

Groupe d'experts suisses	<b>3S</b>
Introduction	<b>5S</b>
Chapitres préliminaires sur la méthodologie et l'application des recommandations et des grades	<b>6S</b>
La thrombopénie induite par l'héparine	<b>8S</b>
Prévention de la maladie thromboembolique veineuse	<b>10S</b>
Traitement de la maladie thromboembolique veineuse	<b>14S</b>
Traitement antithrombotique en présence d'une fibrillation auriculaire (FA)	<b>16S</b>
Cardiopathies valvulaires	<b>21S</b>
Traitements antithrombotiques et thrombolytiques des AVC ischémiques	<b>25S</b>
Traitements antithrombotiques chez les patients souffrant d'une cardiopathie coronarienne	<b>28S</b>
Traitements thrombolytiques et d'appoint des infarctus aigus du myocarde	<b>30S</b>
Traitements antithrombotiques chez les patients subissant une intervention coronarienne percutanée	<b>34S</b>
Traitement antithrombotique des pontages aorto-coronariens	<b>37S</b>
Traitement antithrombotique de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs	<b>39S</b>
Traitement antithrombotique et grossesse	<b>42S</b>
Traitement antithrombotique en pédiatrie	<b>44S</b>

**Swiss Medical Forum –  
Forum Médical Suisse  
Schweizerisches Medizin-Forum**

EMH Editions médicales suisses SA  
Farnsburgerstrasse 8, 4132 Muttenz  
Tél. 061 467 85 55  
Fax 061 467 85 56

**E-Mail:** [smf@emh.ch](mailto:smf@emh.ch)  
**Site web:** [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)

Paraît le mercredi

**Editions / Verlag**

EMH Editores Medicorum Helveticorum  
EMH Editions médicales suisses SA  
EMH Edizioni mediche svizzere SA  
EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG  
EMH Swiss Medical Publishers Ltd.

Case postale, 4010 Bâle  
Tél. 061 467 85 55  
Fax 061 467 85 56

**E-Mail:** [verlag@emh.ch](mailto:verlag@emh.ch)  
**Site web:** [www.emh.ch](http://www.emh.ch)

**Conseil d'administration EMH /  
Verwaltungsrat EMH**

PD Dr Ludwig Heuss (FMH),  
Président du Conseil d'administration  
Ruedi Bienz (Schwabe),  
Délégué du Conseil d'administration  
Dr Jacques de Haller (FMH)  
PD Dr Jean Martin (FMH)  
Dr phil. Urs Breitenstein (Schwabe)  
Dr Natalie Marty (Schwabe)

**Rédaction / Redaktion**

Pr Reto Krapf (Rédacteur en chef)  
Pr Claude Genton  
PD Dr Ludwig T. Heuss  
Pr Klaus Neftel  
Dr Pierre Périat  
Pr Ruedi Ritz (rédacteur conseil)  
Pr Rolf A. Streuli  
Pr Antoine de Torrenté  
Pr Bruno Truniger

**Managing editors**

Thomas Heuer, lic. phil.  
Dr Natalie Marty

**Secrétariat de rédaction /  
Redaktionssekretariat**

Ruth Schindler

**Deutschsprachiges Lektorat**

Daniel Berner, lic. phil.

**Lectorat français**

Christiane Hoffmann

**Production / Herstellung**

Schwabe SA  
Farnsburgerstrasse 8  
Case postale 832, 4132 Muttenz 1  
Tél. 061 467 85 85  
Fax 061 467 85 86  
**E-Mail:** [druckerei@emh.ch](mailto:druckerei@emh.ch)

**Marketing EMH**

Natacha Gerber  
EMH Editions médicales suisses SA  
Farnsburgerstrasse 8, 4132 Muttenz  
Tél. 061 467 85 59  
Fax 061 467 85 56  
**E-Mail:** [ngerber@emh.ch](mailto:ngerber@emh.ch)

**Annonces / Inserate**

**Pharmaceutiques / Pharma**

pharma media promotion  
K. Hess  
Lättichstrasse 6  
6342 Baar 2  
Tél. 041 760 23 23  
Fax 041 760 23 27

**E-Mail:**  
[info@pharma-media-promotion.ch](mailto:info@pharma-media-promotion.ch)

**Non pharmaceutiques / Nicht-Pharma**

Schwabe SA  
Chantal Schneeberger  
Frankfurtstrasse 14  
Case postale 340, 4008 Bâle  
Tél. 061 333 11 07  
Fax 061 333 11 06  
**E-Mail:** [c.schneeberger@schwabe.ch](mailto:c.schneeberger@schwabe.ch)

**Abonnements / Abonnement**

**Membres de la FMH / FMH-Mitglieder**

FMH Fédération des médecins suisses  
Elfenstrasse 18  
3000 Berne 15  
Tél. 031 359 11 11  
Fax 031 359 11 12  
**E-Mail:** [fmh@hin.ch](mailto:fmh@hin.ch)

**Autres abonnements /  
Andere Abonnement**

EMH Editions médicales suisses SA  
Abonnements  
Farnsburgerstrasse 8, 4132 Muttenz  
Tél. 061 467 85 75  
Fax 061 467 85 76  
**E-Mail:** [abo@emh.ch](mailto:abo@emh.ch)

© 2005 by EMH Editions médicales  
suisses SA, Bâle.

Tous droits réservés. Toute reproduction  
d'article, y inclus électronique et  
la traduction, en totalité ou par extrait,  
est soumise à l'autorisation écrite  
des éditions.

ISSN:  
Version imprimée: 1424-3784  
Version en ligne: 1424-4985

**Commission de rédaction /  
Redaktionskommission**

Allergologie et immunologie clinique:  
Pr A. Bircher

Anesthésiologie: Pr P. Ravussin  
Angiologie: Pr R. Koppensteiner

Cardiologie: Pr B. Meier

Chirurgie: Pr M. Decurtins

Chirurgie cardiaque et vasculaire  
thoracique: Pr T. Carrel

Chirurgie de la main: PD Dr L. Nagy

Chirurgie maxillo-faciale:

Dr Claude Schotland

Chirurgie orthopédique: Dr T. Böni

Chirurgie pédiatrique: Dr B. Kehrer

Chirurgie plastique, reconstructive et

esthétique: Dr J. G. Poëll

Cytopathologie clinique: vacant

Dermatologie et vénéréologie:

PD Dr S. Lautenschlager

Endocrinologie/diabétologie:

Pr G. A. Spinas

Gastroentérologie: Dr D. Criblez

Génétique médicale: Pr P. Miny

Gériatrie: Dr M. Conzelmann

Gynécologie et obstétrique: Pr P. Hohlfeld

Hématologie: Pr U. Nydegger

Infectiologie: Pr W. Zimmerli

Médecine du travail:

Dr K. Merz-Frei

Médecine générale: Dr B. Kissling

Médecine intensive: Dr C. Jenni

Médecine interne: Dr W. Bauer

Médecine légale: Dr Th. Plattner

Médecine nucléaire: Pr J. Müller

Médecine pharmaceutique: Dr P. Kleist

Médecine physique et réadaptation:

Dr M. Weber

Médecine tropicale et médecine de

voyages: PD Dr C. Hatz

Néonatalogie: Pr H.-U. Bucher

Néphrologie: Pr J.-P. Guignard

Neurochirurgie: Pr H. Landolt

Neurologie: Pr H. Mattle

Neuropédiatrie: Pr J. Lütsch

Neuroradiologie: Pr W. Wichmann

Oncologie médicale et pédiatrique:

PD Dr S. Aebi

Ophthalmologie: Dr A. Franceschetti

Oto-rhino-laryngologie

et chirurgie cervico-faciale:

Pr J. Ph. Guyot

Pharmacologie et toxicologie clinique:

Dr T. Buclin

Pathologie: Pr G. A. Sauter

Pédiatrie: Dr R. Tabin

Pneumologie: Pr E. Russi

Prévention et santé publique:

Dr C. Junker

Psychiatrie et psychothérapie:

Dr G. Ebner

Psychiatrie et psychothérapie d'enfants

et d'adolescents: Dr R. Hotz

Radiologie: Pr B. Marinček

Radio-oncologie: Pr R. H. Greiner

Rhumatologie: Pr M. Seitz

Urologie: PD Dr T. Zellweger

## Groupe d'experts suisses (GES) ayant participé et commenté les recommandations du 7<sup>e</sup> Consensus de l'American College of Chest Physicians

### Comité

Président:

Prof. Dr Henri Bounameaux  
Chef du département de médecine interne  
Médecin-chef du service d'angiologie et d'hémostase  
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)  
Rue Micheli-du-Crest 24  
CH-1211 Genève 14

Prof. Dr Thomas Lüscher  
Chefarzt Kardiologie  
Abteilung für Kardiologie  
Departement für Innere Medizin  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich

Dr Janine Dörffler-Melly  
Oberärztin Angiologie  
Abteilung für Angiologie  
Departement Innere Medizin  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich

### Liste alphabétique des experts et co-experts

Dr Lars Asmis  
Leiter Gerinnungslabor  
Abteilung Hämatologie  
Departement für Innere Medizin  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich

Prof. Dr Iris Baumgartner  
Direktorin und Chefarztin  
Klinik und Poliklinik für Angiologie  
Inselspital  
CH-3010 Bern

Dr François Becker  
Unité d'angiologie  
Service d'angiologie et d'hémostase  
Département de médecine interne  
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)  
Rue Micheli-du-Crest 24  
CH-1211 Genève 14

Prof. Dr Hans Jürg Beer  
Chefarzt Innere Medizin  
Abteilung Innere Medizin  
Kantonsspital Baden  
Im Ergel  
CH-5404 Baden

Prof. Dr Maurice Beghetti  
Médecin adjoint  
Chef de l'unité de cardiopédiatrie  
Département de pédiatrie  
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)  
Hôpital des enfants  
Rue Willy-Donzé 6  
CH-1211 Genève 15

Prof. Dr Julien Bogousslavsky  
Chef du service de neurologie  
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne

Dr Françoise Boehlen  
Unité d'hémostase  
Service d'angiologie et d'hémostase  
Département de médecine interne  
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)  
Rue Micheli-du-Crest 24  
CH-1211 Genève 14

Prof. Dr Philippe de Moerloose  
Médecin-chef de service-adjoint du Service  
d'angiologie et d'hémostase  
Chef de l'unité d'hémostase  
Département de médecine interne  
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)  
Rue Micheli-du-Crest 24  
CH-1211 Genève 14

Prof. Dr Daniel Hayoz  
Chef du service d'angiologie  
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne

Prof. Dr Patrick Hohlfeld  
Chef du département de gynécologie-obstétrique  
Département de gynécologie-obstétrique d'obstétrique  
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne

Prof. Dr Andreas R. Huber  
Chefarzt des Zentrums der Labormedizin  
Kantonsspital Aarau AG  
Tellstrasse  
CH-5001 Aarau

Prof. Dr Kurt Jäger  
Leiter Abteilung Angiologie  
Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel

Prof. Dr Lukas Kappenberger  
Chef du service de cardiologie  
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne

Prof. Dr Renate Koppensteiner  
Leiterin Angiologie  
Departement für Innere Medizin  
Angiologie  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich

Prof. Dr François Mach  
Chef de clinique scientifique au service de cardiologie  
Département de médecine  
Service de cardiologie  
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)  
Rue Micheli-du-Crest 24  
CH-1211 Genève 14

Prof. Dr Felix Mahler  
Ehemaliger Chefarzt der Klinik  
und Poliklinik für Angiologie  
Inselspital  
CH-3010 Bern

Prof. Dr German Marbet  
Leiter Hämostaselabor DZL  
Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel

Prof. Dr Heinrich Mattle  
Chefarzt-Stv.  
Neurologische Klinik und Poliklinik  
Inselspital  
CH-3010 Bern

Prof. Dr Bernhard Meier  
Direktor und Chefarzt Kardiologie  
Klinik und Poliklinik für Kardiologie  
Universitätsklinik Inselspital  
CH-3010 Bern

PD Dr Erwin Oechslin  
Oberarzt kong. Vitien und Echokardiographie-Labor  
Departement Innere Medizin  
Kardiologie  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich

Prof. Dr Thomas Perneger  
Chef du service qualité des soins  
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)  
Rue Micheli-du-Crest 24  
CH-1211 Genève 14

Prof. Dr Matthias Pfisterer  
Chefarzt Kardiologie  
Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel

Prof. Dr René Prêtre  
Abteilungsleiter, Kinderherzchirurgie  
Chirurgische Klinik  
Abteilung Herzchirurgie  
Kinderspital Zürich  
Steinwiesstrasse 75  
8032 Zürich

Dr Marc Righini  
Médecin-adjoint  
Service d'angiologie et d'hémostase  
Département de médecine interne  
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)  
Rue Micheli-du-Crest 24  
CH-1211 Genève 14

Dr Dipen Shah  
Médecin adjoint  
Département de médecine interne  
Service de cardiologie  
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)  
Rue Micheli-du-Crest 24  
CH-1211 Genève 14

Dr Pedro Trigo-Trindade  
Médecin adjoint  
Département de médecine interne  
Service de cardiologie  
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)  
Rue Micheli-du-Crest 24  
CH-1211 Genève 14

PD Dr Dr Walter Wuillemin  
Leitender Arzt Hämatologie  
Abteilung Hämatologie  
Medizinische Klinik  
Kantonsspital Luzern  
CH-6000 Luzern 16

# Introduction

A intervalles plus ou moins réguliers de deux à quatre ans, l'American College of Chest Physicians (ACCP) publie dans son organe, le journal *Chest*, les conclusions d'une conférence de consensus sur le traitement antithrombotique et thrombolytique. Les recommandations qui en découlent sont unanimement respectées même si elles ne sont pas toujours approuvées ou appliquées.

Après la 7<sup>e</sup> Conférence de Consensus, publiée fin 2004, des réunions ont été organisées dans différents pays pour discuter les conclusions des experts de l'ACCP, les critiquer – au sens positif de l'exercice – et mettre en question certaines recommandations, et parfois certaines pratiques dans nos contrées.

En Suisse, nous avons choisi de confier à de petits groupes d'experts dans chaque domaine le soin de relire attentivement les conclusions et recommandations publiées et de faire des observations quant à la pratique dans notre pays. Parfois, il s'agira de modifier nos attitudes dans le sens des experts de l'ACCP. Ici ou là, il s'est agi de contester certaines conclusions, peut-être un

peu hâtives, de ce consensus et, pour chaque chapitre, d'ajouter la discussion pratique d'une vignette clinique en rapport avec le thème traité. D'une manière générale, les experts suisses saluent l'exercice des experts internationaux et se félicitent de disposer d'un outil bibliographique inégalé dans le domaine des traitements antithrombotiques et thrombolytiques. Les nuances apportées sur certaines conclusions de certains chapitres ne doivent pas masquer l'évidence: le 7<sup>e</sup> Consensus de l'ACCP est une référence fondamentale et incontournable. Nous espérons que les réflexions qu'elle a suscitées dans notre pays seront de nature à l'enrichir et à l'améliorer.

A cet endroit, nous exprimons notre reconnaissance à l'entreprise GlaxoSmithKline (GSK) SA, Suisse, pour son soutien sans limite et, tout particulièrement, au Dr Sigrid Welte, pour l'aide logistique substantielle apportée à ce projet.

*Pour le groupe d'experts suisses,*  
*H. Bounameaux (Genève),*  
*J. Dörffler-Melly (Zurich),*  
*T. F. Lüscher (Zurich)*

**Le résumé des recommandations de l'ACCP en français peut être commandé gratuitement auprès de:**

**GlaxoSmithKline AG**  
 Talstrasse 3-5  
 CH-3053 Münchenbuchsee

## Abréviations

ACO	anticoagulation orale	HNF	héparine non fractionnée
AIT	accident ischémique transitoire	INR	International normalized ratio
AOMI	artériopathie oblitérante des membres inférieurs	PaGIA	particle gel immuno assay
aPTT	temps de thromboplastine partielle activée	PCI	intervention coronarienne percutanée
AVC IA	accident vasculaire cérébral ischémique aigu	Procédé de MAZE	ablation transcutanée par courant de radiofréquence
AVK	antagoniste de la vitamine K	PTT	temps de thromboplastine partielle
BCG	bas à compression graduée	rt-PA	activateur tissulaire du plasminogène
CPI	compression pneumatique intermittente	SCA	syndrome coronarien aigu
EP	embolie pulmonaire	TEE	échocardiographie transœsophagienne
FA	fibrillation auriculaire	TEV	thromboembolie veineuse
GES	Groupe d'experts suisses	TIH	thrombocytopenie induite par l'héparine
HBPM	héparine de bas poids moléculaire	TVP	thrombose veineuse profonde
HIC	hémorragie intracrânienne		

# Commentaire concernant les chapitres préliminaires sur la méthodologie et l'application des recommandations et des grades<sup>1</sup>

Expert: T. Perneger

Co-experts: H. Bounameaux, A. R. Huber

La médecine, qui s'appuyait autrefois essentiellement sur des opinions d'experts, se fie aujourd'hui davantage à des directives établies selon les principes de la médecine factuelle. Les directives issues de la 7<sup>e</sup> conférence de l'ACCP sur les traitements antithrombotiques et thrombolytiques sont un exemple de cette tendance. Aussi bien les experts traditionnels que les directives basées sur l'évidence intègrent les éléments suivants: les résultats des études scientifiques, l'évaluation de leurs points forts et de leurs faiblesses, l'appréciation des risques et avantages ou les coûts des traitements, etc. C'est la recette pour combiner ces éléments qui diffère. La méthode des experts est implicite, ce qui entraîne forcément de la variabilité. Les experts – nous le savons bien – ne sont pas forcément d'accord entre eux. Par contre, une directive basée sur la médecine factuelle résulte d'un processus qui applique des règles standardisées et explicites pour identifier, évaluer et peser les données disponibles, et pour formuler des recommandations basées sur ces données. C'est ce que cette conférence s'est proposée de faire, avec grand succès. D'une manière générale, les méthodes utilisées pour l'appréciation des résultats des études sont conformes aux standards actuels proposés pour le développement de directives. La description du processus d'élaboration est explicite, claire et complète. Même les stratégies de recherche de littérature sont disponibles sur un site Internet lié au projet. Le processus d'établissement des directives lui-même est très complet, multidisciplinaire, avec de nombreuses possibilités de retour d'information pour toutes les personnes impliquées. Les points forts et les limites du processus sont discutés très ouvertement. Aussi bien les méthodes employées que la documentation du processus peuvent servir d'exemple à d'autres groupes qui envisagent le développement de directives.

Une propriété intéressante du système de classification proposé dans les directives est qu'il fait une distinction entre ce que montrent les données – ce qu'on appelle en anglais «evidence», et que je traduis ici un peu abusivement par «évidence» – et la qualité méthodologique des études dont ces données proviennent. L'évidence est

décrite en termes de rapport coûts-avantages ou de risques-avantages. Si ce rapport est fortement en faveur du traitement considéré, la recommandation est de grade 1. S'il est moins convaincant, mais toujours favorable, la recommandation est de grade 2. La classification de la qualité méthodologique utilise les catégories suivantes: Le grade A fait référence à des études randomisées offrant des résultats cohérents, le grade B à des études randomisées dont les résultats sont inconsistants ou dont la méthodologie présente des faiblesses, le grade C à des études d'observation, et le grade C+ (une nouvelle catégorie) à des extrapolations considérées comme «sûres» à partir d'études randomisées ou à des résultats particulièrement probants d'études d'observation. Enfin, une troisième classification décrit la force des recommandations. Celle-ci peut être forte (1A, 1C+, 1B), modérée (1C, 2A), faible (2C+, 2B) ou très faible (2C).

Bien que l'effort effectué pour classer les résultats des études et les recommandations de manière systématique soit louable, ce système présente quelques aspects discutables:

La classification A-B-C-C+ ne sépare pas rigoureusement la qualité méthodologique de l'étude des résultats observés. Ceci ressort clairement de la définition de la catégorie C+, qui inclut les résultats «particulièrement convaincants» des études observationnelles. Ainsi, le même plan d'étude observationnel peut conduire à un grade C si les résultats ne sont pas vraiment convaincants, mais à un grade C+ (considéré supérieur au grade B) s'ils le sont. Mais cela ne devrait-il pas plutôt correspondre à une différence entre 1C et 2C? Dans le même ordre d'idées, la distinction entre les grades A et B est basée sur la cohérence des résultats d'études randomisées. Or, les résultats de différentes études peuvent varier soit parce que leur qualité est faible ou inconsistante, soit parce que les effets du traitement varient suivant les populations de patients étudiées. Dans le premier cas, il s'agit bien d'un problème méthodologique justifiant la classification au grade méthodologique inférieur B, tandis que dans le deuxième cas de figure, les résultats hétérogènes constituent une observation de la réalité. Une hétérogénéité réelle devrait affaiblir

1 Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Schünemann HJ, et al. Evidence-based guidelines – preliminary chapters on the methodology and application of recommendations and grades. *Chest* 2004;126: 172S–87S.

l'évidence du grade 1 au grade 2, mais ne devrait pas conduire à un grade inférieur pour la qualité méthodologique.

La classification ne distingue pas toujours clairement la force de l'évidence (grades 1 et 2) de la force de la *recommandation*. La distinction entre ces deux concepts est clairement établie dans l'un des articles, où la force des recommandations basées sur une évidence de grade 1C ou 2A est désignée comme «intermédiaire» dans les deux cas, tandis que dans d'autres travaux, ces deux concepts sont présentés comme s'ils étaient interchangeables. Ceci reflète le souhait des auteurs de baser leurs recommandations entièrement sur l'évidence, définie comme rapport coûts-avantages ou risques-avantages. Toutefois, ceci n'est pas toujours possible. Une recommandation peut aller dans un sens, tandis que l'évidence en suggère un autre. Par exemple, le clopidogrel a été jugé plus efficace que l'aspirine dans la prévention des complications vasculaires. Le groupe d'experts en matière d'accident vasculaire cérébral a donné une recommandation en faveur du clopidogrel, mais le groupe d'experts évaluant l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs a pris une décision opposée, à cause des coûts plus importants du clopidogrel. Ainsi, la même évidence scientifique est citée pour justifier des recommandations divergentes. Les recommandations font donc appel à des considérations autres que l'évidence. Si le coût

du clopidogrel était divisé par dix par une décision de marketing, comme cela s'est produit pour les médicaments antirétroviraux, l'évidence des risques et avantages resterait identique, mais la recommandation pourrait changer.

Il pourrait être constructif d'ajouter l'option «recommandation impossible en l'absence d'une évidence suffisante». Même si une telle option était rarement utilisée, son existence indiquerait qu'un certain niveau d'évidence doit être disponible pour permettre de formuler une recommandation. Cette cotation permettrait aussi d'identifier des domaines où les besoins de recherche clinique sont importants.

En résumé, on peut dire que les méthodes utilisées lors du développement des directives de l'ACCP pour les traitements antithrombotiques et thrombolytiques sont solides et bien décrites. Ainsi, elles permettent aux utilisateurs de ces directives une appréciation indépendante de l'évidence disponible. Pour la prochaine édition, quelques clarifications pourraient améliorer la transparence du processus: une distinction plus stricte entre la nature de l'évidence et la qualité méthodologique des études concernées, une distinction entre l'évidence (ce que montrent les données) et la recommandation (ce que disent les experts), et l'option de renoncer à émettre une recommandation en l'absence d'une évidence suffisante.

# Commentaire concernant: Chapitre 6. La thrombopénie induite par l'héparine<sup>1</sup>

Expert: A. R. Huber

Co-experts: L. Asmis, P. de Moerloose

## Monitoring des plaquettes pour la reconnaissance de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

Fondamentalement, le GES, tout en reconnaissant la gravité de la TIH, pense que la fréquence proposée des contrôles des plaquettes est illusoire et susceptible d'être contre-productive (risque de surdiagnostiquer des TIH).

1.1 Le GES soutient la proposition du groupe d'experts de l'ACCP de contrôler les thrombocytes chez les patients à risque de HIT mais estime que la stratification du risque entre  $<0,1\%$  et  $>0,1\%$  est quelque peu arbitraire.

La recommandation 1.1 du Groupe de travail stipule que, chez les patients présentant un risque  $>0,1\%$ , une surveillance représente un bénéfice (grade 1C) par rapport à l'absence de surveillance. *Compte tenu du fait que la fréquence des contrôles des thrombocytes est plus basse, le GES peut soutenir la recommandation.* Le tableau à la page 9 aide sur ce point.

1.1.3 Le GES pense que cette recommandation (contrôle des plaquettes tous les deux jours pour les patients recevant des doses thérapeutiques d'héparine) est un peu extrême et a peu de chances d'être suivie. Le GES pense qu'un contrôle deux fois par semaine pendant les deux premières semaines de traitement est plus réaliste.

