

***Place de l'aspirine en  
prophylaxie anti  
thrombotique veineuse***

*Kaddour Neila  
Service de Médecine interne Sfax*

XXèmes journées nationales de Médecine interne  
24 octobre 2009



# ***INTRODUCTION***

**MTEV :**

- **Problème de santé publique**
- **Représente une pathologie fréquente et grave**
- **Constitue une cause importante de morbidité – mortalité**
- **Il existe des patients à risque de TVP aussi bien en milieu médical que chirurgical**
- **Le niveau de risque varie en fonction de la pathologie du terrain et de l'association des facteurs de risque.**

# ***Patients médicaux à risque ?***

## **Pathologies associées à un risque TE majeur**

- IDM récent (moins de 6 semaines)
- Paralysie flasque des membres inférieurs à la suite d'un AVC (dans les 15 premiers jours)
- Insuffisance cardiaque décompensée (NYHA III ou IV)
- Insuffisance respiratoire décompensée (avec signe d'insuffisance cardiaque droite)

# ***Patients médicaux à risque ?***

## **Pathologies associées à un risque TE**

- Syndrome néphrotique
- Maladies inflammatoires (maladie de Behçet, Lupus, MICI...)
- Sepsis sévère
- Cancer viscéral actif (thorax, abdomen, pelvis)
- Ischémie récente des membres inférieurs
- Déshydratation sévère
- Syndrome myéloprolifératif (LMC...)

# ***Patients médicaux à risque ?***

## **Facteurs de risque consensuels**

- Thrombophilie
- Immobilité
- Age >70ans
- Varices
- Obésité grossesse post-partum
- TT hormonal
- ATCD personnels de TVP ou EP idiop

*Bosson JL JIM 2006,260:168-176 ETAPE*

# ***Risque MTEV sans prophylaxie***

- **En l'absence de prophylaxie adaptée, le risque de survenue de complication thromboembolique veineuse peut atteindre 50% (après une chirurgie de la hanche)**
- **Le risque de survenue d'une embolie pulmonaire mortelle est**
  - **de 0,1 à 0,8% au décours d'un geste de chirurgie général**
  - **2 à 3% après une chirurgie de la hanche**
  - **4 à 7% au décours d'une chirurgie secondaire à une fracture localisée au niveau de la hanche**

# Risque MTEV sans prophylaxie

Niveau de risque thromboembolique	Risque approximatif sans thromboprophylaxie (%) Fréquence des accidents TE*
<b>Risque faible</b> Chirurgie mineure chez des patients mobiles Patients médicaux mobiles	< 10
<b>Risque intermédiaire</b> La plupart des actes chirurgicaux en chirurgie générale, gynécologique ou urologique Patients médicaux immobilisés ou affection aiguë Risque intermédiaire mais risque de saignement élevé	10-40
<b>Risque élevé</b> Arthroplastie de la hanche ou du genou, fracture de hanche, traumatisme majeur, fracture vertébrale  Risque élevé mais risque élevé de saignement	40-80

# ***Prévenir les thromboses veineuses***

- 
- **Lutter contre les facteurs de risque**

- 
- **Agir sur le principal mécanisme en cause**
-

# ***Moyens de prévention***

**Thérapeutiques : Anticoagulations**

**Méthodes mécaniques**

- **Bas de contention**
- **Compression pneumatique intermittente**
- **Mobilisation**

**Méthodes de préventions recommandés  
efficaces , Réduction significative du risque MTEV**

# ***Aspirine et thrombose veineuse***

- **L'aspirine a-t-elle une place en prévention de la thrombose veineuse?**

# ***Antiagrégants plaquettaires***

- **Les antiagrégants plaquettaires tiennent une place prédominante dans la prévention et le traitement des maladies artérielles athérombotiques.**
- **L'aspirine à faible dose reste encore la molécule de référence, la plus prescrite .**
- **Sa place est bien connue dans la prévention des maladies artérielles occlusives.**

# ***Aspirine et thrombose veineuse***

- **Action sur la coagulation**



# ***Aspirine et thrombose veineuse***

- **Action sur la coagulation**
- **Facilité d'administration**
- **Faible coût**
- **Bonne tolérance**

**Ont incité de nombreux auteurs à proposer son utilisation dans la prévention de la MTEV**

Essais thérapeutiques

Résultats ?

# ***Aspirine et thrombose veineuse***

**Les travaux relativement anciens ont étudié l'intérêt de l'aspirine  
en prévention primaire à court terme de la MTEV.**

# ***Aspirine et Thrombose veineuse***

Prévention primaire  
Efficacité à court terme?

