51e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Médecins. Les essentiels.
© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Thromboprophylaxie périopératoire : revue et recommandations

Ch.-M. Samama

Service d'anesthésie-réanimation, CHU Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis de Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04, France
e-mail : marc.samama@htd.aphp.fr

POINTS ESSENTIELS

- Le risque thromboembolique global est la résultante du risque patient et du risque propre de l'intervention. Ce dernier diminue régulièrement depuis plusieurs décennies grâce aux progrès de la prise en charge périopératoire.
- L'intérêt de la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire n'est plus à prouver.
- La prophylaxie mécanique doit être proposée en première intention en cas de risque hémorragique. L'association à une méthode pharmacologique renforce l'efficacité antithrombotique. L'effet propre de la prophylaxie mécanique n'est pas démontré sur l'embolie pulmonaire et sur la mortalité.
- L'évaluation de la fonction rénale est un prérequis à la prescription d'héparine de bas poids moléculaire, de fondaparinux, de dabigatran ou de rivaroxaban. L'âge supérieur à 75 ans et les faibles poids (inférieur à 50 kg) doivent aussi être pris en compte.
- Le risque de survenue d'un hématome spinal ou péridural après ponction ne peut être écarté chez un patient traité par anticoagulant, et la prudence s'impose, en particulier avec les nouvelles molécules.
- Les chirurgies à risque global modéré ou élevé doivent bénéficier d'une prophylaxie jusqu'à la mobilisation complète des patients. La chirurgie de la prothèse totale de hanche, de la fracture du col du fémur ou la chirurgie abdominale majeure doivent bénéficier d'une prolongation de la prophylaxie d'environ 5 semaines.
- La pertinence clinique des thromboses veineuses profondes distales est largement discutée. Les critères de substitution phlébographiques devraient progressivement laisser la place à des critères cliniques.
- Les nouveaux antithrombotiques oraux devraient probablement modifier le paysage de la prévention dans les prochaines années.
- Avec ces nouvelles molécules, le recul est faible et la prudence est de mise pour ne pas gâcher leur développement à venir.

- Ces produits qui ne disposent pas d'antagonistes, ni de monitorage biologique pour l'instant.

Introduction

Le risque thromboembolique veineux demeure une thématique majeure de santé publique [1]. Les anesthésistes-réanimateurs sont en première ligne pour la gestion de ce risque en périopératoire. Ils s'appuient depuis de nombreuses années sur les recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) et, plus récemment, en ce qui concerne les médecins francophones, sur les recommandations de la Sfar-HAS parues en 2005 [2-5]. Il est parfaitement démontré depuis plus de deux décennies, que le rapport bénéfice-risque d'une prophylaxie postopératoire large de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est très favorable, au moins pour les patients à risque modéré ou élevé. Elle est efficace, de plus en plus efficace, et il est prouvé que la prévention de la thrombose veineuse réduit considérablement le risque de survenue de l'embolie pulmonaire (EP). De très nombreuses études et méta-analyses ont validé ce concept. Les recommandations sont donc généralement assez précises, et elles reposent sur une littérature solide.

Physiopathologie – mécanisme

Le risque thromboembolique postopératoire est en fait la résultante de deux risques : le risque propre du patient et le risque induit par la chirurgie [4,5].

Risque lié au patient

Il croît linéairement avec l'âge et devient plus important à partir de 40 ans et surtout à partir de 60 ans [6,7]. En induisant une immobilisation plus prolongée et une diminution de l'activité fibrinolytique, l'obésité est associée à un surcroît de thromboses chez les patients présentant une surcharge pondérale de 20 % par rapport au poids idéal. En postopératoire, le cancer majore de façon certaine le risque thromboembolique, surtout quand la tumeur est pancréatique, colique ou pelvienne. Cette majoration du risque est indépendante de l'âge. La présence de métastases ne semble pas majorer ce risque. D'autres éléments interviennent dans l'augmentation du risque périopératoire (*tableau 1*) [6].

