

## Mise au point

Les études épidémiologiques montrent que la maladie thromboembolique veineuse (TEV) est une cause majeure de morbidité et mortalité chez les patients hospitalisés. Une hospitalisation pour une pathologie médicale aiguë<sup>1</sup> est associée de manière indépendante à un risque relatif multiplié par 8 de survenue de maladie TEV. Cela représente presque 1/4 de tous les événements thromboemboliques veineux survenant dans la population générale [3].

Isabelle Mahé

Amar Medjkane

Antoine Bosquet

Hôpital Louis-Mourier,  
Colombes

### Mots clés :

thrombose veineuse  
profonde,  
prévention,  
héparine, HBPM

# Prévention de la thrombose veineuse profonde

Les patients hospitalisés sont à risque de maladie TEV en raison de la combinaison de facteurs de risque liés à des pathologies chroniques (âge, insuffisance cardiaque, antécédent TEV) à des facteurs de risque transitoires liés à des pathologies aiguës conduisant à l'hospitalisation souvent source d'une réduction de mobilité prolongée [4]. Le risque de ces patients est très hétérogène. À titre d'exemple, les patients avec AVC et déficit moteur périphérique ont une incidence de thrombose veineuse profonde (TVP) de 55 %, les patients avec infarctus myocardique sans traitement antithrombotique de 22 % (études anciennes), alors que d'autres situations médicales (insuffisance cardiaque décompensée, insuffisance respiratoire décompensées, infections) ont un risque compris entre 15 et 20 %. Les autres facteurs de risque sont mineurs et ne confèrent un risque thromboembolique veineux significatif que s'ils sont associés : le risque est cumulatif [4]. Au total, l'objectif principal de la thromboprophylaxie est de réduire de manière significative le risque de survenue d'évènements TEV, prévenir la mortalité par embolie pulmonaire, les récurrences de TVP et la survenue de syndrome post-phlébitique.

## Données factuelles

### Héparine : Méta-analyse 2000

Cette méta-analyse [5] a clairement montré que le niveau de risque TEV était comparable en milieu médical et en chirurgie générale. Les héparines permettaient une réduction de 56 % du risque de TVP (membres inférieurs) et une réduction de 52 % du risque d'embolie pulmonaire symptomatique ou fatale (figure 1). Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) étaient

associées à une réduction significative du risque de saignement majeur (RR = 0,48,  $p < 0,05$ ), et au moins aussi efficaces et sûres que l'héparine non fractionnée.

### Enoxaparine : Medenox 1999

Il s'agissait une étude randomisée multicentrique en double aveugle [6]. Les 1 102 patients inclus, âgés de plus de 40 ans, étaient hospitalisés pour une pathologie médicale aiguë avec immobilisation récente : insuffisance cardiaque chronique congestive, insuffisance respiratoire chronique décompensée, pathologie aiguë (infection, poussée inflammatoire, rhumatologique) associée à au moins 1 facteur de risque TEV (âge > 75 ans, cancer, antécédent TEV, obésité, varices, hormonothérapie sauf THS ménopause).

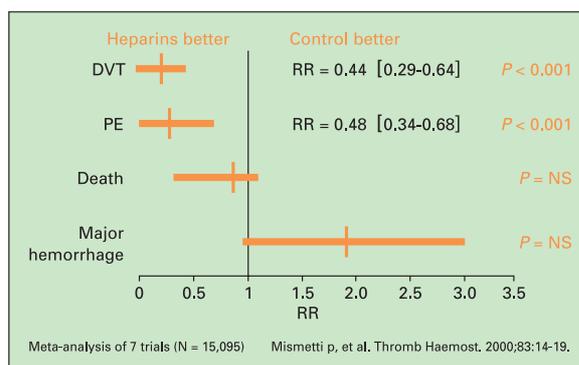


Figure 1 : méta-analyse des essais thérapeutiques comparant HBPM et HNF en 2000 [5].

1. Bien que la maladie veineuse thromboembolique soit le plus souvent considérée comme étant associée à une chirurgie ou un trauma récent, 50 à 70 % des événements symptomatiques et 70 à 80 % des embolies pulmonaires fatales se produisent chez des patients non chirurgicaux [1], ceux-ci mourant 3 fois plus d'embolie pulmonaire que les patients chirurgicaux [2].