Par ailleurs le GES recommande de donner un antagoniste de la vitamine K (AVK) dès que possible (c.-à-d. au jour 0 ou au jour 1) ce qui permet d'arrêter l'héparine non fractionnée (HNF) entre J5 et J7 dans la plupart des cas et par conséquent de diminuer l'incidence d'une TIH (grade 1A).

1.1.4 Le GES recommande d'administrer une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) chaque fois que possible en postopératoire (grade 1A). De cette manière un contrôle des plaquettes deux fois par semaine les deux premières semaines est suffisant (grade 2C), dans la mesure où l'incidence de thrombopénies induites par l'héparine est moindre sous HBPM que sous HNF.

1.1.5 Le GES pense qu'un contrôle est fondamentalement nécessaire mais qu'un contrôle deux fois par semaine dès J4 est suffisant pour les patients médicaux et obstétricaux qui reçoivent de l'HNF ou de l'HBPM en prophylactique (grade 2C). Le GES pense également que la fréquence des contrôles proposée pour les patients recevant des flushs d'héparine en cas de cathéter est exagérée.

## Traitement de la TIH

2.1.1 Le GES est d'accord avec les recommandations mais souligne que l'argatroban n'est pour l'instant pas enregistré en Suisse et que la bivalirudine n'a pas en Suisse d'autorisation pour les patients avec une TIH. Par ailleurs, le GES signale que la lépirudine et le danaparoiide ont chacun des avantages et des inconvénients. La lépirudine a une demi-vie courte. Le danaparoiide a été employé sans complications évidentes en cas de grossesse. Les deux substances peuvent être utilisées en cas d'insuffisance rénale. Ces deux substances nécessitent une évaluation soignée du rapport risque/bénéfice. A terme, le fondaparinux pourrait représenter une alternative thérapeutique intéressante, comme le suggère une publication récente de Kovacs et al. [1] rapportant son utilisation avec succès dans 5 cas.

2.1.2 Le GES pense que la recommandation de faire une ultrasonographie des membres inférieurs de routine chez les patients avec HIT mais asymptomatiques est de grade 2C (et non 1C).

2.2.1 Le GES soutient la stratégie de ne pas utiliser d'antagonistes de la vitamine K (AVK) avant la remontée des plaquettes à une valeur normale et ajoute que ceci est valable pour tous les antagonistes de la vitamine K, y compris pour l'acénocoumarol et le phenprocoumon qui sont utilisés en Suisse. Dans ce contexte le traitement avec des AVK devrait commencer avec la dose d'entretien (c.-à-d. sans dose de départ).

2.2.2 Le GES pense que de donner de la vitamine K à un patient déjà sous anticoagulation orale (ACO) au moment du diagnostic de TIH ne se justifie pas si le patient reçoit déjà des anticoagulants oraux depuis quelques jours (grade 2C).

## Populations particulières de patients

3.2.1 Le GES recommande préférentiellement la lépirudine au danaparoiide, vu la demi-vie plus courte de la lépirudine, chez les patients avec une TIH subaiguë ou aiguë subissant une chirurgie cardiaque. Cependant, comme souligné dans l'article, le GES recommande de retarder autant que possible l'intervention, en particulier du fait de la difficulté de monitorer la lépirudine et le danaparoiide pendant des interventions invasives. De plus, ces deux médicaments n'ont pas d'antidote. Le GES pense qu'une intervention cardiaque avec un de ces agents ne doit se faire que

1 Warkentin T, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. Chest 2004; 126:311S-37S.

dans un centre hautement spécialisé. Comme déjà mentionné au point 2.1 et idem pour le point suivant (3.3.1), le GES rappelle que l'argatroban n'est pour l'instant pas enregistré en Suisse et que la bivalirudine n'a pas en Suisse d'autorisation pour la TIH, pas plus que le fondaparinux.

**Prévention de la TIH**

4.1.1 Le GES recommande l'utilisation d'une HBPM plutôt que l'HNF non seulement pour la chirurgie orthopédique mais pour toute situation où le choix peut être fait (grade 1A).

4.2.1 et 4.2.2 Le GES est d'accord avec les recommandations mais souligne qu'en Suisse il n'y a en principe pas d'héparine bovine.

**Score 4T** (Tableau 1)

Ce score [2], qui n'a pas fait, pour l'heure, l'objet d'une validation prospective, peut s'avérer utile lors de l'appréciation de la probabilité pré-test.

**Vignette clinique**

Un patient de 59 ans a subi une implantation planifiée d'une prothèse totale de la hanche droite. Après l'opération, une prophylaxie à l'énoxaparine a été instaurée. Le 6<sup>e</sup> jour après l'opération, une thrombose des 4 étages du membre inférieur droit est apparue. A ce moment, les thrombocytes avaient chuté à  $70 \times 10^9/L$ , par rapport à une valeur préopératoire de  $420 \times 10^9/L$ . En présence d'une forte suspicion de thrombose associée à une thrombocytopenie induite par l'héparine, le traitement d'énoxaparine a été arrêté et un traitement de lépirudine a été immédiatement instauré. Un test chromogénique a été choisi pour la surveillance du traitement car l'aPTT présente une évolution dose-effet non linéaire,

avec une tendance à un plateau de l'aPTT aux concentrations plus élevées, ce qui entraîne une sous-estimation de la dose. Le même jour, le résultat du test des anticorps HIT s'est avéré positif et a ainsi conforté le diagnostic suspecté. Jusqu'au 8<sup>e</sup> jour après l'opération, les thrombocytes ont encore chuté sous traitement continu de lépirudine, atteignant une valeur de  $52 \times 10^9/L$ . Après que les thrombocytes eurent retrouvé un niveau stable à  $450 \times 10^9/L$  sous traitement de lépirudine en l'espace de 5 jours, il a été possible de commencer à superposer une ACO. L'ACO a été instaurée sans dose de charge, uniquement avec des doses d'entretien. Pendant toute la durée du séjour, il a été strictement veillé à ce qu'aucun autre produit à base d'héparine ne soit administré. Le patient a été mis au courant avec précision sur la TIH et informé du fait que l'administration de produits à base d'héparine au cours des 100 jours suivants pouvait entraîner des conséquences catastrophiques. Si une nouvelle administration d'héparine devait s'avérer nécessaire ultérieurement (par ex. dans le cadre d'une opération de pontage aorto-coronarien), il lui a été recommandé de consulter au préalable un spécialiste de la coagulation. En outre, il a été informé sur d'éventuels risques allergiques en cas de réexposition à l'hirudine (réactions anaphylactiques sévères chez 0,16% des sujets réexposés) [3].

**Références**

- 1 Kovacs MJ. Successful treatment of heparin induced thrombocytopenia (HIT) with fondaparinux. *J Thromb Haemost* 2005;93:999-1000.
- 2 Warkentin TE, Heddle NM. Laboratory Diagnosis of Immune Heparin-induced Thrombocytopenia. *Current Hematology Reports* 2003;2:148-57. [www.asheducationbook.org/contents-by-date.0.shtml](http://www.asheducationbook.org/contents-by-date.0.shtml)
- 3 Greinacher A. Lepirudin: a bivalent direct thrombin inhibitor for anticoagulation therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:339-57.

**Tableau 1. Probabilité avant test.**

Catégorie	Points (0, 1, ou 2 pour les 4 catégories: score maximum possible = 8)		
	2	1	0
Thrombocytopenie	Chute >50% ou point le plus bas à $20-100 \times 10^9/L^a$	Chute de 30-50% ou point le plus bas à $10-19 \times 10^9/L$	Chute <30% ou point le plus bas à $<10 \times 10^9/L$
Moment <sup>b</sup> de la chute des thrombocytes ou d'autres manifestations cliniques	Début clair pendant les jours 5-10; ou en l'espace de moins de 1 jour (lors d'exposition à l'héparine au cours des 100 derniers jours)	Compatible avec une atteinte typique mais peu clair (par ex. en absence de détermination des thrombocytes) ou début après le jour 10	Chute des thrombocytes trop précoce (sans exposition préalable à l'héparine)
Thrombose ou autres manifestations cliniques (par ex. lésions cutanées)	Nouvelle thrombose; thrombose; nécrose cutanée; réaction systémique aiguë après un bolus d'héparine	Thrombose progressive ou récidivante; lésions cutanées érythémateuses; suspicion d'une thrombose non encore objectivée	Néant
Autre cause de la thrombocytopenie	Aucune autre cause évidente à la chute des thrombocytes	Il existe une autre cause possible à une chute des thrombocytes	Il existe définitivement une autre cause à une chute des thrombocytes

**Probabilité avant test:** 6-8 points = élevée; 4-5 points = moyenne; 0-3 points = basse. **Conséquences:** >3 points: arrêter l'héparine, commencer avec une préparation alternative; ≤3 points: wait and watch, continuer avec l'héparine

<sup>a</sup> Chez environ 10-15% des patients souffrant de HIT, la valeur la plus basse mesurée des thrombocytes se situe dans la norme, en dépit d'une chute >50% des thrombocytes.

<sup>b</sup> Le premier jour de l'exposition à l'héparine provoquant une immunisation est par définition le jour 0; le jour où le nombre de thrombocytes commence à baisser doit être considéré comme le début de la thrombocytopenie (1 à 3 jours s'écoulent généralement jusqu'à ce qu'un seuil arbitraire définissant une thrombocytopenie soit atteint). Le point de référence pour l'évaluation d'une diminution du nombre de plaquettes n'est pas la détermination initiale effectuée le jour 0, mais la dernière valeur mesurée avant le début de la thrombocytopenie.

# Commentaire concernant: Chapitre 7. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse<sup>1</sup>

Expert: J. Dörffler-Melly

Co-experts: H. Bounameaux, K. Jäger

## Méthodes

Les directives proposées dans ce chapitre sur la prévention des thromboses veineuses sont basées sur les données d'études cliniques correspondant à un standard de qualité élevé. Elles sont donc fondamentalement instrumentaire fiable à la disposition des cliniciens. Les commentaires ci-après se réfèrent aux différents points en intégrant les conditions spécifiques en Suisse.

## Stratification des risques

Le GES pense qu'une stratification des risques selon que le patient appartient au domaine médical non chirurgical ou au domaine chirurgical est utile notamment chez les patients chirurgicaux, même si les facteurs de risque individuels sont heureusement déjà pris en compte dans les directives de l'ACCP pour ce type de cas également. Pour les patients non chirurgicaux, par contre, le GES considère l'utilisation d'un score de risques – même non validé – comme mieux à même de garantir un traitement thromboprophylactique adéquat des urgences médicales. Ce point de vue est fondé sur les résultats d'un contrôle de qualité effectué en Suisse [1] sur l'application de la prévention des thromboembolies veineuses (TEV) chez les patients aigus non chirurgicaux, dont il est ressorti qu'environ 45% des patients hospitalisés sont traités de façon excessive ou insuffisante. Un exemple de score de risque est proposé ci-dessous à la section 6.0.

## Méthodes de prévention mécaniques

Dans le domaine des mesures thérapeutiques mécaniques, la compression pneumatique intermittente (CPI) n'est pas très répandue en Suisse en raison des frais importants et des difficultés d'observance du traitement. La CPI est utilisée surtout dans des services de soins intensifs, tandis que les autres patients hospitalisés reçoivent surtout des bas de compression gradués et des traitements antithrombotiques médicamenteux.

## Insuffisance rénale et posologie

On manque d'indications précises sur l'utilisation d'HBPM ou de fondaparinux chez les patients insuffisants rénaux, car ces patients sont généralement exclus des grandes études randomisées. On sait que l'excrétion rénale chez les patients atteints d'une insuffisance rénale peut provoquer l'accumulation de ces substances. Par conséquent, le GES recommande *chez les patients insuffisants rénaux à risque maximal d'événements thromboemboliques veineux un dépistage échographique et/ou un traitement soit par CPI, soit par HNF sous-cutanée (par exemple Calciparine), administré un jour sur 2 ou avec la moitié de la dose standard. Il est également recommandé de pratiquer une surveillance du traitement préventif à faible dose avec HBPM par détermination de l'activité anti-Xa afin de diminuer le risque de saignements du patient insuffisant rénal sous HBMP. Lors d'un risque modéré ou faible, le GES recommande de renoncer au traitement antithrombotique et de ne traiter le patient que par des méthodes mécaniques et d'inciter à une mobilisation précoce.*

## Antithrombotiques et analgésie/anesthésie neuraxiale

Pour éviter un hématome périspinal et une ischémie consécutive de la moelle épinière pouvant entraînant une paraplégie, chaque hôpital doit disposer de directives sur le délai de sécurité à respecter entre l'utilisation de substances antithrombotiques et une ponction épidurale ou rachidienne ou le retrait de cathéters. En Suisse, la plupart des centres disposent de tels protocoles. Un protocole unitaire pour la Suisse entière serait souhaitable.

## Chirurgie générale

Vu la complexité des différents niveaux de risque de TEV chez les patients de chirurgie générale, il est recommandé de préparer un schéma d'application interne pour l'institution. Le tableau 1 présente un exemple.

1 Geerts WH, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2004;126:338S–400S.

**Tableau 1. Chirurgie générale.**

Petite opération (<30 min)	<40 ans	>40 ans	
Aucun facteur de risque de TEV	faible	moyen	
1 ou 2 facteur(s) de risque	moyen	moyen	
Pas une grande opération (<2 h)	<40 ans	>40 ans et <60 ans	>60 ans
Aucun facteur de risque de TEV	faible	moyen	élevé
1 facteur de risque supplémentaire	moyen	élevé	élevé
2 facteurs de risque supplémentaires	élevé	très élevé	très élevé
Grande opération (>2 h)	<40 ans	>40 ans et <60 ans	>60 ans
Aucun facteur de risque de TEV	moyen	élevé	élevé
1 facteur de risque supplémentaire	élevé	élevé	élevé
2 facteurs de risque supplémentaires	très élevé	très élevé	très élevé

Chez les patients présentant une TIH, le fondaparinux (Arixtra®) constitue une alternative potentielle [4] mais toutefois non encore enregistrée. Si le risque est moyen et la mobilisation rapide, une prophylaxie médicamenteuse n'est pas nécessaire. Les risques élevés et très élevés nécessitent une prophylaxie médicamenteuse plus faible ou respectivement plus élevée avec une HBPM:

**Chirurgie vasculaire**

Les données se rapportent à des patients qui ont subi des interventions aorto-iliaques ou aorto-fémorales, tandis que les revascularisations chirurgico-périphériques des extrémités inférieures sont peu étudiées. En Suisse, les patients avec des pontages fémoro-poplités et surtout fémoro-jambiers sont essentiellement traités par AVK et reçoivent donc en général de l'HNF ou de l'HBPM pendant l'hospitalisation. Les patients traités postopérativement avec des agents antiagrégants plaquettaires nécessitent une prophylaxie médicamenteuse avec une HBPM.

**Grandes interventions lors de cancers ou de risques supplémentaires en gynécologie**

Les recommandations de grade 1A sont en faveur de la CPI seule, tandis que la recommandation d'une association d'HNF ou d'HBPM avec une CPI ou des bas de compression gradués n'est que de grade 1C sur la base des études effectivement disponibles. Pour le GES, cela paraît quel peu trompeur dans la réalité clinique. Même sans disposer d'études spécifiques et en tenant compte des données de chirurgie générale, on est en droit de supposer qu'une association de substances antithrombotiques et d'aides mécaniques sera supérieure à un traitement par CPI ou BCG seuls. *Le GES propose donc une recommandation de grade 2A pour la CPI seule et une re-*

*commandation de grade 1C+ pour l'association d'HNF ou d'HBPM avec la CPI ou les BCG.*

**Orthopédie**

Parmi les nouveaux antithrombotiques, le fondaparinux a été pris en compte dans les recommandations de la conférence consensus de l'ACCP, ce qui n'est pas le cas de melagatran/ximelagatran. En Suisse, ces deux substances sont enregistrées pour la prophylaxie postopératoire de la thrombose après des interventions orthopédiques majeures. Le GES pense que ces médicaments sont des alternatives pour le traitement des patients subissant une chirurgie élective de prothèse de hanche ou de genou, pour lesquelles la durée de prophylaxie enregistrée est de 4 semaines pour fondaparinux et actuellement seulement d'env. 11 jours pour ximelagatran. Suivant les nouvelles études [5, 6], l'utilisation de fondaparinux semble pouvoir être retardée dans le temps, puisqu'il peut être encore administré le matin après l'opération sans perdre de son efficacité. La prolongation de la durée de la prophylaxie par le fondaparinux pendant 28 à 35 jours est également prise en considération dans les recommandations de l'ACCP (grade 1C+). *Le GES pense qu'une prophylaxie jusqu'à 4 semaines postopératoire chez les patients sans risque élevé de saignement peut aussi s'effectuer avec fondaparinux 2,5 mg/j s.c.*

Fondamentalement, il faut des schémas d'application simples à respecter. Le tableau 2 présente les préparations usuelles en Suisse pour l'HBPM, le fondaparinux et le melagatran avec le délai à respecter par rapport à l'opération.

**Tableau 2. Orthopédie.**

	Pré-opératoire	Post-opératoire
Certoparine (Sandoparin®)	12 h	12 h
Daltéparine (Fragmin®)	12 h	12 h
Énoxaparine (Clexane®)	12 h	12 h
Nadroparine (Fraxiparine®)	12 h	12 h
Fondaparinux (Arixtra®)	-	dès 6 h
Melagatran/Ximelagatran (Exanta®)		dès 4-8 h 1-2 j pendant 8-11 j

**Fractures du col du fémur / fractures de la hanche**

Bien que la recommandation d'utiliser le fondaparinux chez ces patients soit de grade 1A sur la base des données publiées et celle en faveur de l'HBPM de grade 1C+ seulement, l'utilisation d'HBPM est nettement plus habituelle en Suisse, en raison des habitudes et du coût plus élevé du fondaparinux, dans l'attente d'analyses coût-efficacité pleinement convaincantes.

### Opérations planifiées de la moelle épinière

En raison du faible nombre de données disponibles, on se contente ici de propositions prudentes. En l'absence de facteurs de risque, une prévention antithrombotique systématique est déconseillée (grade 1B). Chez les patients présentant cependant un ou plusieurs facteurs de risque, l'utilisation d'HBPM ou d'HNF ou de méthodes mécaniques est recommandée (grade 1B). En Suisse, on utilise dans ce cas des moyens mécaniques et souvent une HBPM.

### Blessures isolées des jambes

Sur ce point, il existe des divergences entre la recommandation des auteurs des directives de l'ACCP et l'usage courant en Suisse. Lors d'une fracture de la jambe avec traitement chirurgical ou conservateur (plâtre), les patients reçoivent souvent chez nous un traitement préventif antithrombotique à l'HBPM pendant 3 semaines environ. *Le GES soutient cette conduite.* Les auteurs du Consensus de l'ACCP ne soutenaient pas cette attitude en raison de résultats non probants dans la littérature et du caractère relativement bénin des thromboses jambières isolées diagnostiquées dans cette situation (grade 1C+).

### Patients non chirurgicaux

Deux études transversales effectuées en Suisse [1, 2] auprès de patients aigus non chirurgicaux hospitalisés ont montré que d'après une évaluation tenant compte des principaux facteurs de risque, environ 45% des patients ne sont pas traités de façon adéquate. Toutefois, l'évaluation a été faite sur la base d'un modèle non validé des facteurs de risque. Nous supposons néanmoins qu'une forte proportion des patients non chirurgicaux est traitée de façon excessive ou insuffisante. Le tableau 3 montre les ressources utilisées dans l'étude suisse. *Le GES recommande*

*l'utilisation d'un score correspondant dans les cliniques médicales.*

### Patients cancéreux

L'aspect d'une inhibition supplémentaire des métastases par les HBPM n'est pas mentionné dans ce chapitre, alors qu'il pourrait jouer à l'avenir un rôle supplémentaire dans la décision pour ou contre les HBPM chez les patients cancéreux. Les patients avec un cancer actif et sous chimiothérapie ont tendance à être encore trop peu protégés contre les thromboses.

### Patients recevant des soins intensifs

Fondamentalement, le groupe d'experts de l'ACCP recommande d'évaluer le risque de TEV pour chaque patient individuellement lors de l'admission à l'unité de soins intensifs, ce qui conduit souvent à l'indication d'une prophylaxie. Pour les patients qui ont simultanément un risque élevé de saignement, une prophylaxie mécanique avec BCG et/ou CPI est recommandée. En Suisse, certains centres utilisent essentiellement de l'HNF i.v. pour les patients avec un risque modéré ou élevé de TEV, tandis que d'autres hôpitaux favorisent l'HBPM. A l'échelle nationale comme à l'échelle internationale, il n'existe pas d'unité de doctrine à ce sujet. Pour les deux variantes, une recommandation de grade 1A a été donnée. *Le GES se rallie à cette recommandation mais aimerait cependant amener à réfléchir sur le fait qu'il est possible que l'utilisation d'HBPM s.c. comme traitement préventif chez les patients sous traitement aux vasopresseurs soit inappropriée, car ces patients présentent une activité plasmatique anti-Xa significativement inférieure, ce qui pourrait signifier que la prévention n'est pas suffisante [3].* Aucune étude fiable avec ce critère traitant de cet aspect n'est actuellement disponible.

Tableau 3. Patients non chirurgicaux.

Critères pour un risque élevé de TEV	Critères pour un risque modéré de TEV	Critères supplémentaires
Accident vasculaire cérébral	Septicémie	Âge supérieur à 60 ans
Infarctus aigu du myocarde	Cancer Maladie myéloproliférative évolutive	Alitement
Insuffisance respiratoire aiguë	Inflammation	Obésité
Défaillance cardiaque aiguë	Syndrome néphrotique	Insuffisance veineuse chronique
Maladie aiguë + TEV dans l'anamnèse	Hormonothérapie (contraceptive ou substitutive)	
Maladie aiguë + hypercoagulabilité	Déshydratation	

Exemple de règle de décision pour une prophylaxie chez les patients non chirurgicaux hospitalisés pour une affection aiguë: la prévention antithrombotique médicamenteuse est indiquée en présence d'un facteur majeur, de deux facteurs mineurs ou d'un facteur mineur associé à un critère additionnel.

## Thrombose du voyageur

L'existence même de la «thrombose du voyageur» reste controversée. Globalement, les données disponibles ne sont pas assez fiables pour permettre la recommandation d'une prévention antithrombotique systématique. *Pour les voyages de longue durée en avion (>5 h) ou en voiture en présence de facteurs de risque élevés connus (par exemple état après une TEV idiopathique, un syndrome postthrombotique marqué ou un cancer actif), le GES recommande l'utilisation d'HBPM en dosage adapté au poids 1x avant le départ, en administration s.c., tout comme le port de bas à compression de classe II et une absorption suffisante d'eau liée à une absorption modérée d'alcool ou de café.*

### Vignette clinique

Un homme de 67 ans, BMI 32, est accompagné aux urgences à la suite d'une chute avec fracture du tibia. Il s'agit d'un grand fumeur, souffrant d'une bronchite chronique depuis

des années. Aucun épisode antérieur de TEV n'est connu, mais le patient présente un trouble de la coagulation ou une thrombophilie. Après un traitement ostéosynthétique de la fracture, un plâtre est posé pour quelques semaines sur la jambe affectée. Comment doit-on procéder pour la prévention antithrombotique pendant et après l'hospitalisation?

### Proposition et justification

Selon les recommandations des auteurs de l'ACCP, une fracture isolée de la jambe n'exige pas de prévention. D'autre part, le patient a plus de 60 ans, il présente un excès de poids, souffre d'une MPOC et est transitoirement au moins partiellement immobilisé. Compte tenu de ces facteurs de risque individuels, nous traiterions ce patient en postopératoire par une dose préventive d'HBPM sous-cutanée, et poursuivrions la prévention pendant 3-4 semaines après la sortie d'hôpital ou jusqu'au retrait du plâtre.

### Références

- 1 Chopard P, Dörffler-Melly J, Hess U, Wuillemin WA, Hayoz D, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients: definite need for improvement. *J Intern Med* 2005;257:352-7.
- 2 Chmelik P, Chopard P, Bounameaux H. An evaluation of thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients. *Swiss Med Wkly* 2002;132:513-6.
- 3 Dörffler-Melly J, de Jonge E, Pont AC, Meijers J, Vroom MB, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 2002;359:849-50.
- 4 Kovacs MJ. Successful treatment of heparin induced thrombocytopenia (HIT) with fondaparinux. *J Thromb Haemost* 2005;93:999-1000.
- 5 Kwong LM, Colwell CW, Turpie AGG, Davidson BL. Flexibility In Administration Of Fondaparinux For Prevention Of Symptomatic Venous Thromboembolism In Orthopaedic Surgery: The FLEXTRA Trial. EFORT 2005.
- 6 Davidson BL, Turpie AGG, Kwong LM, Colwell CW. FLEXTRA: Early vs Delayed Initiation of Postoperative Fondaparinux Prophylaxis After Joint Replacement: A Clinical Outcome Study ISTH 2005.