# *Aspirine et thrombose veineuse*

Meta analyse de l'ATC :8000 pts

1 étude :une meta analyse (avant 1990 )

N° : 8000 patients en contexte chirurgical ou médical

# Aspirine et Thrombose veineuse

Meta analyse de l'ATC :8000 pts

L'aspirine :  
réduction de façon  
significative de 39%  
le RR de thrombose  
(24,8% vs 33,6%)

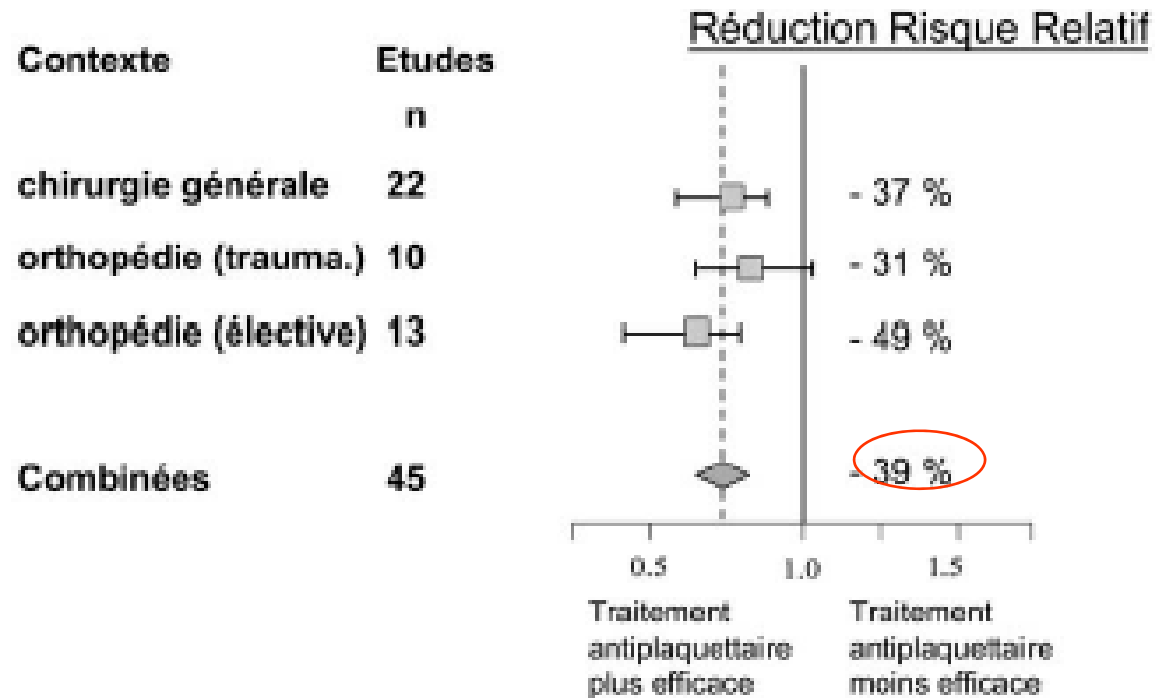


Fig. 2. Efficacité des antiplaquetitaires dans la prophylaxie thromboembolique veineuse : méta-analyse de l'Antiplatelet Trialists Collaboration..



# Aspirine et Thrombose veineuse

Meta analyse de l'ATC:8000 pts

Bénéfice plus net  
prophylaxie des EP

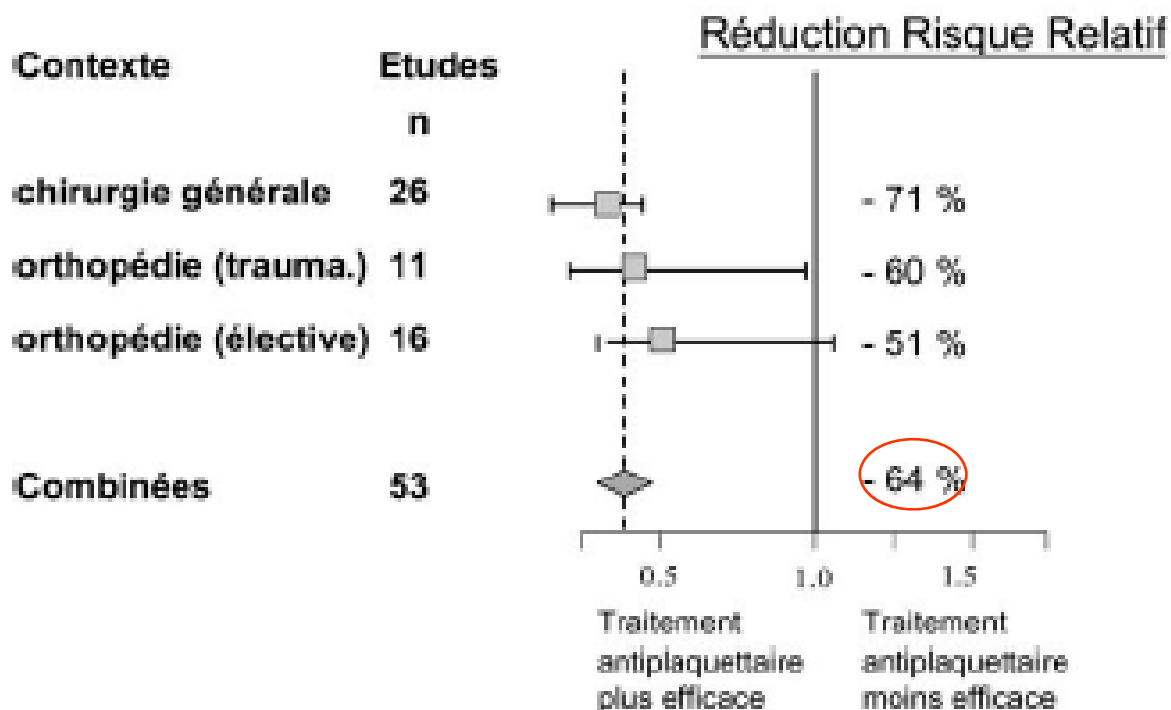


Fig. 3. Efficacité des antiplaquetitaires dans la prophylaxie de l'embolie pulmonaire : méta-analyse de l'*Antiplatelet Trialists Collaboration*.

