

# Durée du traitement anticoagulant dans l'embolie pulmonaire : ce qu'il faut savoir après les nouvelles recommandations 2012 de l'American College of Chest Physicians

*Duration of anticoagulant therapy in pulmonary embolism: what's new after ACCP 2012?*

L. Bertoletti<sup>1,2</sup>, F. Couturaud<sup>3,4</sup>, P. Mismetti<sup>1,2</sup>, H. Decousus<sup>1,2</sup>

La prise en charge thérapeutique d'une embolie pulmonaire (EP) symptomatique repose sur un traitement anticoagulant conventionnel associant (jusqu'à très récemment) un traitement initial parentéral – principalement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) – et un relais par un traitement oral d'entretien (antivitamine K [AVK]), sauf chez les patients souffrant de cancer (1). De nouveaux anticoagulants oraux – en cours d'évaluation – sont appelés à modifier la prise en charge thérapeutique initiale d'une partie de nos patients (2). Certains de ces anticoagulants (rivaroxaban, apixaban) sont testés à la fois dans le traitement initial et dans le traitement d'entretien, sous réserve de modification de dose. D'autres sont comparés seulement aux AVK dans le traitement d'entretien (dabigatran, édoxaban). Les premiers résultats sont encourageants, mais devront être confirmés dans une population sélectionnée moins strictement. Le rivaroxaban, en particulier, permet un traitement oral biphasique sans monitoring biologique (3). S'il sera peut-être de plus en plus simple de prescrire un traitement antithrombotique, il ne faudra

surtout pas oublier d'arrêter ce traitement. Dans la situation générale (hors cancer), les AVK sont très efficaces pour diminuer le risque de récurrence tant qu'ils sont pris et adaptés à la cible thérapeutique, sans que leur effet soit rémanent à leur arrêt (4, 5). En revanche, ils nécessitent un monitoring biologique et sont les premières causes d'accidents iatrogéniques graves (hémorragies) en France (6) comme aux États-Unis (7). La détermination de la durée du traitement antithrombotique dépend donc de l'évaluation du rapport entre le bénéfice (diminution des récurrences en l'absence de traitement) et les risques (augmentation du risque d'hémorragies sous traitement) inhérents à la poursuite du traitement.

Le clinicien dispose de recommandations pour déterminer la meilleure durée de traitement. Les recommandations françaises ont été établies en 2009 par un groupe d'experts (8). Elles ont suivi la publication d'une mise à jour en 2008 des recommandations nord-américaines de l'American College of Chest Physicians (ACCP) [9], qui ont de nouveau été actualisées récemment (5).

<sup>1</sup> Université Jean-Monnet, groupe de recherche sur la thrombose (EA3065); Inserm, CIC-CIE3, Saint-Étienne.

<sup>2</sup> Service médecine et thérapeutique, CHU de Saint-Étienne.

<sup>3</sup> Université de Bretagne occidentale, groupe d'étude sur la thrombose de Bretagne occidentale (EA3878), IFR 148, CIC Inserm 502, Brest.

<sup>4</sup> Département de médecine interne et pneumologie, CHU de Brest.

# Points forts<sup>+</sup>

- » La simplification probable de la thérapeutique antithrombotique ne doit pas faire oublier la question de la durée du traitement.
- » Le rapport bénéfices/risques de la poursuite du traitement anticoagulant varie avec le temps et doit être réévalué chaque année, quel que soit son type.
- » Une embolie pulmonaire (EP) provoquée par un facteur de risque majeur transitoire justifie un traitement "court" (3 mois). Provoquée par un facteur de risque majeur persistant, elle justifie un traitement prolongé tant que le facteur persiste.
- » La durée minimale pour une EP non provoquée est de 3 mois selon les recommandations nord-américaines, et de 6 mois selon les recommandations françaises. Un traitement prolongé doit être discuté en fonction du risque hémorragique.

L'objectif de cette mise au point est de proposer un bref rappel des recommandations françaises, une synthèse des recommandations nord-américaines, puis une mise en perspective des données à venir ainsi que des questions non résolues. Les questions sur le choix des molécules ne seront pas abordées.

## Rappel des recommandations françaises (Afssaps 2009)

À l'instar des recommandations internationales, les recommandations françaises font intervenir la notion de "facteur de risque de thrombose". Une distinction d'importance est faite entre les facteurs de risque majeurs dits "transitoires" (comme une chirurgie, une immobilisation d'au moins 3 jours ou une fracture des membres inférieurs dans les 3 mois) et les facteurs de risque dits "persistants" (le cancer ou le syndrome des antiphospholipides, par exemple). En l'absence de ces principaux facteurs de risque, l'EP est dite "non provoquée" (ou idiopathique). Plusieurs études épidémiologiques ont démontré que le risque de récurrence était différent lorsqu'un de ces facteurs de risque était présent. Pour une EP survenue à la suite d'une chirurgie, le risque annuel de récurrence après 3 mois de traitement AVK est très faible, de l'ordre de 3 % ou moins. Il est 3 fois supérieur après 3 mois

de traitement AVK en cas d'EP "non provoquée", par exemple.