# Commentaire concernant: Chapitre 8. Traitement de la maladie thromboembolique veineuse<sup>1</sup>

Expert: H. Bounameaux

Co-experts: F. Mahler, D. Hayoz

Les recommandations formulées dans ce chapitre sont nombreuses, pour l'essentiel d'entre elles logiques et basées sur des données solides. Dans certains cas, toutefois, l'analyse des mêmes données peut conduire à des interprétations ou des attitudes en partie divergentes. De l'avis du groupe d'experts suisses (GES), c'est le cas pour les recommandations suivantes:

1.1.2 et 4.1.2 Le GES estime qu'une anticoagulation doit être entreprise dans l'attente des résultats des examens diagnostiques en cas de suspicion clinique de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP) *non seulement lorsque la suspicion clinique est élevée mais aussi lorsqu'elle est intermédiaire* (grade 1C+).

1.1.4 et 4.1.9 La notion de stabilité de l'INR étant mal définie, le GES suggère pour des raisons pratiques d'interrompre l'héparine *lorsque deux INR consécutifs à 24 heures d'intervalle se seront révélés >2*, après au moins 5 jours de traitement héparinique.

1.5, 1.6 et 1.7 Ces trois paragraphes recommandent (grade 1A) de ne pas utiliser la thrombolyse systémique locale ni la thrombectomie chirurgicale en cas de thrombose veineuse profonde (TVP) sauf chez des malades sélectionnés tels que ceux présentant une *phlegmasia coerulea dolens*. Le GES estime que l'exception peut être étendue à *des sujets jeunes présentant une TVP iliaque suspendue* (grade 2C).

2.1.1 Toutes les recommandations thérapeutiques concernant la TVP sont censées s'appliquer aux TVP proximales et distales symptomatiques. Le GES estime que cette assimilation est excessive en l'état actuel de la littérature et *qu'il est licite de surveiller l'extension d'une thrombose distale par ultrasonographies de compression répétées* (grade 2C).

2.1.2.1 et 5.1.2 Le GES estime que la durée d'anticoagulation après un premier épisode de TVP ou d'EP idiopathique doit être *d'au moins 6 mois* (et non «d'au moins 6 à 12 mois»).

2.1.2.2 et 5.1.3 Le GES estime que la suggestion (grade 2A) d'une anticoagulation sans limite de temps après un premier épisode de TVP ou d'EP idiopathique n'est pas sous-tendue par des données suffisantes et ne devrait être appliquée que de manière exceptionnelle.

2.1.4 et 5.1.5 Le GES estime que l'anticoagula-

tion devrait être poursuivie en présence *d'un syndrome des anticorps antiphospholipides jusqu'à disparition documentée et prolongée de ces anticorps* (grade 2C).

2.1.6 et 5.1.7 Le GES estime que la suggestion (grade 2A) d'une anticoagulation sans limite de temps après deux épisodes (ou plus) de TVP ou d'EP idiopathique n'est pas sous-tendue par des données suffisantes et ne devrait pas être appliquée de manière systématique.

2.1.7 et 5.1.8 Le GES estime que la recommandation ferme (grade 1A) de préférer l'intervalle thérapeutique d'INR entre 2 et 3 à un intervalle d'anticoagulation modérée (entre 1,5 et 2, voir [2]) en prévention secondaire de la TVP/EP était excessive et devrait être de grade 2B car basée sur une seule étude [3] dans laquelle le taux d'hémorragies sévères sous INR 2-3 est anormalement bas (cf. figure ci-dessous).

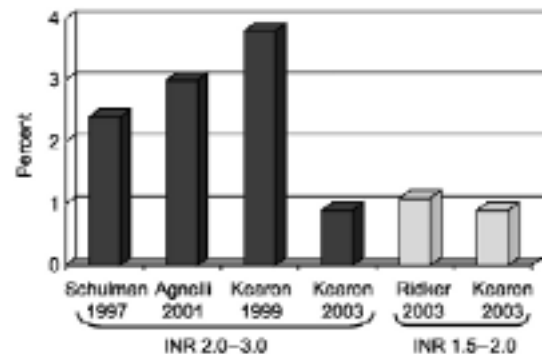


Figure 1.  
D'après Ridker [4].

*Il est licite de proposer une anticoagulation modérée (INR 1,5-2,0) après 6-12 mois d'anticoagulation classique lorsque le risque hémorragique apparaît élevé et que la poursuite du traitement anticoagulant s'impose. Pour le GES, cette recommandation est de grade 2B.*

2.1.9 Le GES estime que la suggestion (grade 2C) de répéter les examens ultrasonographiques à la recherche de thrombus résiduels ou de répéter le dosage des D-dimères n'a aucune justification à l'heure actuelle, le résultat de ces examens n'ayant aucune implication pour la prise en charge des patients.

7.1.2 Le GES estime qu'une *phlébite superficielle spontanée peut parfaitement être traitée par un*

<sup>1</sup> Büller HR, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 2004;126:401S-28S.

gel local et par une contention élastique, pour autant qu'elle soit située à distance (>10 cm) d'une crosse saphénienne (grade 2C).

8.2.1, 8.3.1 et 8.3.2 Ces trois paragraphes suggèrent (grade 2C) un traitement thrombolytique systémique ou local, une thrombectomie chirurgicale ou l'insertion d'un filtre cave dans certains cas sélectionnés de TVP du membre supérieur. *Le GES estime que ces recommandations ne devraient être appliquées que de manière exceptionnelle compte tenu du pronostic naturel relativement favorable de cette affection et du risque lié à toutes ces procédures thérapeutiques (grade 1C).*

8.4.1 Le GES estime que la suggestion (grade 2A) d'une anticoagulation sans limite de temps après un premier épisode de TVP du membre supérieur n'est pas sous-tendue par des données suffisantes et *ne devrait être appliquée que de manière exceptionnelle.*

**Vignette clinique**

Une femme de 78 ans, aux antécédents possibles d'EP lors d'un accouchement 50 ans auparavant, est hospitalisée pour une EP idiopathique bilatérale prenant 4 segments pulmonaires (sans répercussion hémodynamique importante en dehors d'une dysfonction ventriculaire droite transitoire). Une échographie de compression montre une TVP poplitée gauche. Un bilan limité ne met pas en évidence de piste néoplasique et il n'y a pas d'antécédents familiaux.

Selon la recommandation 5.1.2 du 7<sup>e</sup> consensus de l'ACCP, une anticoagulation est entreprise pour une période d'au moins 6 mois mais, s'agissant d'une récurrence, la recommandation 5.1.3 suggère une anticoagulation sans limite de temps.

Six mois après l'événement, alors que la patiente a présenté, sur un traumatisme mineur, un important hématome de la cuisse droite (chute d'hémoglobine de 21 g/L) alors que l'INR était stable à 2,4, la question de la poursuite de l'anticoagulation est évaluée de la sorte:

- les deux événements se sont déroulés à un intervalle de 50 ans
- la dernière EP était relativement étendue
- il existe une TVP résiduelle proximale de la jambe gauche
- la patiente a présenté un hématome important sous anticoagulation avec un INR dans l'intervalle thérapeutique classique.

Il est alors décidé, dans le but de diminuer le risque hémorragique tout en conservant un certain effet antithrombotique (cf. figure ci-dessous), de réduire l'intensité de l'anticoagulation à un intervalle de 1,5-2,0, en contradiction avec la recommandation 5.1.8 mais en accord avec l'évaluation du GES suite aux résultats de l'étude PREVENT [2].

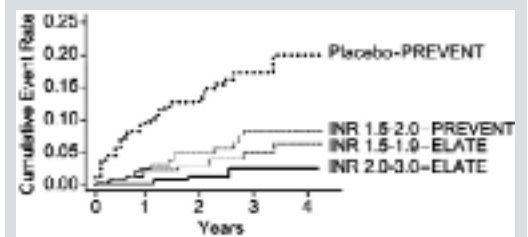


Figure 2. (d'après [4])

Six mois plus tard, le frère de la patiente, âgé de 73 ans, présente une hémorragie cérébrale sous anticoagulation orale (INR 3,2) qu'il recevait en raison d'une fibrillation auriculaire. Il décédera au bout de 5 jours. Très affectée et inquiète quant au risque qu'elle court elle-même, la patiente souhaite interrompre son traitement anticoagulant, demande à laquelle accède son médecin traitant. En effet, la crainte de la patiente de subir le même sort que son frère excédait de beaucoup sa crainte d'une récurrence d'EP.

*Ce cas illustre les difficultés d'appliquer sans nuances des recommandations générales et la nécessité de prendre en compte – pour autant qu'elles soient réalistes – les perceptions propres des patients face aux risques encourus.*

**Références**

- 1 Blättler W, Heller G, Largiader J, Savolainen H, Gloor B, Schmidli J. Combined regional thrombolysis and surgical thrombectomy for treatment of iliofemoral vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2004;40:620-5.
- 2 Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 2003; 348:1425-34.

- 3 Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA. Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
- 4 Ridker PM. Long-term low-dose warfarin use is effective in the prevention of recurrent venous thromboembolism: yes. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1034-7.

# Commentaire concernant: Chapitre 9. Traitement antithrombotique en présence d'une fibrillation auriculaire (FA)<sup>1</sup>

Expert: D. Shah

Co-experts: L. Kappenberger, M. Pfisterer

Les recommandations fournies par les directives de l'ACCP sont basées sur l'évidence issue d'études cliniques randomisées ainsi que sur certaines études d'observation, et les recommandations fondées sur l'évidence la plus puissante concernent les questions sur lesquelles ces études ont porté. Inévitablement, il existe des situations et des scénarios cliniques non couverts par ces directives.

Des vignettes cliniques serviront d'exemples pour illustrer les principes de ces recommandations.

## Anticoagulants oraux

Bien que la warfarine soit l'anticoagulant oral le plus souvent évalué dans les études citées dans les directives, Sintrom® (acénocoumarol) et Marcoumar® (phenprocoumone) sont plus souvent utilisés en Europe et en Suisse. La pharmacocinétique de ces agents se reflète dans des recommandations posologiques différentes ainsi que dans différentes durées pour atteindre le début et la fin des effets thérapeutiques, malgré un mécanisme d'action identique à celui de la warfarine. Par conséquent, les directives peuvent effectivement être étendues à ces AVK apparentés entre eux.

## Facteurs de risque

Une attaque cérébrale ou un accident ischémique transitoire (AIT) sont des marqueurs bien acceptés d'un risque élevé de complications emboliques. Des antécédents d'hypertension, une faible fonction du ventricule gauche ou un épisode d'insuffisance cardiaque congestive, un âge >75 ans, une cardiopathie rhumatismale ou des valves artificielles sont également des indicateurs de risque élevé (l'odds ratio suggère un moindre risque qu'après une attaque cérébrale ou un AIT). Un âge entre 65 et 75 ans, un diabète sucré et une cardiopathie coronarienne sont considérés comme les marqueurs d'un risque modéré.

De l'avis du GES: *le risque d'une complication embolique augmente avec l'âge, bien qu'il soit difficile de définir un seuil d'âge spécifique. Différentes études ont utilisé des seuils différents. A ce sujet, l'Olmsted County Database de la cli-*

*nique Mayo indique que le risque d'un événement embolique est très rare en dessous de 60 ans, mais qu'il augmente fortement après 60 ans. Des résultats intuitivement significatifs d'échocardiographie (plaques aortiques complexes, dilatation de l'oreillette gauche, caillots intra-auriculaires, contraste échographique spontané, paramètres Doppler de contractilité auriculaire) et la durée de temps correspondant à une FA peuvent être importants également chez les patients sans les facteurs de risque indiqués ci-dessus. Bien que l'on ait constaté pour les thrombus visibles et les contrastes échographiques spontanés denses un risque d'AVC doublé à quadruplé (similaire au risque associé à un AVC antérieur), il n'existe pas de consensus pour la considération de paramètres échocardiographiques comme des facteurs de risque indépendants. D'autre part, le fardeau des FA n'a jamais été correctement et rigoureusement estimé, ce qui le rend forcément difficile à analyser. La durée appropriée d'enregistrement du rythme reste indéterminée. Une surveillance Holter de 24 h est probablement insuffisante et les moyens techniques d'un enregistrement au-delà de 48 h manquaient encore récemment. L'enregistrement du rythme sur 7 jours, disponible depuis peu, pourrait fournir des informations utiles. Néanmoins, les directives ne distinguent pas entre les FA paroxystiques et les FA persistantes ou permanentes, ce qui suggère que les patients présentant une FA paroxysmique ont le même niveau de risque que ceux avec des FA persistantes ou permanentes.*

## Anticoagulation orale versus contrôle

Il existe une forte évidence en faveur de l'efficacité d'une ACO pour réduire le taux annuel d'AVC sans augmenter significativement l'incidence d'hémorragies majeures. La mortalité totale et un taux de complications composées sont sensiblement baissés par l'ACO.

De l'avis du GES: *La réduction de risque citée, de 68%, est basée sur une analyse en intention de traiter (ITT). Dans l'analyse relative au traitement réel reçu (= per protocol analysis), la réduction du risque est plus importante encore: elle atteint alors 85%.*

<sup>1</sup> Singer DE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 2004;126:429S-56S.

### Aspirine versus placebo ou contrôle

L'évidence disponible indique une réduction du risque nettement plus faible en comparaison avec une anticoagulation orale notamment en raison de grands intervalles de confiance.

De l'avis du GES: *Ces résultats pourraient refléter les moindres effets de l'aspirine contre les thrombus dus à une stase en comparaison avec les thrombus d'origine athérosclérotique. L'hétérogénéité des différentes études pourrait aussi refléter la contribution variable de mécanismes athérotrombotiques impliqués dans les attaques ischémiques.*

### Anticoagulation orale versus aspirine

Dans une comparaison directe avec l'aspirine, les antagonistes de la vitamine K offrent une meilleure réduction du risque: une méta-analyse a calculé 52% de réduction du risque.

De l'avis du GES: *L'ACO est associée à une meilleure survie à court terme si un AVC se produit. Ce résultat est confirmé par les données d'une méta-analyse indiquant que l'aspirine est moins efficace contre les AVC invalidants que contre l'ensemble des AVC. Les AVK ont l'avantage de prévenir les AVC sévères. Ici encore, ce phénomène pourrait refléter une meilleure efficacité contre les thromboses dues à une stase.*

### Anticoagulation orale à dose ajustée en vue d'un INR optimal versus anticoagulation orale à faible dose fixe et/ou faible INR avec ou sans aspirine

Une ACO de faible intensité est nettement moins efficace qu'une ACO à dose ajustée en vue d'un INR optimal. Il n'existe aucune évidence pour une synergie entre l'aspirine et l'anticoagulation à faible dose, ni pour une réduction significative du risque d'hémorragies majeures.

### Anticoagulation orale en comparaison avec d'autres agents antiagrégants plaquettaires

La seule étude disponible a comparé des AVK avec l'indobufène sans trouver de différence significative entre les résultats des deux groupes. Le GES souligne ici que les directives de l'ACCP ne commentent pas l'efficacité d'autres agents (seuls ou en association) tels que le dipyridamole ou les thiénoxydines. Ce renoncement est approprié vu l'absence d'études ciblées. Toutefois, malgré l'absence d'une évidence rigoureuse, ces agents doivent être pris en considération lors d'une intolérance à l'aspirine.

### Anticoagulation orale seule versus association avec un antiagrégant plaquettaire

Sur la base des données limitées, un traitement associé pourrait être plus efficace que l'ACO seule.

Remarque du GES: *Ceci peut constituer une stratégie efficace chez les patients à risque élevé, par exemple à la suite d'attaques ischémiques répétées malgré une ACO seule. Toutefois, comme indiqué ci-dessus, l'évidence soutenant cette méthode est limitée.*

### Recommandations

1.1.1 Les patients présentant des fibrillations paroxystiques, persistantes ou permanentes ainsi qu'un ou plusieurs facteurs de risque doivent obtenir un traitement anticoagulant aux AVK en dosage ajusté pour obtenir un INR de 2,5 (valeurs entre 2 et 3). De l'avis du GES, *cette recommandation est étayée par une évidence méthodologiquement rigoureuse en faveur d'avantages marqués avec des frais et des risques acceptables.*

1.1.2 Les patients présentant une FA à un âge de 65 à 75 ans, mais sans autres facteurs de risque, doivent être traités soit avec un AVK (en visant un INR de 2,5, compris entre 2 et 3), soit avec 325 mg d'aspirine par jour. Remarque du GES: *Ce groupe de patients est considéré comme présentant un risque intermédiaire, et le choix d'un AVK ou de l'aspirine peut être dicté par les préférences du patient ou par des raisons pratiques et/ou la présence de contre-indications seulement, comme suggéré dans les directives. Etant donné qu'il n'y a pas de raison physiologique guidant le choix ci-dessus, l'utilisation d'autres facteurs de risque tels que les paramètres échocardiographiques (par exemple dilatation de l'oreillette gauche, contraste spontané à l'échographie, vitesse de vidange de l'auricule gauche; voir ci-dessus) ainsi que la durée de temps vécue avec des fibrillations auriculaires pourrait permettre une attribution à un sous-groupe à risque plus élevé ou plus faible.*

1.1.3 Les patients souffrant de fibrillation auriculaire à un âge inférieur à 65 ans doivent recevoir 325 mg d'aspirine par jour. Remarque du GES: *La dose efficace appropriée d'aspirine a fait l'objet de discussions, car les différentes études ont utilisé des dosages de 50 à 325 mg par jour. Toutefois, les faibles dosages se sont montrés moins efficaces ou ont montré des effets non significatifs. Les paramètres échocardiographiques et les schémas de fibrillations auriculaires peuvent également être pris en compte même dans ce groupe, bien que l'évidence en faveur de ces aspects soit faible. En Suisse, c'est la dose quotidienne de 100 mg qui sera le plus souvent administrée.*

1.2 Les patients montrant un flutter auriculaire doivent recevoir un traitement antithrombotique de la même façon que les patients présentant une FA. Remarque du GES: *L'évidence en faveur de cette recommandation n'est pas rigoureuse. Les patients présentant un flutter auriculaire ont de fréquentes périodes de FA ainsi que de rythme sinusal. Il a souvent été supposé que le flutter auriculaire, puisqu'il s'agit d'un rythme plus organisé, poserait un moindre risque thromboembolique, et les études avec TEE suggèrent que la contractilité auriculaire est mieux préservée que pendant la fibrillation auriculaire. Puisqu'il n'existe aucune détermination précise du temps vécu en flutter et la FA, il est considéré comme judicieux de considérer le risque du flutter sur le même plan que la fibrillation auriculaire. D'autres inconnues impliquées sont le type de flutter auriculaire et la présence ou non d'un faible débit cardiaque. Dans le cas d'un faible débit cardiaque, les AVK pourraient offrir une meilleure protection, par exemple en postopératoire (Fontan ou Senning avec flutter).*

1.3.1 Les patients présentant une FA et une sténose mitrale doivent recevoir un AVK (INR cible de 2,5, valeurs entre 2 et 3). Cette recommandation est forte, mais basée sur le risque élevé trouvé dans les études d'observation.

1.3.2 Les patients souffrant d'une FA et portant une prothèse valvulaire doivent être traités avec un AVK. Remarque du GES: *Il est possible que l'INR cible (3) soit plus élevé et/ou que de l'aspirine soit ajoutée selon le type de prothèse, sa position et les autres facteurs de risque tels qu'un antécédent de complication embolique.*

1.4 Chez les patients développant une FA peu après une chirurgie cardiaque pour >48 heures, une ACO (INR cible 2,5, valeurs entre 2 et 3) est recommandée si le risque d'hémorragie est considéré comme acceptable. *L'évidence pour cette recommandation provient uniquement d'études d'observation. Remarque du GES: Le seuil de durée de 48 h n'est cependant pas basé sur une évidence puissante; cette recommandation souligne l'importance de la durée vécue avec des FA en tant qu'indicateur de risque. Le choix de l'anticoagulation (par HNF, HBPM ou AVK) dépend de la demi-vie, du délai de prise d'effet biologique et des possibilités de surveiller l'efficacité biologique. La durée appropriée de l'anticoagulation après rétablissement du rythme sinusal n'est pas clairement définie; les directives de l'ACCP recommandent «plusieurs semaines» après le retour à un rythme sinusal normal. Le GES pense que trois mois d'anticoagulation représentent la durée minimale de surveillance pour la vérification de la stabilité du rythme sinusal.*

2.1.1 Les patients avec une FA de >48 heures ou d'une durée inconnue, chez lesquels une cardioversion pharmacologique ou électrique est prévue, doivent recevoir un traitement anticoagu-

lant avec un AVK (INR cible de 2,5, valeurs entre 2 et 3) pendant les 3 semaines avant la cardioversion prévue et au moins pendant les 4 semaines suivant la cardioversion réussie. Remarque du GES: *Cette recommandation est basée sur des études d'observation rapportant une efficacité tellement importante de l'anticoagulation qu'aucune étude n'a été réalisée pour faire la comparaison sans anticoagulation. Comme indiqué ci-dessus, aussi bien le seuil de 48 heures que la durée de 4 semaines de l'anticoagulation après rétablissement du rythme sinusal sont faiblement appuyés par l'évidence disponible. En fait, dans la grande étude randomisée AFFIRM, le bras d'étude de contrôle du rythme a montré une incidence légèrement plus importante d'attaques ischémiques avec presque  $\frac{3}{4}$  de toutes les attaques chez les patients ne recevant pas de warfarine ou atteignant un INR <2,0. Le protocole de l'étude AFFIRM (comme les directives pratiques actuelles) a permis l'arrêt de l'anticoagulation chez les patients maintenant un rythme sinusal. Cette décision a été prise sur la base d'une évidence limitée (ECG et symptômes). Etant donné que le stunning auriculaire varie selon la durée de la fibrillation auriculaire et que le rétablissement peut durer relativement longtemps, le GES pense que l'ACO doit être poursuivie au-delà de 4 semaines. Pendant cette période, il convient de chercher à déceler les fibrillations auriculaires récurrentes et asymptomatiques. En l'absence de contre-indications et de facteurs de risque d'hémorragie, la poursuite de l'ACO pendant 3 mois semble raisonnable.*

2.1.2 Chez les patients avec une FA de >48 heures ou d'une durée inconnue, chez lesquels une cardioversion pharmacologique ou électrique est prévue, on recommande une stratégie alternative comprenant une période raccourcie d'anticoagulation pré-cardioversion (héparine IV visant un TCA de 60 s [entre 50 et 70 s], ou au moins 5 jours de warfarine visant un INR cible de 2,5 [entre 2 et 3] au moment de la cardioversion) et un dépistage par échocardiographie transœsophagienne sur plusieurs plans. Si aucun thrombus n'est trouvé, la cardioversion peut être réalisée. Après la cardioversion réussie, l'anticoagulation orale (avec le même INR cible que ci-dessus) doit être poursuivie au moins 4 semaines. Si un thrombus est décelé à la TEE, la cardioversion doit être reportée, et l'anticoagulation poursuivie pour une durée indéterminée. Une nouvelle échocardiographie transœsophagienne doit être faite avant de tenter la cardioversion par la suite. Remarque du GES: *L'intervalle avant la nouvelle tentative de TEE en vue d'une cardioversion doit durer au moins 4 semaines. L'anticoagulation ne doit pas être interrompue trop tôt après la cardioversion réussie. L'évidence en faveur des recommandations 8 et 9 est puissante, sauf en ce qui concerne les seuils spécifiques (seuil de 48 heures avant le*

début de l'anticoagulation et suggestion d'une interruption sans risque de l'ACO 4 semaines après la cardioversion réussie).