# ***Aspirine et thrombose veineuse***

**Etude ATC:**

**Effet bénéfique de l'aspirine en thromboprophylaxie**



# ***Aspirine et thrombose veineuse***

## Etude PEP

- **Méga-étude prospective randomisée:17444 pts**
- **Chirurgie fracture hanche , prothèse genou**
- **Groupe Aspirine (160 mg): n°6679**
- **Groupe Placebo (HBPM, mécaniques) :n °6677**
- **Début préopératoire**
- **Suivi 35j**

*PEP Study Lancet 2000; 355:1295*

# Aspirine et Thrombose veineuse

## Etude PEP

### Résultats

- Réduction de 40% risque de TV phlébographiques
- moins 4 embolies Pulm fatales /1000
- Diminue la mortalité par EP 0,6%vs 0,3%  $p=0,03$
- 6 accidents hémorragiques transfusion

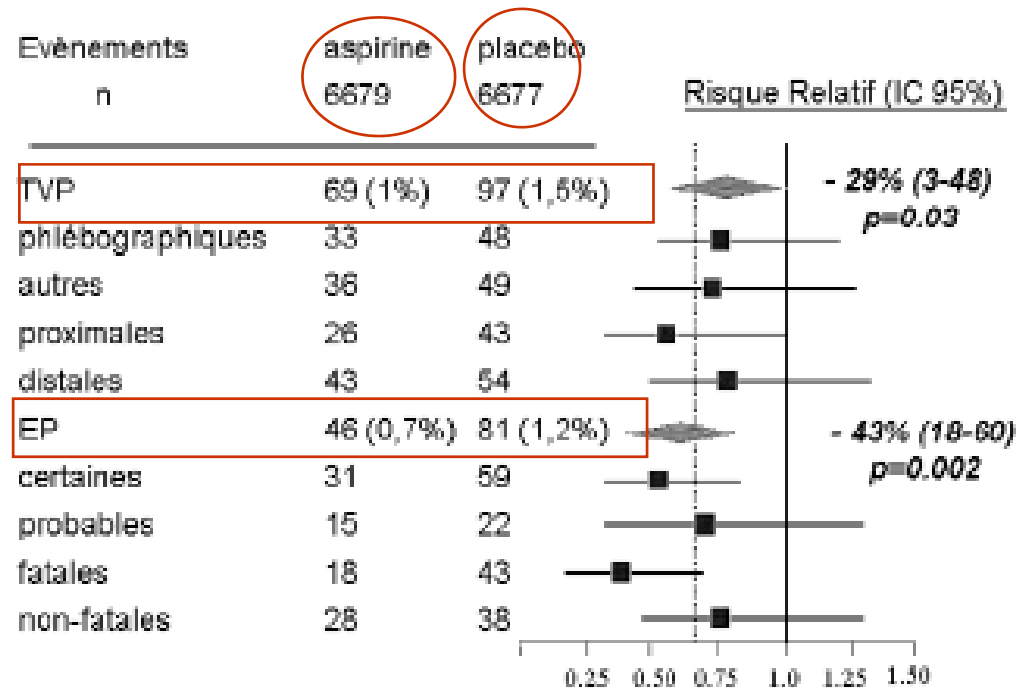


Fig. 4. Principaux résultats de l'étude PEP : efficacité de l'aspirine en prophylaxie thrombotique veineuse postopératoire.

# ***Aspirine et thrombose veineuse***

**En fait les études anciennes ne sont pas homogènes**

- Hétérogénéité des critères de définition
- Une interprétation difficile
- Une comparaison tantôt contre placebo et tantôt contre un autre médicament .

# Aspirine et Thrombose veineuse

Résultats de l'étude PEP évalués selon les critères de jugement du protocole initial.

Calculs réalisés selon les critères du protocole initial

n	contrôle 6677	Aspirine 6679	p
Mortalité globale	252	235	NS
Hémorragies majeures	234	212	NS

En cas de prescription associée d'HBPM

n = 3424	Contrôle	Aspirine	p
TVP+EP	1,8%	1,4%	NS
Hémorragies	2,5%	2,6%	NS

Aucune  
différence  
significative

# ***Aspirine et thrombose veineuse***

ACCP 2000

Données Méta analyse confirmant que l'aspirine est moins efficace que l'héparine dans la prophylaxie de la MTEV postopératoire avec des résultats similaires à ceux des groupes contrôles

*Chest 2001;119 suppl)1S-2S*

# ***Aspirine et Thrombose veineuse***

Prévention primaire  
Efficacité au long terme?

