



C. BOULON
Service de Médecine Vasculaire,
Hôpital Saint-André, BORDEAUX.

Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse : faut-il la prolonger après la sortie du milieu hospitalier ?

L'utilisation de la thromboprophylaxie chez les patients hospitalisés pour affection médicale aiguë présentant de nombreux facteurs de risque de MTEV n'est plus à démontrer.

Ces pratiques ne sont malheureusement pas encore correctement appliquées, comme le démontrent les registres d'observations, en dépit de recommandations validées.

Pour les patients non hospitalisés, mais néanmoins à haut risque de MTEV, doit-on poursuivre la thromboprophylaxie au retour à domicile ? Basée sur une utilisation recommandée au travers des études MEDENOX, PREVENT et ARTEMIS, la durée de traitement devrait être de 14 jours, mais il ne s'agit que d'une durée arbitraire.

Peu d'études se sont penchées sur le patient "malade", pris en charge à domicile, ou en sortie d'hospitalisation. Il semblerait néanmoins qu'une utilisation prolongée de la thromboprophylaxie soit bénéfique, sans majoration du risque hémorragique.

Actuellement, dans l'attente de nouvelles recommandations, c'est une évaluation au cas par cas du risque du patient...

Les différentes études épidémiologiques menées sur la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) soulignent que la MTEV reste une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients hospitalisés [1-7]. Si la prévention de la MTEV est largement respectée chez les patients dits chirurgicaux, ces pratiques sont moins répandues chez les patients hospitalisés en médecine [8], en partie en raison de l'hétérogénéité de ces patients, mais également par la difficulté à définir des sujets à risque qui bénéficieront au mieux de la thromboprophylaxie.

Trois grands essais (MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS) [9-11] menés chez des patients avec affection médicale aiguë ont démontré une réduction de risque d'événements thrombo-emboliques veineux d'environ 50 % avec les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) et le fondaparinux. Tous ces essais ont recommandé une durée de traitement anti-thrombotique de deux semaines, mais la durée optimale de traitement n'est pas clairement établie.

Nous nous attacherons dans un premier temps à faire un état des lieux de la MTEV et de la prévention en milieu médical, puis nous définirons les groupes à risque de MTEV.

■ EPIDEMIOLOGIE DE LA MTEV

La majorité des patients (80 %) hospitalisés pour MTEV symptomatique n'ont pas eu de chirurgie récente [12, 13], et 70 à 80 % des embolies pulmonaires fatales surviennent chez des patients médicaux [14]. Les essais contre placebo ont montré que l'incidence de la MTEV objective confirmée chez les patients médicaux varie de 5 à 15 % et pourrait être diminuée de moitié, voire des deux tiers lorsqu'une thromboprophylaxie adaptée est utilisée [9-11]. En dépit de ces données et des recommandations basées sur les preuves, la prophylaxie de MTEV est loin d'être optimale.

Le registre IMPROVE (International prevention registry on venous thromboembolism), étude multicentrique observationnelle désignée pour faire

l'état des lieux de la prophylaxie de MTEV chez des sujets médicaux hospitalisés a montré que seulement 60 % des patients ayant les critères définis par le consensus ACCP (American College of Chest Physicians [14-15]) recevaient une thromboprophylaxie, quelle qu'en soit la nature [8].

Les pratiques utilisées varient considérablement, la compression pneumatique intermittente étant la technique la plus utilisée aux Etats-Unis, rare dans les autres pays (22 % vs 0,2 %), comme l'utilisation des héparines non fractionnées (21 % des patients) comparativement aux pays européens pour lesquels les HBPM sont prépondérantes (40 %). La durée moyenne de thromboprophylaxie était de 5 à 7 jours, respectivement, pour les Etats-Unis et autres pays, 12 % des patients bénéficiant de la thromboprophylaxie (pharmacologique et/ou mécanique) la poursuivant après sortie de l'hôpital.

