



PRÉVENTION DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE : 4 ANS APRÈS LES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES

Pierre Albaladejo

Pôle d'Anesthésie Réanimation , CHU de Grenoble, BP 217, 38043
Grenoble Cedex 9. E.mail : PAlbaladejo@chu-grenoble.fr

INTRODUCTION

Les recommandations pour la pratique clinique de la thromboprophylaxie chirurgicale ont été élaborées sous l'égide de la SFAR en 2005. Elles constituent un référentiel aussi complet que possible pour orienter le praticien dans sa pratique quotidienne de la thromboprophylaxie. Ce travail devait répondre à deux objectifs principaux :

- Organiser la connaissance sur le sujet selon les principes de médecine factuelle (définir des niveaux de preuves et des grades de recommandations).
- Fournir un outil pragmatique pour permettre au praticien de s'appropriier et d'appliquer ces recommandations.

Pour répondre à ces objectifs, plus de 80 experts ont colligé toutes les publications sur le sujet et répondu à plusieurs questions sur l'incidence de la maladie thrombo-embolique veineuse postopératoire et sa prévention pour la plupart des spécialités chirurgicales. D'autre part, les recommandations ont été formulées en déterminant des niveaux de risque (élevé, intermédiaire et faible) homogènes par spécialité chirurgicale.

Depuis 2004, le paysage de la thromboprophylaxie a sensiblement évolué. Ces évolutions ne remettent pas en cause les recommandations de 2005 qui restent valides pour leur grande majorité. Elles devront être prises en compte dans une réactualisation du référentiel.

Les « Guidelines de l'American College of Chest Physicians » sont des recommandations nord-américaines concernant l'ensemble du panorama médical couvert par les antithrombotiques [13]. Elles sont réactualisées tous les 4 ans. Dans la version 2008, la section concernant la prévention de la MTEV postopératoire a significativement évolué depuis la version de 2004. La place du fondaparinux s'est étendue à différentes indications par extension sans pour autant être fondée sur des études spécifiques dans les spécialités chirurgicales

considérées (urologie, obésité, orthopédie). La durée de la thromboprophylaxie a été étendue (recommandations suggérées) dans la PTG. Des recommandations de faible grade ont été proposées pour la prise en charge des patients obèses ou insuffisants rénaux.

La véritable avancée dans le domaine de la thromboprophylaxie est l'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux. Dans le domaine de la thrombose, le développement de nouveaux anticoagulants est très actif [1-3]. Ce dynamisme répond à la nécessité de trouver des traitements non seulement plus efficaces pour réduire le risque thrombo-embolique veineux, mais aussi plus commode, plus maniable et plus sûr. Mais la prudence est de rigueur. En effet, les recommandations de 2005 avaient anticipé l'arrivée du ximelagatran (anti IIa). Les effets secondaires, en particulier hépatiques, détectés dans les études de surveillance, ont abouti au retrait mondial de cette molécule qui avait soulevé un grand enthousiasme.

1. LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

Les anticoagulants actuellement disponibles comportent des anticoagulants oraux et parentéraux. Les anticoagulants parentéraux d'action rapide sont principalement utilisés pour le traitement ou la prévention des pathologies thrombo-emboliques artérielles ou veineuses à la phase initiale. Les anticoagulants oraux (en pratique les antivitamines K) de longue durée d'action sont indiqués pour le traitement au long cours de ces pathologies. Pour le traitement initial, les héparines de bas poids moléculaire ont remplacé l'héparine non fractionnée dans la plupart des indications parce que plus maniables et plus faciles à administrer. De nombreuses études et méta-analyses ont montré que les HBPM sont au moins aussi efficaces et sûres que l'HNF. Plus récemment, le fondaparinux, un pentasaccharide synthétique, administré par voie systémique a trouvé une place principalement dans la prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse.

Les antivitamines K constituent l'essentiel de la pharmacopée des anticoagulants oraux. L'utilisation de ces traitements est contraignante et non dénuée de risque. Les effets thérapeutiques de ces médicaments dépendent en partie de l'administration concomitante de médicaments, du régime alimentaire, du polymorphisme génétique associé aux enzymes impliquées dans leur métabolisme. La principale conséquence est que les antivitamines K sont la première cause d'accidents iatrogéniques. En France, les AVK sont responsables de 17 000 hospitalisations par an pour près de 600 000 patients traités. Le suivi clinique et biologique indispensable à la surveillance de ces traitements est contraignant pour le patient et coûteux. En ce qui concerne la thromboprophylaxie, les AVK ont été exclus des recommandations françaises en raison du surcroît de complications hémorragiques par rapport à l'utilisation des HBPM [4, 5]. C'est dire la nécessité de développer des médicaments de courte durée d'action administrables par voie orale, et sans surveillance biologique. C'est dans cette perspective que se situe le développement des petites molécules, actives par voie orale, inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur Xa. Deux médicaments sont ou seront commercialisés lors de la publication de ce texte : le dabigatran (antithrombine) : Pradaxa® et le rivaroxaban (anti Xa) : Xarelto®. Dans le vaste champ d'indication des anticoagulants, la thromboprophylaxie chirurgicale est un modèle pour le développement de nouvelles molécules. Nous avons donc la primeur pour

l'utilisation pour ces 2 molécules dans la thromboprophylaxie de la PTH et de la PTG. Les études pivots ont été réalisées pour ces deux molécules, uniquement dans ces deux indications [6, 7, 14, 15]. Leur AMM ne couvre donc pas la fracture du col du fémur ou les autres indications en orthopédie.

