

PRÉVENTION DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE, CHIRURGIE AMBULATOIRE ET NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Charles Marc Samama

Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg
St Jacques, 75014 Paris, France. E-mail: marc.samama@aphp.fr

La maladie thrombo-embolique veineuse postopératoire demeure un problème clinique sérieux en 2016 avec un taux résiduel d'événements graves, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde, qui reste préoccupant [1, 2]. Bien sûr, l'incidence de ces événements a décru constamment durant les trente dernières années grâce à la prophylaxie, aux procédures de réhabilitation précoce et aux progrès exceptionnels des techniques chirurgicales et anesthésiques. De nos jours, moins de 1 % des patients bénéficiant d'une intervention de chirurgie orthopédique majeure type prothèse totale de hanche (PTH) ou prothèse totale de genou (PTG) vont développer un événement thromboembolique symptomatique [2, 3]. Le taux d'embolie pulmonaire est ici inférieur à 0,5 % en postopératoire, et le taux d'embolie pulmonaire fatale est inférieur à 0,1 % même après une chirurgie majeure. Une étude scandinave d'un groupe qui pratique la réhabilitation précoce (avec H. Kehlet), rapporte même des taux d'événements thrombo-emboliques encore inférieurs alors que la prophylaxie médicamenteuse n'a été donnée en médiane que trois jours (au lieu des 30 jours réglementaires) [4]. Les chiffres sont à peine plus élevés ailleurs. Une cohorte rétrospective récente incluant 1.432.855 patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale dans 315 hôpitaux nord-américains entre 2005 et 2010 a mis en évidence un taux d'événements thrombo-emboliques de 0,96 % avec des taux faibles pour la thrombose veineuse (0,71 %) et pour l'embolie pulmonaire (0,33 %) [5]. De plus, les patients dont la durée d'intervention était plus courte avaient un risque thromboembolique réduit de 14 % comparativement au risque moyen de l'ensemble du groupe.

Les chiffres sont encore plus impressionnants pour les procédures ambulatoires. Plusieurs explications peuvent être avancées : les interventions sont souvent plus courtes, et leur risque thromboembolique intrinsèque est parfois plus faible, les patients sont sélectionnés avec une tendance à recruter des patients plus jeunes. Ces patients sont souvent plus mobiles, et ils rentrent chez eux le soir de la chirurgie réduisant ainsi le temps de l'immobilité stricte. L'importance et la durée du risque associé à la chirurgie ambulatoire sont pourtant peu documentées. Vis-à-vis de ce niveau de risque, plusieurs études de cohorte ont mis en évidence un niveau de

risque faible, néanmoins seules des procédures mineures étaient incluses dans ces cohortes. Par exemple le risque global total d'événements thrombo-emboliques atteint seulement 0,04 % dans l'étude de Engbaek en 2006 (16.048 patients 18.736 jours chirurgie avec un suivi à 60 jours) [6]. Avec des chiffres aussi bas, on pourrait même se demander si une prophylaxie antithrombotique devrait être proposée pour de telles procédures. En fait, quand on examine en détail ce risque, les choses sont un petit peu plus compliquées. Une étude prospective observationnelle utilisant la base de données de l'American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program de 2005 à 2009 inclus 259.231 patients adultes qui ont bénéficié d'une chirurgie ambulatoire ou d'une chirurgie avec une hospitalisation de moins de 24 heures [7]. Le critère principal était la mesure d'un événement thromboembolique à 30 jours. L'incidence de ces événements thrombo-emboliques pour l'ensemble de la cohorte atteignait à peine 0,15 %. Toutefois cette étude a identifié des facteurs de risque indépendant : la grossesse, le cancer, l'âge supérieur à 40 ans mais surtout supérieur à 60 ans, l'index de masse corporelle élevé, une durée de la chirurgie de plus de deux heures, la chirurgie arthroscopique, la chirurgie de la jonction saphéno-fémorale et enfin la chirurgie veineuse sans inclure la chirurgie de la saphène. L'étude britannique « Million Women Study » fournit également des renseignements très intéressants : les patientes hospitalisées et bénéficiant d'une intervention chirurgicale avaient un risque 7 fois plus important de développer un événement thromboembolique veineux comparativement à des patientes ambulatoires [8]. Néanmoins, même pour les patientes ambulatoires, le risque thromboembolique était observé jusqu'à 12 semaines après la procédure. Rien n'est simple, d'autant que l'essor actuel de l'ambulatoire dans les pays développés va concerner des procédures de plus en plus complexes, jadis uniquement réalisées avec une hospitalisation conventionnelle, et qui comportent intrinsèquement leur propre risque thromboembolique (ligamentoplastie de genou, anneau gastrique, voire depuis peu PTH...).

