AVK à pleine dose pendant en moyenne 6,5 mois pour leur épisode aigu. Ils ont été randomisés en deux groupes: 253 recevaient un placebo, 255 la warfarine pour maintenir l'INR entre 1,5 et 2. Un dosage était pratiqué tous les 2 mois. La surveillance visait à dépister les récurrences de MTEV, les complications hémorragiques majeures et les décès. Le suivi moyen a été de 2,1 ans.

Un nouvel épisode thromboembolique est survenu chez 37 patients sous placebo (7,2 par 100 personnes-années) et

chez 14 sous AVK à faibles doses (2,6 par 100 personnes-années). La réduction du risque en intention de traiter était de 64%. Cette réduction a été similaire pour tous les sous-groupes, y compris chez les 77 patients avec thrombophilie héréditaire (mutation du facteur V Leiden ou du facteur II). Une analyse des résultats chez les patients ayant interrompu le traitement assigné (56 sous placebo et 64 sous warfarine) note 15 récurrences thromboemboliques (8 sous placebo et 7 sous warfarine). Ainsi, pour les patients observants, la réduction du risque de récurrence était de 76%.

Une hémorragie grave est survenue chez 2 patients sous placebo et 5 sous warfarine (p=0,25). 8 patients sous placebo et 4 sous warfarine sont décédés (p=0,26).

Le critère de jugement composite (récurrence d'événement thromboembolique, hémorragie majeure et décès) montrait une réduction de 48% pour les patients sous warfarine.

Ainsi l'essai montre un bon rapport bénéfice/risque de la poursuite des AVK avec INR entre 1,5 et 2, après 3 à 6 mois de traitement avec INR entre 2 et 3, pour éviter une récurrence après un épisode de MTEV idiopathique. Cet essai de grande qualité est le premier en prévention secondaire pour cette intensité de traitement AVK; il compare AVK et placebo. Un essai de Kearon en cours compare les deux cibles d'INR (2-3 et 1,5-2)³.

Qu'en conclure pour la durée du traitement d'un premier épisode de MTEV idiopathique?

- **Le traitement initial** à dose habituelle (INR 2-3) doit être maintenu au moins six mois.⁵

- **Au-delà de 6 mois**, la poursuite du traitement est souvent conseillée, notamment en cas d'épisode récurrent ou de facteur de risque associé. Avec un INR entre 2 et 3, le risque hémorragique paraît souvent trop important par rapport au bénéfice. L'essai de Ridker⁴, montrant l'efficacité et la sécurité du traitement avec un INR entre 1,5 et 2, semble justifier cette méthode dans les situations conduisant à un traitement plus prolongé. L'essai en cours de Kearon apportera-t-il des données nouvelles? Les nouveaux agents antithrombotiques à l'étude auront-ils un meilleur rapport bénéfice/risque? On ne peut actuellement répondre.

Concrètement, dans l'état actuel des connaissances, après 6 mois de traitement "normal", les AVK avec pour cible un INR entre 1,5 et 2 paraissent licites lorsqu'un traitement AVK prolongé pour MTEV est envisagé. Cela doit être adapté à chaque patient selon ses risques de récurrence de la TVP, de complications hémorragiques des AVK, et ses capacités d'observance;

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 - Schafer AI. Warfarin for venous thromboembolism- walking the dosing tightrope. *N Engl J Med.* 2003;348:1478-80

4 - Ridker PM et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;348:1425-34

5 - Hyers TM et al. Antithrombotic therapy for venous thrombotic disease. *Chest.* 2001;119:1768-1938

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