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet d'une thromboprophylaxie utilisant l'énoxaparine par rapport au placebo, chez des patients avec une pathologie médicale aiguë. Les patients ont reçu de manière aléatoire de l'énoxaparine 4 000 UI, de l'énoxaparine 2 000 UI ou du placebo pendant 6 à 14 jours. Une phlébographie était réalisée en fin de traitement (ou à défaut, un écho-doppler veineux). Le critère principal d'évaluation était la survenue d'un événement thromboembolique veineux entre J1 et J14 : TVP diagnostiquée par phlébographie et/ou embolie pulmonaire documentée. Il y a eu dans le groupe enoxaparine 4 000 UI (mais pas dans le groupe 2 000 UI) une incidence d'événements TEV significativement plus basse que sous placebo (réduction relative de 63 % du risque de TVP ;  $p < 0,001$ ). À 3 mois de traitement, la réduction de risque était maintenue (59 % réduction du risque relatif ;  $p < 0,001$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre les 3 groupes en termes d'hémorragie ou de thrombocytopenie.

### Dalteparine : Prevent study 2004

L'étude randomisée multicentrique en double aveugle a inclus 3 706 patients médicaux hospitalisés selon une méthodologie très voisine. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'une thromboprophylaxie par dalteparine, 5 000 UI par jour, par rapport au placebo chez les patients médicaux [7]. Les critères d'inclusion étaient identiques à ceux de Medenox. La prophylaxie était poursuivie jusqu'au 14<sup>e</sup> jour et l'évaluation se faisait par écho-doppler veineux (J14 à J21). Le critère principal d'évaluation était un critère composite associant TVP symptomatique (proximale ou distale), embolie pulmonaire fatale ou symptomatique non fatale, mort subite et TVP proximale asymptomatique<sup>1</sup>. Une réduction significative du critère principal a été observée dans le groupe dalteparine par rapport au groupe placebo. Cette différence est en grande partie due à une réduction significative de l'incidence des TVP proximales asymptomatiques. Par rapport à l'étude Medenox, les patients inclus dans Prevent étaient à plus faible risque TEV, étendant le champ d'application de la thromboprophylaxie à une population plus large que celle étudiée auparavant.

### Fondaparinux : Artemis 2006

Cette étude prospective, randomisée, multicentrique en double aveugle, a comparé le fondaparinux (pentasaccharide de synthèse à action anti-Xa sélective) à la posologie de 2,5 mg au placebo chez 849 patients âgés de 60 ans ou plus avec pathologie médicale aiguë, considérés à risque modéré ou élevé de maladie TEV [8]. Ces patients étaient hospitalisés pour insuffisance cardiaque congestive, insuffisance respiratoire aiguë, infection aiguë, maladie inflammatoire aiguë. La prophylaxie était poursuivie jusqu'au 14<sup>e</sup> jour et l'évaluation se faisait par phlébographie (J6 à J15). Le critère principal d'évaluation était un critère composite associant TVP dépistée à la phlébographie, TVP ou embolie pulmonaire symptomatique survenant avant

J15. Le fondaparinux a permis une réduction de 46,7 % du risque de survenue d'événement TEV ( $p = 0,029$ ). La fréquence de saignements majeurs était similaire dans les 2 groupes.

Au total, ces 3 essais prospectifs randomisés ont montré l'efficacité d'une thromboprophylaxie en milieu médical (figure 2). Il faut préciser que l'évaluation des événements veineux thromboemboliques n'a pas été réalisée avec la même méthode.

### Recommandations

Ces essais ont permis l'élaboration des recommandations en 2004 de l'*American College of Chest Physicians* [9] et en 2006 de l'*International Union of Angiology* [10] dont les conclusions sont reprises dans la figure 3. En pratique :

- Tous les patients hospitalisés pour un motif médical aigu doivent être évalués pour leur risque thromboembolique veineux et hémorragique. Selon ces risques, une thromboprophylaxie sera éventuellement envisagée.
- Seuls les produits ayant montré leur efficacité doivent être utilisés en prophylaxie à la posologie indiquée.
- Les alternatives thérapeutiques comportent l'héparine non fractionnée, l'énoxaparine 4 000 UI, la dalteparine 5 000 UI, le fondaparinux 2,5 mg (tableau 1).