2.1.3 Chez les patients présentant une FA de durée connue <48 h, une cardioversion sans anticoagulation est recommandée. Toutefois, chez les patients qui ont des contre-indications, l'administration d'héparine i.v. (aPTT cible de 60 s, entre 50 et 70 s) ou d'HBPM (aux pleines doses de traitement des TVP) doit commencer dès la présentation. Remarque du GES: *Seules des études d'observation soutiennent cette recommandation. Pour fournir une protection plus approfondie contre la présence de caillots préexistants, une approche guidée par TEE chez les patients présentant des facteurs de risque constitue une stratégie raisonnable.*

2.1.4 Pour une cardioversion d'urgence où une approche guidée par TEE n'est pas possible, l'administration d'héparine i.v. (TCA cible de 60 s, entre 50 et 70 s) doit commencer dès que possible et être suivie d'une ACO avec un AVK (INR cible de 2,5, valeurs entre 2 et 3). Remarque du GES: *Ici aussi, les directives de l'ACCP suggèrent un arrêt de l'anticoagulation orale au bout de 4 semaines après le bon rétablissement d'un rythme sinusal normal, et ici aussi, nous pensons que cette période de 4 semaines est insuffisante. Nous suggérons au moins 3 mois d'anticoagulation. Dans le cas de FA répétées, l'anticoagulation orale doit être poursuivie (probablement indéfiniment). A nouveau, l'évidence soutenant cette recommandation repose uniquement sur des études d'observation.*

2.1.5 Pour une cardioversion chez des patients souffrant d'un flutter auriculaire, l'anticoagulation doit être utilisée de la même manière qu'en cas de fibrillations auriculaires. L'évidence soutenant cette façon de procéder provient d'études d'observation. Remarque du GES: *Dans un environnement où une évaluation fiable de l'INR est disponible directement, le contrôle de l'ACO dans le domaine cible doit être réalisable chez la plupart des patients. Si l'INR peut être maintenu <4,0, le risque d'hémorragies peut être assez faible pour permettre une indication plus étendue de l'ACO. Ceci peut rendre une durée prolongée d'anticoagulation plus acceptable à la suite d'une cardioversion. De façon similaire, même les FA paroxysmales uniquement (chez les patients considérés comme ayant un risque intermédiaire) doivent être considérées comme une cible de l'ACO. Outre l'intensité de l'anticoagulation, la durée de temps dans le cadre des valeurs cibles thérapeutiques est importante pour déterminer l'efficacité de l'ACO. Une évaluation méta-analytique a estimé que les patients présentant une FA passent 62% du temps dans le domaine cible, 25% en dessous et 13% au dessus. Toutefois, aucune corrélation avec le taux de complications emboliques ou d'hémorragies n'est disponible. Dans un pays industrialisé*

*comme la Suisse, avec une population atteignant un âge relativement avancé, davantage de données factuelles sont nécessaires dans la tranche d'âge au-delà de 80 ans, souvent exclue ou sous-représentée dans les études disponibles. L'interruption de l'ACO pour une durée pouvant atteindre 2 semaines pour une procédure chirurgicale ou interventionnelle imminente est considérée comme un risque suffisamment faible pour être acceptable, cela ne s'applique pas nécessairement aux patients présentant plusieurs facteurs de risque. En présence de facteurs de risque majeurs et/ou multiples, la couverture par HBPM ou HNF peut atténuer le risque associé à l'interruption de l'ACO.*

*Une autre question non résolue est de savoir si les tachycardies auriculaires nécessitent ou non une anticoagulation. Une approche raisonnable pourrait consister à administrer un traitement anticoagulant à ceux qui ont une fréquence proche d'un flutter ainsi qu'aux patients présentant des facteurs de risque multiples ou majeurs. Une évidence échocardiographique de contraste spontané et/ou d'une faible vitesse de vidange de l'auricule gauche peut faciliter la décision.*

*Les directives ne précisent pas les critères d'interruption d'une anticoagulation orale, et ceci est compréhensible si les seuls facteurs de risque identifiés sont tous non modifiables et si le mécanisme biologique des fibrillations auriculaires est considéré comme non régressif. Dans l'ère actuelle de l'électrophysiologie interventionnelle (aussi bien percutanée que chirurgicale), cela pourrait être faux. D'une part, le procédé chirurgical MAZE, ablation transcathéter par courant de radiofréquence et ses versions simplifiées, et d'autre part l'isolation par ablation percutanée ont démontré le succès croissant de l'élimination efficace des FA. Considérant les lésions auriculaires créées par ces techniques, une détermination de la fonction auriculaire mécanique peut contribuer à l'évaluation du risque. Il n'est pas éclairci à ce jour si l'élimination des FA réduit ou élimine le risque d'embolies. De grandes études d'observation restent à effectuer pour répondre à cette question.*

#### Vignette clinique

Cette femme de 76 ans a subi un remplacement bioprothétique de la valve mitrale en raison d'une sténose mitrale d'origine rhumatismale ainsi qu'une intervention MAZE intra-opératoire par radiofréquence en raison d'une FA chronique (permanente) coexistante. Malgré une anticoagulation orale, la patiente a subi deux complications cérébrovasculaires emboliques avant l'opération. Après l'intervention, un flutter auriculaire persistant s'est développé. Un examen électrophysiologique est effectué, suivi d'une ablation réussie par courant de radiofréquence par cathéter. Le rythme si-

nusal s'est maintenu pendant 6 mois, mais ensuite un nouveau flutter auriculaire gauche s'est installé. Ce flutter également a été éliminé avec succès. Le rythme sinusal s'est maintenu depuis lors sans traitement antiarythmique pendant un an; l'ACO a été poursuivie.

Le médecin de la patiente demande si l'ACO peut être arrêtée (ou remplacée par du clopidogrel) vu la correction chirurgicale de la pathologie mitrale et la stabilité prolongée du rythme sinusal.

L'antécédent d'une pathologie rhumatismale de la valve mitrale exigeant finalement un remplacement de la valve mitrale indique une très forte probabilité de fibrose auriculaire et de formation de tissus cicatriciels, exacerbée par la procédure MAZE intra-opératoire et les procédures percutanées d'ablation au moyen de RF par cathéter. En outre, la survenue d'AVC emboliques avant l'opération indique un risque important de récurrence que l'opération n'aura probablement pas éliminé complètement.

Des informations complémentaires sur le danger résiduel d'arythmie et la fonction auriculaire étaient nécessaires. Une détermination du rythme au moyen d'un monitoring de Holter a révélé des extrasystoles auriculaires multiples dans le cadre d'un rythme sinusal normal. Aucune arythmie prolongée n'a été documentée.

Une évaluation échocardiographique trans-thoracique a révélé une oreillette gauche dilatée et hypocontractile. L'évaluation par Doppler pulsé a révélé une onde A distincte, mais affaiblie. Aucune évidence de dysfonctionnement de la bioprothèse n'a été trouvée, et la fonction du VG a été considérée comme légèrement réduite, avec une FE de 50%.

En présence d'une fonction auriculaire mécanique réduite, d'antécédents chirurgicaux et ablatifs ainsi que de deux événements cérébrovasculaires emboliques, et considérant en outre l'âge de la patiente et le risque résiduel de complications emboliques malgré le rythme sinusal stable, la poursuite de l'ACO a été considérée comme justifiée.

# Commentaire concernant: Chapitre 10. Cardiopathies valvulaires<sup>1</sup>

Expert: E. Oechslin

Co-experts: P. Trigo Trindade, W. A. Wuillemin

De l'avis du GES, les recommandations fournies dans ce chapitre correspondent en majeure partie à notre pratique clinique. Les recommandations concernant l'INR cible (2,5) chez les patients portant une prothèse valvulaire St. Jude Medical à double ailette en position aortique ainsi que l'administration d'aspirine chez les patients présentant un prolapsus de la valve mitrale et ayant présenté une complication cérébrovasculaire (AIT, accident vasculaire cérébral) sont les seules recommandations de grade 1A, basées sur des études cliniques randomisées. Pour les autres recommandations, les avantages dépassent clairement les inconvénients, et le rapport risque/bénéfice est en général clair.

## Valvulopathie mitrale post-rhumatismale

1.0 Le GES est aussi d'avis qu'il y a un risque thromboembolique accru dans les cas suivants: Apparition d'une FA ou d'un flutter auriculaire, âge >65 ans, état dû à une complication thromboembolique, thrombus dans l'oreillette gauche, faible débit cardiaque et insuffisance aortique hémodynamiquement importante (modérée à sévère). Les directives 2004 de l'ACCP se contentent de mentionner la FA, *mais il faut également considérer le flutter auriculaire comme un risque thromboembolique. Le rôle de la taille de l'oreillette gauche (indexée à la surface corporelle)* en tant que facteur de risque reste controversé; la valeur-seuil supérieure est empirique.

## Valvulopathie mitrale post-rhumatismale avec FA, ou état dû à une complication embolique

1.1.1 Chez ces patients, on recommande une ACO (INR cible de 2,0 à 3,0), malgré l'absence d'études randomisées démontrant clairement le bien-fondé de cette attitude (grade 1C+).

1.1.2 Sur la base des études disponibles, on ne recommande pas l'administration systématique d'un antiagrégant plaquettaire en plus de l'anticoagulation (grade 2C).

1.1.3 Si malgré une anticoagulation orale thérapeutique les complications thromboemboliques devaient récidiver, une administration complémentaire de 100 mg d'aspirine est recommandée (grade 1C). Etant donné que le dipyridamole

est peu utilisé en Suisse tandis que le clopidogrel en dosage cardiovasculaire est un traitement bien établi, le GES recommande l'administration de 75 mg de clopidogrel en tant que traitement additionnel si l'aspirine ne peut pas être utilisée.

## Valvulopathie mitrale post-rhumatismale avec rythme sinusal

1.2.1 Contrairement aux directives de l'ACCP, le GES considère qu'en *raison du risque important de récidives chez les patients présentant un rythme sinusal mais ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire, une anticoagulation orale est justifiée* (grade 2C), notamment chez les patients âgés (>65 ans) ou en présence d'une oreillette nettement dilatée (>30 mm par m<sup>2</sup> de surface corporelle).

1.2.2 Chez les patients présentant un rythme sinusal stable et une oreillette gauche de taille normale ( $\leq 23$  mm par m<sup>2</sup> de surface corporelle) ou modérément dilatée (23 à 30 mm/m<sup>2</sup>), un traitement antithrombotique n'est pas justifié (grade 2C).

## Valvuloplastie mitrale

13.1 En raison du risque thrombotique accru chez les patients présentant une valvulopathie mitrale post-rhumatismale, le groupe d'experts recommande également une anticoagulation orale prophylactique chez les patients en rythme sinusal stable et sans antécédents d'événements thromboemboliques qui subissent une valvuloplastie mitrale. L'INR visé est de 2,5 (entre 2,0 et 3,0) pendant les *trois semaines avant et les quatre semaines après la valvuloplastie mitrale* (grade 2C).

## Prolapsus de la valve mitrale

2.0.1 Un prolapsus de la valve mitrale en l'absence d'une constellation de risques (fibrillation auriculaire, flutter auriculaire) n'est pas une indication au traitement antithrombotique prophylactique (grade 1C).

2.0.2 et 2.0.3 *La combinaison d'un prolapsus de la valve mitrale et d'un événement cérébrovasculaire non défini (AIT ou accident vasculaire cérébral) correspond à une coïncidence. Selon le*

<sup>1</sup> Salem DM, et al. Anti-thrombotic Therapy in Valvular Heart Disease – Native and Prosthetic. Chest 2004;126: 457S–82S.

groupe d'experts, ces patients seront traités conformément aux recommandations du chapitre 11.

### Calcification de l'anneau mitral

3.0.1 Les directives de l'ACCP ne contiennent aucune recommandation pour les patients avec une calcification isolée de l'anneau mitral sans événement embolique. *Le GES ne recommande pas d'anticoagulation orale systématique chez ces patients s'ils ne présentent pas d'autres facteurs de risque d'événements thromboemboliques (grade 2C). Lors de pathologies valvulaires et plus particulièrement en présence d'une valvulopathie mitrale post-rhumatismale avec ou sans facteurs de risque, la calcification de l'anneau mitral peut être considérée comme un risque thromboembolique supplémentaire, favorisant l'indication d'un traitement antithrombotique (INR cible de 2,5, valeurs entre 2,0 et 3,0).*

### Pathologie de la valve aortique et athérosclérose de la crosse aortique

4.0.1 Le rôle des antiagrégants plaquettaires en cas de valvulopathies aortiques calcifiées ou non calcifiées n'est pas discuté. *Selon le GES, la présence d'une pathologie valvulaire aortique sans risque supplémentaire ne constitue pas une indication pour un traitement antithrombotique. Un traitement par antiagrégants plaquettaires ou anticoagulation orale ne se justifie que si une autre indication existe pour l'un de ces traitements (grade 2C).*

4.0.2 Lors de la stratification des risques ou du diagnostic étiologique d'un événement ischémique, il faut considérer comme source d'embolies non seulement la crosse aortique mais aussi l'aorte ascendante. Le GES souligne les aspects suivants:

- *Le risque thromboembolique n'est pas déterminé uniquement par la taille des plaques d'athérome de l'aorte mais aussi par leur biologie et leur vulnérabilité (absence de calcification!) La marche à suivre pour déterminer la biologie/vulnérabilité en clinique reste à définir. Des doutes importants quant à la détermination du diamètre des plaques persistent: en effet, aucune étude n'a utilisé des définitions précises pour la détermination de la taille des plaques*
- *Lors de l'évaluation de l'indication à un traitement antithrombotique, un expert doit évaluer non seulement l'aorte mais aussi les artères extracrâniennes et intracrâniennes qui irriguent le cerveau. Le rôle des lésions d'athérosclérose non sténosantes sur les artères à destinée cérébrale en tant que source*

*ces d'embolies artério-artérielles est insuffisamment connu, et probablement sous-estimé (il est probable que trop d'événements cérébrovasculaires soient imputés à l'aorte).*

- *La différenciation neuroradiologique entre un infarctus cérébral lacunaire ou non lacunaire est essentielle dans le diagnostic étiologique des patients ayant subi une complication cérébrovasculaire ischémique. Chez de très nombreux patients présentant une hypertension artérielle et un diabète sucré, on observe des infarctus cérébraux lacunaires (taille <15 mm) dans le contexte d'une microangiopathie. Les observations faites au niveau de l'aorte et les indications à une ACO doivent donc être évaluées dans leur contexte et selon une approche critique. Lors d'infarctus lacunaires, les plaques de l'aorte – surtout si elles sont calcifiées – perdent de leur signification en tant qu'étiologie possible d'un événement cérébrovasculaire.*

Recommandation du GES: *chez les patients qui ont fait un accident cérébrovasculaire ischémique, les mesures de prévention indiquées au chapitre 11 sont recommandées en sus du contrôle strict des facteurs de risques cardiovasculaires. Les mesures diagnostiques doivent être guidées avant tout par les implications thérapeutiques. Chez les patients de plus de 60 ans, les investigations cardiovasculaires (par exemple l'échocardiogramme transthoracique ou transœsophagien) doivent dépendre des conséquences thérapeutiques.*

### Prothèses valvulaires mécaniques

Le risque thromboembolique est déterminé par: a) le type de valve (valve à bille > valve à monodisque basculant > valve à double ailette); b) la position (position tricuspide > position mitrale > position aortique) et c) le nombre de valves cardiaques mécaniques. Lors de la stratification des risques, il faut tenir compte des facteurs thromboemboliques supplémentaires (fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, âge du patient, taille de l'oreillette, valvulopathies post-rhumatismales, etc.). L'anticoagulation orale aux AVK est unanimement recommandée chez tous les patients portant une valve cardiaque mécanique (grade 1C+).

*Le GES approuve les recommandations de l'ACCP en ce qui concerne l'anticoagulation chez les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique:*

5.1 Chez tous les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique, il faut instaurer un traitement anticoagulant aux AVK (grade 1C+). Au début de l'ACO, il faut administrer de l'HNF ou de l'HBMP jusqu'à ce qu'une valeur INR thérapeutique soit obtenue pendant 2 jours (grade 2C).

5.2 Les patients portant une valve St. Jude Medical à double ailette en position aortique présentent un risque thromboembolique moindre; on recommande un INR cible de 2,5 (2,0 à 3,0) (grade 1A).

5.3 Un INR cible de 3,0 (2,5 à 3,5) est recommandé chez les patients porteurs de valves à monodisque basculant ou à double ailette en position mitrale, ainsi que chez tous les patients porteurs de valves mécaniques et présentant des facteurs de risque thromboemboliques supplémentaires (grade 1C+).

5.4 Un INR cible de 2,5 (2,0 à 3,0) est recommandé chez les patients porteurs d'une prothèse CarboMedics à double ailette ou d'une prothèse Medtronic-Hall avec disque basculant en position aortique (grade 1C+).

5.5 *Le GES approuve aussi les recommandations 2004 de l'ACCP mais leur ajoute des valeurs indicatives de la dilatation auriculaire et la fraction d'éjection du ventricule gauche. Chez les patients portant une valve cardiaque mécanique et présentant des facteurs de risque thromboemboliques supplémentaires (FA, flutter auriculaire, dilatation de l'oreillette gauche >30 mm/m<sup>2</sup>, fraction d'éjection du ventricule gauche <35% ou fraction de raccourcissement <25%), on recommande en plus de l'INR cible de 3,0 (2,5 à 3,5) la prescription d'un antiagrégant plaquettaire faiblement dosé (aspirine 100 mg par jour) (grade 1C+).*

5.6.1 *Le GES recommande un INR cible plus élevé (3,0 à 3,5) en raison du risque thromboembolique plus élevé des patients portant une valve de Starr-Edwards. De façon alternative, on peut viser un INR de 3,0 (2,5 à 3,5) en association avec la prescription d'un antiagrégant plaquettaire faiblement dosé (aspirine 100 mg par jour) (grade 2A). Chez les patients ayant présenté des complications thromboemboliques, le GES recommande cependant la valeur INR supérieure de 3,5 (3,0 à 4,0), avec ou sans prescription (selon le risque) d'un antiagrégant plaquettaire faiblement dosé.*

5.6.2 Si un patient porteur d'une valve cardiaque mécanique présente des complications thromboemboliques malgré une valeur INR thérapeutique, il est recommandé de viser un INR supérieur (3,0; valeurs entre 2,5 et 3,5), éventuellement en association avec l'administration d'un antiagrégant plaquettaire faiblement dosé (grade 1C+).

5.7 On ne dispose pas d'études prospectives contrôlées sur l'utilisation de l'HNF ou de l'HBPM lorsque l'ACO doit être interrompue. La pharmacocinétique plaide plutôt en faveur de l'utilisation de l'HBPM lors de l'interruption de l'ACO (grade 1C), en particulier chez des patients avec un risque thrombo-embolique faible (prothèse mécanique à deux ailettes en position aortique chez des patients en rythme sinusal avec une fraction d'éjection normale) (grade 1C). Le

GES souligne l'importance de l'administration correcte de l'HBPM, avec une posologie adaptée au poids et la détermination du taux du facteur Anti-Xa. Il souligne aussi la situation particulière des femmes enceintes, avec une physiologie de la coagulation nettement modifiée et un risque thromboembolique accru (voir chapitre 17). Si de l'HBPM doit être administrée, la dose d'HBPM (administrée toutes les 12 heures) doit être adaptée pendant la grossesse au taux d'anti-Xa en raison de la modification de la pharmacocinétique pendant la grossesse. Les patientes doivent être traitées dans un centre avec le concours des spécialistes impliqués (pris en charge multidisciplinaire).

## Valves biologiques

Le GES confirme les recommandations faites dans les directives de l'ACCP.

6.1.1 et 6.1.2 Pendant les trois premiers mois suivant l'implantation d'une valve biologique en position mitrale ou aortique, on recommande une ACO avec un INR cible de 2,5 (2,0 à 3,0; grade 1C). Chez les patients portant une valve biologique en position aortique et présentant une contre-indication à l'anticoagulation orale, l'alternative consiste en l'administration de 100 mg d'aspirine (grade 1C) ou en l'administration sous-cutanée d'HBPM en demi-dosage thérapeutique.

6.1.3 Le GES confirme les directives 2004 de l'ACCP, à savoir: administration d'HNF ou d'HBPM jusqu'à ce qu'à ce qu'on ait pu maintenir une valeur INR thérapeutique pendant 2 jours (grade 2C).

6.1.4 et 6.1.5 Chez les patients ayant présenté un événement thromboembolique ou présentant un thrombus dans l'oreillette gauche au moment de l'opération, on recommande une anticoagulation orale (grade 1C). *Le GES recommande le maintien d'un INR cible de 2,5 (2,0 à 3,0) pendant 6 à 12 mois. Lorsqu'on envisage l'interruption de l'anticoagulation orale, il faut discuter la réalisation d'une échocardiographie transœsophagienne.*

6.2.1 et 6.2.2 Le GES confirme les recommandations: ACO (INR cible de 2,5, grade 1C+) en présence d'une fibrillation auriculaire, d'un flutter auriculaire ou d'autres facteurs de risque de complications thromboemboliques. Antiagrégants plaquettaires en faible dosage chez les autres patients (grade 1C+).

## Endocardite bactérienne et non bactérienne, endocardite thrombotique

D'une part, il faut faire la distinction entre les valves cardiaques natives, biologiques ou mécaniques, et d'autre part il faut tenir compte, lors de

la stratification des risques, des autres facteurs de risque tels que la fibrillation auriculaire ou le flutter auriculaire. Chez les patients souffrant d'une endocardite affectant une valve cardiaque native ou biologique, l'ACO est injustifiée en raison du risque d'hémorragies intracrâniennes.

7.0.1 Le GES approuve la recommandation faite dans les directives 2004 de l'ACCP de poursuivre l'anticoagulation orale chez les patients porteurs de valves cardiaques mécaniques (grade 2C).

7.0.2 En présence d'une endocardite thrombotique et de complications thromboemboliques, le GES préfère, pour la phase aiguë, un traitement avec de l'HNF (en dosage thérapeutique), suivi de l'administration sous-cutanée d'HBPM (grade 1C).

7.0.3 L'administration d'HNF et d'HBPM en dosage thérapeutique doit être évaluée de façon différenciée en tenant compte du stade de la maladie. Pour les patients souffrant par exemple d'une tumeur maligne évoluée ou d'une autre maladie à un stade avancé, le GES ne recommande pas de manière générale un traitement antithrombotique en dosage thérapeutique. L'indication et l'intensité du traitement antithrombotique doivent être adaptées individuellement au stade de la maladie, à l'espérance de vie et à la qualité de vie du patient.

### Interruption transitoire de l'anticoagulation orale avant une intervention chirurgicale

Il n'existe pas d'études contrôlées sur la gestion de l'anticoagulation orale pendant la période périopératoire. Par conséquent, les stratégies thérapeutiques sont controversées, ce qui explique que les directives 2004 de l'ACCP ne contiennent pas de recommandations à ce sujet. Le risque hémorragique et thrombotique (type d'intervention, localisation et type de la prothèse, rythme cardiaque, etc.) doit être pondéré avant le choix de l'anticoagulation (HNF, HBPM). En raison de la meilleure pharmacocinétique de l'HBPM, le GES recommande en présence d'un faible risque thromboembolique (par ex. prothèse mécanique à deux ailettes en position aortique, rythme sinusal, fraction d'éjection normale) l'administra-

tion d'HBPM dès que l'INR <2,0. Chez des patients avec un risque thromboembolique élevé (p. ex. prothèse mécanique en position mitrale, fibrillation auriculaire) on recommande l'administration d'HNF avec une posologie thérapeutique dès que l'INR <2,5. La posologie de l'HBPM doit être adaptée au poids. Six heures après l'intervention ou plus tard – selon le risque hémorragique – l'héparine doit de nouveau être administrée. Ces décisions difficiles doivent être prises avec la participation des spécialistes impliqués (prise en charge multidisciplinaire).

#### Vignette clinique

Une femme de 74 ans est hospitalisée en raison d'une pyélonéphrite. L'examen clinique d'admission de cette patiente sans symptômes cardiopulmonaires révèle une FA, avec une réponse ventriculaire rapide, un premier bruit claqué et un souffle diastolique 2/6 de basse fréquence à l'apex. Peu après l'admission, la patiente présente une occlusion de l'artère fémorale gauche. L'échocardiographie démontre une valve mitrale post-rhumatismale, partiellement calcifiée, avec des feuillets très épaissis et adhérent aux muscles papillaires. Le gradient moyen de pression diastolique calculé est de 7,3 mmHg (pour une fréquence cardiaque de 60 bpm); la régurgitation mitrale est légère. Plusieurs thrombi flottants dans l'oreillette et l'auricule gauches sont visualisés à l'échocardiographie transœsophagienne et considérés comme responsables de l'embolie. Cette femme de 74 ans présente un risque très élevé de subir un nouvel événement thromboembolique:

- Valvulopathie mitrale post-rhumatismale
- Fibrillation auriculaire
- Âge élevé

Sur la base des directives de l'ACCP (point 1.1), de l'HNF est administrée en dosage thérapeutique. Une ACO est entreprise en parallèle (INR cible de 2,5). Après l'obtention d'un INR thérapeutique pendant deux jours consécutifs, l'administration d'héparine a été interrompue. Aucune complication thromboembolique ne s'est produite par la suite.