Risque lié à l'acte chirurgical

Il est également assez bien connu. Il va du risque le plus faible ou de l'absence de risque (chirurgie de la main, ablation de matériel d'ostéosynthèse) au risque élevé (fracture du col du fémur, chirurgie lourde pour cancer du petit bassin). Un certain nombre de zones d'ombre persistent comme par exemple la chirurgie cœlioscopique pour laquelle on pourrait penser que son caractère moins invasif pourrait réduire le risque, mais où la position opératoire (proclive), l'insufflation de gaz (avec gêne au retour veineux) ou la durée prolongée des interventions irait plutôt dans le sens d'un plus grand risque [8].

Risque global

Il combine donc le risque patient et le risque chirurgical (*tableau 2*). Il peut être schématiquement lui aussi réparti en trois niveaux : risque faible, risque modéré et risque élevé et doit être pris en compte pour le choix de la prophylaxie [5]. Toutefois, il n'existe pas

Tableau 1.
Facteurs de risque patient [3].

Immobilité, alitement, paralysie des membres
Cancer et traitement du cancer (hormonal, chimiothérapie, or radiothérapie)
Antécédents d'évènement thromboembolique veineux
Âge > 40 ans
Contraception orale contenant des œstrogènes ou hormonothérapie substitutive
Traitements modulateurs des récepteurs aux œstrogènes
Pathologie médicale aiguë
Insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire
Maladies inflammatoires de l'intestin
Syndrome néphrotique
Syndrome myéloprolofératif
Hémoglobinurie paroxystique nocturne
Obésité (IMC > 30)
Tabagisme
Varices
Cathéter veineux central
Thrombophilie congénitale ou acquise

d'étude spécifique qui permette de quantifier exactement un niveau de risque global. Ainsi l'addition de trois risques modérés propres aux patients (par exemple immobilisation prolongée, obésité et âge supérieur à 60 ans) majore-t-elle significativement le niveau de risque ?

Mécanisme justifiant la prévention

La prévention joue donc à plusieurs niveaux. Elle prévient la formation du thrombus, mais elle peut également contrôler l'extension de celui-ci. Les nouveaux antithrombotiques qui peuvent lier la thrombine libre, mais aussi la thrombine fixée au caillot, ont ici un intérêt théorique [9,10]. D'autre part, les progrès de la prise en charge des patients avec les procédures « fast-track » plébiscitées par les équipes soignantes et les patients, réduisent à présent la durée des interventions et leur caractère invasif. Elles diminuent aussi les temps d'immobilisation, d'hospitalisation et vont ainsi interagir avec le risque thromboembolique en le réduisant significativement par rapport aux prises en charge plus anciennes [11]. Toutefois, l'impact de ces progrès majeurs n'a, pour l'instant, pas été mesuré dans le domaine de la MTEV, même s'il est admis que les taux de thromboses veineuses profondes (TVP) et d'EP sous prophylaxie diminuent régulièrement depuis plus de 20 ans, passant souvent à présent sous la barre de 1,5 % d'événements symptomatiques à 3 mois [12,13].

Tableau 2.
Niveaux de risque patient, chirurgical et global. L'exemple de la chirurgie orthopédique et traumatologique dans les recommandations Sfar-HAS [35].

