



# Hémostase

## Une référence pour tous les médecins : le supplément 2008 de «Chest» sur les agents antithrombotiques

Environ tous les quatre ans paraît dans la revue *Chest* un supplément consacré aux agents antithrombotiques. Il s'agit de recommandations émises par des experts internationaux pour un emploi judicieux de ces agents dans différentes situations telles que les maladies thromboemboliques veineuses, les maladies artérielles, les troubles du rythme, les prothèses valvulaires ou encore les anomalies cardiaques. Le but principal de notre article est de signaler l'existence de ce supplément. Pour illustrer la démarche suivie par les experts, nous avons résumé certains chapitres consacrés à la maladie thromboembolique veineuse ainsi qu'à l'emploi des agents antiplaquettaires en cas de maladies artérielles. Nous nous sommes en particulier attachés à voir si des différences importantes existaient entre la précédente version (2004) et la nouvelle.

Rev Med Suisse 2009; 5: 110-3

**P. de Moerloose**  
**P. Fontana**  
**F. Boehlen**

Pr Philippe de Moerloose  
Unité d'hémostase  
Drs Pierre Fontana  
et Françoise Boehlen  
Service d'angiologie et d'hémostase  
Département de médecine interne  
Faculté de médecine de Genève  
HUG, 1211 Genève 14

### A reference to know: the 2008 *Chest* Supplement about antithrombotic agents

Almost every four years a Supplement of *Chest* about the use of antithrombotic agents is published. The recommendations come from international experts who deal among others with the use of these drugs in case of venous thromboembolic disease, atrial fibrillation, valvular and structural heart diseases, ischemic stroke, coronary diseases and peripheral artery occlusive disease. We review some recommendations about the appropriate use of anticoagulants to prevent and treat venous thromboembolic diseases as well as the use of antiplatelet agents in case of arterial diseases.

### INTRODUCTION

Cette année est parue la huitième édition d'un supplément du journal *Chest* consacré aux agents antithrombotiques employés en cas de maladies thromboemboliques veineuses, de maladies artérielles d'origine athérotrombotique (maladies coronariennes, accidents vasculaires cérébraux, artériopathies oblitérantes des membres inférieurs), de troubles du rythme, de prothèses valvulaires ou d'anomalies cardiaques.<sup>1</sup> Des recommandations pour l'utilisation de ces agents sont aussi formulées pour les nouveau-nés, les femmes enceintes et les personnes ayant une thrombophilie. Il s'agit de recommandations émises par l'American College of Chest Physicians. Parmi les 88 experts qui participent à la rédaction des 23 chapitres, 66 sont nord-américains (Etats-Unis et Canada), 21 sont européens et un est australien. Environ six experts participent en moyenne à la rédaction de chacun des chapitres. Comme son nom l'indique (*Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians evidenced-based clinical practice guidelines*), le but de ce supplément de *Chest* qui paraît environ tous les quatre ans est de fournir aux médecins, toutes spécialités confondues, des recommandations basées sur une médecine fondée sur le niveau de preuve. Pour mémoire le terme *evidence-based medicine* (EBM) a été inventé au Canada à la Faculté de médecine McMaster dans les années 1980 pour nommer cette stratégie d'étude clinique que les gens de cette école avaient développée depuis plus d'une dizaine d'années. Les preuves proviennent d'études cliniques systématiques, telles que des essais contrôlés randomisés en double aveugle, des méta-analyses, éventuellement des études transversales ou de suivi bien construites. La littérature médicale s'enrichissant chaque année de nombreuses études, il n'est pas étonnant que ce supplément de *Chest* devienne de plus en plus important; en effet l'édition précédente de 2004 avait 703 pages, la nouvelle en a 968. L'objectif de cet article n'est évidemment pas de revoir toutes les recommandations mais d'attirer l'attention du lecteur sur quelques points que nous jugeons importants dans la pratique quotidienne.



## GRADATION DES RECOMMANDATIONS

La force des recommandations dépend de deux facteurs, les bénéfices et les inconvénients (risques, ennuis, coûts). Si la balance entre le bénéfice et les inconvénients est claire, la recommandation est de niveau 1. S'il y a une incertitude, elle est de niveau 2. Le support pour baser ces recommandations est nommé A, B et C : A étant de très haute qualité, B de moyenne qualité et C de faible qualité. Les auteurs emploient le mot *we recommend* pour les recommandations fortes (1A, 1B et 1C) et *we suggest* pour les recommandations plus faibles.