A ce point de la discussion, plusieurs questions émergent : doit-on encore prescrire une prophylaxie systématique ? La prophylaxie doit-elle être adaptée pour chaque patient ? Quelle est la durée optimale pour ce traitement ? De quel traitement doit-on parler ?

Les nouveaux anticoagulants oraux (anticoagulants oraux directs AOD) peuvent être répartis en deux groupes : la molécule anti-thrombine, dabigatran (Pradaxa®) et les agents anti-Xa (« xabans ») incluant le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®) et l'edoxaban (Lixiana®) [9]. Tous ces agents pourraient être des candidats prometteurs comparativement aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : les xabans, notamment, ont une bonne biodisponibilité orale, une demi-vie acceptable pour un anticoagulant de l'ordre de 12 heures, et une élimination rénale inférieure à 50 %. Il n'y a pas d'interaction avec les aliments. Tous se sont montrés au moins aussi efficaces que l'énoxaparine en prévention de la thrombose veineuse chez les patients bénéficiant d'un remplacement prothétique de hanche ou de genou [10, 11]. Le rivaroxaban et l'apixaban seraient même un peu plus efficaces que l'énoxaparine pour un même niveau de sécurité [12, 13]. Par ailleurs, un médicament oral est de toute évidence plus pratique pour les patients qu'une injection sous-cutanée quotidienne, surtout quand ce patient rentre à la maison le même jour. Plus aucune numération des plaquettes n'est nécessaire avec les AOD.

Pourtant aucune recommandation ne peut être faite considérant l'utilisation des AOD pour la prévention de la maladie thromboembolique en chirurgie ambulatoire parce que :

- Ces agents non jamais été étudiés dans d'autres indications chirurgicales, et ils ne sont donc pas autorisés en dehors de la prothèse de hanche ou la prothèse de genou. On ne sait rien de leur rapport efficacité/sécurité en chirurgie générale ou urologie par exemple.
- Chez les patients médicaux non opérés (insuffisants cardiaques ou respiratoires, cancers, etc...), même si tous les AOD se sont montrés aussi efficaces que l'énoxaparine, le risque hémorragique induit apparaissait un peu augmenté, empêchant de fait ces molécules d'obtenir l'enregistrement en médecine pour l'instant [14].
- On pourrait aussi argumenter du fait que le risque thrombotique des patients ambulatoires étant assez faible, il ne serait peut-être pas très sage de les exposer à une augmentation du risque hémorragique en rapport avec des anticoagulants puissants.

Aucune donnée n'est disponible concernant le choix de la dose (plus faible ?) ou pour la durée du traitement (plus courte ?). Des études cliniques doivent être réalisées pour pouvoir recommander de façon sécuritaire les AOD en prévention de la maladie thromboembolique chez les patients ambulatoires.

Les AOD sont de plus en plus utilisés également à doses thérapeutiques chez les patients porteurs d'une fibrillation atriale ainsi que chez les patients traités pour un événement thromboembolique veineux. Une proportion constante de ces patients (entre 10 et 13 % par an) va avoir besoin de bénéficier d'une procédure invasive. Certaines de ces procédures peuvent être ambulatoires. De fait, certains problèmes sont soulevés :

- Quand doit-on arrêter le traitement ?
- Combien de jours avant la procédure ?
- Doit-on réaliser un relais avec une HBPM ou de l'héparine non fractionnée ?
- Faut-il réaliser des tests avant la procédure pour vérifier la profondeur de l'anticoagulation (anti-Xa spécifique pour les xabans ou temps de thrombine dilué pour le dabigatran) ?
- Quand le traitement anticoagulant doit-il reprendre, et notamment quand les AOD doivent-ils être redonnés au patient ?

Plusieurs groupes d'experts ont émis quelques propositions pour les procédures réglées que l'on peut résumer de la façon suivante [15, 16] :

- Interruption du traitement trois jours avant la chirurgie pour les xabans et quatre jours au moins pour le dabigatran.
- Pas de relais par une héparine, sauf risque thrombotique extrêmement élevé.
- Aucun test biologique nécessaire, sauf peut-être pour un tout petit nombre de patients.
- Reprise du traitement anticoagulant dans les premières 48-72 heures postopératoires d'abord avec les doses prophylactiques d'HBPM, puis dose thérapeutique d'AOD dès le troisième ou le quatrième jour postopératoire, quand le risque hémorragique est écarté.