Le premier élément intervenant dans la détermination de la durée du traitement est donc la présence d'un facteur de risque majeur de thrombose, ainsi que sa nature transitoire ou non (**tableau I**). Pour une EP secondaire à un facteur de risque majeur transitoire, un traitement court de 3 mois (grade A) est recommandé. Cette durée "incompressible" découle d'études précédentes montrant un risque important de récurrence en cas de traitement plus court (5). Pour une EP consécutive à un facteur de risque majeur persistant, un traitement prolongé est recommandé tant que le facteur persiste (accord professionnel). Pour une EP non provoquée, la durée minimale de traitement recommandée est de 6 mois (grade B). L'un des intérêts des recommandations françaises est le souci de proposer des éléments de réponse aux cliniciens, y compris dans les situations où la littérature scientifique est pauvre. Les recommandations exprimées dans le **tableau I** sont donc pondérées par l'existence de facteurs modulant le risque de récurrence ou le risque hémorragique. Le clinicien dispose alors d'éléments pouvant l'encourager soit à allonger la durée du traitement (par exemple, dans le cas d'une forme initiale d'EP avec état de choc), soit à la réduire (par exemple, dans le cas d'un antécédent d'hémorragie digestive ou d'un accident vasculaire

**Tableau I.** Recommandations 2009 de l'Afssaps (8).

	Facteurs	Risque annuel de récurrence après l'arrêt de 3 mois de traitement	Durée de traitement recommandée	Grade de recommandation
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire	– Chirurgie – Immobilisation prolongée ≥ 3 jours – Fracture des membres inférieurs dans les 3 mois	Faible (3 %)	3 mois	Grade A
MTEV avec facteur de risque persistant majeur	– Cancer en cours de traitement – Syndrome des antiphospholipides	Élevé (9 %)	≥ 6 mois, prolongé tant que le facteur persiste	Accord professionnel
MTEV idiopathique	– Absence de facteur déclenchant majeur – Absence de facteur de risque persistant majeur	Élevé (9 %)	≥ 6 mois	Grade B

MTEV : maladie thromboembolique veineuse.

## Mots-clés

Anticoagulant  
Embolie pulmonaire  
Récidive  
Hémorragie  
Durée de traitement

## Highlights

- » *The duration of antithrombotic therapy does not have to be eluded by the possible simplification of antithrombotic therapy in the future.*
- » *The benefit/risk ratio of antithrombotic therapy varies among time and should be reassessed at periodic intervals.*
- » *Pulmonary embolism provoked by a transient major risk factor deserves a treatment for 3 months. Provoked by a persistent major risk factor, it deserves an extended treatment as long as the risk factor persists.*
- » *Minimal duration of antithrombotic therapy for a nonprovoked pulmonary embolism is 3 months according to ACCP guidelines, 6 months according to French guidelines. An extended treatment should be discussed according to bleeding risk.*

## Keywords

Anticoagulant  
Pulmonary embolism  
Recurrence  
Bleeding  
Treatment duration

cérébral). Ces suggestions relèvent toutefois d'un accord professionnel (c'est-à-dire que leur niveau de preuve est faible), mais elles ont le mérite d'essayer d'apporter des réponses pragmatiques aux cliniciens.

### Mise à jour des recommandations nord-américaines (ACCP 2012)

Ces recommandations sont une mise à jour de celles établies en 2008 (10). De façon un peu simplifiée, on pourrait écrire que les recommandations de 2008 avaient été marquées par la mise en avant de 2 options thérapeutiques : soit un traitement court (3 mois), soit un traitement "prolongé" (entre 3 mois et une période indéfinie). Ces recommandations avaient pour objectif de lutter contre le risque de récurrence et proposaient ainsi facilement un traitement à long terme. Par exemple, il existait une recommandation haute (1A) pour proposer un traitement à long terme à un patient ayant présenté une première EP non provoquée et ayant par ailleurs un faible risque hémorragique (10), alors que la durée de traitement proposée par les recommandations françaises aurait été d'au moins 6 mois.