## ANTITHROMBOTIQUES ET MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

### Prévention de la maladie thromboembolique veineuse

Un long chapitre (92 pages) est consacré à la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (abréviation MTEV, terme qui regroupe les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires). La MTEV est la cause la plus fréquente de décès évitables chez les patients hospitalisés. La prévention de la MTEV peut se faire de plusieurs façons, soit en diminuant la stase veineuse (par des méthodes mécaniques telles que la compression pneumatique intermittente ou la contention élastique), soit par la prescription de médicaments anticoagulants. Les méthodes mécaniques sont notamment recommandées chez les patients à haut risque hémorragique (1A). Les traitements de choix pour la prophylaxie médicamenteuse sont le fondaparinux, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), les héparines non fractionnées (HNF) et les antivitaminés K (AVK). L'utilisation de l'aspirine dans cette indication est clairement désapprouvée (1A). Une attention particulière doit être portée lorsque le fondaparinux et les HBPM sont prescrits chez des patients avec une insuffisance rénale (patients âgés et/ou diabétiques notamment).

Les différents types de chirurgie sont revus. Le fondaparinux est recommandé en chirurgie orthopédique notamment dans la chirurgie élective de la hanche et du genou, car cette substance a été démontrée comme étant plus efficace que les héparines et les AVK. Les HBPM peuvent être débutées soit avant, soit après l'intervention (1A) mais le fondaparinux doit être débuté seulement après l'intervention (1A). D'une manière générale, il est recommandé de prescrire la prophylaxie pendant au moins dix jours (1A) mais la poursuite de la prophylaxie pendant 35 jours est fortement recommandée pour les prothèses et fractures de hanche (1A). La prophylaxie chez les patients qui doivent avoir une chirurgie dite générale, ou gynécologique ou vasculaire, doit être déterminée en fonction des risques thrombotiques et hémorragiques. Chez les patients à faible risque thrombotique, une mobilisation précoce seule est proposée (ce qui est le cas de la plupart des patients qui ont une chirurgie ambulatoire). Une prophylaxie dite active est proposée dans les autres situations (chirurgie à risque thrombotique moyen ou élevé ou patient avec d'autres facteurs de risque de MTEV). Chez les patients ayant eu une chirurgie dite majeure, cette prophylaxie doit être prescrite jusqu'à la sortie de l'hôpital (1A), voire pendant

28 jours chez certains patients particuliers, notamment ceux ayant des antécédents de MTEV ou ayant eu une chirurgie majeure pour un problème oncologique (2A). La question de l'indication à une prophylaxie antithrombotique en cas de chirurgie laparoscopique est discutée et une prophylaxie est recommandée chez les patients ayant des facteurs de risque de MTEV, mais il s'agit toutefois d'un grade 1C.

Une attention particulière est portée aux patients « médicaux ». En effet, la moitié des complications thromboemboliques symptomatiques survient chez des patients non chirurgicaux. Il est recommandé de classer le risque de MTEV chez ces patients en niveau faible, modéré ou élevé en fonction de différents paramètres. Les facteurs de risque principaux sont l'insuffisance cardiaque, une maladie respiratoire sévère ou un patient alité avec un autre facteur de risque tel que cancer, antécédent de MTEV, sepsis, maladie neurologique aiguë ou maladie inflammatoire de l'intestin. Dans ces situations, une prophylaxie par HBPM, HNF ou fondaparinux est recommandée (1A). Il est aussi proposé que chaque hôpital définisse une stratégie active (et non passive) pour l'évaluation de la nécessité de prescrire une prophylaxie antithrombotique chez tous les patients médicaux.

En ce qui concerne les longs voyages, définis comme un vol en avion de plus de huit heures, des mesures générales seules sont recommandées (1C). Chez les patients qui ont un facteur de risque additionnel de MTEV, une prophylaxie active est suggérée par une contention élastique ou la prescription d'une HBPM avant le départ (2C). L'aspirine n'est pas recommandée dans cette indication (1B).