2. AVANTAGES ET QUESTIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION ORALE

L'apport lié à la voie d'administration orale est un argument majeur quelle que soit l'indication. Il est incontestable que l'administration orale va améliorer le confort du patient et la facilité d'administration de ces traitements. C'est un atout primordial puisqu'il va dans le sens d'une simplification des soins, et donc de réduction de ses coûts, de réhabilitation postopératoire et d'intégration dans le cadre de la chirurgie ambulatoire. Quelques questions liées à la voie d'administration doivent être résolues. L'administration précoce postopératoire ne semble pas poser de problèmes dans les études réalisées. Il ne semble pas a priori y avoir d'interférence avec la survenue de nausées et de vomissements postopératoires. Il faut néanmoins savoir que 2 tiers des patients ont bénéficié d'une anesthésie locorégionale dans les études de phase III [6, 7, 14, 15]. Une question qui dépasse le domaine de la thromboprophylaxie est la compliance du patient. L'absence de surveillance biologique constitue un avantage pour la commodité d'emploi des nouveaux anticoagulants. Enfin, les nouveaux anticoagulants ont des caractéristiques pharmacocinétiques différentes. Le rivaroxaban a la particularité de s'administrer en une seule prise journalière.

3. EFFICACITÉ DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS

L'utilisation raisonnée des HBPM a permis de réduire considérablement l'incidence des accidents thrombo-emboliques péri-opératoires. Dans l'étude ESCORTE, l'incidence à 3 mois des ETEV en chirurgie de la fracture de hanche est très faible [8]. Néanmoins, le nombre absolu d'accidents graves d'origine thrombo-embolique reste élevé et l'application des recommandations n'est pas optimale [9]. Donc oui, il est nécessaire de développer de nouveaux anticoagulants pour améliorer la prévention de la MTEV. Cependant, cette course à la meilleure efficacité a des limites. Une de ces limites est d'ordre méthodologique. En raison du faible taux d'événements thrombo-emboliques résiduels, les essais sont de plus en plus difficiles à mener en raison du grand nombre de patients à inclure dans de telles études. Dans les études de phase III du rivaroxaban et du dabigatran, les taux d'événements cliniques (phlébites ou embolies pulmonaires) sont inférieurs à 1 % dans les groupes traités [6, 7, 14, 15]. L'utilisation de critères de substitution (thromboses détectées par la phlébographie), pour pallier aux faibles taux d'événements cliniques, est controversée. Un certain nombre de thrombose phlébographique ne vont pas évoluer vers un événement clinique. Environ un quart des données phlébographiques sont soit absentes car les patients refusent la réalisation d'une phlébographie, soit ininterprétables. Ces contraintes limitent les données disponibles.

Une autre limite liée aux faibles taux d'événements est la faible probabilité pour une nouvelle molécule de montrer sa supériorité par rapport aux HBPM qui sont les molécules de références. C'est la raison pour laquelle, ce sont des études de non-infériorité qui sont réalisées. Dans ce contexte à haut risque, le rivaroxaban s'est révélé d'une efficacité supérieure à l'énoxaparine dans

les études RECORD [6, 7], alors que les études du programme RENOVATE et REMODEL [14, 15] ont mis en évidence une non-infériorité (improprement appelée équivalence) du dabigatran et de l'énoxaparine (40 mg) dans la PTH et la PTG.

4. RISQUE HÉMORRAGIQUE : NOUVEAU CRITÈRE PRIMAIRE ?

La contrepartie de l'efficacité des anticoagulants est naturellement une possible augmentation du risque hémorragique. Le choix d'une dose d'anticoagulant réalisée dans les études de phase II repose sur le meilleur compromis entre son efficacité antithrombotique et le risque hémorragique. Existe-t-il des profils plus favorables ? Une nouvelle molécule peut-elle échapper à l'adage « un anticoagulant efficace fait saigner » ? Avant de répondre à ces questions, il est indispensable de se soumettre à un certain nombre de pré-requis. Nous ne disposons pas, à l'heure actuelle de définition consensuelle du risque hémorragique dans le contexte péri-opératoire. En conséquence, les critères choisis dans les études pivots de thromboprophylaxie en orthopédie sont rarement comparables. Au-delà du problème de choix du critère, l'évaluation du risque hémorragique dépend aussi du délai d'administration après la chirurgie, et de la première dose administrée. L'administration préopératoire est actuellement en recul, et sa proximité par rapport à la chirurgie est associée à une augmentation du risque hémorragique pour les HBPM [10].