Les recommandations de 2012 ont vu une intensification de la collaboration entre experts médicaux (principalement nord-américains) et méthodologistes, alors même que peu d'essais complémentaires avaient été publiés sur le sujet. L'ambition était de produire des recommandations les plus "factuelles" possibles, en utilisant les quelques études qui ont comparé les différentes durées de traitement. Une tentative d'évaluation du risque d'hémorragie a par ailleurs été introduite (encadré, tableau II). Le travail du groupe d'experts est considérable et a permis de produire un document d'une exceptionnelle complétude, au risque d'être difficile à lire pour le clinicien cherchant des réponses concrètes au problème de son patient.

Comme dans les recommandations françaises, la première étape consiste à rechercher un facteur de

risque de thrombose (majeur). Une présentation simplifiée est proposée dans les figures 1 et 2.

En cas d'EP provoquée dans les suites d'une chirurgie (figure 1), un traitement court (3 mois) est recommandé, avec un haut niveau de preuve (1B). La même durée de traitement est proposée pour les EP provoquées par un autre facteur majeur transitoire.

En cas de première EP non provoquée (figure 2), il est recommandé de proposer un traitement court si le risque hémorragique est haut (1B), et suggéré de proposer un traitement à long terme s'il est faible ou modéré (2B). En cas d'antécédent thromboembolique, un traitement prolongé est recommandé si le risque hémorragique est faible (1B) et suggéré s'il est modéré (2B). En cas de risque hémorragique élevé, un traitement court est suggéré (2B).

Certaines situations spécifiques ont été abordées. En présence d'un cancer, le traitement doit être prolongé tant que celui-ci persiste, avec un niveau de recommandation élevé devant un risque hémorragique faible ou modéré (1B), et plus faible devant un risque hémorragique élevé (2B). Un traitement par HBPM doit être préféré. Il est également suggéré d'extrapoler les données de l'EP symptomatique aux EP asymptomatiques de découverte fortuite (2B). Enfin, le développement d'une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique justifie la poursuite d'un traitement anticoagulant à long terme.

### ACCP 2012 : des recommandations "temporaires" ?

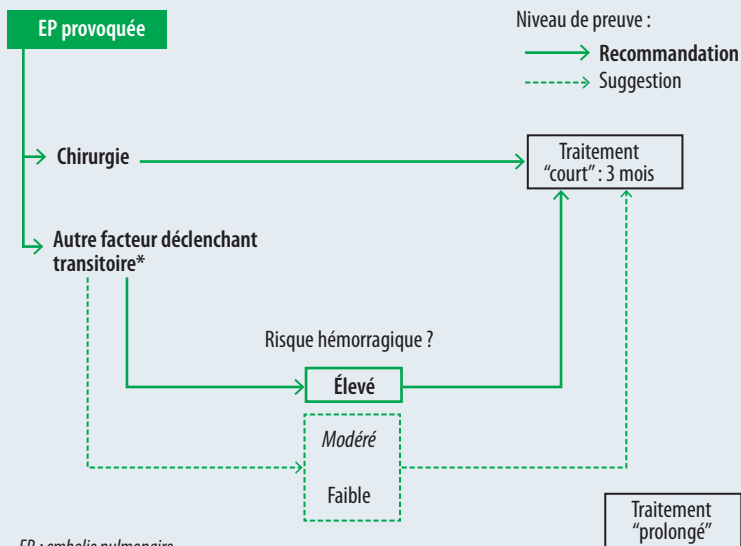
Ces recommandations ont suscité plusieurs commentaires. Premièrement, cette mine d'informations est souvent difficile à lire et donc à appliquer pour le clinicien. Deuxièmement, l'évaluation du risque hémorragique utilisée dans les recommandations reste difficile à intégrer en pratique. Cette évaluation a plus servi à pondérer le niveau de preuve qu'à proposer des modifications thérapeutiques. Différents scores de risque hémorragique sous AVK dans la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) ont été proposés (11), mais leur intégration dans la détermination de la durée du traitement n'a pas encore été validée prospectivement. Troisièmement, cette mise à jour a été clôturée à la fin de l'année 2011. Certaines avancées thérapeutiques récentes modifiant la prise en charge des

Âge > 65 ans  
 Antécédent d'hémorragie ou d'accident vasculaire cérébral  
 Alcool  
 Cancer, métastatique ou non  
 Diabète  
 Insuffisance rénale ou hépatique  
 Chirurgie récente  
 Anémie ou thrombopénie  
 Antiagrégant plaquettaire ou *International Normalized Ratio* labile  
 Capacité fonctionnelle réduite  
 Chutes fréquentes

**Encadré. Facteurs de risque tels que définis par l'ACCP en 2012.**

Tableau II. Estimation du risque absolu d'hémorragie majeure par l'ACCP en 2012.