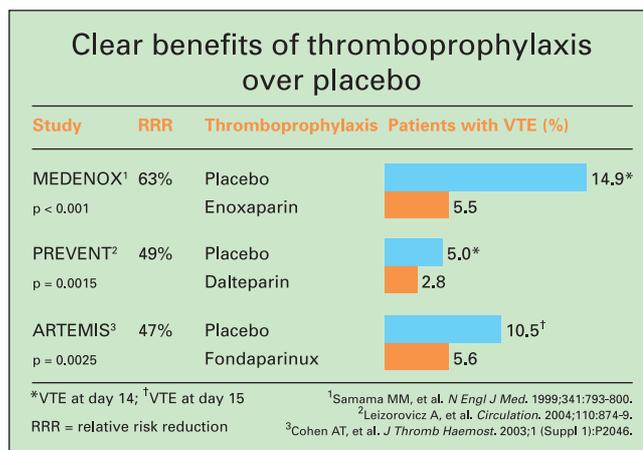


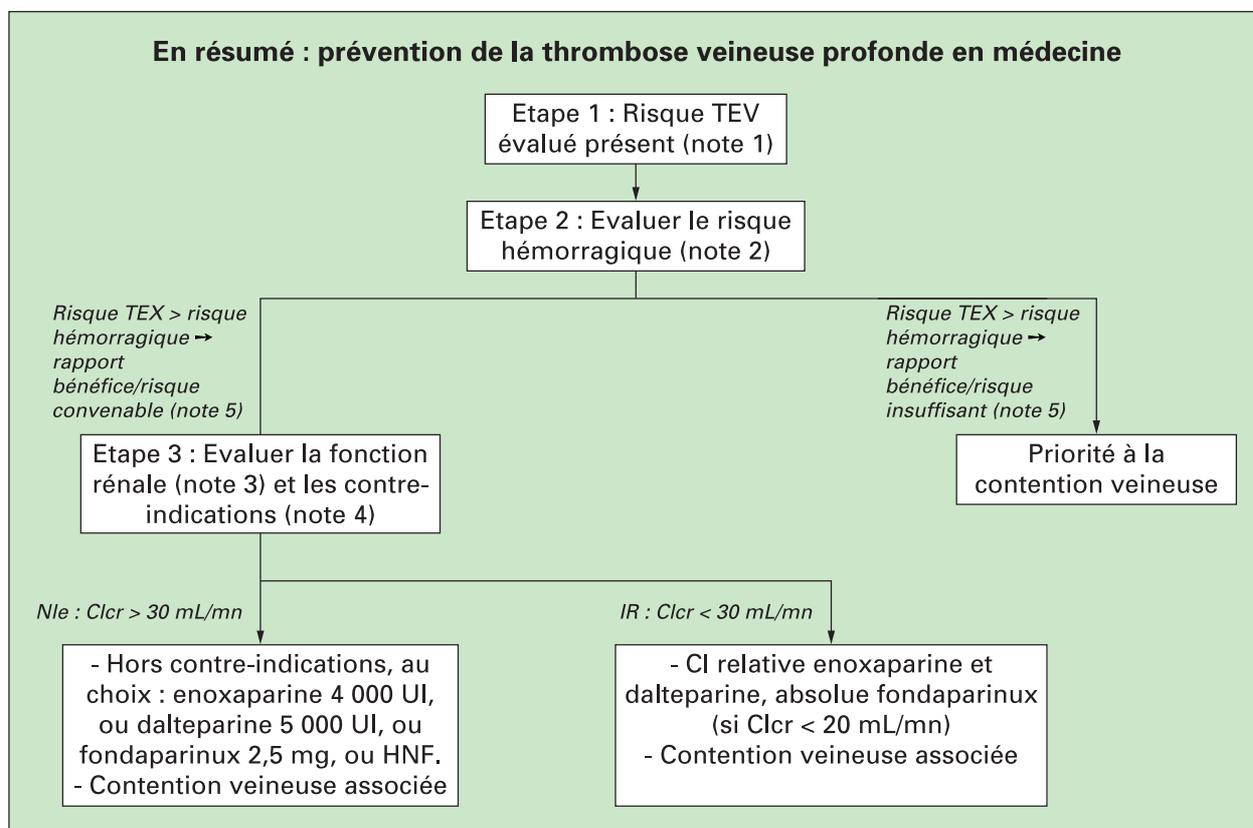
Figure 2 : Résultats comparatifs des 3 grands essais thérapeutiques en thromboprophylaxie en milieu médical [6].



2. Le critère d'évaluation n'était donc pas identique dans les études Medenox et Prevent, ni d'ailleurs la méthode de diagnostic de TVP (phlébographie et écho-doppler veineux respectivement).

Tableau 1. Indications et précautions d'emploi

Enoxaparine et Dalteparine	Fondaparinux	Héparine non fractionnée
<p>Patients alités pour une affection médicale aiguë : accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque (classe NYHA III ou IV), insuffisance respiratoire aiguë, maladie infectieuse ou rhumatologique aiguë associée à au moins un autre facteur de risque TEV.</p> <p>Dans le cas d'un épisode aigu d'une maladie infectieuse ou rhumatologique, le traitement prophylactique n'est justifié qu'en cas d'association à au moins un des facteurs de risque TEV suivants (âge = 75 ans, cancer, antécédents thromboemboliques veineux, obésité, varices veineuses, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif).</p>	<p>Patients jugés à haut risque d'événements TEV, alités pour une affection médicale telle que insuffisance cardiaque, et/ou trouble respiratoire, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients alités, avec une affection médicale aiguë (notamment en post-infarctus, en cas d'insuffisance cardiaque, après un AVC ischémique avec paralysie des membres inférieurs).</li> <li>– Utilisation réservée à l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de moins de 30 mL/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft) comme alternative possible à la prescription d'une HBPM.</li> <li>– Posologie habituelle de 5 000 UI toutes les 12 h, éventuellement toutes les 8 heures en cas de haut risque TEV.</li> </ul>