# Commentaire concernant: Chapitre 11. Traitements antithrombotiques et thrombolytiques des AVC ischémiques<sup>1</sup>

Expert: J. Bogousslavsky<sup>2</sup>

Co-experts: H. Mattle, M. Righini

La prise en charge des AVC aigus exige une évaluation adéquate du patient sur la base d'examen clinique et d'imagerie neuroradiologique. L'identification appropriée des différents sous-types d'AVC ischémiques (micro-angiopathie, pathologie cardio-embolique, athérosclérose des grandes artères, AVC cryptogéniques) peut considérablement influencer la prise en charge aiguë et à long terme du patient. De nouvelles preuves indiquent que les agents thrombolytiques sont efficaces essentiellement dans les trois premières heures d'un AVC, ce qui a radicalement changé la façon dont cette maladie est reconnue, car elle est désormais considérée comme une urgence exigeant des mesures rapides.

Considérons les tableaux cliniques suivants (des suggestions pour la prise en charge de chaque cas sont fournies à la fin du présent chapitre):

## Vignette clinique n°1:

Un homme de 67 ans, souffrant déjà d'hypertension par le passé, est accompagné aux urgences après l'apparition aiguë d'une hémiparésie et hémianesthésie du côté droit en association avec une aphasie globale, une hémianopsie homonyme droite et une déviation de l'œil gauche. Le patient est somnolent et présente une tension artérielle (TA) de 180/110 mmHg avec un pouls cardiaque irrégulier de 110 par minute. Son score NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) est de 25 points. Une tomographie sans produit de contraste montre une artère cérébrale moyenne hyperdense et l'ECG confirme une fibrillation auriculaire. Médication actuelle du patient: de l'aspirine et un antihypertenseur.

Quel serait le traitement recommandé chez ce patient en considérant le déroulement des périodes suivantes:

Amené aux urgences 2 heures après l'attaque cérébrale?

Et s'il était arrivé 4 heures après l'AVC?

Ou 6 heures après?

## Vignette clinique n°2:

Une femme de 20 ans, saine jusque-là, est amenée aux urgences 4 heures après avoir

produit soudainement un langage incohérent. Sa famille vous rapporte qu'elle s'est plainte de céphalées inhabituelles au cours de la semaine passée. L'examen clinique révèle une aphasie sensorielle modérée, une quadrantanopsie supérieure droite et un léger déficit sensoriel brachio-facial. Les seuls médicaments qu'elle prend sont des contraceptifs oraux. La tomographie objective une hémorragie aiguë du lobe temporal gauche et une angiotomographie confirme une thrombose du sinus latéral droit.

Quel serait le traitement antithrombotique recommandé dans ce cas?

## Traitement thrombolytique des AVC ischémiques aigus

1.1 Administration i.v. de rt-PA dans les 3 h suivant les premiers symptômes d'un AVC IA.

1.1.1 Chez les patients éligibles, nous recommandons l'administration i.v. de rt-PA en dosage de 0,9 mg/kg (90 mg au maximum) avec 10% de la dose totale administrée comme dose initiale en bolus, et le reste perfusé sur 60 min, en veillant à ce que le traitement soit initié dans les 3 h suivant l'apparition de symptômes clairement définis (grade 1A).

1.1.2 Chez les patients présentant une hypodensité extensive (sur plus d'un tiers du domaine desservi par l'ACM) clairement identifiable à l'examen tomographique, le groupe d'experts de l'ACCP recommande de renoncer au traitement thrombolytique (grade 1B).

1.2 Administration i.v. de rt-PA dans les 3 h et les 6 h suivant les premiers symptômes:

1.2 Chez les patients non sélectionnés souffrant d'un AVC IA >3 h, mais <6 h, le groupe d'experts de l'ACCP suggère aux cliniciens de ne pas utiliser le rt-PA i.v. (grade 2A).

1.3 Administration i.v. de streptokinases dans les 0 à 6 h suivant les premiers symptômes: Chez les patients souffrant d'un AVC IA, le groupe d'experts de l'ACCP recommande de renoncer à la streptokinase (grade 1A).

1 Albers GW, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2004;126:483S-512S.

2 avec la collaboration de Daniel C. Bezerra, Département de neurologie, CHUV, Lausanne

#### 1.4 Thrombolyse intra-artérielle lors d'un AVC IA

1.4.1 Chez les patients ayant une occlusion angiographiquement démontrée de l'ACM sans aucun signe d'infarctus précoce majeur à la tomographie initiale, pouvant être traités dans les 6 h suivant le début des symptômes, le groupe d'experts de l'ACCP suggère un traitement thrombolytique intra-artériel à la pro-urokinase ou au rt-PA (grade 2B).

1.4.2 Chez les patients avec une thrombose aiguë de l'artère basilaire sans évidence majeure d'infarctus à la tomographie/IRM, le groupe d'experts de l'ACCP suggère une thrombolyse intra-artérielle à la pro-urokinase ou au rt-PA (grade 2C).

### AVC IA: patients non éligibles pour une thrombolyse

2.1 Agents anticoagulants pour influencer les résultats des patients ayant subi un AVC qui ne sont pas éligibles pour une thrombolyse.

2.1.1 Chez les patients ayant subi un AVC IA, le groupe d'experts de l'ACCP suggère aux cliniciens de ne pas utiliser une coagulation à dosage complet à l'HNF i.v., sous-cutanée ou à l'HBPM, ou aux héparinoïdes (grade 2B).

2.2 Antiagrégants plaquettaires pour influencer les résultats chez les patients à la suite d'un AVC aigu qui ne sont pas éligibles pour une thrombolyse: Chez les patients ayant subi un AVC ischémique et ne recevant pas de thrombolyse, le GES recommande un traitement précoce à l'aspirine dosée à 160 à 325 mg par jour (grade 1A).

2.3 Traitement antithrombotique en prévention des TVP et des EP chez les patients ayant subi un AVC IA

2.3.1 Chez les patients ayant subi un AVC aigu et présentant une mobilité restreinte, le groupe d'experts de l'ACCP recommande l'administration préventive de faibles doses d'HNF s.c. ou HBPM ou d'héparinoïdes (grade 1B).

De l'avis du GES: *L'HNF faiblement dosée doit être restreinte aux 24 h suivant l'administration du traitement thrombolytique. L'HNF faiblement dosée peut être utilisée sans danger en association avec l'aspirine.*

2.3.2 Chez les patients présentant des contre-indications aux anticoagulants, le groupe d'experts de l'ACCP recommande aux cliniciens d'utiliser des dispositifs de compression pneumatique intermittente ou des bas élastiques (grade 1C).

### Prévention des TVP/EP chez les patients ayant subi une hémorragie intracrânienne (HIC)

3.1 Administration d'héparine en prévention des TVP/EP chez les patients avec HIC: Chez les patients ayant subi une HIC aiguë, le groupe d'ex-

perts de l'ACCP recommande l'utilisation initiale d'une compression pneumatique intermittente (grade 1C+) en prévention des TVP et des EP. Chez les patients stabilisés, il suggère le commencement d'un traitement faiblement dosé à l'héparine s.c. dès le deuxième jour après le début de l'hémorragie (grade 2C).

### Prévention secondaire des AVC/AIT

4.1 Prévention des complications ischémiques cérébrales chez les patients ayant subi un AIT ou AVC non cardio-embolique: antiagrégants plaquettaires versus placebo versus un antiagrégant alternatif.

4.1.1 Chez les patients ayant subi un AVC ou AIT non cardio-embolique (par exemple athéro-thrombotique, lacunaire ou cryptogénique), le groupe d'experts de l'ACCP recommande un traitement avec un antiagrégant plaquettaire (grade 1A). L'aspirine dosée de 50 à 325 mg par jour; l'association de 25 mg d'aspirine avec 200 mg de dipyridamole à libération prolongée deux fois par jour ou le clopidogrel dosé à 75 mg par jour sont tous des options acceptables pour le traitement initial.

4.1.2 Chez les patients recevant de l'aspirine qui présentent un risque modéré à élevé de complications hémorragiques, le groupe d'experts de l'ACCP recommande de faibles doses de 50 à 100 mg d'aspirine par jour (grade 1C+).

4.1.3 Chez les patients ayant subi un AVC ou AIT non cardio-embolique, le groupe d'experts de l'ACCP suggère l'association d'aspirine avec du dipyridamole à libération prolongée (25/200 mg 2x par jour) plutôt que de l'aspirine seule (grade 2A), et également du clopidogrel plutôt que de l'aspirine (grade 2B).

*Le GES commente ici les valeurs et les préférences déterminantes à la base:* la recommandation d'utiliser une association d'aspirine et de dipyridamole à libération prolongée ou du clopidogrel plutôt que de l'aspirine attache une valeur relativement élevée à une faible réduction du risque absolu d'AVC et une valeur relativement faible à une réduction maximale des frais de médicaments.

4.1.4. Chez les patients allergiques à l'aspirine, le groupe d'experts de l'ACCP recommande le clopidogrel (grade 1C+).

4.1.5. Chez les patients non sélectionnés qui ont subi un AVC ou un AIT, le groupe d'experts de l'ACCP recommande de renoncer à l'association de clopidogrel avec de l'aspirine (grade 1A).

4.2 Prévention des événements ischémiques cérébraux non cardio-emboliques: anticoagulants oraux

4.2.1. Chez la plupart des patients ayant subi un AVC ou AIT non cardio-embolique, le groupe d'experts de l'ACCP recommande plutôt les antiagrégants plaquettaires qu'une ACO (grade 1A).

4.2.2. Chez les patients ayant subi un AVC non

cardio-embolique avec troubles prothrombotiques bien documentés, le groupe d'experts de l'ACCP suggère plutôt une ACO que des antiagrégants plaquettaires (grade 2C).

4.3 Prévention des complications ischémiques cérébrales chez les patients subissant une endartérectomie carotidienne: antiagrégants plaquettaires. Chez les patients subissant une endartérectomie carotidienne, le groupe d'experts de l'ACCP recommande 81 à 325 mg d'aspirine par jour avant et après l'intervention (grade 1A).

4.4. Prévention des événements ischémiques cérébraux cardio-emboliques

4.4.1 Patients avec AVC et fibrillation auriculaire préexistante: anticoagulation. Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire et ayant récemment subi un AVC ou AIT, le groupe d'experts de l'ACCP recommande une ACO à long terme (INR cible de 2,5; valeurs entre 2,0 et 3,0) (grade 1A).

4.4.2 Patients avec AVC et fibrillation auriculaire préexistante: antiagrégants plaquettaires. Chez les patients ayant subi un AVC cardio-embolique et présentant des contre-indications au traitement anticoagulant, le groupe d'experts de l'ACCP recommande de l'aspirine (grade 1A).

4.4.4 Patients souffrant d'athéromes de l'aorte. Chez les patients ayant subi un AVC associé à des lésions athérosclérotiques de l'aorte, le groupe d'experts de l'ACCP recommande plutôt des antiagrégants plaquettaires que l'absence de traitement (grade 1C+). Chez les patients ayant subi un AVC cryptogénique en association avec des thrombus mobiles dans la crosse aortique, le groupe d'experts de l'ACCP suggère soit une ACO, soit un antiagrégant plaquettaire (grade 2C).

4.4.5 Patients souffrant d'un Foramen ovale ouvert. Chez les patients ayant subi un AVC ischémique cryptogénique et présentant un Foramen ovale ouvert, le groupe d'experts de l'ACCP recommande plutôt des antiagrégants plaquettaires que l'absence de traitement (grade 1C+) et suggère de préférer les antiagrégants plaquettaires à la warfarine (grade 2A). *Remarque du GES: chez les patients avec une évidence de TVP, le GES recommande une ACO.*

4.4.6 Filaments valvulaires et prolapsus de la valve mitrale. Chez les patients présentant des filaments valvulaires ou un prolapsus de la valve mitrale avec des antécédents d'AVC ou d'AIT, le groupe d'experts de l'ACCP recommande l'administration d'antiagrégants plaquettaires (grade 1C+).

## Thrombose de sinus veineux cérébraux

5.1. Chez les patients présentant une thrombose de sinus veineux cérébraux, le groupe d'experts de l'ACCP recommande que les cliniciens utilisent de l'HNF (grade 1B) ou de l'HBPM (grade 1B) plutôt qu'un traitement anticoagulant oral dans la phase aiguë, même en présence d'un infarctus hémorragique. Chez ces patients, le groupe d'experts de l'ACCP recommande l'utilisation d'antagonistes d'AVK pour 3 à 6 mois (INR cible de 2,5; valeurs entre 2,0 et 3,0) (grade 1C).

## Traitement proposé pour les patients

### Vignette clinique n° 1

En l'absence de contre-indications, ce patient doit être traité au rt-PA intraveineux. Bien que le score NIHSS élevé puisse être associé à un plus grand risque d'HIC symptomatique et de pronostic défavorable, il tirera néanmoins profit de ce traitement. Une fois que le traitement est installé, l'aspirine et les anticoagulants doivent être évités pour 24 h.

L'utilisation d'une thrombolyse locale peut être considérée comme option si une occlusion de l'artère cérébrale moyenne (M1 ou M2) est objectivée à l'angiographie.

Si le patient était arrivé plus de 3 h mais moins de 6 h après le début de l'AVC, ceci aurait été le traitement de choix.

Néanmoins, si le patient était arrivé plus de 6 h après l'AVC, l'administration de 160 à 300 mg d'aspirine par jour et d'une héparine faiblement dosée ou d'HBPM aurait été indiquée. L'utilisation de la pleine dose thérapeutique d'anticoagulation n'a pas démontré de bénéfice chez les patients présentant une FA et un AVC cardio-embolique aigu, parce que le nombre de récurrences ischémiques évitées est compensé par une augmentation du risque d'hémorragies. Ceci est très clair chez les patients ayant subi un AVC important, comme il semble que ce soit le cas ici.

Finalement, considérant le diagnostic d'une FA, l'utilisation d'ACO est recommandée en tant que prévention secondaire des AVC. Ce traitement doit commencer dans une phase plus stable après l'AVC (au bout de quelques jours ou semaines, suivant le tableau clinique et les résultats à l'imagerie) en visant un INR entre 2 et 3.

### Vignette clinique n° 2

Cette patiente doit recevoir de l'HNF intraveineuse ou de l'HBPM pour quelques jours malgré la présence d'un infarctus hémorragique veineux. Il est recommandé d'installer chez cette patiente un traitement ACO de 3 à 6 mois.

# Commentaire concernant: Chapitre 12. Traitements antithrombotiques chez les patients souffrant d'une cardiopathie coronarienne<sup>1</sup>

Expert: F. Mach

Co-experts: H. J. Beer, T. F. Lüscher

Toutes les recommandations proposées dans ce chapitre sont basées sur des données solides issues de grandes études cliniques. Le GES a approuvé ces recommandations, avec quelques modifications mentionnées ci-après (passages *en italique*).

## Traitement aigu des SCA sans sus-décalage du segment ST

### 1.1 Traitement antiagrégants plaquettaires

#### 1.1.1 Aspirine

1.1.1 En Suisse, en présence d'un SCA sans sus-décalage du segment ST, la première dose d'aspirine (à libération non prolongée) est souvent administrée par voie intraveineuse en dosage de 500 mg. Bien qu'aucun effet indésirable n'ait été signalé à ce dosage, l'aspirine i.v. revient plus cher que la forme orale. Les thrombocytes sont inhibés tout de suite par l'aspirine i.v. alors que lors de l'administration orale d'aspirine (non retardée), les thrombocytes ne sont complètement inhibés qu'après quelques minutes seulement. La plupart des données ayant documenté d'importants effets bénéfiques de l'administration précoce d'aspirine dans le SCA sans sus-décalage du segment ST se réfèrent à 75 à 325 mg d'aspirine orale. *Par conséquent, le GES a recommandé «... l'administration immédiate d'AAS (75 à 325 mg par voie orale), puis administration quotidienne d'AAS orale (75 à 162 mg par jour) pour une durée indéterminée (grade 1A).»*

#### 1.1.2 Thiénoxyridines

1.1.2.2 Pour une précision accrue, nous proposons d'ajouter: «... clopidogrel à donner immédiatement en dose initiale (300 mg par voie orale), puis ...»

1.1.2.3 Le GES adhère à cette recommandation, considérant que les études cliniques n'ont pas démontré de bénéfice clairement établi (seulement une faible tendance) en faveur d'un traitement précoce au clopidogrel avant une PCI. Le GES aimerait inclure la précision suivante: «Sachant que seulement quelques études sont dispo-

nibles et considérant le risque d'hémorragies, la recommandation est de grade 2A.»

#### 1.1.4 Inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa

1.1.4.1 Au vu des dernières études sur les inhibiteurs des GP IIb/IIIa, le GES propose d'ajouter: «... l'éptifibatide ou le tirofiban en tant que traitement initial (précoce), *qu'une PCI soit ou non prévue dans les 24 h, en plus du traitement avec ...»*

### Post-IM et post-SCA

#### 2.1 Traitements antiagrégants plaquettaires

2.1.2 En Suisse, le traitement par administration quotidienne d'aspirine en prévention secondaire est généralement dosé à 100 mg. Par conséquent, le GES propose une légère modification comme suit: «... cependant nous recommandons une faible dose (75 mg) d'aspirine (grade 1C+).»

2.1.3 En cas de contre-indication à l'aspirine, le GES propose d'utiliser les mêmes mots (ceci devrait s'appliquer au chapitre des directives). Il faut demander si une intolérance à l'aspirine est connue, mais chez les patients sans réaction allergique clairement documentée, l'aspirine doit être administrée. Ainsi, comme indiqué dans la recommandation pour les thiénoxyridines (1.1.2.1), nous proposons la modification suivante: «Chez les patients présentant une *allergie* à l'AAS, nous recommandons l'administration de clopidogrel (75 mg par jour) *pour une durée indéterminée (grade 1A).*»

#### 2.3 Comparaison entre la thérapie avec des antiagrégants plaquettaires et la thérapie avec des anticoagulants et/ou en combinaison avec des études avec l'aspirine et la warfarine

2.3.1 En Suisse, après un IM, les patients à risque faible ou élevé sont traités avec un AVK seul ou associé à l'aspirine.

2.3.2 En fait, le traitement intensif aux AVK visant un INR de 3,5 (valeurs entre 3,0 et 4,0) semble difficile à recommander même dans des conditions thérapeutiques permettant un monitoring fiable de l'INR. Par conséquent, le GES ne recommande pas l'administration systématique

<sup>1</sup> Harrington RA, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease. Chest 2004;126:513S-48S.

à long terme d'une association de warfarine et d'aspirine en l'absence d'une autre indication. Nous proposons la modification suivante: «... à la suite d'un IM, nous ne recommandons pas l'administration à long terme d'un traitement intensif aux AVK (INR cible de 3,5; valeurs entre 3,0 et 4,0) sans administration concomitante d'aspirine ou d'aspirine à intensité modérée, considérant que le nombre d'études disponibles est restreint et qu'il existe un risque d'hémorragies (grade 2B).»

2.3.3 Nous proposons une petite modification dans la dernière phrase: «... aspirine faiblement dosée ( $\leq 100$  mg par jour) pour au moins 3 mois après un IM (grade 2A).»

### Insuffisance cardiaque congestive avec ou sans cardiopathie coronarienne

Sans modifier les mots de ces deux recommandations, le GES propose – afin d'éviter toute erreur d'interprétation chez les patients avec ou sans cardiopathie coronarienne – d'inverser l'ordre des recommandations 4.1.1 (grade 1B) et 4.1.2 (grade 1C+).

### Prévention primaire: aspirine, AVK ou les deux

5.1.1 Le risque d'incident coronarien mentionné dans cette recommandation est basé sur le modèle de Framingham (voir [1]) relatif aux événements cardiaques. La Société européenne de cardiologie a proposé un autre modèle pour l'appréciation du risque de décès cardiovasculaire (voir [2]). Le GES propose de s'appuyer sur le modèle de la Société européenne de cardiologie et d'adopter la modification suivante: «... incidents coronariens (sur la base d'un profil de facteurs de risque cardiaques avec un risque de décès cardiaque  $>5\%$  à 10 ans), nous suggérons 75 à 162 mg d'aspirine ...».

#### Vignette clinique

Un homme de 55 ans (85 kg, 185 cm) a été admis à l'hôpital de district en raison de douleurs rétrosternales typiques irradiant dans le bras gauche. Les symptômes ont commencé 90 minutes avant l'admission à l'hôpital.

Anamnèse: fumeur actif les 10 dernières années (1,5 paquets par jour), traitement antihypertenseur (bêtabloquant) depuis 5 ans. Infarctus aigu antérieur du myocarde 3 ans auparavant, avec occlusion de l'artère coronaire principale gauche, traité directement par angioplastie (stent en métal nu), sténose de 50% de l'artère coronaire droite, fraction d'éjection du ventricule gauche mesurée à 40%; sortie

d'hôpital 7 jours plus tard sous aspirine 100 mg par jour, clopidogrel 75 mg par jour pour 1 mois, ramipril 10 mg par jour et pravastatine 40 mg par jour. Aucun autre facteur de risque cardiovasculaire et aucune autre maladie. Aux urgences, un premier électrocardiogramme à 12 dérivation a révélé un rythme sinusal de 80 par minute, avec sous-décalage  $>1$  mV du segment ST dans les dérivationes DIII et AVL, concordant avec un IM inférieur sans sus-décalage du segment ST. Electrocardiogramme des dérivationes droites et radiographie thoracique sans particularités. TA 130/85 mmHg. Le patient a immédiatement reçu un traitement initial de 500 mg d'aspirine i.v. et de la nitroglycérine i.v. dosée à 2 mg/h ainsi qu'un bolus d'HBPM en dose thérapeutique immédiatement suivi d'une injection s.c. et finalement une injection s.c. toutes les 12 h en dose thérapeutique (l'HNF serait une autre option). Les symptômes ont rapidement régressé en 10 min, et le 2<sup>e</sup> ECG à 12 dérivation a montré un tracé sans particularité du segment ST. L'analyse de laboratoire a montré des taux normaux de troponine I, de CK et de CK-MB. Une heure plus tard, le patient a de nouveau subi des douleurs rétrosternales avec sous-décalage du segment ST dans les dérivationes DIII et AVL. L'administration i.v. d'un inhibiteur des glycoprotéines IIb/IIIa (tirofiban) a été commencée en même temps qu'un traitement oral au clopidogrel 300 mg, et il a été décidé de transférer le patient au laboratoire de cathétérisme le plus proche pour une angiographie coronarienne. Cet examen a révélé une sub-occlusion de l'artère coronaire droite, qui a été traitée directement par une angioplastie (stent élanant un médicament). Les symptômes ont disparu et le patient s'est rapidement rétabli. L'analyse de laboratoire effectuée pour contrôle le lendemain a montré des valeurs normales de troponine I, de CK et de CK-MB. L'échocardiographie a montré une certaine restriction de la mobilité de la paroi antérieure (fraction d'éjection du ventricule gauche estimée à 40%) sans autre anomalie. L'administration de l'héparine non fractionnée et de l'inhibiteur des glycoprotéines IIb/IIIa a été stoppée. Le patient a rapidement été mobilisé et a pu quitter l'hôpital le lendemain. Le traitement médical a inclus de l'aspirine (100 mg par jour, pour une durée indéterminée) et du clopidogrel (75 mg par jour, pour 9 mois) ainsi que la poursuite du traitement par IEC et statine.

#### Références

- 1 Wilson P, et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998;97:1837
- 2 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2003;24:1601-10 ([www.eurheartj.org](http://www.eurheartj.org)).

# Commentaire concernant: Chapitre 13. Traitements thrombolytiques et d'appoint des infarctus aigus du myocarde<sup>1</sup>

Expert: G. A. Marbet

Co-experts: M. Pfisterer, F. Mach

## Angioplastie primaire versus thrombolyse lors d'une occlusion coronarienne thrombotique aiguë

De l'avis du GES: Les auteurs du chapitre 13 des directives de l'ACCP résument brièvement l'évidence disponible dans la littérature. Les avantages d'une intervention coronarienne percutanée (PCI) rapide sont en fait très convaincants.

Pour la Suisse, il convient de souligner la possibilité d'adresser un patient à un centre de PCI: il existe deux grandes et trois plus petites études démontrant en comparaison avec une thrombolyse réalisée localement la supériorité d'une PCI après transfert du patient. Le «facteur temps» joue un rôle important. La lyse sur place reste une bonne option dans les 3 heures suivant le début des douleurs rétrosternales, tandis qu'après ce délai, le transfert du patient pour une PCI s'avère plus utile. En Suisse, un centre de PCI peut être atteint en l'espace d'une heure à partir de presque n'importe quel endroit. Par conséquent, et considérant que des réseaux de transfert existent déjà dans plusieurs régions, de tels transferts doivent être encouragés.