# *Aspirine et Thrombose veineuse*

## **WOMEN'S HEALTH STUDY (WHS)**

**Effet de l'aspirine à faible dose pour la prévention  
du thromboembolisme veineux.  
Essai randomisé.**

**Effect of low-dose aspirin on the occurrence of venous thrombo-embolism.  
A randomized trial.**

*Glynn RJ et al.*

*Ann Intern Med 2007;147:525-33.*

# *Aspirine et Thrombose veineuse*

## **WHS**

### ■ **Objectif**

**Evaluer l'effet à long terme de l'aspirine sur le risque thromboembolique veineux, en prévention primaire**

### ■ **Type de l'étude**

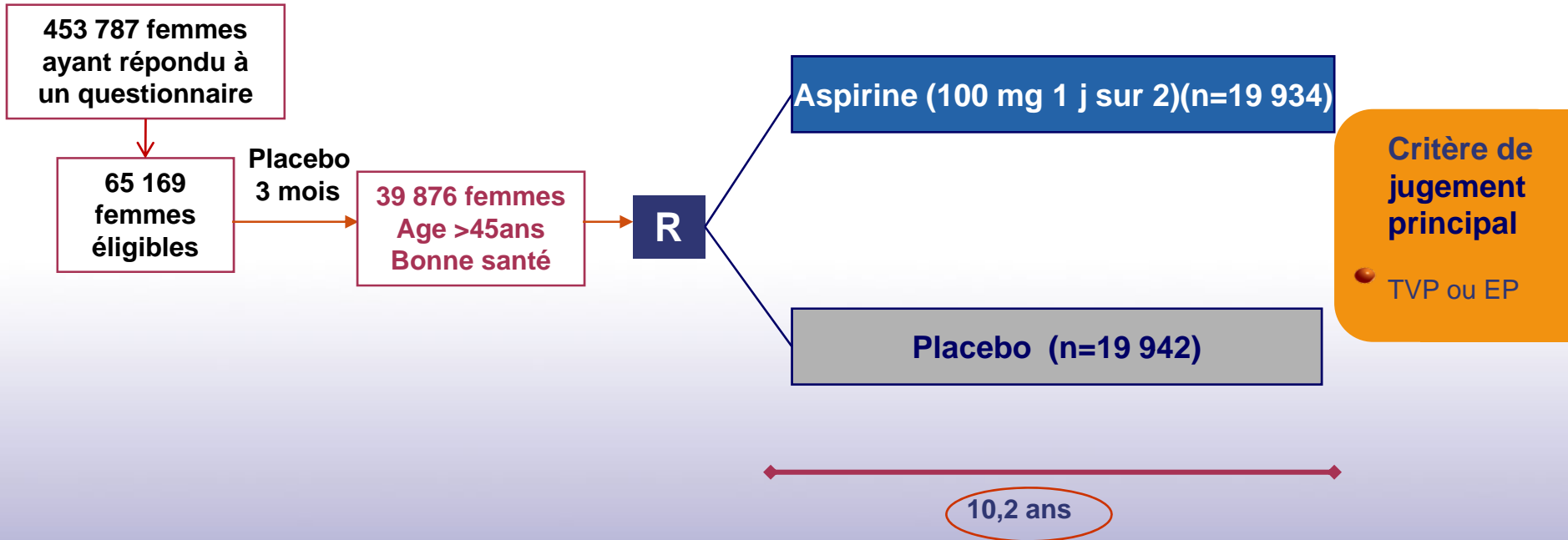
**Analyse secondaire d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle *versus* placebo**