Risque chirurgical		Risque lié au patient		Grade
Faible	Arthroscopie du genou	–	Pas de prophylaxie	**A**
	Lésion ligamentaire traumatologique (ext distale membre inf sans fracture)			
	Trauma genou sans fracture	+	HBPM doses élevées	**D**
Modéré	Fracture extrémité distale du membre inférieur (tibia péroné, cheville et pied)		HBPM doses élevées, surtout si risque patient	**B**
	Fracture diaphyse fémorale		HBPM doses élevées	**D**
Élevé	PTH PTG		HBPM doses élevées Fondaparinux	**A**
	Fracture du col du fémur		Fondaparinux HBPM doses élevées	**A** **C**
	Polytraumatisme grave sans risque hémorragique		HBPM doses élevées	**A**
	Polytraumatisme grave avec risque hémorragique		CPI	**B**

BAT : bas antithrombose (contention élastique) ; CPI : compression pneumatique intermittente ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

Prévention : niveaux de preuve

La mobilisation du patient avec déambulation la plus précoce possible doit rester la première méthode de prévention de la MTEV. Toutefois, elle n'est pas toujours possible et des techniques complémentaires doivent être mises en place.

Prophylaxie mécanique

Deux techniques différentes sont proposées : la contention élastique graduée et la compression pneumatique intermittente du mollet et de la cuisse ou de la voûte plantaire. Elles ont toutes pour objet d'augmenter le flux veineux et de réduire la stase. En dehors d'une efficacité démontrée, ces méthodes ne majorent pas le risque hémorragique et

n'ont que peu de contre-indications (artériopathie des membres inférieurs, lésions cutanées).

Contention élastique graduée

Elle est efficace. Le bas exerce une pression circonférentielle graduelle sur le membre inférieur : 18 mm Hg à la cheville, 14 mm Hg à mi-mollet, 8 mm Hg au creux poplité, et si le bas remonte sur la cuisse, 10 mm Hg sur la partie inférieure de la cuisse et 8 mm Hg à sa racine. La vélocité du flux veineux est augmentée de 75 %. L'efficacité sur la réduction des thromboses veineuses totales est de l'ordre de 64 % quand la compression est utilisée seule et 78 % quand elle est associée à une autre méthode prophylactique [14]. Les très récents référentiels britanniques « NICE 2007 » recommandent l'utilisation systématique de la contention élastique chez les patients opérés [7].

Compression pneumatique intermittente

Elle est également efficace. Des manchons entourant le mollet et/ou la cuisse se gonflent alternativement pour accélérer le retour veineux. La réduction du risque atteint 56 % pour l'ensemble des thromboses et 44 % pour les thromboses proximales [7]. L'effet sur l'EP n'est pas démontré, notamment en raison de la faible puissance des études.

Compression plantaire

Cette technique donne des résultats plus inégaux en fonction de l'indication. Elle semble plus efficace par exemple en chirurgie de la prothèse de hanche (PTH) qu'en chirurgie de la prothèse totale de genou (PTG), mais, même pour la PTH, elle ne peut être proposée qu'en présence d'une contre-indication au traitement anticoagulant [3]. L'effet sur les thromboses proximales ou l'EP n'est pas démontré [3].
Pour l'un comme pour l'autre mode de compression, plus le système est maintenu en place longtemps tout au long du nycthémère, plus l'efficacité est grande.

Prophylaxie pharmacologique

Trois familles d'anticoagulants majeurs interviennent dans ce domaine : les antivitamines K, les héparines : héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et fondaparinux, et les nouveaux antithrombotiques oraux : anti-IIa et anti-Xa. Les hirudines, le danaparoïde et le dextran, du fait d'un faible nombre d'études, d'une efficacité controversée ou d'un moins bon rapport bénéfice-risque ne seront pas abordés ici.

Antivitamine K

Le plus largement utilisé est la warfarine, bien qu'en Europe et en Afrique l'acénocoumarol et la fluindione soient encore largement prescrits. Les antivitamines K (AVK) bloquent une étape de carboxylation dans la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX et X [15]. Ils diminuent ainsi le taux de ces facteurs et exercent de fait une activité anticoagulante puissante. Encore largement utilisés en postopératoire en Amérique du Nord, ils sont progressivement remplacés par les anticoagulants injectables (HBPM, fondaparinux) et bientôt, peut être, par les nouveaux antithrombotiques oraux. Leur efficacité est contrebalancée par de nombreuses interférences médicamenteuses et alimentaires, et une majoration parfois importante du risque hémorragique [16,17].