■ STRATIFICATION DU RISQUE DE MTEV

Les sujets hospitalisés sont particulièrement à risque de MTEV en raison de la combinaison de facteurs de risques chroniques (âge, insuffisance cardiaque, antécédent de MTEV) et d'un risque accru transitoire en rapport avec l'événement aigu responsable de l'hospitalisation. Une affection médicale aiguë telle qu'un accident vasculaire cérébral, un syndrome coronarien aigu, une décompensation cardiaque ou respiratoire, un sepsis ou une maladie inflammatoire chronique sont des facteurs de risque indépendants de MTEV et une cause d'immobilisation prolongée [16]. Toute situation d'immobilisation prolongée, quelle qu'en soit la raison, confère un niveau de risque élevé, transitoire, de MTEV chez les patients médicaux, et il n'est pas toujours possible de faire la distinction entre le risque propre lié à l'immobilisation et celui de la pathologie en cause.

Les sujets médicaux à risque permanent de MTEV et donc candidats à la thromboprophylaxie incluent les patients à mobilité réduite, vivant en maison de retraite, ceux nécessitant des hospitalisations de longue durée pour paraplégie, ceux avec assistance respiratoire permanente. Cependant, le risque de MTEV à long terme chez ces patients est mal connu, aucune étude n'ayant été réalisée dans ces populations évaluant le bénéfice de la thromboprophylaxie avec une durée appropriée de traitement.

Les facteurs de risque de MTEV sont les suivants :

1. – Facteurs transitoires (situations à risque)

>>> **Chirurgie :** orthopédie, arthroscopie du genou, chirurgie lourde abdominale, neurochirurgie.

>>> **Traumatologie :** fractures, contusions, entorses.

>>> **Obstétrique :** grossesse, accouchement, post-partum, avortement.

>>> **Immobilisation :** alitement, paralysie, immobilisation plâtrée, voyages.

2. – Facteurs permanents (liés au sujet)

>>> **Age :** le risque se majore avec l'âge.

>>> **Thrombophilies constitutionnelles :** déficit en antithrombine, protéine C, protéine S; résistance à la protéine C activée, mutation du facteur V Leyden; mutation du facteur II (gène 20210 de la prothrombine), hyperhomocystéinémie, augmentation du facteur VIII, IX ou XI, antécédent familial de MTEV.

>>> **Thrombophilies acquises :** syndrome des antiphospholipides, syndrome néphrotique, antécédent personnel de MTEV.

>>> **Néoplasies :** hémopathies, syndromes myéloprolifératifs, dysglobulinémies, tumeurs solides.

>>> **Maladies inflammatoires :** maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), entéropathies inflammatoires, maladie de Behçet, lupus, Buerger.

>>> **Traitements :** hormonothérapie (Nolvadex), contraception orale par estroprogestatifs, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, traitement hormonal substitutif, neuroleptiques, chimiothérapies.

>>> **Pathologies cardiovasculaires :** infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, cœur pulmonaire chronique, AOMI décompensée, moignon d'amputation, insuffisance veineuse chronique.

>>> **Compression veineuse :** syndrome de Cockett, syndrome du soléaire.

>>> **BMI > 30 kg/m².**

REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR LES BÉNÉFICES ET RISQUES DE LA THROMBOPROPHYLAXIE DE LA MTEV

Trois études ont été réalisées sur la thromboprophylaxie en médecine.

- L'étude MEDENOX (prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin) a randomisé 1 102 patients dans 3 bras, 2 doses d'énoxaparine (40 mg et 20 mg) et placebo.
- PREVENT (Prospective evaluation of deltaparin efficacy for prevention of VTE in immobilized patients) compare deltaparine et placebo, sur un échantillon de 3 681 patients, avec comme objectif principal la survenue de TVP proximale asymptomatique ou symptomatique.
- Enfin, ARTEMIS (Arixtra for thromboembolism prevention in a medical indication study) a comparé une faible dose d'un agent anti-Xa (fondaparinux 2,5 mg) contre placebo chez 849 patients [9-11].