### ■ **Critères d'inclusion**

**Femmes âgées de 45 ans ou plus, en bonne santé, sans antécédents cardiovasculaires**

# Aspirine et Thrombose veineuse

## WHS



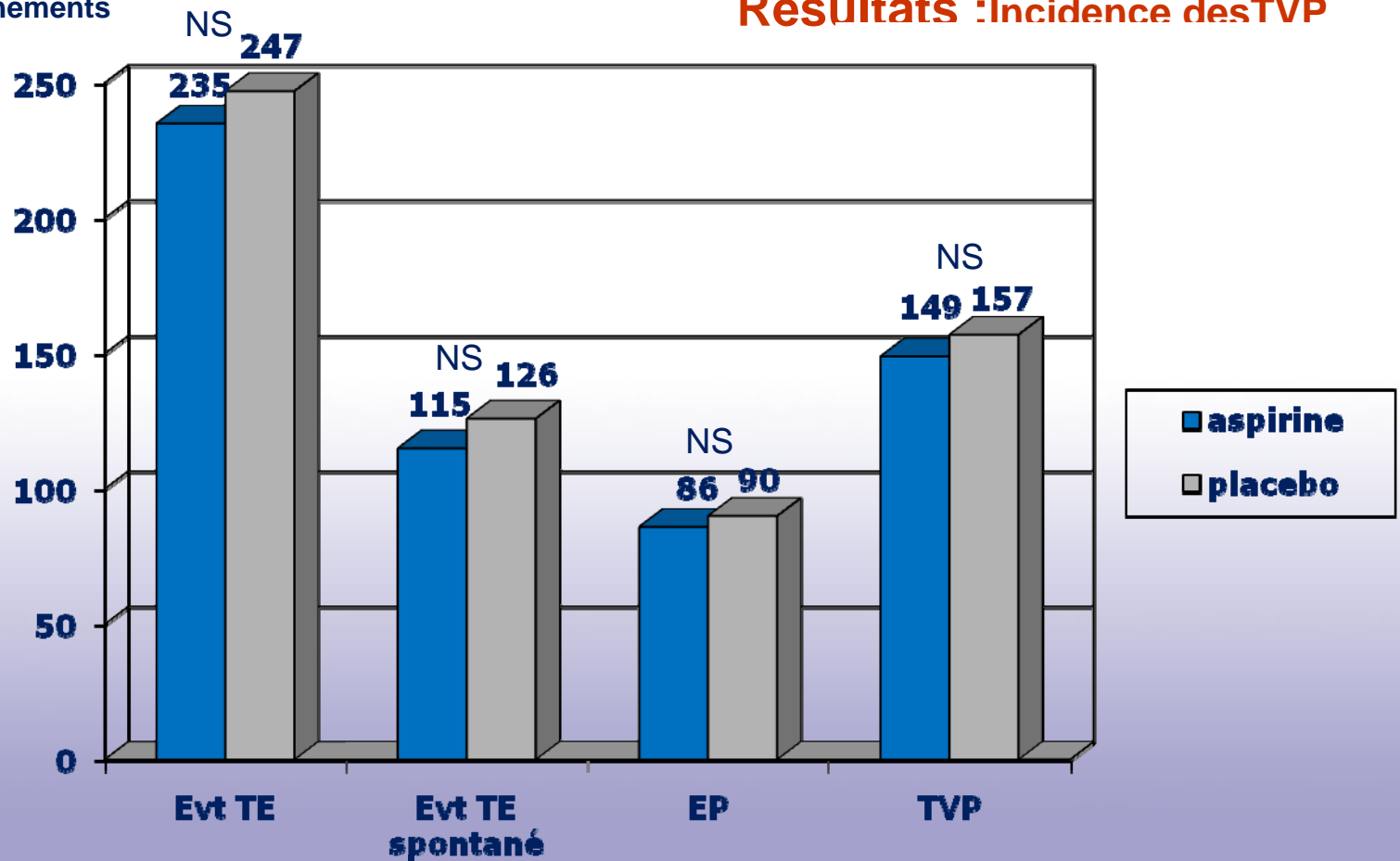
Avant randomisation: 26779 femmes :  
génotypage pour recherche de facteur V Leiden, polymorphisme 20210A sur le gène de la PT, mutation C677T de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR)

# Aspirine et Thrombose veineuse

Nb d'événements

Résultats : Incidence des TVP

WHS



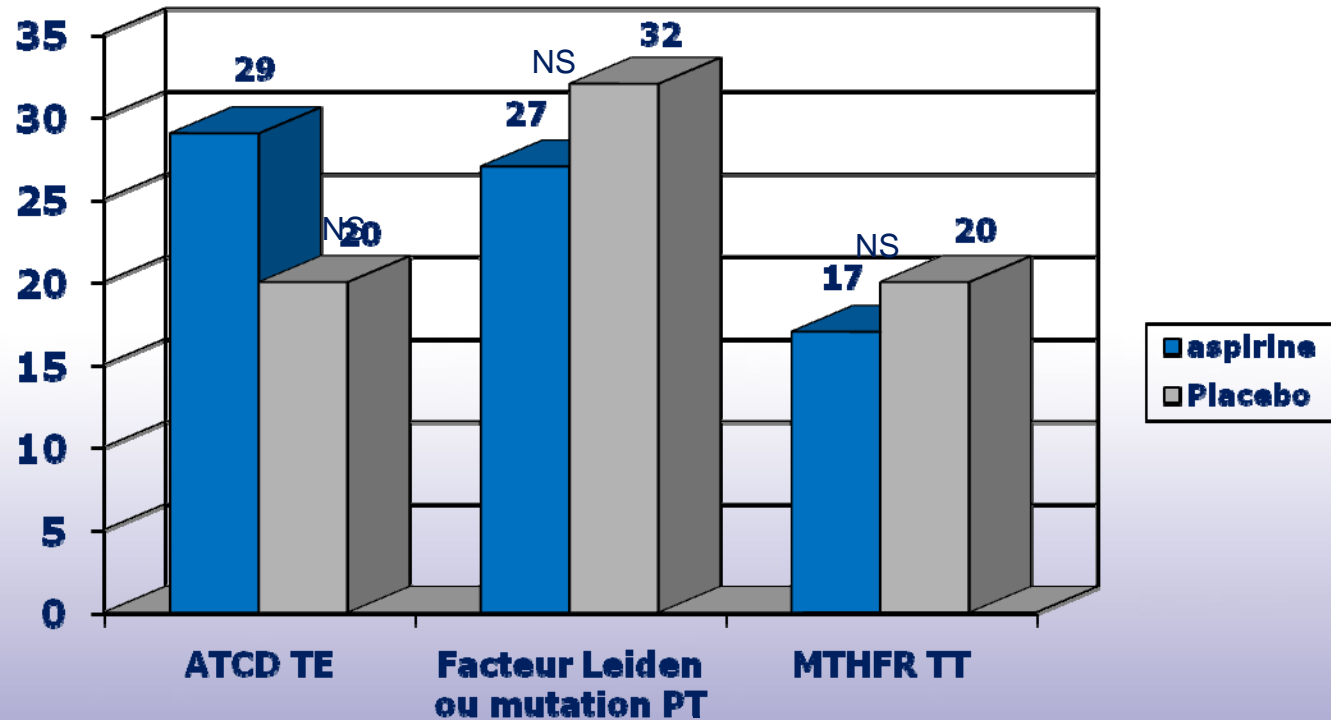
Glynn RJ et al. *Ann Intern Med* 2007;147:525-33.