Héparines – Fondaparinux

L'HNF est issue de l'intestin de porc. C'est une mixture de polysaccharides de poids moléculaire moyen 15 000 daltons qui développe principalement et à parts égales une activité antithrombine (anti-IIa) et anti Xa en se fixant à l'antithrombine pour laquelle seulement un tiers de ses molécules possède un site de fixation pentasaccharidique. Elle est éliminée par le système réticulo-endothélial [18]. En chirurgie, elle est principalement utilisée en deux ou trois injections sous-cutanées par jour pour la prévention de la MTEV. Si son efficacité n'est pas mise en doute, elle est à présent largement supplantée par les HBPM en une ou deux injections par jour. Sur le marché depuis 1985 en Europe et 1993 en Amérique du Nord, elles possèdent une activité anti-Xa 2 à 6 fois plus importante que l'activité antithrombine [19]. Leur poids moléculaire représente le tiers de celui de l'HNF soit environ 5000 daltons. Elles sont éliminées par le rein. Elles ont fait la preuve d'un très bon niveau d'efficacité, en se montrant supérieures à l'HNF pour le risque de thrombose global et de thrombose proximale et pour une meilleure prévention des EP non fatales, sans pour autant majorer le risque hémorragique [7,18]. Par ailleurs, la fréquence des thrombopénies induites est plus de dix fois inférieure avec les HBPM [20]. Ces molécules sont devenues la référence pour la prévention de la MTEV périopératoire. Le fondaparinux, mais aussi toutes les nouvelles molécules anticoagulantes, se sont comparés à une HBPM de référence (l'enoxaparine en orthopédie, par exemple) pour progresser dans leur développement clinique et pour faire la preuve de leur non-infériorité ou de leur supériorité [21].

Le fondaparinux arrivé sur le marché fin 2002 est issu de la recherche sur les HBPM. Son mode d'action est extrêmement séduisant : la courte section pentasaccharidique de la molécule d'héparine qui permet à celle-ci comme aux HBPM de se fixer à l'antithrombine est tout simplement ré-synthétisée, mais débarrassée du reste de la chaîne, inutile [22]. Le pentasaccharide ou fondaparinux se fixe de manière réversible à l'antithrombine et développe alors par le biais de cette dernière une très puissante activité anti-Xa. Il interagit alors avec la cascade de la coagulation et serait réutilisé à deux ou trois reprises une fois qu'il s'est décroché de l'antithrombine. Ce mécanisme d'action rend compte de sa puissance et de son efficacité dès les plus faibles doses. Cet anti-Xa indirect est actuellement le plus puissant anticoagulant injectable disponible. Développé pour le traitement de la MTEV et des syndromes coronaires aigus (SCA), il a bien sûr fait ses premiers pas dans le domaine de la prévention de la MTEV, d'abord en orthopédie puis en chirurgie abdominale, où il a montré une supériorité sur les TVP asymptomatiques avec une tendance légère mais significative à une augmentation des complications hémorragiques et de la transfusion [21]. Cette moins bonne tolérance disparaît quand la molécule est administrée à une plus grande distance de l'intervention (plus de 6 h et jusqu'à 24 h après). Le fondaparinux n'induirait pas de thrombopénie, contrairement à l'HNF ou aux HBPM, mais la question n'est pas totalement réglée, un ou deux cas ayant été suggérés [23].

Nouveaux antithrombotiques oraux

Le besoin s'en faisait sentir depuis longtemps, les AVK sont peu puissants et difficiles à manier, les HBPM sont efficaces et bien tolérées... mais injectables. Il s'ouvrait donc un boulevard pour des antithrombotiques aussi efficaces et aussi bien tolérés que les HBPM...mais administrables oralement. Toute la différence est là. Un nouveau produit n'a pas vraiment besoin d'une supériorité vis-à-vis des héparines dès lors qu'il est oral.