## Commentaires relatifs au traitement fibrinolytique des infarctus aigus du myocarde (STEMI).

### Thrombolyse par streptokinase, t-PA, anistreplase, rétéplase et tenecteplase; recommandations 1.1.1. à 1.1.10.

La place de la streptokinase en tant qu'agent fibrinolytique dans le traitement des STEMI en Suisse mérite d'être discutée plus à fond ici. Le principal avantage de ce traitement est son faible prix en comparaison avec tous les autres activateurs de plasminogène disponibles sur le marché. Toutefois, il présente aussi quelques inconvénients: réactions d'intolérance non spécifiques au cours de la perfusion, potentiel allergène et risque d'anaphylaxie lors d'administrations répétées, ainsi qu'un moindre potentiel d'obtenir un flux TIMI 3 en 90 minutes. A notre connaissance, une vaste majorité des hôpitaux suisses utilise le t-PA ou l'un de ses dérivés. L'anistreplase n'est guère utilisée. C'est pourquoi

le GES propose de sauter les recommandations 1.1.3 à 1.1.5 («Streptotokinase» dans la recommandation 1.1.2, puis omission du point «anistreplase»).

La recommandation 1.1.7 sur les patients à risque élevé pourrait profiter d'un commentaire sur les PCI aiguës (si déjà disponible) en tant que meilleure option que la thrombolyse.

1.1.8 La recommandation sur l'administration préhospitalière devrait être accompagnée de deux commentaires, de l'avis du GES:

- *En ce qui concerne les résultats cliniques importants, les agents thrombolytiques disponibles pour une administration en bolus – la rétéplase et la tenecteplase – ne diffèrent pas de l'altéplase accélérée. Il pourrait être mentionné que les hémorragies majeures ont été moins fréquentes sous tenecteplase, l'activateur de plasminogène plus spécifique au plasminogène, que sous altéplase, mais sans aucune différence au niveau des taux d'HIC. L'administration en bolus offre des avantages pratiques en raccourcissant le délai entre l'arrivée du patient et l'administration du médicament tout en réduisant le risque d'erreurs de médication.*
- *La fibrinolyse préhospitalière réduit significativement le délai entre les premiers symptômes et le traitement initial. Il existe une évidence pour une réduction de la mortalité hospitalière. Toutefois, la fibrinolyse préhospitalière ne devrait être appliquée en Suisse que dans certaines régions spécifiques.*

1.1.9 De l'avis du GES, la recommandation est une conséquence logique du rapport inverse observé entre le bénéfice clinique et la durée du délai entre le début des symptômes et le traitement.

1.1.10 De l'avis du GES, la recommandation contre un traitement thrombolytique dans des conditions à haut risque d'hémorragie intra-crânienne est raisonnable. La présence d'autres conditions prédisposant à des hémorragies dangereuses (par exemple des lésions critiques après une opération) doit être considérée individuellement.

<sup>1</sup> Menon V, et al. Thrombolysis and adjunctive therapy in acute myocardial infarction. Chest 2004;126:549S–75S.

## Messages relatifs au traitement d'appoint aux agents antithrombotiques chez les patients recevant une fibrinolyse lors d'un infarctus aigu du myocarde

### 2.1 Recommandations concernant des inhibiteurs plaquettaires spécifiques.

2.1.1 La recommandation est basée sur les avantages dramatiques d'une administration précoce d'aspirine. *En Suisse, un premier bolus intraveineux de 500 mg d'aspirine suivi de 100 mg d'aspirine orale par jour est aujourd'hui la norme en présence d'un SCA. Si le patient prend déjà régulièrement de l'aspirine, on renonce au bolus.*

2.2.1 Recommandation du GES en cas d'intolérance manifeste à l'aspirine, le clopidogrel est une alternative raisonnable avec une efficacité antithrombotique démontrée sur les artères coronaires. Toutefois, si l'intolérance à l'aspirine est un phénomène qui existe, elle n'est cependant que rarement observée. La plupart des patients indiquant en souffrir tolèrent l'aspirine. Les avantages de l'aspirine sont nettement plus importants que les risques possibles dans des cas exceptionnels. Donc, il convient de se renseigner sur la présence d'une intolérance à l'aspirine, mais chez les patients sans réactions allergiques précises documentées, l'aspirine doit être utilisée.

### 2.3 Recommandations concernant l'héparine non fractionnée (HNF)

L'utilité de l'HNF et son dosage approprié avec un traitement thrombolytique restent des grandeurs incertaines. Effectivement, les auteurs du chapitre 13 ne formulent aucune recommandation de grade 1A.

2.3.1 La recommandation sur la streptokinase est basée sur des comparaisons dans l'étude internationale GISSI 2, l'étude ISIS 3 (héparine sous-cutanée versus renoncement à l'héparine) et l'étude GUSTO I (héparine sous-cutanée versus héparine intraveineuse). La suggestion de limiter le dosage d'HNF intraveineuse et de maintenir un TCA de 50 à 75 s est fortement influencée par les dernières études sur les activateurs recombinants du plasminogène.

La recommandation 2.3.2 (grade 1C+) d'utiliser de façon bien contrôlée l'HNF par voie intraveineuse dans les conditions associées à un risque accru de thromboembolies artérielles et veineuses est raisonnable.

2.3.1 et 2.3.2 *Ces deux recommandations pourraient rester sans importance si la streptokinase n'est pas utilisée dans le traitement des STEMI en Suisse.*

2.3.3 La recommandation (grade 1C) relative à l'altéplase, la tenecteplase ou la rétéplase est basée seulement sur une évidence de grade C parce qu'il n'existe aucune grande étude randomisée comparant l'HNF i.v. dans une telle situa-

tion contre un placebo. Toutefois, de grandes études avec des activateurs recombinants du plasminogène ont clairement démontré le risque excessif d'HIC lors d'une administration fortement dosée d'HNF (GUSTO IIA, TIMI 9A). Dans des études ultérieures avec moins d'HNF, le taux d'HIC est resté sous 1%. C'est pourquoi la recommandation de commencer par une dose d'HNF adaptée au poids, en association avec une fibrinolyse, paraît raisonnable: 60 U/kg/h en bolus (4000 U au maximum), puis 12 U/kg/h (1000 U/h au maximum). Au bout de 6 h, la dose d'entretien par heure est adaptée en vue d'une durée appropriée du TCA. Le domaine thérapeutique proposé de 50 à 75 s ne tient pas compte de la réactivité de différents réactifs du TCA à l'héparine. Pour la plupart des réactifs utilisés en Suisse, ces valeurs couvriraient la moitié inférieure du «domaine thérapeutique» utilisé pour les TEV (ou seraient «sous-thérapeutiques» dans cette indication). En termes d'activité anti-Xa, cela correspondrait à 0,2 à 0,5 U/ml. Pour les thromboembolies veineuses, le «domaine thérapeutique» d'activité anti-Xa est de 0,3 à 0,7 U/ml. *Dans cette situation manquant de clarté, le GES propose trois options pour la Suisse:*

- *Accepter la plage de TCA proposée de 50 à 75 s. La majorité des laboratoires suisses utilisent des réactifs assez sensibles à l'héparine. C'est pourquoi des effets excessifs de l'héparine in vivo seraient évités.*
- *Comparer entre TCA, activités anti-Xa et temps de thrombine (s'ils sont utilisés pour surveiller le traitement à l'héparine) chez les patients sous thrombolyse à la suite d'un STEMI. Un domaine thérapeutique local pourrait alors être défini.*
- *Utiliser les activités anti-Xa pour la surveillance (domaine de 0,2 à 0,5 U/ml). Cela exige des analyseurs appropriés.*

Un autre commentaire se rapporte à la poursuite de l'administration d'héparine au-delà des 48 h proposées. Dans les cas à risque élevé, une prévention appropriée des thromboembolies artérielles ou veineuses doit être maintenue: HNF, HBPM ou ACO (voir les autres chapitres).

### 2.4 Recommandations concernant l'utilisation d'HBPM

2.4.1 La recommandation est plutôt une suggestion spéciale (grade 2B). Elle encourage l'association d'énoxaparine avec la tenecteplase chez les patients de plus de 75 ans sans insuffisance rénale. Il n'existe aucune suggestion au sujet d'associations d'énoxaparine avec d'autres agents thrombolytiques ou au sujet d'HBPM avec un quelconque activateur de plasminogène. L'addition d'HBPM au traitement thrombolytique des STEMI a été examinée dans un nombre limité d'études avec des critères de remplacement (flux TIMI 3, recanalisation d'artères en rapport avec

un infarctus) ou cliniques (décès, réinfarctus, ischémie associée à un réinfarctus). La majorité des patients ont été inclus dans des études sur l'énoxaparine avec la tenecteplase. En outre, il existe des études sur la nadroparine en association avec la streptokinase ou l'altéplase et sur la daltéparine en association avec la streptokinase ou l'altéplase. Une efficacité améliorée a été mesurée sur la base de critères combinés dans la comparaison entre énoxaparine + tenecteplase et HNF + tenecteplase dans les études ASSENT 3 et ASSENT 3 Plus. La mortalité à 30 jours n'a cependant pas été différente et le plus faible taux hospitalier de réinfarctus et d'ischémies associées à des réinfarctus pourrait être influencé (étude ouverte). La plus forte incidence d'HIC (2,2% versus 0,97%) a essentiellement concerné des patients âgés. Une grande étude multicentrique effectuée en aveugle examine l'association de tenecteplase + énoxaparine avec celle de tenecteplase + HNF. Dans cette étude (EXTRACT TIMI 25), des patients de moins de 75 ans reçoivent des doses relativement faibles d'énoxaparine. Quelques centres suisses participent à l'étude, mais en raison de l'utilisation très dominante d'IPC primaires, le taux d'inclusion reste faible. Il semble raisonnable que les centres utilisant la tenecteplase et l'énoxaparine suivent la suggestion 2.4.1. Vu le manque d'études correspondantes, la recommandation d'associations d'énoxaparine avec d'autres activateurs de plasminogène que la tenecteplase est problématique. Dans ce contexte, ceci s'applique davantage encore aux recommandations concernant les HBPM autres que l'énoxaparine. On pourrait avancer que les études randomisées publiées réunies sont plutôt en faveur des HBPM que de l'HNF. Pour le moment, les centres de traitement sont libres de choisir leur type préféré d'HBPM.

## 2.5 Recommandations concernant les inhibiteurs des GP IIb/IIIa

2.5.1 et 2.5.2 Les recommandations contre l'association d'inhibiteurs des GP IIb/IIIa (comme par ex. l'abciximab ou l'intégriline) avec une fibrinolyse sont bien étayées par les études citées au chapitre 13. Les améliorations au niveau de la recanalisation précoce des vaisseaux n'ont pas entraîné une réduction des événements cliniques importants, et les hémorragies sérieuses (HIC) ont été plus fréquentes.

## 2.6 Recommandations concernant le traitement d'appoint avec des inhibiteurs directs de la thrombine

2.6.1 La recommandation (grade 2A) s'oppose à l'association systématique de bivalirudine avec la streptokinase. En comparaison avec l'HNF, il n'existe pas d'avantages convaincants. De l'avis du GES, *cette recommandation relative à la streptokinase n'est probablement pas importante pour la Suisse.*

2.6.2 La recommandation (grade 1A) est importante pour les patients chez lesquels on constate ou suspecte une thrombocytopenie induite par héparine (TIH) nécessitant une thrombolyse par t-PA. L'hirudine recombinante est virtuellement équivalente à l'HNF si les doses utilisées correspondent à celles des études GUSTO IIB et TIMI 9B. Le GES étendrait cette recommandation à la rétéplase et à la tenecteplase.

2.6.2 La seconde partie de la recommandation se rapporte à la bivalirudine en tant qu'alternative aux HNF dans les cas de TIH prévus pour un traitement à la streptokinase (grade 2A). De l'avis du GES, *ceci est raisonnable, mais probablement d'importance mineure en Suisse.*

### Vignette clinique

Une femme de 63 ans avec un léger excès de poids (75 kg, 167 cm) a été admise à l'hôpital de district d'une vallée alpine en raison de douleurs rétrosternales persistantes, avec irradiation dans le cou et le menton. Anamnèse: mère de deux fils adultes, traitement antihypertenseur avec un bêtabloquant depuis 5 ans, traitement hormonal substitutif (œstrogène par voie transdermique) depuis 6 ans en raison de troubles de la ménopause et d'une hypercholestérolémie, arrêté récemment par le gynécologue. Le soir avant son admission à l'hôpital, la patiente avait subi un premier épisode de douleurs rétrosternales brûlantes pendant 10 minutes au repos, une heure après être rentrée d'une randonnée de 5 heures dans la montagne avec son époux. Elle a bien dormi pendant la nuit, mais le matin, pendant le petit-déjeuner, une douleur brûlante très intense s'est manifestée autour du sternum, irradiant dans le cou et le menton. La patiente, ressentant alors également une certaine nausée, est retournée se coucher. Au bout d'une heure, après un certain soulagement des douleurs rétrosternales, celles-ci sont revenues dans toute leur intensité initiale. Le généraliste local appelé par le mari de la patiente a immédiatement organisé l'admission de celle-ci à l'hôpital du district (2 heures après la première douleur rétrosternale du matin). Considérant un syndrome coronarien aigu comme l'origine la plus probable, l'interne en charge des urgences médicales a prescrit 500 mg d'aspirine par voie intraveineuse et de la nitroglycérine par voie sublinguale. Un électrocardiogramme à 12 dérivations a révélé un rythme sinusal de 64 par minute et des sus-décalages ST >1 mV dans les dérivations V1 à V4, concordant avec un STEMI antéro-septal. Le taux de troponine I correspondait au double de la normale supérieure, les taux de CK et de CK-MB excédaient tout juste la normale supérieure et la TA était de 140/95 mmHg. En tant que traitements pos-

sibles, le cardiologue local présent a considéré une thrombolyse ou une angioplastie coronaïenne d'urgence avec pontage. Après un entretien téléphonique avec le service de cardiologie de l'hôpital universitaire (à 100 km), il a choisi de commencer un traitement thrombolytique. Entre-temps, la patiente avait été transférée au service de soins intensifs. Le traitement du syndrome coronarien aigu s'est conformé aux procédures standards élaborées en collaboration avec l'hôpital universitaire. L'échocardiographie a objectivé une motilité quelque peu réduite de la paroi antérieure. La radiographie thoracique était sans particularités. Les traitements antithrombotiques spécifiques ont été les suivants:

40 mg de tenecteplase ont été administrés en bolus 30 minutes après l'admission à l'hôpital, soit 2,5 heures après le début des douleurs rétro-sternales matinales. La tenecteplase était dans cet hôpital le seul agent thrombolytique utilisé, essentiellement pour des raisons pratiques (administration en bolus, bonne efficacité et profil de sécurité avantageux lors d'infarctus du myocarde). Après l'administration de la tenecteplase, la patiente a reçu de l'héparine non fractionnée par voie intraveineuse (bolus de 4000 U suivi d'une perfusion de 12 U/kg/h). Au premier contrôle du TCA au bout de 6 heures, le résultat était dans le domaine thérapeutique entre 50 et 75 s. Par conséquent, l'admini-

nistration de la dose d'entretien de 900 U/h d'HNF a été poursuivie. L'aspirine a été administrée en doses orales de 100 mg par jour.

Peu après la thrombolyse, les douleurs rétro-sternales ont disparu et la patiente n'avait plus de symptômes. Il y a eu plusieurs épisodes transitoires de tachycardie ventriculaire qui n'ont pas nécessité de traitement. Les sus-décalages du segment ST ont régressé dans les 24 heures, en même temps que les ondes R des dérivations V1 et V2. L'analyse de laboratoire le matin du jour après l'admission a montré encore une augmentation modérée des taux de troponine I, de CK et de CK-MB. Les jours suivants, ces valeurs sont retournées à la normale. Le troisième jour à l'hôpital, le cardiologue présent a noté une nette amélioration de la mobilité de la paroi antérieure à l'échocardiogramme, avec une FEVG de 60%. Par conséquent, le traitement anticoagulant a pu être arrêté. Le deuxième jour d'hôpital, une statine et un bêtabloquant sans activité sympathomimétique intrinsèque ont été ajoutés à l'aspirine. La patiente a été mobilisée davantage. Une épreuve d'effort le 6<sup>e</sup> jour d'hôpital a été bien tolérée sans signes d'ischémie résiduelle. La patiente a été libérée le 7<sup>e</sup> jour d'hôpital. Une marche à suivre cardiologique détaillée a été définie pour les 2 prochaines semaines dans un service de cardiologie près du domicile de la patiente.

# Commentaire concernant: Chapitre 14. Traitements antithrombotiques chez les patients subissant une intervention coronarienne percutanée<sup>1</sup>

Expert: B. Meier

Co-experts: M. Pfisterer, G. Marbet

Les recommandations concernant le traitement antithrombotique des patients subissant une intervention coronarienne percutanée sont en accord avec les autres recommandations de la même publication et utilisent une forme clairement structurée, avec des sous-titres et des termes prédéfinis.

Il apparaît immédiatement que les directives sont issues d'une perspective américaine. Les études effectuées aux Etats-Unis y ont une plus grande importance que les études effectuées en Europe, et les protocoles habituels dans les laboratoires de cathétérisme cardiaque aux Etats-Unis y ont une plus large part que ceux convenant à la majorité des institutions suisses correspondantes. Alors que la plupart des substances discutées (acide acétylsalicylique, thiénoxyridines telles que la ticlopidine ou le clopidogrel, inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa tels que l'abciximab, l'éptifibatide ou le tirofiban, héparines non fractionnées ou de faible poids moléculaire et antagonistes de la vitamine K) ont été disponibles en Europe avant ou en même temps qu'aux Etats-Unis, l'inhibiteur direct de la thrombine bivalirudine a été d'abord introduit aux Etats-Unis il y a deux ans, et ne doit être commercialisé en Suisse que maintenant.

## L'acide acétylsalicylique

Les recommandations 1.1.1 à 1.1.3 concernant l'acide acétylsalicylique sont solides et irréfutables. *L'administration de 325 mg ou de fractions de ce dosage est inhabituelle en Suisse, où un dosage de 100 mg est établi.* Il faut voir cela dans le contexte de l'unité «grain», usuelle en pharmacie aux Etats-Unis, et considérer que la plupart des études américaines sur l'acide acétylsalicylique en tant qu'inhibiteur plaquettaire ont utilisé un dosage de 5 grains (324 mg) d'acide acétylsalicylique par jour. *La non disponibilité d'acide acétylsalicylique intraveineux aux Etats-Unis explique que le dosage initial de 250 à 500 mg habituellement administré en Suisse aux patients encore non traités avec ce médicament, mais devant subir une intervention coronarienne percutanée (PCI), n'est pas même men-*

*tionné (clairement une omission pour des directives distribuées dans le monde entier). La dose virtuellement exclusive de 100 mg d'acide acétylsalicylique par jour ou inférieure en Suisse évite la nécessité de formuler une recommandation particulière pour les dosages réduits chez les patients traités à long terme après une PCI qui reçoivent aussi du clopidogrel (la règle) ou de la warfarine (une exception).*

## Les thiénoxyridines

Les recommandations 1.2.1.1 à 1.2.2.2 au sujet des thiénoxyridines peuvent être simplifiées pour la Suisse. Les recommandations de dosage pour la ticlopidine sont inutiles: Cette substance n'est plus disponible. La recommandation 1.2.2.1 d'utiliser une dose initiale de 600 mg de clopidogrel dans le cas où un délai de 6 h jusqu'à la PCI ne peut pas être respecté correspond à une approche moderne, quoique basée sur une seule étude. Elle a déjà été adoptée par de nombreux laboratoires de cathétérisme en Suisse. Il en va de même pour l'utile recommandation 1.2.4.1 de maintenir 75 mg de clopidogrel pour au moins 6 mois après une PCI avec stent. Les exceptions mentionnées pour les patients ayant des lésions coronariennes isolées peuvent être ignorées. Il est très inhabituel en Suisse de réduire le traitement au clopidogrel à 2 semaines chez ces patients en cas d'implantation d'un stent passif (métal sans diffusion de médicament) ou à 3 mois en cas d'implantation d'un stent au sirolimus au lieu d'un stent au paclitaxel. Bien qu'il soit évident que le clopidogrel n'aura plus d'impact sur l'incidence de problèmes relatifs au stent au bout de quelques semaines dans le cas d'un stent passif (ou peut-être au bout de quelques mois dans le cas de stents actifs diffusant un médicament), on dispose d'une excellente évidence pour les effets protecteurs du clopidogrel sur les pathologies des artères coronaires en tant que telles (ou même sur les pathologies athérosclérotiques en général) jusqu'à 12 mois. Ainsi, la décision d'utiliser ou non du clopidogrel et pour combien de temps semble être principalement un choix économique. On pourrait déduire un avantage à long

<sup>1</sup> Popma JJ, et al. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention. *Chest* 2004;126:576S-99S.

terme du clopidogrel en prévention secondaire d'athérosclérose (grade 1C+), mais il n'existe pas de données pour soutenir le traitement à long terme.

### Inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa

Les recommandations 2.1 à 2.7 concernant l'utilisation d'inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa sont difficilement transférables aux laboratoires suisses de cathétérisme cardiaque. Tandis que l'utilisation de ces substances (presque exclusivement l'abciximab) lors de procédures de la PCI temporairement est montée à presque 100% dans de nombreux laboratoires de cathétérisme cardiaque aux Etats-Unis, elle a atteint en Suisse un maximum de 35% en 2001 [1] après être restée sous 20% les années précédentes [2]. La recommandation (grade 1A) d'utiliser de l'abciximab ou de l'éptifibatide chez tous les patients subissant une PCI, et plus particulièrement à ceux subissant une PCI primaire ou présentant un angor instable ou d'autres facteurs de risque élevé, est injustifiée et hautement exagérée au vu du prix de ces médications et de leur faible bénéfice absolu dans le contexte d'effets indésirables rares, mais potentiellement mortels. La mortalité a été améliorée dans l'une des études (EPISTENT: Abciximab versus placebo [3]), mais seulement de 1%. En limitant l'utilisation aux patients réellement à risque élevé, il est probable que la réduction de mortalité de 1% chez tous les patients puisse être reproduite en administrant le médicament uniquement à un quart des patients ou à une proportion encore plus faible. La réduction du risque d'infarctus du myocarde a également été limitée à 1 à 2%, ou même été entièrement absente dans certaines études [4, 5]. La recommandation d'utiliser de l'abciximab plutôt que de l'éptifibatide lors d'une PCI en présence d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST est basée sur les résultats marginaux de l'étude ADMIRAL [6] et de l'étude RAPPORT [7] (avec utilisation d'abciximab) en l'absence de données sur l'éptifibatide. L'étude CADILLAC sur l'abciximab a montré un avantage de l'abciximab uniquement chez des patients sans pontage (un traitement obsolète) [4].

La recommandation d'utiliser en amont des inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa chez les patients souffrant d'un angor instable qui doivent se soumettre à une PCI est basée sur plusieurs études randomisées. Cependant, elle tend vers une réduction des infarctus du myocarde plutôt que de la mortalité. En outre, indépendamment de la substance étudiée, les effets ont été limités aux patients présentant un taux de troponine élevé. La recommandation de grade 1A provient de l'étude ESPRIT sur l'éptifibatide, avec une réduction absolue de 3% des infarctus du myocarde [8] et sur l'étude TACTICS-TIMI 18, avec des ef-

fets similaires [9]. L'étude TARGET [10] a montré que l'utilisation d'abciximab a été supérieure à celle de tirofiban le premier mois, mais que la différence a disparu en l'espace de 6 mois.

### Héparine de bas poids moléculaire

Les recommandations 4.1 de préférer l'HBPM à l'HNF ne peuvent pas être admises. Elles varient du grade 2C au grade 1C. Les avantages par rapport à l'HNF n'ont été rapportés que pour l'énoxaparine. D'autre part, *un choix arbitraire d'HBPM est admissible, puisque celle-ci apparaît globalement équivalente à l'HNF.*

### Inhibiteurs directs de la thrombine

5.0: Aux Etats-Unis, l'utilisation de bivalirudine lors de la PCI a été largement adoptée à la suite d'une seule étude démontrant l'équivalence de la bivalirudine et comparaison avec l'administration d'héparine non fractionnée plus de l'abciximab ou de l'éptifibatide [11]. Toutefois, aucun bras de l'étude n'a été traité sans un inhibiteur des glycoprotéines IIb/IIIa. Il reste donc possible que la bivalirudine soit équivalente sans plus à l'héparine non fractionnée. Encore une fois, il est admissible d'utiliser de la bivalirudine, mais on ne dispose pas d'argument clinique probant pour lui donner la préférence. L'HNF avec utilisation sélective d'un inhibiteur des glycoprotéines IIb/IIIa (la règle dans les centres suisses) apparaît comme une approche plus rationnelle et économique.