# Aspirine et Thrombose veineuse

WHS

Incidence des thromboses veineuses dans les sous-groupes à risque

Nb d'événements TE



pas d'effet bénéfique de l'aspirine dans les sous groupes de patients présentant un risque de MTEV

# *Aspirine et Thrombose veineuse*

**WHS**

**L'aspirine à faible dose n'est pas efficace  
à long terme sur la prévention des TV  
chez les femmes initialement en bonne santé.**



# ***Aspirine et Thrombose veineuse***

ARTICLE IN PRESS

The Journal of Arthroplasty Vol. 00 No. 0 2009

## **Does Aspirin Have a Role in Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Knee Arthroplasty Patients?**

Kevin J. Bozic, MD, MBA,\* Thomas P. Vail, MD, ‡ Penelope S. Pekow, PhD, †  
Judith H. Maselli, MSPH, ‡ Peter K. Lindenauer, MD, MSc, † and  
Andrew D. Auerbach, MD, MPH §

- N° pts : 93840 arthroplastie T du genou
- 3 groupes : aspirine, HBPM, warfarine
- Durée suivi : 24mois

# Aspirine et Thrombose veineuse

Table 5. Unadjusted Rates of Postoperative Adverse Events

Outcome	Aspirin (n = 4719)	Injectable VTEP (n = 37 198)	Warfarin (n = 51 923)
Any thromboembolism	110* (2.3%)	1152 (3.1%)	2009 (4%)
Proximal DVT or PE	77* (1.6%)	901 (2.4%)	1632 (3%)
Wound infection	559 (12%)	4366 (12%)	6349 (12%)
Bleeding related to surgical site	30* (0.6%)	459 (1%)	548 (1%)
Mortality	9 (0.2%)	46 (0.1%)	54 (0.1%)

\*  $P < .01$  for all comparisons.

Table 6. Unadjusted and Adjusted Odds for Outcome According to VTE Preventive Strategy

	Any DVT or PE (n = 3271)		Proximal DVT or PE (n = 2610)		Surgical Site Bleeding (n = 1037)	
	Unadjusted odds ratio (OR) (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Aspirin	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent
Injectable VTEP	1.34* (1.10, 1.63)	1.03 (0.76, 1.39)	1.50* (1.18, 1.89)	0.99 (0.76, 1.28)	1.95* (1.35, 2.83)	1.11 (0.77, 1.60)
Warfarin	1.69* (1.39, 2.05)	1.36* (1.02, 1.82)	1.96* (1.55, 2.46)	1.34* (1.05, 1.70)	1.67* (1.15, 2.41)	0.97 (0.65, 1.47)

\*  $P < .01$  for all comparisons.

# Aspirine et Thrombose veineuse

Table 7. Unadjusted and Adjusted Odds for Outcome According to VTE Preventive Strategy

	Surgical Site Infection (n = 1037)		Mortality (n = 109)	
	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Aspirin	Referent	Referent	Referent	Referent
Injectable VTEP	0.99 (0.90, 1.09)	1.08 (0.95, 1.24)	0.65 (0.32, 1.32)	0.63 (0.30, 1.34)
Warfarin	1.04 (0.95, 1.14)	1.10 (0.96, 1.26)	0.54 (0.27, 1.10)	0.54 (0.25, 1.15)

**Aspirine** associé aux autres mesures prophylactiques:

Même RR MTEV que HBPM

Même risque hémorragique, mortalité

Peut être indiqué en prophylaxie (PTG)

Mais nécessité études prospectives



# ***Aspirine et Thrombose veineuse***

The Journal of Arthroplasty Vol. 24 No. 6 Suppl. 1 2009

Winner of the AAHKS Award

## **Venous Thromboembolism Prophylaxis After Major Orthopaedic Surgery: A Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials**

Greg A. Brown, MD, PhD

Une analyse groupée de 14  
essais contrôlés randomisés cités par ACCP

# Aspirine et Thrombose veineuse

**Table 2.** Pooled Rates Stratified by VTE Prophylactic Treatment

	Total Pooled Subjects	Venographic Deep Vein Thrombosis	Symptomatic Deep Vein Thrombosis	Pulmonary Embolus	Fatal Pulmonary Embolus	Operative Site Bleeding Events	Non-Operative Site Bleeding Events	Total Bleeding Events
Pentasaccharide	3616	6.50%	0.94%	0.80%	0.30%	1.91%	0.47%	2.38%
LMWH	9269	17.87%	1.28%	0.45%	0.13%	2.92%	1.33%	3.66%
Warfarin	4518	32.69%	2.01%	0.40%	0.04%	2.24%	1.49%	2.57%
Aspirin	8726	-	0.96%	0.62%	0.22%	0.46%	2.57%	3.03%
Placebo	8718	-	1.33%	1.02%	0.52%	0.47%	1.79%	2.26%

**Table 3.** Chi-Square P-Values for Pooled Rates Comparing Aspirin to Pentasaccharides, LMWH, and Warfarin (Bonferroni correction  $0.05/15 = 0.0033$ )