Un autre facteur susceptible de modifier le profil de risque hémorragique associé à l'administration d'un anticoagulant est l'association à d'autres antithrombotiques et en particulier aux agents antiplaquettaires. En effet, une proportion de plus en plus importante de patients est traitée par aspirine, clopidogrel ou l'association des deux. Il est avéré qu'un des facteurs de risque hémorragique péri-opératoire est l'association d'antithrombotiques. Dans ce contexte, il est impératif de trouver des schémas de reprise des antiplaquettaires et d'administration de la première dose d'anticoagulants en postopératoire assurant une sécurité optimale. Cette préoccupation n'est pas nouvelle mais fait maintenant partie intégrante des facteurs à prendre en compte en particulier dans la mise à disposition de nouveaux anticoagulants.

Puisque les taux d'événements thrombo-emboliques atteints grâce aux nouveaux traitements sont faibles, le taux d'événements hémorragiques et leur gravité atteignent finalement une place importante dans le décompte final des événements. La perspective de nouvelles études, nous amène à réfléchir au moyen de prendre en compte les deux faces de la même médaille.

5. LES QUESTIONS EN SUSPENS

Il est logique de valider les nouveaux anticoagulants dans la prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique en orthopédie majeure (PTH, PTG, fracture de hanche). Cette chirurgie, fréquente, est associée à un haut risque d'événements postopératoires. Il n'en reste pas moins que notre champ d'activité couvre de nombreuses chirurgies à risque thrombo-embolique élevé (chirurgie thoracique) et de nombreux profils de patients à risque thrombotique et/ou hémorragique pour lesquelles les études sont peu nombreuses ou de mauvaise qualité méthodologique.

On sait la difficulté de prise en charge des patients insuffisants rénaux pour prévenir et/ou traiter la maladie thrombo-embolique veineuse. Ces patients sont à haut risque thrombotique et l'administration prolongée d'anticoagulants expose au risque d'accumulation et donc aggrave le risque hémorragique [11].

Les patients très âgés, à haut risque thrombotiques cumulent différents facteurs associés à une augmentation du risque hémorragique (petits poids, insuffisance rénale). Des études spécifiques sont nécessaires pour améliorer l'accès de ces patients à la chirurgie [12].

L'obésité est un facteur de risque thrombo-embolique veineux de plus en plus fréquemment observé en pratique clinique alors qu'il n'existe que très peu d'études bien conduites sur la thromboprophylaxie dans ce domaine [13]. L'absence de contrôle biologique et d'adaptation au poids des anticoagulants dans le cadre de la thromboprophylaxie, s'il est un atout majeur pour les patients de poids médian, constitue un handicap pour les poids « hors normes » qu'ils soient faibles ou élevés.

Le développement des nouveaux anticoagulants oraux dans le domaine de la thromboprophylaxie n'est qu'une étape. De larges études sur la fibrillation auriculaire et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse sont en cours. En marge de l'immense impact qu'auront ces études en permettant de remplacer les antivitamines K dans ces indications, la gestion péri-opératoire de ces patients sera probablement considérablement simplifiée.

6. ENTHOUSIASME ET PRUDENCE

L'arrivée des nouveaux anticoagulants dans notre pharmacopée va bouleverser la prise en charge des patients. Il faudra certainement un temps d'adaptation qui dépendra certainement du coût de ces médicaments et de l'impact sur le soin (temps infirmier, surveillance, compliance). Mais il est certain que cette adaptation ne sera pas un obstacle à la diffusion de ces traitements. Néanmoins, il faut se souvenir de la mauvaise expérience du ximelagatran, retiré du marché en raison de sa mauvaise tolérance hépatique. La prudence s'impose donc et les efforts et notre attention doivent être portés sur la pharmacovigilance et la surveillance postmarketing de ces produits.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Weitz JI, Hirsch J, Samama CM: New antithrombotic drugs-American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:243S-256S
- [2] Lohrmann J, Becker CB: New anticoagulants-the path from discovery to clinical practice. *N Eng J Med* 2008;358:2827-8
- [3] Gross PL, Weitz JI: New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:380-6
- [4] Mismetti P, Zufferey P, Barré P et al: *Ann Fr Anesth Réanim* 2005;24:871-89
- [5] Samama CM, Vray M, Barré J et al: Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low molecular weight heparin with oral anticoagulant. *Arch Intern Med* 2002;162:2191-6
- [6] Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Eng J Med* 2008;358:2776-86
- [7] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Eng J Med* 2008;358:2765-75

- [8] Rosencher N, Vielpeau C, Emmerich J et al: Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: the ESCORTE study. 2005;3:2006-14
- [9] Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF et al: Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387-94
- [10] Strebel N, Prins M, Agnelli G et al: Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low molecular weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 2002;162:1451-6
- [11] Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi R et al: Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency. A comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest* 2004;125:856-63
- [12] Pautas E, Gouin I, Bellot O et al: Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug Safety* 2002; 25: 725-33
- [13] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al: Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:381-453
- [14] Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al: Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-85
- [15] Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-56