#### Vignette clinique

Un mécanicien de 53 ans a été admis pour un cathétérisme cardiaque d'urgence en raison d'un premier épisode de douleurs thoraciques sévères ayant duré 45 min. Le patient a bien réagi à l'administration de nitrates i.v., de morphine i.v., d'oxygène et de 5000 unités HNF i.v. lors de son arrivée à l'hôpital. L'ECG a montré un sus-décalage transitoire du segment ST aux dérivations antérieures. Le taux de troponine n'était pas accru. Le patient a reçu une anticoagulation orale en raison de FA chroniques. L'INR à l'admission était de 2,0. Avant l'incident, le patient suivait un traitement antihypertenseur avec 50 mg de métoprolol par jour. Lorsque le cathétérisme a été commencé, 1 heure après l'admission à l'hôpital, le patient était sans douleur et présentait un ECG normal à l'exception des FA chroniques. On a objectivé une sténose subtotale de l'artère interventriculaire antérieure de la coronaire gauche, avec les résidus d'un petit thrombus. Initialement, le thrombus avait probablement complètement obturé l'artère. Le reste des artères co-

ronaires était normal à part quelques irrégularités des parois. La fonction du ventricule gauche était normale, avec une hypokinésie mineure de la paroi antérieure. La lésion a été traitée par implantation d'un stent diffusant un médicament.

Une administration appropriée d'anticoagulants et d'inhibiteurs plaquettaires dans ce cas est décrite ci-dessous.

Considérant l'INR de seulement 2,0 en dépit de l'ACO, le patient peut être traité comme s'il n'avait pas reçu d'anticoagulation orale antérieurement. De l'acide acétylsalicylique est administré par voie intraveineuse (250 à 500 mg), et le médecin d'urgence est informé qu'il aurait dû administrer une telle dose à l'arrivée, même avant d'avoir le résultat de la valeur d'INR. Egalement au début de la procédure, un bolus de 5000 unités d'HNF est injecté par voie intraveineuse. Après l'implantation du stent, les restes du thrombus étaient encore visibles, avançant partiellement à l'intérieur de la lumière du stent. Un inhibiteur des glycoprotéines IIb/IIIa est donc administré par voie intraveineuse (bolus pour toutes les substances et perfusion de 12 à 18 h pour certaines substances), avec détermination des thrombocytes au bout de 6 h dans le cas d'une perfusion prolongée. A la fin de la procédure, une dose initiale de 600 mg de clopidogrel est administrée par voie orale. Le lendemain, à la sortie, de l'acide acétylsalicylique (100 mg par jour) et du clopidogrel (75 mg par jour) sont recommandés pour 6 à 12 mois. Au bout de cette période, il est recommandé de reprendre l'ACO visant une INR de 2,5 à 3,5. Pour réinitier ce régime de traitement des FA (transitoirement interrompu) à la fin d'une prévention des infarctus, il est recommandé d'arrêter complètement l'administration d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel et d'utiliser de l'HBPM par voie sous-cutanée jusqu'à obtention d'une INR de 2,5. Alternativement, on peut viser une INR de 2,0 à 3,0 en poursuivant l'administration de 100 mg d'acide acétylsalicylique par jour (grade 2B). Ce traitement couvrirait les risques d'une cardiopathie coronarienne et d'une FA, avec un risque acceptable d'hémorragies malgré l'hypertension (chapitre 12).

Bien entendu, une statine est ajoutée au traitement médicamenteux au plus tard à la sortie de l'hôpital.

## Références

- Schlüter L, Rickli H, Vuillommet A, Chatelain P, Eberli FR, Meier B, Eeckhout E. Interventions cardiaques percutanées en Suisse en 2001. *Kardiovask Med* 2004;7:61-70.
- Togni M, Meier B. Herzeingriffe in der Schweiz 2000. *Kardiovask Med* 2002;5:238-48.
- Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N, et al. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. *Lancet* 1999;354: 2019-24.
- Tcheng JE, Kandzari DE, Grines CL, Cox DA, Effron MB, Garcia E, et al. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2003;108:1316-23.
- The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915-24.
- Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-1903.
- Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998; 98:734-41.
- O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, Hasselblad V, Lorenz TJ, Kitt MM, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2468-73.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
- Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888-94.
- Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004; 292:696-703.

# Commentaire concernant: Chapitre 15. Traitement antithrombotique des pontages aorto-coronariens<sup>1</sup>

Expert: R. Prêtre

Co-experts: T. F. Luescher, H. J. Beer

Les recommandations de l'ACCP concernant la thérapie antithrombotique des pontages aorto-coronariens ont l'avantage d'être simples et pratiques.

## Traitement avec des antiagrégants plaquettaires

1.1.1.1, 1.1.1.2, 1.1.1.3, 1.1.2 et 2.1.1 En gros, du moment que pratiquement tous ces patients présentent une maladie athéroscléreuse avancée, un traitement de base à l'aspirine est indiqué, et ceci à vie. Le fait que l'aspirine, en plus de son action bénéfique sur la plaque coronarienne, protège les pontages aorto-coronariens d'occlusion précoce permet d'atteindre deux cibles (la stabilisation de la plaque athéroscléreuse et le maintien de la perméabilité des pontages) avec le même médicament. Finalement, les directives de l'ACCP se dressent contre l'utilisation du dipyridamol.

*Le GES est persuadé que plusieurs centres voudront renforcer ce régime de base durant la phase péri-opératoire. Les directives de l'ACCP recommandent (1.1.1.3) le démarrage de l'aspirine 6 heures après chirurgie aorto-coronarienne. En pratique courante, la majorité des patients prennent de l'aspirine en raison de la détection d'une maladie coronarienne avant d'entrer à l'hôpital. De plus en plus de centres – particulièrement ceux qui maîtrisent bien les problèmes de saignement – tiennent à maintenir ce traitement au travers de tout le processus de revascularisation. Ainsi, les directives ne recommandent plus l'arrêt préopératoire de l'aspirine et le préconisent même le matin de l'intervention pour les patients admis sans traitement. Cette règle ne s'applique pas aux cas de réopération (ou chez les patients présentant des problèmes hématologiques ou de crase sanguine ou une insuffisance rénale avancée) pour lesquels un arrêt de l'aspirine une semaine avant l'intervention chirurgicale reste recommandé.*

1.1.6.1, 1.1.6.2 et 1.1.6.3 Le clopidogrel est l'autre médicament qui est venu de façon convaincante modifier le traitement antithrombotique de la maladie coronarienne. Au vu de son action bénéfique probante, ses indications se sont rapidement élargies et touchent aujourd'hui aussi les

patients ayant bénéficié de pontages aorto-coronariens. Les directives de l'ACCP ne le recommandent (en addition à l'aspirine) que pour les patients pontés dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST. *Ces recommandations simples résument la base du traitement antithrombotique après chirurgie aorto-coronarienne. Le GES est persuadé que plusieurs centres voudront renforcer ce régime de base en administrant le clopidogrel plus systématiquement que recommandé après pontages aorto-coronariens. Ceci pour deux raisons:*

- *la simplification de l'approche (un seul schéma pour toute maladie coronarienne),*
- *la conviction que les meilleures chances seront données au patient pour maintenir la perméabilité de pontages potentiellement vitaux. Toutefois, il n'existe jusqu'à présent encore aucune évidence sur ce point.*

## Traitement avec des anticoagulants oraux

1.2.1, 1.2.2 et 2.2 Les directives de l'ACCP se dressent contre l'utilisation d'ACO avec des AVK dans le traitement préventif de la thrombose des pontages aorto-coronariens. Elles mettent de plus en garde contre les AVK (fréquemment administrés en chirurgie cardiaque valvulaire) qui, contrairement à une intuition fréquemment présente, n'offrent pas une protection antithrombotique suffisante pour les pontages aorto-coronariens. Par conséquent, une ACO (si indiquée pour une autre pathologie) doit être complétée par de l'aspirine à dose habituelle.

### Vignette clinique

Patient de 60 ans, connu pour fibrillation auriculaire intermittente, malgré un traitement d'amiodarone, est admis pour évaluation d'une angine de poitrine d'apparition récente et lentement progressive (Phase 1).

La coronarographie montre des lésions proximales de deux vaisseaux (artère interventriculaire antérieure et artère circonflexe) et des lésions diffuses de 50% de l'artère coronaire droite. La fonction ventriculaire est bonne. Une dilatation des deux troncs gauches est effec-

<sup>1</sup> Stein PD, et al. Antithrombotic therapy in patients saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest* 2004;126:600S–8S.

tuée, ainsi que la pose d'un stent dans l'IVA (Phase 2).

Deux mois plus tard, réapparaissent des douleurs angineuses. Une nouvelle coronarographie montre une re-sténose sévère de l'IVA. Une revascularisation chirurgicale est recommandée. Le patient est réadmis à l'hôpital (Phase 3).

Quatre pontages coronariens sont effectués: l'artère mammaire interne gauche est implantée sur une artère diagonale et sur l'artère interventriculaire antérieure, l'artère mammaire droite sur l'artère circonflexe et un segment de veine saphène interne sur l'artère coronaire droite. Une opération de Maze est effectuée pour tenter de restituer un rythme sinusal. Les suites opératoires sont simples, sans évidence de nécrose myocardique. Le rythme cardiaque est sinusal (Phase 4).

Comment l'anticoagulation peut-elle être conduite durant les quatre phases de cette maladie coronarienne?

Phase 1 : ACO (en raison de la FA intermittente) avec un INR à 2.5 ( $\pm$  0.5). Eventuellement as-

pirine 100 mg/j si le médecin praticien soupçonne fortement une maladie coronarienne.

Phase 2 : Aspirine 100 mg/j, ACO avec INR à 2.5 ( $\pm$  0.5) et clopidogrel 75 mg/j (normalement pour 1 mois avec un stent simple et pour 3 mois avec un stent couvert).

Phase 3 : Arrêt du clopidogrel entre 5 et 7 jours avant l'intervention chirurgicale. Arrêt de l'ACO la veille de l'hospitalisation (deux jours avant l'intervention – ceci donne tout le temps pour corriger suffisamment l'anticoagulation). Pour beaucoup d'équipes chirurgicales, maintien de l'aspirine, pour celles craignant les problèmes hémorragiques, arrêt de l'aspirine 7 jours avant l'intervention.

Phase 4: Aspirine 100 mg/j, ACO avec INR à 2.5 ( $\pm$  0.5), même en présence d'un rythme sinusal (celui-ci est encore instable et ne justifiera l'arrêt de l'ACO que si le rythme se maintient stable durant trois mois). Certaines équipes ajouteront le clopidogrel pour une année bien que cela ne corresponde pas aux recommandations actuelles.

# Commentaire concernant: Chapitre 16. Traitement antithrombotique de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs<sup>1</sup>

Expert: I. Baumgartner

Co-experts: R. Koppensteiner, F. Becker

## Recommandations relatives à l'ischémie chronique des membres inférieurs

### 1.1 Antiagrégants plaquettaires

#### 1.1.1 Aspirine

On recommande un traitement à vie à l'aspirine (75 à 325 mg par jour) chez les patients souffrant d'une AOMI et d'une maladie coronarienne ou cérébrovasculaire manifeste (grade 1A) et chez ceux sans maladie coronarienne ou cérébrovasculaire manifeste (grade 1C+).

Ce traitement réduit l'incidence d'événements cardiovasculaires et influence (probablement) l'évolution de l'AOMI chronique grâce à une moindre incidence d'oblitérations thrombotiques localisées. L'aspirine dosée à 80 à 325 mg par jour s'est avérée au moins aussi efficace que tout autre régime et qu'une dose plus élevée d'aspirine.

#### 1.1.3 Clopidogrel

En alternative à l'aspirine, on recommande le clopidogrel (75 mg par jour) (grade 1C+).

En raison du coût élevé du clopidogrel par rapport à l'aspirine et du faible degré de réduction supplémentaire du risque d'incidents cardiovasculaires, on recommande en premier lieu l'aspirine (grade 2A).

*Le GES signale que dans le document original figurait aussi la ticlopidine et le cilostazol qui ne sont plus ou pas disponibles en Suisse.*

#### 1.1.5 et 1.1.6 Autres produits (pentoxifylline, prostaglandines)

La pentoxifylline n'est pas recommandée du fait de ses faibles effets sur la claudication intermittente (grade 1B).

Les prostaglandines (PGE<sub>1</sub>, [Prostavasin]; PGI<sub>2</sub>, [Ilomedin]) ne sont pas recommandées pour le traitement de l'ischémie des membres inférieurs (grade 2B). *Le GES signale que dans le cas particulier de la maladie de Buerger au stade d'ischémie chronique critique, l'administration intraveineuse de PGI<sub>2</sub> peut être considérée pour réduire les douleurs au repos et soutenir la gué-*

*raison des lésions ischémiques, sans preuve toutefois que cela permette d'éviter l'amputation [1].*

### 1.1.7 Anticoagulants

Chez le patient claudicant, on ne recommande pas l'utilisation d'anticoagulant (grade 1A).

*Le GES signale que dans des cas très particuliers d'AOMI avec thrombophilie, ou dans le cas d'oblitérations itératives de pontage sans cause mécanique ou hémodynamique, il peut être discuté de laisser le patient sous anticoagulants oraux.*

### Vignette clinique

Un grand fumeur de 57 ans souffrant d'un syndrome métabolique\* se plaint d'une claudication se manifestant depuis 6 mois avec des douleurs dans les mollets au bout de 400 mètres. Les examens cliniques objectivent une oblitération bien collatéralisée de l'artère fémorale superficielle. L'ECG révèle des signes d'un infarctus inférieur du myocarde subi par le passé.

(\*Conformément aux directives du National Cholesterol Education Program 2001, Etats-Unis, l'ensemble de symptômes nommé «syndrome métabolique» par l'Organisation mondiale de la santé en 1998 englobe un embonpoint abdominal, une constellation typique des lipides sanguins, une tension artérielle accrue et un taux de glycémie accru à jeun. Une personne remplissant au moins trois de ces critères souffre d'un syndrome métabolique).

Selon l'avis du GES, ces patients doivent commencer un traitement avec 100 mg d'aspirine par jour ou avec 75 mg de clopidogrel par jour pour réduire le risque sérieux d'événements cardio-vasculaires. Un entraînement quotidien à la marche à pied doit être prescrit en association avec une élimination correspondante des facteurs de risque cardiovasculaires (dont en particulier la consommation de tabac [2] et l'hyperlipidémie). Le tabagisme est le principal facteur de risque des AOMI. Le conseil médical bien intentionné de cesser de fumer n'est

1 Clagett GP, et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 2004;126:609S-26S.

cependant suivi que par environ 13% des patients. Un traitement adéquat de substitution de nicotine en monothérapie ou en association (timbres cutanés, chewing-gums, sprays) permet de doubler le succès à 26%. Il en va de même pour une médication au bupropion (Zyban®). En raison de la cardiopathie coronarienne présente en même temps, il convient de viser un taux de LDL inférieur à 100 mg/l (aujourd'hui, selon le NCEP 2004: <70 mg/l).

## Recommandations relatives à l'ischémie aiguë

### 2.1 Héparine

Une héparinisation systématique immédiate à l'HNF est recommandée pour empêcher l'extension locale du thrombus lors d'un syndrome ischémique aigu, malgré l'absence de preuve bien claire sur la base d'études (grade 1C). Une anticoagulation orale prolongée doit être initiée après la thrombo-embolctomie si la source de l'embolie n'a pas pu être éradiquée (grade 1 C).

### 2.2 Thrombolyse

*Le GES indique que la thrombolyse intra-artérielle, qui est associée à des saignements importants et à un grand investissement, n'est pas plus efficace que le traitement chirurgical. En localisation sous-inguinale, la plupart des centres suisses pratiquent la thrombo-embolctomie endovasculaire.*

### Vignette clinique

Une patiente de 86 ans avec des FA chroniques souffre de douleurs aiguës au repos depuis 2 jours. Elle souffre de légères déficiences sensorielles et motrices ainsi que de légères douleurs des mollets à la pression. L'anamnèse révèle un événement cérébrovasculaire remontant à quelques années. Le traitement médicamenteux jusque-là est composé d'une monothérapie antihypertensive avec un bêta-bloquant et d'un traitement à l'aspirine. L'échographie duplex permet d'objectiver une oblitération sur 10 cm au niveau de la trifurcation, s'étendant jusqu'à l'artère poplitée inférieure.

Selon l'avis du GES, cette patiente âgée souffrant d'une maladie embolique avec FA chroniques et ischémie aiguë menaçant les extrémités inférieures doit se soumettre rapidement à une thrombo-embolctomie endovasculaire (ou chirurgicale). Les déficits sensoriels et moteurs déjà présents et les douleurs des mollets à la pression interdisent une thrombolyse intra-artérielle (qui durerait probablement des heures ou des jours). Il faut commencer dès avant l'intervention une héparinisation à

l'HNF, incluant une administration en bolus (70 UI/kg). Après la revascularisation, une anticoagulation orale est indiquée malgré le grand âge de la patiente. L'héparinisation à l'HNF ou à l'HBPM doit être poursuivie jusqu'à l'obtention de la valeur INR thérapeutique de 2 à 3.

## Recommandations relatives à la chirurgie vasculaire

### 3.1 Recommandations (pendant l'intervention)

Chez les patients soumis à une intervention chirurgicale vasculaire importante, on recommande avant le clampage artériel une administration intraveineuse d'HNF (100 à 150 U/kg, puis 50 U/kg toutes les 45 à 50 min jusqu'au rétablissement de la circulation) (grade 1A).

*Le GES signale que l'administration peropératoire d'héparine lors de la cure élective d'un anévrisme de l'aorte abdominale réduit le risque d'infarctus du myocarde sans augmenter le taux de complications hémorragiques.*

### 3.2 Recommandations pour la prolongation de la perméabilité des pontages

3.2.1 Chez les patients avec un pontage sous-inguinal en matière synthétique, on recommande l'aspirine (grade 1A).

3.2.2 L'anticoagulation orale (AVK) n'est pas recommandée systématiquement chez les patients avec un pontage veineux sous-inguinal fémoro-poplitée ou un pontage veineux distal (grade 2A). Cette recommandation se base sur une évaluation attribuant plus d'importance à l'évitement de complications hémorragiques qu'à une amélioration relativement faible du taux de perméabilité à long terme.

3.2.3 D'une façon générale, chez les patients avec pontage sous-inguinal fémoro-poplitée ou fémoro-jambier sans facteur de risque particulier d'occlusion du pontage, la combinaison d'une anticoagulation orale avec l'administration d'aspirine n'est pas recommandée (grade 1A). *Le GES aimerait ici ajouter que l'expression «sans facteur de risque particulier» n'a pas été clairement définie. Ainsi dans de nombreux endroits la perfusion par une artère jambière unique est considérée clairement comme un risque élevé indiquant une ACO; Cette attitude est notamment valable en Suisse. Les données de deux études randomisées ont également été peu considérées par les experts de l'ACCP. Ces études ont montré que les patients avec pontage veineux sous-inguinal pouvaient profiter d'une anticoagulation orale avant l'administration d'aspirine [3, 4].*

Chez les patients à risque élevé d'oblitération du pontage et de perte du membre, l'ACO est recom-

mandée en association avec de l'aspirine (grade 2B). *Contrairement au commentaire ci-dessus, il est étonnant que cette recommandation ait été énoncée par les experts de l'ACCP, il n'existe cependant aucune donnée exacte à ce sujet.*

#### Vignette clinique

Un patient de 72 ans souffrant d'une ischémie critique chronique des extrémités se présente pour une opération de pontage fémoro-jambier. A l'angiographie, on constate une artériosclérose diffuse avec oblitération de l'ensemble de l'axe vasculaire fémoro-poplitée. L'artère tibiale postérieure est le seul vaisseau perméable sur tout le parcours jusqu'au pied. Le patient ne présente ni diabète sucré, ni insuffisance rénale. L'examen échographique de la situation veineuse de la jambe affectée montre une artère grande saphène appropriée pour un pontage distal.

Selon l'opinion du GES, un pontage veineux fémoro-jambier est indiqué chez ce patient en raison de l'ischémie menaçant les extrémités. En l'absence d'un risque accru d'oblitération thrombotique du pontage, on prévoit une inhibition de l'agrégation plaquettaire à l'aspirine (ou éventuellement au clopidogrel) après l'héparinisation à l'héparine standard nécessaire en peropératoire. Le GES ajoute ici que la perfusion par une artère jambière unique peut être considérée comme un risque élevé et par conséquent qu'une ACO est indiquée. Sur ce point, les résultats de deux études randomisées démontrent l'avantage d'une ACO lors de pontage veineux sous-inguinal (voir [3, 4]).

#### Recommandations relatives à l'angioplastie (per- et post-procédure)

Chez tous les patients avec traitement endovasculaire (angioplastie à ballonnet avec ou sans pontage) d'une AOMI, on recommande un traitement à vie à l'aspirine (75 à 162 mg par jour) (grade 1C+).

On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander un traitement antithrombotique associé (aspirine plus). On notera dans ce contexte qu'une étude multicentrique randomisée et contrôlée effectuée aux Etats-Unis, qui de-

vait examiner et comparer la monothérapie à l'aspirine et le traitement dual au clopidogrel à la suite d'une angioplastie fémoro-poplitée, a été interrompue en été 2004. La randomisation avait été trop lente, entre autres en raison du traitement aujourd'hui déjà souvent usuel par une association d'aspirine et de clopidogrel (usage hors homologation), analogue à celui des études coronariennes.

#### Vignette clinique

Une patiente de 68 ans, souffrant depuis des années de diabète sucré, présentant une hyperlipidémie et une hypertension, se plaint depuis 3 mois d'une claudication intermittente à progression lente et d'une lésion plantaire non douloureuse ne guérissant pas depuis des mois. On effectue une dilatation à ballonnet des sténoses fémoro-poplitées multifocales révélées à l'examen clinique et objectivées par échographie duplex. Une dissection de l'artère fémorale superficielle inférieure est traitée par un stent auto-expansif. Dans la jambe, seule l'artère tibiale antérieure est perméable sur tout le trajet jusqu'au pied, mais avec une sténose importante dans sa partie supérieure. Cette sténose peut être dilatée avec bon succès. Selon l'avis du GES, cette patiente doit recevoir un traitement à vie à l'aspirine à raison de 100 mg par jour, ainsi qu'un traitement optimal des facteurs de risque cardiovasculaires et éventuellement un assainissement orthopédique du mal perforant. Un traitement associé d'au moins 28 jours au clopidogrel est recommandé en raison du faible risque d'hémorragie et des faibles frais supplémentaires, vu que la patiente présente un risque accru de complications thrombotiques locales postopératoires (diabète sucré, pontage, intervention multifocale, angioplastie sous-poplitée).

#### Références

- 1 The ICAI Study Group, 1999.
- 2 Quick CRG, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg* 1982;69:S24-6.
- 3 BOA: Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:346-51.
- 4 Dorffler-Melly J, Buller HR, Koopman MM, Prins MH. Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD000536.

# Commentaire concernant: Chapitre 17. Traitement antithrombotique et grossesse<sup>1</sup>

Expert: P. de Moerloose

Co-experts: P. Hohlfeld, W. A. Wuillemin

Les recommandations formulées dans ce chapitre sont nombreuses, pour l'essentiel d'entre elles logiques mais en général basées sur des données peu solides. En effet il n'y a aucune recommandation de grade 1A, 1B ou 2A. Le GES propose certains ajouts ou modifications pour les recommandations suivantes:

1.1 Ce paragraphe recommande pour les femmes nécessitant une anticoagulation au long cours et qui désirent une grossesse de faire des tests de grossesse fréquemment et de changer pour une héparine dès que la grossesse est confirmée. *Le GES est d'accord avec cette attitude mais préconise pour les femmes qui sont sous phenprocoumone (Marcoumar®) de privilégier, avant la conception, l'acénocoumarol (Sintrom®) en raison de sa demi-vie plus courte.*

2.1, 3.1.5 et 4.5 Ces trois paragraphes recommandent d'utiliser indifféremment une HNF ou une HBPM à doses thérapeutiques. Vu les nombreux avantages des HBPM par rapport aux HNF, en particulier le risque d'ostéopénie chez la femme enceinte, le GES propose de privilégier l'emploi d'une HBPM dans ces différentes indications. *En situation aiguë, le GES recommande deux injections/jour. Une seule injection quotidienne d'HBPM peut être discutée en situation chronique (grade 2C) mais lorsque les patientes s'approchent du terme de la grossesse, deux injections/jour sont recommandées.*

2.2 Le GES pense que la recommandation d'interrompre une HNF ou une HBPM donnée deux fois/jour en sous-cutané 24 heures avant l'induction du travail en électif est une recommandation de grade 2C (et non grade 1C). De plus le GES pense qu'il est important chez une femme à risque thrombotique élevé de la passer sous HNF par voie intraveineuse le jour précédent l'induction du travail et d'arrêter celle-ci 4 à 6 h avant l'induction du travail. L'anticoagulation avec de l'héparine peut être reprise dans les 6 heures après l'accouchement, la préférence étant une HNF le premier jour, puis soit une HBPM, soit un AVK, pour une durée minimum de 6 semaines. Les AVK seront administrés le jour même, l'HBPM étant arrêtée après 2 INR thérapeutiques. *Le GES souligne que l'allaitement n'est pas contre-indiqué en cas de prise d'antivitamines K.*

3.1.2 Le GES ne comprend pas pourquoi dans cette situation l'HNF est proposée soit à des minidoses, soit à des doses modérées alors que

l'HBPM n'est proposée qu'à des doses prophylactiques. De plus, le GES propose de restreindre les différents choix proposés (ne rien faire jusqu'à traiter) en proposant *qu'en cas de maladie thrombo-embolique veineuse idiopathique dans les antécédents, une anticoagulation prophylactique par HBPM soit instaurée dès le début de la grossesse suivie d'une anticoagulation de 6 semaines post-partum.*

3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.2.2, 4.2, 4.4, et 4.6 Ces différents paragraphes recommandent d'utiliser indifféremment une HNF ou une HBPM à doses préventives. Vu les nombreux avantages des HBPM, en particulier chez la femme enceinte, le GES propose de privilégier l'emploi d'une HBPM dans ces différentes indications où une seule injection par jour est nécessaire.