Plusieurs molécules en développement sont déjà ou seront bientôt disponibles. Elles se répartissent en anti-IIa (dabigatran) et en anti-Xa (rivaroxaban, apixaban), sans pour l'instant qu'une tendance ne se dégage en faveur de l'une ou l'autre de ces deux classes [10,24-29].

Anti-Xa directs oraux

Rivaroxaban (Xarelto®)

C'est un dérivé oxazolidone. Il a une biodisponibilité de 70 %. Il va inhiber le facteur Xa avec Ki de 0,4 nM. Il s'associe au facteur Xa libre et lié au caillot [22,29]. Son T max est de 2 à 4 h, sa demi-vie de 9 à 13 h, il est éliminé aux deux tiers par le rein, dont la moitié seulement sous forme active. C'est un anticoagulant puissant qui a une fenêtre thérapeutique extrêmement large puisqu'en chirurgie de la hanche, quelle que soit la dose, l'efficacité est comparable, même si en augmentant la dose les complications hémorragiques se font bien sûr plus nombreuses [30]. C'est donc une des doses les plus faibles qui a été choisie. Ainsi, dans l'étude RECORD 3, randomisée en double aveugle incluant 2500 patients, 10 mg de rivaroxaban étaient comparés à 40 mg d'énoxaparine [30]. Le rivaroxaban fait beaucoup mieux que l'énoxaparine sur un plan phlébographique avec 18,9 % d'événements thromboemboliques totaux dans le groupe énoxaparine contre 9,6 % dans le groupe rivaroxaban, soit une réduction de 49 %. Mais pour la première fois dans l'histoire des antithrombotiques, les événements symptomatiques passent de 2 à 0,7 %, sans augmenter le risque hémorragique. Des résultats proches bien que moins spectaculaires pour les événements symptomatiques sont observés en prophylaxie prolongée après chirurgie de la prothèse de hanche (meilleure efficacité pour une bonne tolérance, étude RECORD 1) [28]. Les deux autres études pivots sont également positives. Simplement, la puissance de ce produit doit être connue, pour éviter d'être confrontée à de potentielles complications hémorragiques. Il semble un peu plus efficace (affaire de dosage ?) que le dabigatran (bien que non comparé directement), mais posera peut-être des problèmes de tolérance à évaluer par la pharmacovigilance. Le développement de ce produit continu par ailleurs dans de nombreuses autres indications qui permettront à chaque fois de confirmer l'avis des utilisateurs sur son efficacité, mais aussi sur sa sécurité d'emploi à doses plus élevées. Pour l'instant, aucun signe de toxicité cale qu'elle soit (hépatique, cardiaque, etc.) n'a été rapporté.

Apixaban

L'apixaban du groupe BMS, développé concomitamment par Pfizer, est le petit frère du rivaroxaban [27]. C'est également un anti-Xa direct réversible actif par voie orale. Sa biodisponibilité oscille entre 51 et 85 %. Son Ki est encore meilleur puisqu'il est à 0,08, sa demi-vie oscille entre 10 et 15 h, son élimination est originale puisqu'elle est seulement à 25 % rénale et 75 % par métabolisme hépatobiliaire et par excrétion intestinale. Il est actuellement en phase III et fait l'objet d'un développement avec également des doses assez faibles administrées en deux prises.

Antithrombine (anti-IIa) oral

Les antithrombines sont bien connues des anesthésistes qui ont utilisé la lépirudine (Refludan®) ou la desirudine (Revasc®) et surtout le premier antithrombine oral d'Astra Zeneca, le Ximégalatran (Exanta®), retiré du marché malheureusement il y a près de 2 ans pour une toxicité hépatique. Actuellement, le seul antithrombine oral disponible est le dabigatran (Pradaxa®). D'autres suivront, mais ils sont encore loin dans le pipe-line [10].

