

Prophylaxie des thromboembolies veineuses chez les patients médicaux hospitalisés et ambulatoires

Dr méd. Lukas Graf^a, Prof. Dr méd. Jürg H. Beer^b, Prof. Dr méd. Daniel Hayoz^c

^a Zentrum für Labormedizin, Hämophilie- und Hämostasezentrum, St. Gallen; ^b Kantonsspital Baden AG, Département Innere Medizin, Baden;

^c Kantonsspital Freiburg, Klinik für Allgemeine Innere Medizin / Angiologie, Freiburg

Vous trouverez l'éditorial relatif à cette série d'articles dans le numéro 33-34/2021 du *Forum Médical Suisse* aux pages 563-5.

Introduction

La thromboembolie veineuse (TEV) est la troisième maladie cardiovasculaire la plus fréquente, avec une incidence d'environ 1‰ chez les individus d'âge moyen et de près de 1% chez les sujets âgés. Environ la moitié de ces événements surviennent dans le cadre d'hospitalisations pour des interventions chirurgicales ou des maladies aiguës. Chez les patients médicaux, au minimum 50% des TEV pourraient être évitées par le biais de mesures appropriées, telles que la thromboprophylaxie médicamenteuse ou mécanique [1]. Étant donné que les risques de TEV varient considérablement en fonction des situations cliniques, il est indispensable de sélectionner les mesures prophylactiques de manière différenciée et adaptée à la situation.

Après que les influentes lignes directrices thérapeutiques du «American College of Chest Physicians» (ACCP) consacrées à la prophylaxie des TEV chez les patients médicaux ont été publiées pour la dernière fois en 2012 [2] (ci-après appelées «lignes directrices ACCP»), la «American Society of Hematology» (ASH) a repris la série et a pour la première fois publié de nouvelles lignes directrices sur ce thème en 2018 [3] (ci-après appelées «lignes directrices ASH»). Nous souhaitons ici les résumer et les commenter dans le contexte de la Suisse.

Concernant le système de gradation des lignes directrices ASH, nous renvoyons les lecteurs à l'éditorial relatif aux présents commentaires du groupe d'experts suisses [4].

Sélection des principales recommandations

Patients médicaux hospitalisés

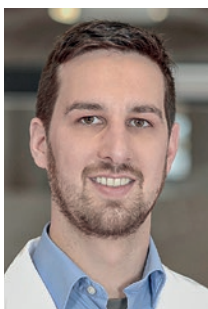
1. Chez les patients atteints d'une affection aiguë, l'utilisation d'héparine non fractionnée (HNF), d'hépa-

rine de bas poids moléculaire (HBPM) ou de fondaparinux est proposée pour la prophylaxie des TEV (*recommandation conditionnelle*), l'HBPM ou le fondaparinux devant être privilégiés par rapport à l'HNF (*recommandation conditionnelle*).

2. Chez les patients atteints d'une affection critique, l'utilisation d'HNF ou d'HBPM est recommandée pour la prophylaxie des TEV (*recommandation forte*), l'HBPM devant être privilégiée (*recommandation conditionnelle*).
3. Chez les patients atteints d'une affection aiguë ou critique, il est proposé de recourir à une prophylaxie médicamenteuse des TEV et non pas à une prophylaxie mécanique des TEV (*recommandation conditionnelle*). Si une prophylaxie médicamenteuse des TEV n'est pas utilisée (ou ne peut pas être utilisée), une prophylaxie mécanique des TEV doit être utilisée (*recommandation conditionnelle*).
4. S'agissant de la prophylaxie mécanique, il est proposé d'utiliser soit des bas de contention gradués soit un système de compression pneumatique (*recommandation conditionnelle*).
5. Il est recommandé de ne pas administrer d'anticoagulants oraux directs (AOD) pour la prophylaxie des TEV chez les patients hospitalisés (*recommandation forte*; exception: patients qui sont traités par un AOD pour d'autres raisons).
6. Une prophylaxie prolongée des TEV dans le contexte ambulatoire (après la sortie de l'hôpital) n'est pas recommandée (*recommandation forte*).
7. Pour les patients atteints d'une affection chronique en dehors d'un hôpital de soins aigus (par exemple établissements médico-sociaux), il est proposé de ne pas mettre en œuvre de prophylaxie spécifique des TEV (*recommandation conditionnelle*).