La prophylaxie antithrombotique durant la grossesse et le postpartum fait l'objet d'un chapitre séparé.

### Traitement d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire

Ce paragraphe est plus particulièrement destiné aux médecins praticiens qui, en ambulatoire, sont confrontés avec un patient chez lequel ils suspectent fortement une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire. En cas de suspicion forte de MTEV, il faut commencer le traitement sans attendre les résultats des tests diagnostiques (1C). Dès que le diagnostic est posé, dans la phase aiguë, trois possibilités thérapeutiques existent : HNF, HBPM ou encore fondaparinux (1A). Ce médicament, qui a l'avantage d'être synthétique et en principe de ne pas engendrer de thrombopénie à l'héparine, a été adopté comme médicament de premier choix aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG). Quelle que soit l'option choisie, il faut traiter au minimum cinq jours et jusqu'à l'obtention avec les AVK de deux INR > 2,0 à 24 heures d'intervalle (1C). Si le patient a une insuffisance rénale sévère, l'HNF doit être préférée à une HBPM ou au fondaparinux.

D'une manière générale, il faut recommander une mobilisation rapide du patient et ne pas le confiner au lit (1A). Dans les cas très sévères de MTEV, une thrombolyse peut être effectuée mais ceci nécessite une hospitalisation. Il faudra aussi songer à la mise en place d'un filtre cave si l'anticoagulation est contre-indiquée en raison de saignements (1C). En ce qui concerne les patients obèses, une adaptation des doses d'HBPM au poids est suggérée (2C).



Les femmes enceintes qui reçoivent une HBPM (meilleur choix que l'HNF pour le traitement d'une MTEV pendant la grossesse) devraient avoir un contrôle de l'activité anti-Xa (1C).

Pour le relais HNF, HBPM, fondaparinux et AVK, il faut commencer avec des doses d'entretien d'AVK (exemple 3 mg de Sintrom) et donner des doses plus faibles chez les patients âgés, dénutris, avec insuffisance cardiaque, hépatique ou qui ont eu une chirurgie récente (1C). Il faut faire un contrôle de l'INR après deux ou trois doses d'AVK, et pour ceux dont l'INR est stable, un contrôle mensuel devrait être effectué (2C). Pour les patients qui ont des variations fréquentes de l'INR non attribuables à une cause connue d'instabilité (compliance, médicaments, nourriture, etc.), il est suggéré de donner en plus de l'AVK de très faibles doses de vitamine K (2B). Ce chapitre de *Chest* fournit de nombreuses recommandations lorsque l'INR est trop élevé lors d'un contrôle, que le patient saigne ou non.

La durée de l'anticoagulation est un sujet de controverses. Pour toute MTEV, un traitement de trois mois est recommandé (1A). Si cette MTEV n'est pas secondaire à un facteur de risque (par exemple après un trauma ou après une chirurgie majeure), il faudra évaluer chaque patient de manière individuelle pour voir la durée la plus appropriée de traitement (1C). D'une manière générale, si l'événement est tout à fait idiopathique, qu'il n'y a pas de risque de saignement et qu'il suit bien son traitement, un traitement au long cours est recommandé (1A). Cette recommandation est d'autant plus forte s'il y a eu deux événements inexplicables (1A). L'INR visé doit être entre 2,0 et 3,0 (1A) mais après trois mois on peut éventuellement proposer à un patient un INR entre 1,5 et 1,9; l'idée étant de minimiser le risque hémorragique tout en gardant un bénéfice antithrombotique. Pour les patients ayant un cancer, le traitement doit être poursuivi tant que le cancer n'est pas guéri. Pour les patients qui nécessitent un traitement au long cours par les AVK, outre l'importance de faire des INR systématiques, il faut indiquer à des patients sélectionnés non seulement qu'ils peuvent faire les tests eux-mêmes mais aussi adapter leur propre traitement (ce qu'on appelle le *self-management*, 2B). Bien sûr tout ceci nécessite une éducation thérapeutique structurée. Finalement en ce qui concerne la TVP, pour un patient qui a eu une TVP symptomatique, il ne faut pas oublier que le port de bas de compression fait partie du traitement (1A). Ces bas doivent être portés pour une période de deux ans, voire plus en cas de syndrome post-thrombotique.

## AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES ET ATHÉROTHROMBOSE

A l'aube de l'introduction de nouvelles molécules antiplaquettaires,<sup>2</sup> les recommandations 2008 n'apportent pas de changement majeur par rapport à la prise en charge préconisée en 2004. Seule la durée du traitement combiné par aspirine et clopidogrel a été modifiée et elle est en général prolongée par rapport aux anciennes recommandations.

### Accident vasculaire cérébral ischémique

En dehors de la phase aiguë où l'aspirine est le seul

inhibiteur de la fonction plaquettaire préconisé, trois préparations sont considérées comme acceptables : aspirine, clopidogrel ou l'association aspirine et dipyridamole. Il est noté une préférence de la thérapie combinée (aspirine et dipyridamole) par rapport à l'aspirine seule (grade 1A) au vu de l'étude ESPRIT qui a confirmé l'étude ESPSS2, et une préférence – nettement moins bien étayée – du clopidogrel par rapport à l'aspirine (2B).

### Maladie coronarienne

La combinaison aspirine et clopidogrel reste le traitement de référence lors de syndrome coronarien aigu en particulier pour les NSTEMI à risque modéré ou élevé ainsi que pour les STEMI. La durée recommandée du traitement est d'un an pour les NSTEMI (1A) et d'au moins un mois pour les STEMI (1A); une durée prolongée à un an est cependant suggérée (2B). Si un ou plusieurs stents sont mis en place, une durée de traitement aspirine + clopidogrel d'un an est proposée, quel que soit le type de stent (1A), avec un traitement au long cours suggéré si le stent est actif et qu'il n'y a pas de complications hémorragiques (2C).

En cas de traitement concomitant par un anticoagulant, il est suggéré de ramener la durée du traitement par AVK + aspirine + clopidogrel à un mois pour les stents « nus » et un an pour les stents actifs (2C).

### Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Pour les patients souffrant d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sans atteinte cérébrale ou coronarienne concomitante, la prescription d'un agent antiplaquettaire est toujours débattue. Il faut rappeler qu'il n'existe pas d'étude randomisée de large envergure étudiant le bénéfice de l'aspirine versus placebo chez ces patients. Ceci est du reste reflété par une recommandation seulement de type « C » du consensus TASC II pour la prescription de l'aspirine dans l'AOMI.<sup>3</sup> Dans les nouvelles recommandations du *Chest*, l'aspirine est tout de même suggérée plutôt que le clopidogrel (2B). En revanche, pour les patients avec une atteinte athérothrombotique associée dans un autre territoire, la prescription d'un agent antiplaquettaire ne se discute pas.

## CONCLUSION

Ce supplément est très important et doit être connu par les médecins prescrivant des agents antithrombotiques. Néanmoins, comme le soulignent les auteurs de ce document, celui-ci doit être regardé comme une source d'informations et ne remplace en rien le jugement médical qui doit être adapté pour chaque situation clinique. Il faut en effet se souvenir que la médecine est un art et qu'une approche factuelle, aussi importante soit-elle, de la maladie et de la thérapeutique s'appuie sur des modèles statistiques où la maladie n'est plus envisagée du point de vue de l'individu, mais du point de vue de la population. De plus, de telles recommandations ne peuvent être complètes car en permanence de nouvelles études apparaissent, études susceptibles de modifier les recommanda-



tions proposées. Finalement, il faut se souvenir qu'il existe une absence d'études et de données scientifiques pour un certain nombre d'actes cliniques qui ne seront jamais évalués en utilisant l'approche EBM ou des études non représentatives de malades auxquels elles prétendent s'appliquer. Il existe donc des zones grises dans la pratique clinique où une discussion avec d'autres collègues peut s'avérer particulièrement utile. ■

#### Bibliographie

- 1 \* Antithrombotic and thrombolytic therapy : American College of Chest Physicians evidenced-based clinical practice guidelines. Chest 2008;133:1S-968S.
- 2 Fontana P, Bounameaux H. Les nouveaux antithrombotiques : état des lieux en 2009. Rev Med Suisse 2009. In press.
- 3 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33(Suppl. 1):S1-S75.

\* à lire

\*\* à lire absolument