Finalement, comme certaines procédures ambulatoires peuvent être réalisées dans le cas de l'urgence (synthèse d'une fracture de métacarpien, par exemple), la prévention et le contrôle du saignement chez les patients traités à dose thérapeutique par les AOD doivent être abordés :

- Si la procédure est programmée chez un patient chez qui la dernière prise orale d'anticoagulant est récente (moins de 24 heures), il est possible de suggérer de retarder l'intervention de 2 ou 3 jours si c'est possible. Dans ces cas-là, on utilisera le schéma décrit plus haut.
- Si la procédure ne peut être retardée, il faut bien comprendre qu'il existe dès lors un risque potentiel de saignement et qu'il faudra prévoir de garder le patient à l'hôpital après l'intervention.
- En cas de saignement, comme les antidotes directs ne sont pas encore disponibles, des concentrés de complexes prothrombinique (25 à 50 unités/kg) ou des concentrés de complexes prothrombiniques activés (FEIBA 30 à 50 unités/kg) peuvent être utilisés [15].
- Le facteur VII recombinant activé n'est pas efficace.
- Le monitoring biologique pourrait être utile pour mesurer la profondeur de l'anticoagulation [17].

En conclusion, le risque global thromboembolique diminue en postopératoire, et il est souvent moins important en chirurgie ambulatoire, mais ça ne veut pas dire automatiquement que la prophylaxie doit être réduite, modifiée ou supprimée. Des procédures à risque thrombotique élevé font désormais partie de la panoplie ambulatoire, et tout reste à faire. Les nouveaux anticoagulants oraux sont prometteurs au moins pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse, mais aucune étude n'est disponible pour autoriser leur prescription en chirurgie ambulatoire. De grandes études sont nécessaires pour confirmer l'opinion largement répandue qui suggère que l'utilisation des AOD pourrait être plus que bienvenue chez ces patients. Les prochaines recommandations de la société européenne d'anesthésiologie (ESA) vont étudier cet aspect du problème et tenter de proposer quelques lignes de conduite.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM, Physicians ACoC: Prevention of VTE in nonorthopedic patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. In: *Chest*. vol. 2012;141:e227S-277S.
- [2] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW, Physicians ACoC: Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. In: *chest*, 2012;141:e278S-325S.
- [3] Samama CM, Ravaud P, Parent F, Barre J, Merti P, Mismetti P: Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: the FOTO study. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2360-2367.
- [4] Jørgensen CC, Jacobsen MK, Soeballe K, Hansen TB, Husted H, Kjærsgaard-Andersen P, Hansen LT, Laursen MB, Kehlet H: Thromboprophylaxis only during hospitalisation in fast-track hip and knee arthroplasty, a prospective cohort study. *BMJ open* 2013;3(12):e003965-e003965.
- [5] Kim JYS, Khavanin N, Rambachan A, McCarthy RJ, Mlodinow AS, De Oliveria GS, Stock MC, Gust MJ, Mahvi DM: Surgical duration and risk of venous thromboembolism. *JAMA surgery* 2015;150(2):110-117.
- [6] Engbæk J, Bartholdy J, Hjortsø N-C: Return hospital visits and morbidity within 60 days after day surgery: a retrospective study of 18,736 day surgical procedures. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50(8):911-919.
- [7] Pannucci CJ, Shanks A, Moote MJ, Bahl V, Cederna PS, Naughton NN, Wakefield TW, Henke PK, Campbell DA, Kheterpal S: Identifying patients at high risk for venous thromboembolism requiring treatment after outpatient surgery. *Ann Surg* 2012;255(6):1093-1099.

- [8] Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de González A, Canonico M, Reeves G, Beral V, collaborators MWS: Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2009;339:b4583.
- [9] Levy JH, Faraoni D, Spring JL, Douketis JD, Samama CM: Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology* 2013;118(6):1466-1474.
- [10] Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J 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(9591):949-956.
- [11] Raskob G, Cohen AT, Eriksson BI, Puskas D, Shi M, Bocanegra T, Weitz JI: Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement. A randomised double-blind dose-response study. *Thromb Haemostas* 2010;104(3):642-649.
- [12] Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358(26):2776-2786.
- [13] Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D: The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2368-2375.
- [14] Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, Mebazaa A, Merli G, Schellong S, Spyropoulos AC et al: Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Eng J Med* 2013;368(6):513-523.
- [15] Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, Samama CM, Périopérateur at GdLH: Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit Care* 2015;19(1):203.
- [16] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P: European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15(5):625-651.
- [17] Samama M, Meddahi S, Samama C: Pharmacology and laboratory testing of the oral Xa inhibitors. *Clin Lab Med* 2014;34(3):503-517.
- Traduit de l'article: Samama CM. New anticoagulants in ambulatory anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2015 (sous presse)