Patients médicaux ambulatoires

1. Chez les patients médicaux ambulatoires ayant de faibles facteurs de risque de TEV (immobilisation,



Lukas Graf

maladie, infection), il est proposé de ne pas mettre en œuvre de prophylaxie des TEV (*recommandation conditionnelle*).

2. En cas de vols long-courriers (vols d'une durée de >4 heures), il est proposé de n'utiliser ni bas de contention ni HBPM ou acide acétylsalicylique (AAS) pour la prophylaxie des TEV chez les voyageurs sans facteurs de risque de TEV (*recommandation conditionnelle*).
3. En cas de vols long-courriers, il est proposé d'utiliser une prophylaxie des TEV par bas de contention ou HBPM chez les voyageurs avec facteurs de risque de TEV (antécédents de TEV, femmes au cours des six premières semaines après un accouchement, cancer actif ou au minimum deux autres facteurs de risque de TEV, comme par ex.: hormonothérapie substitutive, obésité, grossesse). Si l'utilisation de bas de contention ou d'HBPM est infaisable, il est proposé d'utiliser au minimum de l'AAS (au lieu d'aucune prophylaxie; *recommandation conditionnelle*).

Pour la prophylaxie des TEV chez les patients atteints d'un cancer actif, des lignes directrices séparées ont été publiées pour le domaine stationnaire et le domaine ambulatoire [5] et elles seront abordées dans un article séparé.

Changements par rapport à la dernière édition (ACCP 2012)

Bien que pas moins de six années séparent la publication des lignes directrices ACCP et celle des lignes directrices ASH, les deux lignes directrices sont assez similaires. Elles se ressemblent non seulement en termes d'objectif et de structure, mais aussi en termes de méthodologie.

Contrairement aux lignes directrices ASH, les lignes directrices ACCP n'avaient pas recommandé de thromboprophylaxie médicamenteuse chez les patients médicaux hospitalisés avec faible risque de TEV (sur la base du «Padua Prediction Score» [6]) ou chez ceux avec risque hémorragique élevé. Les lignes directrices ASH ont renoncé à cette différenciation en premier lieu parce que les données relatives au risque de thrombose et d'hémorragie à la fois au début et au cours de l'hospitalisation sont souvent insuffisantes dans les études disponibles sur ce thème.

Chez les patients avec risque hémorragique élevé, les lignes directrices ACCP avaient explicitement recommandé une thromboprophylaxie mécanique. Cela n'est certes pas contradictoire par rapport aux recommandations des lignes directrices ASH; toutefois, dans ces dernières, le recours à une prophylaxie mécanique des TEV n'est pas en premier lieu conditionné par le

risque hémorragique, mais par le recours ou non à une prophylaxie médicamenteuse des TEV. Cette recommandation s'explique par le fait que seules des preuves éparpillées sont disponibles concernant le recours à des systèmes de compression pneumatique chez les patients avec risque hémorragique élevé ou hémorragie active. Les lignes directrices ASH ont pour la première fois aussi évalué la combinaison d'une thromboprophylaxie mécanique et médicamenteuse et elles y sont défavorables. Comme c'était déjà le cas des lignes directrices ACCP, les lignes directrices ASH sont elles aussi défavorables à une prophylaxie des TEV chez les patients ambulatoires chroniquement immobilisés. À la différence des lignes directrices préalables, les lignes directrices ASH ne recommandent explicitement pas de prophylaxie médicamenteuse des TEV chez les patients ambulatoires avec facteurs de risque faibles («provoking factors») de TEV. L'immobilisation, les blessures mineures, la maladie et l'infection sont expressément mentionnées en tant que facteurs de risque faibles.