	Symptomatic Deep Vein Thrombosis	Pulmonary Embolus	Fatal Pulmonary Embolus	Operative Site Bleeding Events	Non-Operative Site Bleeding Events
Pentasaccharide vs ASA	0.91	0.26	0.37	4.7E-15	1.8E-14
LMWH vs ASA	0.057	0.13	0.15	1.0E-35	2.4E-08
Warfarin vs ASA	3.5E-06	0.10	0.019	5.4E-18	0.0012

# Aspirine et Thrombose veineuse

**Table 4.** Binomial Relative Risks and 95% Confidence Intervals of Pentasaccharides, LMWH, and Warfarin Compared to Aspirin

	Symptomatic Deep Vein Thrombosis		Pulmonary Embolus		Fatal Pulmonary Embolus		Operative Site Bleeding Events		Non-Operative Site Bleeding Events	
	Relative Risk	95% Confidence Interval	Relative Risk	95% Confidence Interval	Relative Risk	95% Confidence Interval	Relative Risk	95% Confidence Interval	Relative Risk	95% Confidence Interval
Pentasaccharide vs ASA	0.98	0.66-1.45	1.30	0.83-2.03	1.40	0.67-2.93	4.16	2.83-6.13	0.18	0.11-0.30
LMWH vs ASA	1.33	0.99-1.78	0.73	0.49-1.09	0.59	0.29-1.22	6.38	4.56-8.92	0.52	0.41-0.66
Warfarin vs ASA	2.09	1.52-2.88	0.64	0.38-1.10	0.20	0.05-0.87	4.88	3.28-7.27	0.58	0.42-0.81

Cette analyse groupée des ECR appuie l'utilisation de l'aspirine pour la prophylaxie TEV après une chirurgie orthopédique majeure

*The Journal of Arthroplasty Vol. 24 No. 6 Suppl. 1 2009*

# ***Aspirine et Thrombose veineuse***

Prévention secondaire?

# ***Aspirine et Thrombose veineuse***

## **Intérêt de l'aspirine:**

**Evaluation en cours**

**2essais( ASPIRE ,WARFASA)**

**Résultats définitifs en 2010**

# ***Aspirine et thrombose veineuse***

- L'aspirine a-t-elle une place en prévention de la thrombose veineuse?

# ***Aspirine et Thrombose veineuse***

Du fait:

- De l'absence d'études contrôlées randomisées avec un nombre suffisant de patients,
- L'insuffisance de la recherche objective de TVP dans les études anciennes
- Et l'augmentation du risque hémorragique dans certaines études



# *Aspirine et Thrombose veineuse*

## Recommandations ACCP 2008

**NE PAS utiliser l'Aspirine isolément comme méthode prophylactique quelque soit le groupe de patients (Niveau 1A)**

# ***Situations particulières***

**Place de l'aspirine: prévention TVP?**

**Certaines pathologies médicales**

**SAPL?**

**Behcet?**

## ***Aspirine- SAPL prévention primaire?***

- **Au cours du SAPL , l'utilité de l'aspirine à faible dose est bien démontré dans la prévention des pertes fœtales**

*Revue de médecine interne 29(2000)21S:83-8*

- **Intérêt en prévention primaire des thromboses?**

# ***Aspirine- SAPL prévention primaire?***

- **Prophylaxie primaire au cours du LES avec présence d'anticorps APL isolés**  
**réduction du risque thrombotique: 8%**

*Arch intern Med 2000:160:2042-8*

- **Etude rétrospective SAPL obstétrical: intérêt aspirine prophylaxie primaire risque thrombotique**

*Arthritis Rheum 2001 .44/1466-7*

# *Aspirine- SAPL prévention primaire?*

## APLASA

Etude prospective randomisée, multicentrique, versus placebo

Sujets asymptomatiques avec aPL persistant

98 patients : 48 Aspirine  
50 Placebo

*D Erkan. APLASA Study. Arthritis Rheum 2007; 56 : 2382-91*

SOCIETE TUNISIENNE DE  
MEDECINE INTERNE

# ***Aspirine- SAPL prévention primaire?***

## **APLASA**

- **suivi moyen :2,3ans**
- **Incidence thrombose**  
**2.75 % (aspirine)**  
**0% (placebo)**

### Limites étude

population hétérogène risque thrombotique, maladie associée

**Aspirine n'apparaît pas efficace en prévention primaire en cas d'aPL**

## ***Aspirine- SAPL prévention primaire?***

- Etude rétrospective 103 pts asymptomatiques aPL positifs suivis pendant une moyenne de 64 mois  
37 LES ,17TAI,19 autres connectivites
- Résultats: 19 TV observées  
4/10 LES (pas d'aspirine )  
3 / 27 LES (sous l'aspirine (p = 0,03).  
TAI (p = 0,01).

Intérêt de l'aspirine au cours du LES et TAI avec aPL: prévention primaire

MAIS

Essais prospectives sont nécessaires pour confirmer le rôle préventif de l'aspirine chez ces patients.