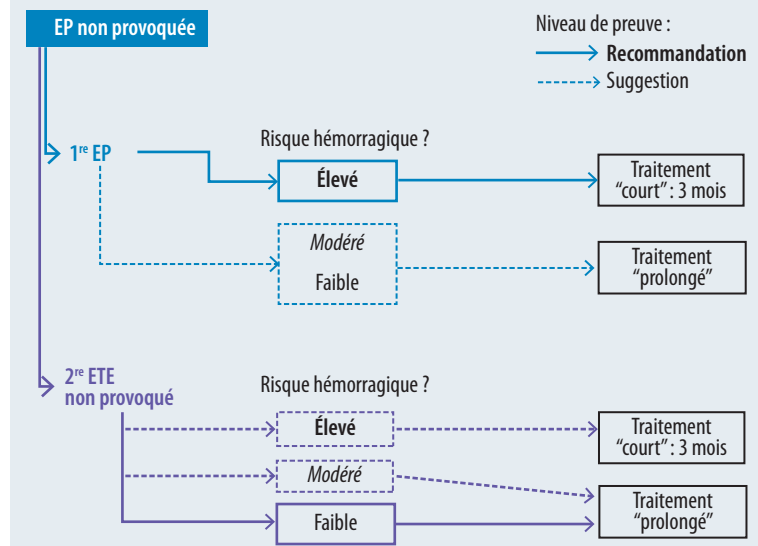
Risque total	Sur les 3 premiers mois	Après 3 mois de traitement
Risque faible (aucun facteur de risque)	1,6 %	0,8 %/an
Risque modéré (1 facteur de risque)	3,2 %	1,6 %/an
Risque élevé (≥ 2 facteurs de risque)	12,8 %	≥ 6,5 %/an



EP : embolie pulmonaire.

\* Immobilisation orthopédique des membres inférieurs, immobilisation prolongée, etc.

Figure 1. Embolie pulmonaire provoquée selon l'ACCP 2012 (version simplifiée).



EP : embolie pulmonaire ; ETE : événement thromboembolique.

Figure 2. Embolie pulmonaire ou événement thromboembolique non provoqué selon l'ACCP 2012 (version simplifiée).

patients avec EP (comme les résultats de l'étude EINSTEIN EP avec le rivaroxaban [3] ou ceux de l'étude AMPLIFY-EXTENSION comparant l'apixaban à un placebo [12]) n'ont donc pas été intégrées, bien que les résultats de ces dernières études ne modifient pas pour l'instant le raisonnement en ce qui concerne l'évaluation des risques de récurrences thrombotiques et hémorragiques. Enfin, les résultats d'études comme PADIS-EP (13) pourraient modifier de façon importante ces recommandations : cette

étude française, qui compare en double aveugle un traitement par warfarine de 24 mois versus 6 mois, a pour objectif de démontrer qu'un traitement prolongé, mais limité à 24 mois, contrairement aux traitements que les Anglo-Américains qualifient de "prolongés" et qui ne sont en fait pas limités dans le temps, est optimal pour un premier épisode d'EP idiopathique. Une nouvelle mise à jour semble donc inévitable, et devrait arriver plus rapidement que la dernière, qui a pris 4 ans.

**Liens d'intérêts.** L. Bertoletti déclare avoir des liens d'intérêts avec Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi-Aventis.

## Références bibliographiques

- Bertoletti L, Mismetti P. Traitement anticoagulant initial de l'embolie pulmonaire. *Rev Mal Respir* 2011;28(2):216-26.
- Bertoletti L, Mismetti P. Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thrombo-embolique veineuse. *Rev Mal Respir* 2011;28(8):1008-16.
- Büller HR, Prins MH, Lensin AWA et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287-97.
- Agnelli G, Prandoni P, Becattini C et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139(1):19-25.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl.):e419S-94S.

- Imbs JL, Pouyane P, Haramburu F et al. Iatrogénie médicamenteuse : estimation de son incidence dans les hôpitaux français. *Thérapie* 1999;54(1):21-7.
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365(21):2002-12.
- Mismetti P, Baud J-M, Becker F et al. Recommandations de bonne pratique : prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. *J Mal Vasc* 2010;35(3):127-36.
- Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ. Executive summary: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl.):71S-109S.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians

evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl.):454S-545S.

- Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1216-22.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699-708.
- Couturaud F, Pernod G, Pison C et al. Prolongation d'un traitement par antivitamine K pendant dix-huit mois versus placebo au décours d'un premier épisode d'embolie pulmonaire idiopathique traité six mois : un essai randomisé multicentrique en double aveugle. Essai « PADIS-EP ». *Rev Mal Respir* 2008;25(7):885-93.