À la fois les lignes directrices ACCP et ASH abordent la question de la prophylaxie des TEV dans le cadre des voyages de longue durée. Les deux lignes directrices ne recommandent aucune prophylaxie particulière des TEV chez les voyageurs sans facteurs de risque de TEV. Chez les patients avec facteurs de risque de TEV, les lignes directrices ASH recommandent désormais d'utiliser soit des bas de contention soit de l'HBPM ou de l'AAS pour les voyages de longue durée. Les lignes directrices ACCP étaient encore opposées à une thromboprophylaxie médicamenteuse dans cette situation.

Sur la base des données d'études [7–9] qui ont été publiées depuis la parution des lignes directrices ACCP, les lignes directrices ASH consacrent toute une section à la question de savoir si des AOD doivent être utilisés pour la prophylaxie des TEV chez les patients atteints d'une affection aiguë. Il est frappant de constater que tous les AOD évalués dans les études susmentionnées étaient associés à un risque accru d'hémorragies pertinentes dans ce contexte par rapport aux HBPM. C'était particulièrement aussi le cas lorsque les AOD étaient utilisés de façon «prolongée», c.-à-d. au-delà de l'hospitalisation à proprement parler. Dans la mesure où les AOD n'ont en plus pas montré de bénéfice en termes de mortalité par rapport aux HBPM, leur utilisation pour la prophylaxie des TEV n'est pas recommandée chez les patients hospitalisés présentant une affection aiguë.

Commentaire des experts suisses

Un aspect limitant de ces lignes directrices est que les niveaux de preuve [10] sont relativement faibles pour

Tableau 1: Compilation des scores de risque mentionnés dans le texte pour faire la distinction entre un risque élevé et un risque faible de thromboembolies veineuses (TEV) chez les patients médicaux atteints d'affections aiguës. Les scores IMPROVE et Padua ont été validés dans différentes études. Pour chaque score, l'incidence des TEV est tirée d'une étude exemplaire (adapté d'après [24]).

Nom du score	Padua	Improve	Geneva	
Paramètre et nombre de points	• Cancer actif	3	• Affection maligne	2
	• Antécédents de TEV	3	• Néoplasie myéloproliférative	2
	• Alitement ≥3 jours	3	• Antécédents de TEV	2
	• Thrombophilie connue	3	• Etat d'hypercoagulabilité	2
	• Traumatisme ou opération au cours du dernier mois	2	• Insuffisance cardiaque	2
	• Age >70 ans	1	• Insuffisance respiratoire	2
	• Insuffisance cardiaque ou respiratoire	1	• Accident vasculaire cérébral au cours des 3 derniers mois	2
	• Infarctus aigu du myocarde ou accident vasculaire cérébral ischémique	1	• Infarctus du myocarde au cours du dernier mois	2
	• Infection et/ou maladie rhumatologique aiguë(s)	1	• Infection aiguë	2
	• Surpoids (indice de masse corporelle ≥30 kg/m ²)	1	• Maladie rhumatologique aiguë	2
	• Traitement hormonal	1	• Syndrome néphrotique	2
			• Immobilisation	1
			• Age >60 ans	1
			• Indice de masse corporelle >30 kg/m ²	1
		• Traitement hormonal	1	
		• Voyage récent de plus de 6 heures	1	
		• Insuffisance veineuse chronique	1	
		• Grossesse	1	
		• Déshydratation	1	
Risque élevé	≥4 points	≥4 points	≥3 points	
Incidence des TEV après 3 mois en cas de risque élevé	3,5% [14]	5,7% [13]	3,2% [14]	

bon nombre des thématiques qui y sont abordées. Qui plus est, une grande partie des données d'études utilisées pour l'élaboration des lignes directrices datent déjà d'il y a bien plus de dix ans. Cela est critique dans la mesure où les caractéristiques des patients médicaux atteints d'affections aiguës et critiques ont considérablement changé au cours des dernières décennies. Ces changements concernent par exemple la durée d'hospitalisation et donc la durée d'administration d'une prophylaxie médicamenteuse des TEV, le degré de gravité, ainsi que les méthodes thérapeutiques. Même si les auteurs étaient conscients de cette problématique, il se pose la question de la validité réelle de ces données anciennes dans un contexte clinique qui a changé.