3.2.1 Le GES pense que le terme «active prophylaxis» prête à confusion et propose de le remplacer *par une prévention par HBPM à doses prophylactiques ou intermédiaires en fonction de l'histoire familiale et d'autres facteurs de risque associés (grade 2C).*

4.2 Le GES est d'accord avec la recommandation d'associer une HBPM à de l'aspirine chez des femmes avec anticorps antiphospholipides et des antécédents de complications obstétricales (grade 2B). L'administration d'aspirine au moment de la conception pourrait avoir des effets défavorables et il pourrait être plus judicieux de *ne commencer l'aspirine qu'une fois les battements cardiaques observés à l'échographie (grade 2C).*

4.3 Le GES pense qu'il n'y a actuellement pas de raison de rechercher la mutation C677T de la MTHFR. De plus, aucune étude n'a montré à ce jour qu'une administration supplémentaire d'acide folique avant et pendant toute la grossesse ait été bénéfique chez une femme homozygote pour la mutation C677T de la MTHFR. *Le GES pense donc que ce paragraphe doit être supprimé.*

4.4 Pour les patientes avec une thrombophilie héréditaire et des complications obstétricales, le GES privilégie l'administration d'une HBPM par rapport à l'aspirine, ceci basé sur une étude randomisée [1] parue récemment (grade 2B). De plus, on ne comprend pas dans ce contexte (thrombophilies héréditaires) la justification d'ajouter l'aspirine à une HBPM.

4.5 Pour les patientes avec anticorps antiphospholipides et une histoire de maladie thrombo-

1 Bates S, et al. Use of anti-thrombotic agents during pregnancy. Chest 2004;126:627S-44S.

embolique veineuse, le GES ne recommande pas d'ajouter de l'aspirine chez des femmes recevant déjà une anticoagulation par héparine à doses thérapeutiques.

#### Vignette clinique

Cette jeune femme de 25 ans a fait 3 ans auparavant une EP bilatérale alors qu'elle revenait d'un voyage en car depuis le Portugal. Une thrombose veineuse des membres inférieurs n'a pas été trouvée. Elle a été anticoagulée 6 mois et le bilan de thrombophilie (mutations facteurs V et II, antithrombine, protéine C, protéine S, facteur VIII et anticorps antiphospholipides) fait un mois après l'arrêt de l'ACO n'avait rien montré de particulier. L'anamnèse familiale est sans particularité, hormis une tante maternelle qui a présenté une thrombose veineuse idiopathique à l'âge de 38 ans. La patiente consulte à la 7<sup>e</sup> semaine de grossesse. Elle pèse alors 61 kilos pour 172 cm.

Quelle prophylaxie lui proposer?

Le point 3.1 des directives de l'ACCP recommande dans cette situation (un seul épisode de VTE avec un facteur de risque transitoire) d'effectuer une surveillance clinique et d'anticoaguler dans le postpartum uniquement (grade 1C). Le GES pense que l'administration d'une HBPM à doses prophylactiques pendant toute

la grossesse est préférable pour les raisons suivantes:

- elle a fait un événement majeur (EP bilatérale),
- cet événement est relativement récent,
- toutes les anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses veineuses ne sont pas encore connues et tous les autres facteurs de risque génétique ne sont pas considérés, la patiente étant par exemple du groupe sanguin AB dont on sait qu'il est plus à risque de complications thromboemboliques veineuses que le groupe O,
- le risque de complications majeures liées à l'administration d'une HBPM à doses prophylactiques est faible.

Ce cas illustre les nuances qu'il faut apporter à toutes les recommandations de ce type, même de grade 1, d'autant plus que lors de la consultation, la patiente a dit qu'elle préférerait prendre le plus de précautions possibles et qu'en aucun cas elle en voulait revivre ce qu'elle avait vécu lors de l'épisode antérieur d'embolie pulmonaire bilatérale.

#### Référence

- 1 Gris JC, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103:3695–9.

# Commentaire concernant: Chapitre 18. Traitement antithrombotique en pédiatrie<sup>1</sup>

Expert: M. Beghetti

Co-experts: R. Prêtre, F. Boehlen

Il faut néanmoins souligner que les thromboses restent rares chez l'enfant, comparativement à l'adulte et que leur fréquence est plus élevée dans la période néonatale et chez l'enfant de moins d'un an. Ces dernières années, la prévention et le traitement des enfants à risque de manifestations thrombo-emboliques ont pris une place plus importante en pédiatrie et cela soulève quelques problèmes de prise en charge.

L'utilisation plus fréquente de cathéters centraux, soit pour l'alimentation parentérale, soit pour l'administration de thérapies et les possibilités diagnostiques plus efficaces, et la détection de thrombophilies biologiques ont conduit à une incidence de thromboses ou de thromboembolies plus élevée que les chiffres présentés jusqu'à présent.

Les recommandations thérapeutiques, parfois contradictoires, de l'ACCP sont basées sur une littérature consistant essentiellement en études non contrôlées. Les recommandations thérapeutiques chez l'enfant sont généralement extrapolées des recommandations effectuées chez l'adulte, alors qu'il est bien connu que l'équilibre hémostatique du jeune enfant et du prématuré est fort différent de celui de l'adulte.

Les recommandations des doses et du monitoring préconisées par l'ACCP sont en concordance avec celles édictées en Suisse, pour preuve l'article publié en 2002 dans *Pediatrics* donnant les recommandations aux pédiatres pour l'anticoagulation en pédiatrie. Le mode d'administration et le dosage de l'héparine standard, de l'enoxyparine et des anticoagulants oraux sont tout à fait concordants avec les directives édictées par l'ACCP [1].

## Thromboses chez le nouveau né

1.1 Pour le traitement des thromboses chez le nouveau-né, le GES tient à souligner que la majorité des recommandations sont en grade 2C (c'est-à-dire plutôt des suggestions), parce que la plupart des études publiées dans cette classe d'âge sont des études observationnelles qui ne permettent pas de conclure quant aux risques et bénéfices des diverses approches thérapeutiques. Dans le groupe des nouveau-nés, une grande partie des thromboses sont secondaires à une voie veineuse centrale. Chez les prématurés, plus particulièrement les grands prématurés

de moins de 1000 g, la pose de voie veineuse et de voie veineuse centrale est souvent requise alors même que les vaisseaux sont extrêmement petits. De plus, la physiologie et la physiopathologie de la coagulation chez ces enfants sont encore mal connues. Les prématurés présentent par ailleurs un risque extrêmement important de saignement intra-cérébral qui est une des complications les plus redoutées lors de leur prise en charge, ce qui complique encore l'approche de phénomènes thrombo-emboliques et leur traitement.

Dans l'ensemble, les recommandations 1.1.1 à 1.1.7 chez les nouveau-nés avec thrombose sont celles qui sont suivies en Suisse. *Le GES souhaite néanmoins mentionner l'approche thérapeutique de grade 2C consistant en l'administration d'une thrombolyse (urokinase) «locale» par le cathéter ayant potentiellement causé la thrombose, en essayant d'obtenir une thrombolyse complète, sans signe fibrinolytique systémique ou d'effet secondaire. Le traitement par HBPM est un problème chez les petits enfants en raison de l'absence de seringues prêtes à l'emploi aux posologies appropriées.*

1.1.3 Le GES suggère de mesurer l'activité anti-Xa et non le PTT chez les nouveau-nés car le PTT de base est souvent allongé.

1.1.4 0,5 à 1,0 U/ml si l'HBPM est administrée 2x/jour (0,8 à 1,6 U/ml si elle est administrée 1x/j).

1.1.6 Le GES estime que la question de savoir s'il faut vraiment administrer du plasminogène avant la thrombolyse chez les nouveau-nés reste ouverte.

## Thrombose chez l'enfant

1.2 La majorité des problèmes thrombo-emboliques rencontrés dans cette classe d'âge sont secondaires à une maladie associée, telle que cancer, traumatisme, connectivite ou cardiopathie congénitale. De nouveau, *il est important de rendre attentifs les médecins en charge de ces patients aux risques associés à la pose d'une voie veineuse centrale, surtout si celle-ci est en place pour de longues durées.*

*En ce qui concerne la thrombolyse, le GES est d'accord avec une utilisation individualisée avec notamment la possibilité d'une thrombolyse locale comme décrite pour le nouveau-né.*

1 Monagle P, et al. Antithrombotic Therapy in Children. *Chest* 2004;126:645S-87S.

*Le GES estime également que:*

1.2.1 Les mesures d'activité anti-Xa peuvent être différentes selon les laboratoires certains utilisent des valeurs de 0,30 à 0,60 U/ml (il reste important de mesurer l'activité anti-Xa et non seulement le PTT chez les jeunes enfants ou dans les situations cliniques où le PTT peut être allongé pour d'autres raisons telles que déficit acquis en facteur XII, anticoagulant circulant de type lupique, etc.). Pour les HBPM, activité anti-Xa à viser de 0,5 à 1,0 U/ml si l'HBPM est administrée 2x/jour (0,8 à 1,6 U/ml si administrée 1x/j).

1.2.10 Les doses prophylactiques d'AVK sont plutôt celles permettant d'obtenir un INR de 1,5 à 2,0.

1.2.11 Idem pour l'INR entre 1,5 et 1,8 que sous 1.2.10 mais même question aussi pour l'activité anti-Xa entre 0,1 et 0,3 U/ml (0,1 U/ml est vraiment à la limite de la technique de dosage).

### Thrombose de la veine rénale

1.3 Malheureusement, pour cette pathologie particulière, nous n'avons que des recommandations de grade 2C, en raison du manque de données.

### Prophylaxie pour les voies veineuses centrales

1.4 *Le GES est d'accord avec le fait qu'il n'y a pas d'argument pour donner une prophylaxie de routine pour les enfants avec une voie veineuse centrale en place.* La suggestion d'administrer des anti-vitamines K aux patients ayant une voie veineuse centrale permanente est controversée et le GES pense qu'il est raisonnable de la mettre en grade 2C.

### Prophylaxie pour les shunt aorto-pulmonaires (Blalock-Taussig)

1.5 et 1.6 Il n'y a pas d'étude qui permette de statuer dans ce cas. Néanmoins, la majeure partie des centres effectuant ce type de chirurgie recommande de l'héparine pendant la période intra-opératoire, suivie d'aspirine à la dose de 5 mg/kg/jour, généralement tant que le shunt reste en place. Nous avons pour habitude d'administrer pendant 24 à 48 heures 10 unités/kg/heure d'héparine avant que l'aspirine puisse être administrée par voie orale.

En ce qui concerne spécifiquement l'opération du stage I-Norwood, si cette opération est effectuée avec la pose d'un shunt comme indiqué précédemment, le GES suggère de *suivre la même stratégie thérapeutique.* Actuellement, l'approche thérapeutique a légèrement changé puisque certains centres ne pratiquent plus la pose d'un

shunt de type Blalock modifié en Gortex, mais ils utilisent un tube ventricule droit-artère pulmonaire, pour lequel actuellement il est difficile de statuer s'il faut ou non administrer une anticoagulation; il est probablement raisonnable de suivre la même stratégie thérapeutique, vu la petite taille du conduit utilisé entre le ventricule unique et l'artère pulmonaire.

### Prophylaxie pour les anastomoses cavopulmonaires partielles

1.7 Les recommandations pour ce montage chirurgical consistant à mettre la veine cave supérieure en communication directe avec les artères pulmonaires sont très controversées puisqu'elles vont de l'abstention de traitement au traitement de warfarine. *Actuellement, il est impossible de statuer et de faire des recommandations, vu le peu de travaux ayant étudié ces différentes approches.*

### Prophylaxie pour les anastomoses cavopulmonaires totales (Fontan)

1.8 De nouveau les avis sont extrêmement partagés et les études pratiquées jusqu'à présent ne permettent pas de statuer entre une thérapie avec de l'aspirine à 5 mg/kg/jour et une anticoagulation avec des anti-vitamines K. *Le GES ne partage pas complètement les recommandations de l'ACCP, faisant mettre tous les enfants avec une anastomose cavopulmonaire totale sous warfarine avec un INR à 2,5.* Le GES pense qu'il est raisonnable d'avoir cette approche chez les patients dont l'hémodynamique n'est pas idéale ou qui ont une fenestration mais pas dans les cas d'anastomose cavopulmonaire totale ayant une hémodynamique parfaite.

### Prophylaxie pour les stents endovasculaires

1.9 L'ACCP préconise l'administration d'héparine en péri-opératoire et nous sommes d'accord avec cette approche. *Il faut quand même mentionner que par la suite, certains centres laissent les patients sous aspirine à dose anti-plaquettaire (5 mg/kg/jour), ce que recommande le GES.*

### Prophylaxie pour les cardiomyopathies dilatées du nouveau-né et de l'enfant

1.10 En principe, il faut en effet anticoaguler les enfants présentant une cardiomyopathie dilatée avec dysfonction ventriculaire, en raison du risque augmenté de thrombus intra-cardiaque

pouvant causer des embolies systémiques. Il est évident que l'anticoagulation par anti-vitamines K chez le nouveau-né et le nourrisson pose toujours les mêmes problèmes de réglage.

### **Prophylaxie pour les valves biologiques**

1.11 En cas de bio-valve, les recommandations en pédiatrie sont extrapolées de celles de l'adulte, sans que l'on ait malheureusement de travaux permettant de soutenir ces recommandations.

### **Prophylaxie pour les prothèses valvulaires mécaniques**

1.12 Il est évident que dans cette indication, il faut anticoaguler les enfants avec des AVK, en suivant les recommandations qui ont été édictées chez l'adulte. Les recommandations concernant l'intensité de l'anticoagulation en cas de valve mécanique sont plutôt de viser un INR entre 2 et 3 (cf. chapitre de l'adulte) sauf dans certains cas particuliers.

### **Prophylaxie pour la chirurgie et les immobilisations prolongées**

1.13 Les recommandations de l'ACCP estiment qu'il faut évaluer le risque/bénéfice pour chaque cas. Pour le GES, il semble que ceci est tout à fait raisonnable, tout en considérant en effet que l'âge est une des considérations les plus importantes, sachant que les adolescents sont plus à risque que les petits enfants. Néanmoins, de nouveau dans cette classe d'âge, la mesure prophylactique idéale n'est pas claire.

Dans la majorité des situations, une prophylaxie antithrombotique n'est pas nécessaire chez le jeune enfant en cas d'immobilisation ou de chirurgie à risque thrombotique mineur ou modéré. Cette attitude doit toutefois être discutée en cas de chirurgie à haut risque thrombotique (hanche, genou), chez les adolescents ou dans certaines situations particulières, de cas en cas.

### **Prophylaxie pour le cathétérisme cardiaque**

1.14 Pour les patients qui nécessitent un cathétérisme par voie artérielle, une prophylaxie avec de l'héparine intraveineuse est fortement recommandée, c'est l'une des rares indications de grade 1A. La dose administrée varie entre 100 et 150 unités/kg par bolus, en sachant que si la procédure se prolonge, d'autres doses peuvent être ajoutées.

### **Thrombose artérielle après cathétérisme cardiaque**

1.15 Le GES considère *que le plus important dans ce problème est le diagnostic précoce de thrombose*. Les enfants doivent être particulièrement bien contrôlés dans les heures qui suivent le cathétérisme, afin de dépister une absence de pouls et une thrombose fémorale. La recommandation d'administrer des doses thérapeutiques d'héparine avec un traitement prolongé de 5 à 7 jours est celle préconisée dans la plupart des centres pratiquant le cathétérisme cardiaque. En l'absence de réponse, il semble indiqué de pratiquer une thrombolyse; et en cas d'échec de la thrombolyse, vu le risque important de perte d'un membre ou de trouble de la croissance de ce dernier, une thrombectomie chirurgicale est également indiquée.

### **Thrombose artérielle périphérique**

1.16 Il s'agit d'une recommandation de grade 1A, en ce qui concerne l'administration de faibles doses d'héparine à travers un cathéter artériel pour, par exemple, une surveillance de la tension artérielle en continu en phase postopératoire de chirurgie cardiaque. Par contre, il est seulement suggéré, en présence d'une thrombose avérée liée à ce cathéter artériel, tout d'abord d'enlever le cathéter, ensuite d'anticoaguler le patient, avec ou sans thrombolyse, en fonction de la gravité de la situation.

### **Positionnement du cathéter artériel ombilical**

1.17 Le choix du positionnement entre D6 et D10 (position haute) et entre L3 et L5 (position basse) reste ouvert à la discussion. Les études pratiquées jusqu'à présent n'ont pas montré de différence concernant les problèmes rencontrés. De nouveau, dans ces cas, il est extrêmement important de suivre le patient cliniquement et de dépister les potentielles complications cliniquement. Une prophylaxie avec des doses d'héparine, 1 à 5 unités/heure par le cathéter, est indiquée pour prévenir les complications.

### **Thrombose aortique secondaire à un cathéter ombilical chez le nouveau-né**

1.18 En ce qui concerne la recommandation de traitement d'une thrombose secondaire à un cathéter ombilical, le GES partage les recommandations de l'ACCP.

## Maladie de Kawasaki

1.20 La recommandation concernant les gammaglobulines intraveineuses est tout à fait claire et n'est pas directement liée au problème d'anticoagulation. En ce qui concerne le traitement d'aspirine, le GES recommande également un traitement anti-inflammatoire pendant la phase aiguë et tant que les paramètres inflammatoires (fièvre, CRP et vitesse de sédimentation) sont présents. Ensuite, il faut passer à une dose antiplaquettaire d'aspirine, à raison de 5 mg/kg pour une durée d'environ 6 à 8 semaines ou plus longtemps, par exemple s'il subsiste une thrombocytose importante.

## Anticoagulation pour la maladie de Kawasaki avec anévrisme géant

1.21 En présence d'anévrisme géant, il est fortement suggéré de traiter les patients avec des antivitamines K, en visant un INR entre 2 et 3, tout en gardant les doses antiplaquettaires d'aspirine. Le risque potentiel de thrombose et d'obstruction coronarienne est ici important et ces patients doivent être suivis sur le plan cardiologique pour dépister ces potentielles complications.

## Thrombose du sinus veineux crânien chez le nouveau-né et l'enfant

1.22 Les recommandations dans cette pathologie sont de grade 2C et le GES suit les recommandations de l'ACCP.

## Purpura fulminans

1.23 Bien que relativement rare, le purpura fulminans reste un problème extrêmement important en pédiatrie. Les progrès de la réanimation pédiatrique ont permis la survie de patients gravement atteints mais parfois au prix de lourdes séquelles ischémiques, plus particulièrement au niveau des membres. Comme ces séquelles sont généralement secondaires à des micro-thromboses vasculaires dues à la CIVD, il est compréhensible que le Purpura fulminans soit évoqué dans ces recommandations concernant le traitement antithrombotique chez l'enfant. Il est extrêmement important de savoir si ces patients présentent une déficience homozygote en PC, puisqu'en dehors de l'administration de plasma frais, à raison de 10 à 20 ml/kg toutes les 6 à 12 heures dans la phase aiguë (actuellement plutôt indication à un traitement par de la PC), il existe maintenant des suggestions concernant un traitement à long terme avec des anti-vitamines K pour viser un INR entre 2,5 et 4,5. Malheureusement, cela nécessite souvent de multiples prises de sang

pour régler l'INR. Cette approche thérapeutique n'a pas encore été clairement démontrée comme bénéfique chez ces patients.

### Vignette clinique

Un petit garçon de 5 semaines de vie a été admis dans le service de pédiatrie avec une fièvre élevée depuis 48 heures, un rash maculopapulaire sur le tronc et une discrète conjonctivite bilatérale. Les investigations biologiques révèlent une anémie, une neutrophilie avec déviation gauche et une nette augmentation de la CRP à plus de 200 mg/l. Une antibiothérapie par ceftriaxone a été instaurée et maintenue pendant 10 heures, en raison d'un diagnostic d'infection urinaire à *E. coli*.

L'évolution est dans un premier temps favorable, avec une diminution de la température. Dans un deuxième temps, le patient présente une cholestase transitoire, avec un hydrope vésiculaire qui est attribué au traitement antibiotique de Ceftriaxone. Deux jours après l'arrêt de l'antibiothérapie, il présente une détérioration clinique, avec réaugmentation de la température, irritabilité, associés à une desquamation palmo-plantaire et une chéilite. A ce moment, le diagnostic d'une maladie de Kawasaki est évoqué. Les tests de laboratoire vont révéler une anémie avec leucocytose, thrombocytose et augmentation de la CRP et de la vitesse de sédimentation. L'échocardiographie pratiquée le jour même montre une dilatation de l'artère coronaire droite, avec deux anévrismes proximaux de 2,5 mm et une dilatation diffuse de l'artère coronaire gauche, avec une taille de 4 à 5 mm.

Devant ce tableau, il est commencé un traitement d'immunoglobulines à 2 g/kg, associé à un traitement d'aspirine à dose anti-inflammatoire. On note une rapide amélioration clinique mais il subsiste une nette dilatation avec des images d'anévrismes au niveau des deux artères coronaires. Devant ce tableau, il est décidé d'instaurer un traitement associant une anticoagulation par acénocoumarol et un traitement anti-agrégant par aspirine à 5 mg/kg/jour. L'évolution est favorable. Il est important de noter que le réglage de l'anticoagulation s'est avéré relativement difficile au départ, comme c'est souvent le cas chez les enfants de cet âge.

Actuellement, nous sommes 3 ans après l'épisode aigu, l'enfant est toujours sous traitement d'aspirine 5 mg/kg/jour et d'anticoagulation par sintrom avec un INR entre 2 et 2,5.

Sur l'échocardiographie, la dilatation coronarienne a progressivement diminué, bien qu'on note toujours une persistance de la dilatation proximale de la coronaire gauche et de la coronaire droite. Ceci a été confirmé par une image par résonance magnétique; un cathété-

risme cardiaque est prévu dans les mois qui viennent. La fonction cardiaque est normale. La contractilité du ventricule gauche est homogène, sans aucun signe d'ischémie. Sur l'électrocardiogramme, il n'y a également aucun signe d'ischémie.

La prise en charge de la maladie coronarienne du patient avec maladie de Kawasaki dépend clairement de la sévérité et de l'extension de l'atteinte coronarienne. Comme déjà discuté dans les recommandations de l'ACCP, il n'existe malheureusement pas de données prospectives permettant de donner des recommandations de grade A. Les recommandations sont donc de grade C et elles suggèrent de traiter les patients avec anévrisme coronarien avec des anti-coagulants et des anti-plaquetta-

res, généralement la warfarine plus l'aspirine. C'est ce qui a été fait dans ce cas, avec une évolution pour l'instant plutôt favorable.

A l'avenir, nous pensons que le fait d'édicter des recommandations telles que celles de l'ACCP devrait permettre de standardiser le traitement anticoagulant chez l'enfant et dès lors d'avoir une approche thérapeutique basée moins sur l'expérience personnelle que sur des études scientifiquement bien menées.

#### Référence

- 1 Albisetti M. Antikoagulation im Kindesalter. *Pediatrica* 2002;13(5):34-7. (Version française sous [http://www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol13/n6/anticoag\\_fr.html](http://www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol13/n6/anticoag_fr.html))