**Références :**

1. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : the Worcester DVT study. Arch Intern Med. 1991;151:933-8.
2. Cooper JW Jr. DVT/PE prophylaxis in medically ill patients: a new avenue of clinical management in the long-term care setting. Consult Pharm. 2001;16:7-17.
3. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med. 2002;162:1245-8.
4. Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing Venous Thromboembolism in Medical Patients. Circulation. 2004;110:IV-13, IV-19.
5. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Chucherat M, Buchmuller A, Juillard-Delsart D, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins : a meta-analysis of randomised clinical Trials. Thromb Haemost. 2000;83:14-1.
6. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 1999;341:793-800.
7. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation 2004; 110:874-9.
8. Cohen AT, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. Br Med J. 2006;332:325-9.
9. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, Breddin HK, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism: International consensus statement (Guidelines according to scientific evidence). Int Angiol. 2006;25:101-61.
10. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic. Chest. 2004;126:338S-400S.
11. Francis CW. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. N Engl J Med. 2007;356:438-44.

**Note 1. À prendre en compte dans l'évaluation du risque TEV**

Pathologies aiguës avec alitement récent chez des patients de plus de 40 ans (risque élevé de TVP)		Facteurs de risque associés de TVP
<i>Sévères</i>	<i>Non sévères</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– AVC ischémique constitué</li> <li>– Paraplégie aiguë</li> <li>– Infarctus du myocarde récent</li> <li>– Sepsis sévère en réanimation</li> <li>– Insuffisance cardiaque décompensée</li> <li>– Maladie inflammatoire sévère en poussée</li> <li>– Insuffisance respiratoire décompensée</li> <li>– Syndrome myéloprolifératif évolutif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Infection sévère</li> <li>– Cancer</li> <li>– Insuffisance cardiaque</li> <li>– Syndrome néphrotique</li> <li>– Insuffisance respiratoire</li> <li>– Poussée inflammatoire d'une maladie rhumatologique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Âge ≤ 75 ans</li> <li>– Cancer</li> <li>– Antécédents TEV</li> <li>– Obésité</li> <li>– Varices</li> <li>– Traitement hormonal</li> <li>– Insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique</li> <li>– Syndrome myéloprolifératif</li> </ul>

**Note 2. Évaluation du risque hémorragique**

Rechercher :

- un saignement récent
- une thrombopénie < 100 000
- une insuffisance hépatocellulaire

Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés avec les traitements par HBPM (AMM, enquête nationale de pharmacovigilance) en cas de :

- trouble connu de la coagulation chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge ;
- insuffisance rénale ;
- poids inférieur à 40 kg ;
- traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours ;
- non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement) ;
- association à des médicaments majorant le risque hémorragique.

**Note 3. Évaluation de la fonction rénale**

Elle est indispensable avant d'instaurer une thromboprophylaxie, plus particulièrement chez le sujet âgé à partir de 75 ans, en calculant la clairance de la créatinine (Clcr) à l'aide de la formule de Cockcroft, en disposant d'un poids récent du patient :

$$\text{Clcr (mL/m)} = \frac{(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids en kg}}{0,814 \times \text{créatininémie en } \mu\text{mol/L}}$$

Formule valable chez l'homme, à corriger pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

Lorsque la créatinine est exprimée en mg/mL, multiplier par un facteur 8,8.

(AMM et [10] : grade C)

**Note 4. Rechercher l'absence de contre-indication**

CI absolues quelles que soient les doses	CI relatives à doses préventives
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypersensibilité au produit</li> <li>– Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase</li> <li>– Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II induite sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire</li> <li>– Pour le fondaparinux : clairance de la créatinine &lt; 20 mL/min</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale.</li> <li>– Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, en association avec : acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires ; AINS (voie générale) ; dextran 40 (voie parentérale).</li> <li>– Pour l'énoxaparine et la dalteparine : Clairance de la créatinine &lt; 30 mL/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft.</li> <li>– Pour le fondaparinux : Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 30 mL/min, l'administration de 1,5 mg est recommandée.</li> </ul>

**Note 5. Évaluation du rapport bénéfice/risque**

En cas de risque hémorragique supérieur au bénéfice attendu par la thromboprophylaxie, il est recommandé d'utiliser en priorité les mesures mécaniques (contention veineuse) (grade C).

Les moyens mécaniques de contention sont également recommandés en association à la thromboprophylaxie par anticoagulant (grade C) (chest 2004 page 375S).