Une autre problématique est la grande hétérogénéité des patients médicaux hospitalisés. En raison de différences au niveau des maladies de base, des comorbidités, des traitements et des hospitalisations, le risque de TEV est très variable à l'échelle individuelle. Plusieurs études suggèrent dès lors qu'une approche universelle pour la prophylaxie des TEV chez ces patients est ujetée à caution [11, 12], parce qu'une approche universelle conduit à une prophylaxie insuffisante chez certains patients et à une prophylaxie excessive chez d'autres.

Afin de remédier à cette problématique, différents scores de risque, comme par exemple le Padua Score [6], le IMPROVE Score [13] et le Geneva Score [14], ont été développés (tab. 1). Ces scores permettent de distinguer les patients médicaux hospitalisés avec un risque accru de TEV de ceux sans risque accru de TEV. Il n'existe cependant pas de données qui montrent que le recours à une prophylaxie des TEV sur la base de tels scores conduirait effectivement à une amélioration du devenir clinique. Par conséquent, les lignes directrices ne peuvent pas recommander spécifiquement une prophylaxie des TEV différenciée «basée sur le risque», bien qu'une approche adaptée au risque puisse, du moins intuitivement, paraître attractive.

En raison des données toujours insuffisantes, il est également impossible pour les lignes directrices ASH de déterminer quelle dose d'un anticoagulant parentéral doit être administrée afin d'atteindre une prophylaxie des TEV la plus adéquate possible. Par exemple pour les HBPM, outre les doses prophylactiques «usuelles» (par ex. énoxaparine 40 mg ou daltéparine 5000 UI), des doses intermédiaires (par ex. énoxaparine 1 mg/kg de poids corporel ou daltéparine 100 UI/kg de poids corporel) sont également utilisées dans les situations à

risque accru (par ex. patients avec thrombophilie héréditaire connue). Par ailleurs, il se pose aussi la question de savoir si les doses doivent éventuellement être adaptées en cas de surcharge pondérale ou d'insuffisance pondérale ou en cas d'insuffisance rénale. Une étude à même de répondre à ces questions n'est cependant guère réalisable pour diverses raisons (entre autres nombre de patients requis, coûts).

Précisément durant la pandémie de COVID-19 actuelle, il est clairement apparu qu'une «prophylaxie standard des TEV» n'est pas suffisante dans tous les cas. Sur la base d'observations empiriques, différentes lignes directrices proposent dès lors une prophylaxie par HBPM ou HNF à une dose plus élevée (intermédiaire) chez les patients COVID-19 en état critique, sachant qu'il n'existe cependant pas encore de consensus quant à la posologie exacte et à l'intervalle d'administration (HBPM toutes les 12 ou 24 heures) [15, 16].

Dans un chapitre séparé, les lignes directrices ASH abordent la prophylaxie des TEV en cas de voyages de longue durée (définis comme des voyages de plus de 4 heures). Il ressort que le niveau de preuve est très faible pour cette situation en réalité fréquente. S'y ajoute le fait que le lien entre le risque de TEV et la durée de voyage n'est qu'insuffisamment connu [17]. En conséquence, il est pratiquement impossible d'émettre des recommandations différenciées pour la prophylaxie durant les voyages, ce qui se reflète dans la formulation évasive des recommandations dans les lignes directrices ASH.