Il existe des différences dans le design de ces études (*tableau I*). Dans l'essai PREVENT, l'objectif principal, TVP proximale asymptomatique, est diagnostiqué par une échographie Doppler pulsé veineux des membres inférieurs, alors que c'est la veinographie qui est utilisée dans les deux autres études. Actuellement, l'échographie Doppler pulsé veineux des membres inférieurs est la méthode de référence retenue, non invasive, avec manœuvres de compression pour établir le diagnostic de TVP, et celle acceptée par les investigateurs d'essais sur la MTEV. Dans PREVENT, tous les examens écho Doppler étaient enregistrés, avec réalisation d'une lecture centralisée par le laboratoire central.

Chacune de ces études montre des résultats constants (*tableau II*): une réduction d'environ 50 % des événements thrombo-emboliques veineux. Les risques relatifs sont les suivants: MEDENOX: 0,37 (IC 95 %: 0,22-0,63); PREVENT: 0,55 (IC 95 %: 0,38-0,80) et ARTEMIS: 0,53 (IC 95 %: 0,31-0,92). Ces trois études confirment donc l'efficacité des HBPM et du fondaparinux dans la réduction du risque de MTEV. Le risque hémorragique est faible, avec un excès

MEDENOX	PREVENT	ARTEMIS
Enoxaparine 40 mg, enoxaparine 20 mg, placebo. Une fois par jour pendant 14 j.	Daltéparine 5000 UI, placebo. Une fois par jour pendant 14 j.	Fondaparinux 2,5 mg, placebo. Une fois par jour pendant 14 j.
Critères d'éligibilité		
Age > 40 ans. Délai d'hospitalisation ≥ 6 j, immobilisation récente (≥ 3 j), insuffisance cardiaque (NYHA III/IV), insuffisance respiratoire, infection, MICI, si ≥ 1 facteur de risque de MTEV (> 75 ans, cancer, ATCD de MTEV, obésité, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique).	Age > 40 ans. Délai d'hospitalisation > 4 j, immobilisation récente (≤ à 3 j), insuffisance cardiaque (NYHA III/IV), insuffisance respiratoire, infection, MICI, si ≥ 1 facteur de risque de MTEV (> 75 ans, cancer, ATCD de MTEV, obésité, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique).	Age > 60 ans et repos au lit attendu pour 4 j ou plus, insuffisance cardiaque (NYHA III/IV), insuffisance respiratoire, infection, MICI. Pas d'autre facteur de risque requis.
Critère d'efficacité primaire		
A J14 Proximal ou distal. Diagnostic de TVP veinographique. TVP symptomatique. EP fatale. Efficacité : Saignement majeur. Mortalité à J90.	A J21 Diagnostic de TVP proximale échographique. TVP symptomatique. EP fatale. Mort subite. Saignement majeur. Mortalité à J90.	A J14 Proximal ou distal. Diagnostic de TVP veinographique. TVP symptomatique. EP fatale. Saignement majeur. Mortalité à J90.

Tableau I : Design des études MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS.

- Incidence de la MTEV chez les patients médicaux importante (5 à 15 %).
- Consensus ACCP/CHES de prise en charge de la thromboprophylaxie chez des sujets à haut risque: recommandations de durée de traitement pour 14 jours.
- Facteurs de risque pourvoyeurs multiples, qui n'ont pas toujours cessé à la fin de la période d'hospitalisation.
- L'étude récente ECLAIM a mis en évidence la pertinence de poursuivre l'anticoagulation préventive chez des sujets toujours exposés (5 semaines d'énoxaparine préventive).
- Dans l'attente des nouvelles recommandations à paraître, appréciation du risque et de la poursuite au-delà de 14 jours de thromboprophylaxie au cas par cas.

non significatif (moins de 1 %) de saignements majeurs dans les bras "traitement". Dans chacune de ces trois études, le traitement a été administré pendant une période de 14 jours. En dépit de cette courte durée, la réduction de risque relatif observé en fin de traitement persistait à 3 mois dans MEDENOX et PREVENT et à 1 mois dans ARTEMIS.