Le *dabigatran* a une biodisponibilité un peu moins bonne que celle de ses rivaux anti-Xa puisqu'elle se situe entre 6 et 8 %. Le pic plasmatique est atteint au bout de 2 h, sa demi-vie terminale est de 14 à 17 h. Il n'existe pas d'interaction avec les aliments, et il est éliminé par le rein [10].
Une étude de dose (BISTRO II) incluant 1973 patients opérés de la hanche et du genou avait pu montrer que la zone d'efficacité se situait entre 100 et 300 mg, mais que les complications hémorragiques augmentaient avec la dose [31].
Le dabigatran a fait l'objet de trois études pivots en chirurgie orthopédique : deux en chirurgie du genou et une en chirurgie de la hanche qui ont pu montrer pour deux d'entre elles une non-infériorité avec la dose européenne d'énoxaparine, soit 40 mg, débutée la veille [24,25,32]. Deux doses de dabigatran ont été utilisées, 150 mg per os une fois par jour, 220 mg per os une fois par jour avec une demi-dose en postopératoire immédiate donnée dans l'intervalle d'1 à 4 h postopératoires. Une phlébographie était réalisée à j+10 pour l'étude dans le genou et montrait des résultats strictement équivalents à ceux de l'énoxaparine en termes d'efficacité pour une tolérance tout à fait comparable sans complication hépatique par ailleurs.
L'étude en chirurgie de la hanche publiée en 2007 avec une administration prolongée de 4 semaines montre également de très bons résultats en ce qui concerne les thromboses proximales et les thromboses symptomatiques [25]. Contrairement aux essais rivaroxaban, il n'existe pas de supériorité vis-à-vis de l'énoxaparine. La tolérance est tout à fait acceptable, voire excellente.
Enfin, la troisième étude en chirurgie du genou comparant les mêmes doses de dabigatran à l'énoxaparine, dose nord-américaine (30 mg × 2/j) n'a pas pu démontrer la non-infériorité en raison d'un excès de thromboses distales dans le groupe dabigatran [32]. Toutefois, données rassurantes, les taux de thromboses proximales, d'hémorragies majeures et d'événements symptomatiques étaient superposables.
Le dabigatran est disponible en France depuis le début 2009 pour la chirurgie orthopédique (PTH, PTG). Son développement continue dans les autres indications (traitement de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire, arythmie complète). En cas de surdosage, le dabigatran est dialysable.
En pratique avant d'utiliser largement ces nouveaux produits oraux, une phase d'observation prudente est nécessaire, d'autant qu'aucun d'entre eux ne possède d'antagoniste. Par ailleurs, aucun monitorage biologique n'est pour l'instant disponible, même si le manque s'en faisant sentir, des solutions pourraient être proposées.

Interprétation des données et controverses

La prévention est donc efficace. Pourtant plusieurs points font encore débat.

- La prophylaxie mécanique est recommandée très largement en première ligne par le récent référentiel britannique NICE [7]. Les 8es recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) sont pourtant moins optimistes [3]. La preuve de son efficacité sur l'EP fatale ou non fatale n'est pas faite et les études sont anciennes et manquent souvent de puissance. Beaucoup d'entre elles ne sont pas conduites en aveugle et la grande variété des dispositifs utilisés rend leur interprétation difficile. Par exemple, faut-il préférer la contention élastique limitée à la jambe ou faut-il choisir une contention qui englobe la cuisse, bien qu'elle soit moins bien tolérée et plus difficile à ajuster ? Les appareils de compression pneumatique ont-ils tous la même efficacité ? Quelle est la durée optimale pour une CPI postopératoire ? L'ACCP recommande donc l'utilisation des méthodes mécaniques chez les patients à haut risque hémorragique ou bien en association avec des méthodes pharmacologiques

[3]. En pratique les méthodes mécaniques sont efficaces pour le risque modéré, mais probablement insuffisantes seules pour le risque élevé.