Concernant la proposition de ne pas utiliser de bas de contention pour la prophylaxie des TEV chez les voyageurs sans facteurs de risque de TEV, nous tenions à signaler que l'utilisation de bas de contention dans cette population peut être tout à fait judicieuse lorsque l'objectif primaire n'est pas la prophylaxie des TEV mais la réduction d'œdèmes des jambes et en particulier des symptômes qui y sont associés [18]. D'après nous, la recommandation conditionnelle d'utiliser de l'AAS chez les voyageurs présentant un risque élevé de TEV en cas d'indisponibilité des bas de contention ou des HBPM ou en cas d'aversion du patient vis-à-vis de ces options est discutable. En effet, l'HBPM est supérieure à l'AAS en termes de prophylaxie des TEV dans d'autres scénarios cliniques et une prophylaxie par AAS est associée à un risque hémorragique similaire [19]. Les AOD pourraient représenter une alternative potentiellement attractive aux HBPM dans cette situation, mais les données disponibles concernant cette utilisation off-label sont encore très peu nombreuses [20]. Dans la pratique, les AOD sont cependant déjà utilisés de façon très libérale en Suisse pour la prophylaxie des TEV en cas de voyage.

Les présentes lignes directrices ASH n'abordent pas la prophylaxie des TEV en cas de voyage de longue durée chez les patients avec thrombophilie connue. Par analogie avec l'approche recommandée en présence d'autres facteurs de risque de TEV, il est selon nous raisonnable de recourir à une prophylaxie médicamenteuse des TEV en cas de voyages avec impossibilité de bouger d'une durée de plus de quatre heures dès lors qu'il existe une thrombophilie avec un risque accru (par ex. homozygotie pour le facteur V Leiden ou pour la mutation G20210A du gène de la prothrombine, déficit en antithrombine, anticorps antiphospholipides) et d'en envisager une en cas de thrombophilie plus légère en association avec un autre facteur de risque de TEV [20].

L'attitude à adopter chez les patients médicaux ambulatoires présentant un risque élevé de TEV n'est pas évoquée dans les lignes directrices ASH. Des situations à risque spécifiques, telles que les antécédents de TEV, les tumeurs malignes ainsi que la grossesse/l'accouchement/le post-partum, sont cependant discutées dans des lignes directrices séparées de l'ASH [5, 21, 22] et sont également traitées séparément dans cette série de commentaires du groupe d'experts suisses.

Les lignes directrices ASH relatives à la prophylaxie chez les patients médicaux hospitalisés et ambulatoires diffèrent uniquement par des nuances des lignes directrices ACCP. Il ne devrait dès lors pas en résulter des changements pertinents au niveau de la thromboprophylaxie chez les patients médicaux dans les hôpitaux suisses. En règle générale, les patients médicaux reçoivent largement une thromboprophylaxie médicamenteuse durant l'hospitalisation. Bien souvent, la prophylaxie des TEV est également adaptée au risque [23], sachant que dans la plupart des cliniques, les critères retenus sont tels qu'une grande partie des patients médicaux stationnaires remplissent les critères pour une prophylaxie médicamenteuse des TEV.

Enfin, les lignes directrices ne peuvent jamais couvrir chaque constellation clinique spécifique. Précisément dans les situations où les preuves sont maigres, il est nécessaire de procéder à une évaluation individualisée du bénéfice et du risque au sens d'une «patient centered decision» afin que la thromboprophylaxie soit la plus pertinente et la plus fructueuse possible.

Disclosure statement

Les commentaires des experts suisses ont bénéficié du soutien de Bayer (Suisse) SA, Pfizer et Sanofi-Aventis (Suisse) SA sous la forme d'une subvention à caractère éducatif sans restriction («unrestricted educational grant»). LG a perçu des honoraires de Bayer et Pfizer, sans lien avec cet article. JHB a reçu des subventions du Fonds national suisse de la recherche scientifique (subvention n° 310030_144152), de la Fondation Suisse de Cardiologie et de la Stiftung Kardio, ainsi que des honoraires de Bayer, Sanofi et Daichii, sans lien avec cet article.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08871>.

Correspondance:
Dr méd. Lukas Graf
Zentrum für Labormedizin
Frohbergstrasse 3
CH-9001 St. Gallen
[lukas.graf\[at\]zlmmsg.ch](mailto:lukas.graf[at]zlmmsg.ch)