Peu d'études se sont interrogées sur l'intérêt de la poursuite de la thromboprophylaxie chez des patients en sortie d'hôpital ou à domicile. Une étude prospective observationnelle menée sur une cohorte de 16532 sujets a été réalisée afin de déterminer l'incidence de MTEV symptomatique chez des patients non hospitalisés présentant une affection médicale aiguë responsable d'une moindre mobilité temporaire [17].

Pour cette étude multicentrique, était éligible tout patient âgé d'au moins 40 ans ayant une mobilité réduite pendant au moins 48 heures en raison d'une affection médicale aiguë. Le critère principal était la survenue d'une TVP et/ou d'EP symptomatiques à 3 semaines.

L'incidence de TVP et EP symptomatiques était de 1 % (IC 95 % : 0,84-1,14) et 0,20 % (IC 95 % : 0,13-0,27) respectivement. Les antécédents de néoplasie, une histoire personnelle ou familiale de MTEV constituaient des facteurs de risque indépendants de MTEV. Une thromboprophylaxie pharmacologique était instaurée dans 35 % des cas. Le risque de MTEV symptomatique chez des sujets à mobilité réduite pour raisons médicales, non hospitalisés, est proche de celui reporté chez des patients médicaux ou chirurgicaux hospitalisés.

L'étude EXCLAIM (Extended clinical prophylaxis in acutely ill medical patients) se propose de comparer l'efficacité

MEDENOX	PREVENT	ARTEMIS
Enoxaparine : 2,1 %	Daltéparine : 2,6 %	Fondaparinux : 1,5 %
Placebo : 6,6 %	Placebo : 5,0 %	Placebo : 3,4 %
p = 0,037	p = 0,002	p = 0,085

Tableau II : Résultats de MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS : incidence de TVP proximale ou symptomatique à J14-21.

et la sécurité d'une thromboprophylaxie "étendue" en utilisant l'énoxaparine chez des patients présentant une affection médicale aiguë et contraints à une immobilisation prolongée. Pour cela, tous les patients éligibles ont au départ reçu 40 mg d'énoxaparine injectable sous-cutanée une fois par jour pendant 10 ± 4 jours, puis ont été ensuite randomisés en double aveugle pour soit recevoir une thromboprophylaxie "étendue", soit un placebo pendant une durée supplémentaire de 28 ± 4 jours.

L'objectif principal était de déterminer l'incidence de MTEV dans les 28 ± 4 jours suivant la randomisation. Les objectifs secondaires sont l'incidence de MTEV symptomatique dans les 3 mois après randomisation et la mortalité à 3 et 6 mois après inclusion de sujets. Concernant la sécurité d'utilisation, l'objectif principal est l'incidence de complications hémorragiques majeures dans les 28 ± 4 jours après randomisation. Pour cela, 5 105 patients ont été inclus, un tiers des patients sont alités pour affection respiratoire [18].

Les premiers résultats exposés au XXI^e congrès ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) font état d'une supériorité d'une thromboprophylaxie étendue (5 semaines) comparée à 10 jours de traitement avec une réduction de risque relatif de survenue d'événements thrombo-emboliques évaluée à 44 %, statistiquement significative. Cette réduction de risque relatif de MTEV observé avec la thromboprophylaxie étendue vs placebo pour l'objectif principal (2,8 % vs 4,9 %, p = 0,0011) est associée à une réduction de MTEV symptomatique de 73 % (0,3 % vs 1,1 %, p = 0,0044) et de 34 % de TVP proximales (2,5 % vs 3,7 %, p = 0,0319). Pas de différence significative pour les EP symptomatiques ou fatales.