# ***Aspirine- SAPL prévention primaire?***

## En pratique

- prescription systématique d'aspirine chez les patients asymptomatiques avec aPL: non recommandée
- A discuter au cas par cas après évaluation bénéfice/risque si autres facteurs de risque associés (LES...) avec risque hémorragique faible  
En postpartum++

*Revue de médecine interne 29(2008)731-734*

# ***SAPL*** ***prévention secondaire?***

Classiquement prévention secondaire des TVE SAPL primaire ou secondaire repose sur les AVK au long cours

*Revue de médecine interne 29(2008) 731-734*

# ***Aspirine- Behcet prévention Thrombose?***

- Depuis 1979: Proposition antiagrégation
- Diverses publications:  
Intérêt de l'aspirine au cours de la MB

*reference*

# ***Aspirine- Behcet prévention Thrombose?***

## **Rôle possible des plaquettes dans le déterminisme des phénomènes trombotiques au cours de la MB**

- **Baisse de la sensibilité à la prostacycline**
- **Agrégation plaquettaire induite par certains sérotypes streptococciques impliqués dans la pathogénie de la maladie**
- **Augmentation de l'activité plaquettaire et hyperréactivité à l'ADP**
- **Augmentation du platelet-activating factor et de l'activité P-sélectine**
- **Augmentation en cytométrie de flux des plaquettes CD62 positives et des microagrégats chez les patients aux ATCD thrombotiques**

# ***CONCLUSION***


- **la place de l'aspirine est bien connue dans la prévention des maladies artérielles occlusives.**
- **Cependant sa place dans la prévention de la MTEV reste à préciser**

# ***CONCLUSION***

- **Malgré quelques études montrant une diminution du risque thrombo-embolique chez les patients sans autre prophylaxie que l'aspirine**
- **La position actuelle des experts est **contre** l'utilisation de l'aspirine dans la prévention de la MTE**
- **Et ceci est vrai pour tous les patients quel que soit la contexte (chirurgical, médical)**



*MERCI*



Quelle place pour l'aspirine dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse ?


1 - L'aspirine ne doit pas être recommandée pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire précoce (2 premières semaines), et ce quel que soit le type de chirurgie. Ceci est en plein accord avec les recommandations de la 6e conférence de consensus nord-américaine sur les antithrombotiques (grade A).

# ***CONCLUSION***


2- Cependant, l'effet prophylactique de l'aspirine sur la maladie thromboembolique veineuse est probable avec une réduction significative du risque de thrombose veineuse profonde (TVP) prouvées par un test au fibrinogène marqué et/ou une phlébographie et

du risque d'embolies pulmonaires (EP) symptomatiques postopératoires (niveau de preuve I).

3 -Toutefois, près de 25 % des malades inclus dans les différentes études (notamment 50 % des malades de l'étude « Pulmonary Embolism Prevention » [Lancet 2000]) recevaient également, associé à l'aspirine, un traitement héparinique à dose prophylactique. Dans ces conditions l'effet de l'aspirine utilisée seule reste incertain.




4 - Par comparaison historique et compte tenu de comparaisons directes, l'effet prophylactique de l'aspirine semble être inférieur à celui observé avec d'autres thérapeutiques antithrombotiques comme les héparines de bas poids moléculaire (niveau de preuve II).




2- Cependant, l'effet prophylactique de l'aspirine sur la maladie thromboembolique veineuse est probable avec une réduction significative du risque de thrombose veineuse profonde (TVP) prouvées par un test au fibrinogène marqué et/ou une phlébographie et du risque d'embolies pulmonaires (EP) symptomatiques postopératoires (niveau de preuve I).

3 -Toutefois, près de 25 % des malades inclus dans les différentes études (notamment 50 % des malades de l'étude « Pulmonary Embolism Prevention » [Lancet 2000]) recevaient également, associé à l'aspirine, un traitement héparinique à dose prophylactique. Dans ces conditions l'effet de l'aspirine utilisée seule reste incertain.




4 - Par comparaison historique et compte tenu de comparaisons directes, l'effet prophylactique de l'aspirine semble être inférieur à celui observé avec d'autres thérapeutiques antithrombotiques comme les héparines de bas poids moléculaire (niveau de preuve II).




5 - L'aspirine n'entraîne pas de réduction de la mortalité post-opératoire, notamment cardiovasculaire. Dans le même temps, les héparines semblent réduire cette mortalité post-opératoire (niveau de preuve II).

6 - L'aspirine ne saurait non plus être recommandée en cas de contre-indication aux héparines, en cas de thrombopénie induite par héparine, car il existe d'autres thérapeutiques substitutives ayant parfaitement démontré leur efficacité (comme le danaparoïde) ou en cas de risque hémorragique (grade A).



7 - Il n'existe pas d'intérêt, en terme d'efficacité prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, à associer l'aspirine à d'autres mesures préventives comme les héparines ou la compression pneumatique intermittente (grade B).

8 - L'association de l'aspirine à une héparinothérapie à dose prophylactique augmente le risque d'accident hémorragique per- et postopératoire (niveau de preuve I).



9 - L'aspirine ne doit pas être recommandée non plus en première intention pour la prophylaxie prolongée après chirurgie orthopédique (grade A). Toutefois les résultats de l'étude PEP [4] pourraient en faire une alternative aux héparines et aux anticoagulants oraux dans cette indication, notamment en cas de contre-indication ou d'utilisation déconseillée (insuffisance rénale...) (grade B).