La réduction de risque relatif de MTEV observée avec l'énoxaparine à J38 se maintient à 3 mois (3,0 % vs 5,2 %, p = 0,0015). Cette étude montre que les patients "sortants" ne laissent pas leur risque de MTEV à la porte de l'hôpital en partant. En comparaison au placebo, le taux de saignements majeurs était significativement plus important dans le bras enoxaparine étendue (0,6 % vs 0,15 %, p = 0,019), mais le taux d'événements bas sur l'ensemble de la popula-

tion étudiée. Il n'y a pas eu de différences significatives observées sur la mortalité toute cause entre les deux groupes à 6 mois (10,1 % vs 8,9 %, $p = 0,18$).

Dans l'instauration d'une thromboprophylaxie, il faut également tenir compte de l'évolution du facteur de risque dans le temps. Les études menées sur les sujets paraplégiques montrent que le risque est majeur dans les deux premiers mois, puis diminue pour devenir négligeable après le troisième mois. En conséquence, en l'absence de facteur de risque aigu transitoire surajouté, chez ces patients à risque "permanent", un traitement préventif n'est pas indiqué au long cours [19, 20].

En l'absence de données nouvelles sur la durée adaptée de thromboprophylaxie chez des patients médicaux (l'ensemble des études publiées jusqu'alors ne proposant qu'une durée définie arbitrairement de 14 jours), le choix de la poursuite de la thromboprophylaxie en sortie d'hospitalisation dépend donc d'une évaluation par le médecin de l'existence ou pas d'un facteur de risque transitoire, lequel était présent au moment de l'hospitalisation, et qui n'a pas encore disparu en sortie. D'autres études, dans la lignée d'ECLAIM, seraient nécessaires afin de déterminer les groupes de patients nécessitant un prolongement de la durée de thromboprophylaxie. ■

Bibliographie

- ANDERSON FA, WHEELER HB, GOLDBERG RJ *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.
- DALEN JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*, 2002; 122: 1440-56.
- GOLDHABER SZ, VISANI L, DE ROSA M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*, 1999; 353: 1386-9.
- OGER E for the EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*, 2000; 83: 657-60.
- SAMAMA MM. An epidemiologic study of risk factors for deep venous thrombosis in medial outpatients: the Sirius Study. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 3415-20.
- SILVERSTEIN MD, HEIT JA. Trends in the incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a 25 year population based study. *Arch Intern Med*, 1998; 158: 585-93.
- GOLDHABER SZ, ELLIOTT CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Circulation*, 2003; 108: 2726-9.
- TAPSON VF, DECOSUS H *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: the IMPROVE study. *Chest*, 2007; 132: 936-45.
- SAMAMA MM, COHEN AT, DARMON JY *et al.* A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients: Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*, 1999; 341: 793-800.
- LEIZOROVICZ A, COHEN AT, TURPIE AG *et al.* Randomized, placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*, 2004; 110: 874-9.
- COHEN AT, DAVIDSON BL, GALLUS AS *et al.* Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ*, 2006; 332: 325-9.
- MONREAL M, KAKKAR AK, CAPRINI *et al.* The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*, 2004; 2: 1892-8.
- HEIT JA, O'FALLON WM, PETTERSON TM *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.
- BULLER HR, AGNELLI G, HULL RD *et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 2004; 126: 401-28.
- TAPSON VF *et al.* Venous thromboembolic Prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest*, 2007; 132: 936-45.
- GEERTS WH, HEIT JA, CLAGETT GP *et al.* Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 2001; 119: 132S-175S.
- BOSSON JL, POUCHAIN D, BERGMANN JF for the ETAPE Study Group. A prospective observational study of a cohort of outpatients with an acute medical event and reduced mobility: incidence of symptomatic thromboembolism and description of thromboprophylaxis practices. *J Intern Med*, 2006; 260: 168-76.
- HULL RD, SCHELLONG SM, TAPSON VF *et al.* Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis*, 2006; 22: 31-8.
- WARLOW C, OGDON D, DOUGLAS AS. Venous thrombosis following strokes. *Lancet*, 1972; 1: 1305-6.
- WARING WP, KARUNAS RS. Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease. *Paraplegia*, 1991; 29: 8-16.