- Le développement clinique des molécules décrites plus haut (HNF, HBPM, Fondaparinux, anti-Xa et anti-IIa) a utilisé un critère de substitution, la TVP asymptomatique évaluée le plus souvent par une phlébographie ascendante bilatérale. Les taux élevés d'événements observés avec cette méthode ont permis de réaliser des études de phase 2 avec des collectifs de patients relativement faibles, et de la même manière de réduire les effectifs des études de phase 3. Si le parallèlisme entre les thromboses phlébographiques et les thromboses symptomatiques existe, il varie d'un facteur 5 pour la PTH à un facteur 21 pour la PTG [33]. Par ailleurs, la pertinence des thromboses distales phlébographiques est plus que discutable. Les nouveaux référentiels européens proposent dorénavant un critère combiné plus proche de la réalité : thromboses proximales symptomatiques ou asymptomatiques évaluées par écho-Doppler, EP et décès lié à la MTEV [34]. Si les prochaines molécules choisissent ce type de critères pour leur développement, il est vraisemblable que même si les effectifs des études grossissent un peu, les résultats reflèteront certainement davantage la réalité clinique.
- La tolérance des agents utilisés en prophylaxie est globalement bonne bien que la grande majorité des agents antithrombotiques utilisés dans ce cadre ait une élimination rénale et qu'il existe, dès lors, un risque réel d'accumulation et de majoration du saignement induit en cas d'insuffisance rénale. Les taux d'hémorragies majeures sont toutefois assez faibles. Pourtant, à vouloir trop coller à l'intervention (moins de 6 h avant ou après) pour obtenir de meilleurs résultats phlébographiques, les industriels ont parfois pêché par excès de confiance dans leurs produits. Le fondaparinux et le ximélagatran en ont fait les frais. Les idées évoluent heureusement. L'ACCP et les recommandations françaises ne retrouvent pas de bénéfice net à l'injection préopératoire d'HBPM et, par ailleurs, le développement des nouveaux agents débute maintenant systématiquement après l'intervention, et même parfois le lendemain. Il est vrai qu'avec des taux d'événements thromboemboliques cliniques le plus souvent inférieurs à 1,5 % à 3 mois, on favorisera plus la tolérance, à améliorer, que l'efficacité, déjà très bonne. À titre d'exemple dans la grande enquête Escorte publiée en 2006, évaluant près de 7000 fractures du col du fémur opérées et ayant bénéficié d'une prophylaxie prolongée par HBPM, le taux d'événements thromboemboliques tout confondu atteignait seulement 1,34 % à trois mois, le taux d'hémorragies majeures atteignait 1,2 % à 6 mois et le taux d'hémorragies fatales de 0,2 % était identique à celui des EP, alors que l'EP fatale ne dépassait pas 0,04 % [13].

Conclusion

La prévention de la maladie thrombo-embolique périopératoire a fait l'objet de très nombreuses études, permettant, de fait, l'établissement de recommandations nationales et internationales, nombreuses et actualisées. Ces dernières sont globalement concordantes, sauf à y regarder de très près (*tableaux 2* et *3*). Les industriels sont heureusement le plus souvent obligés de passer par l'évaluation de leur produit en orthopédie et en chirurgie générale pour prouver son efficacité et sa tolérance (*« proof of concept »*). Bien sûr, les vrais marchés sont ailleurs : la cardiologie avec la fibrillation auriculaire (traitements à vie !) et la prise en charge des coronariens. Mais peu nous importe, grâce à cette logique, nous bénéficions du développement large de ces produits, développement qui n'a jamais cessé, depuis la première injection d'héparine calcique, en passant par les HBPM, le fondaparinux et à présent les nouveaux anticoagulants oraux.

Tableau 3.
La chirurgie orthopédique et traumatologique dans les recommandations de l'ACCP 2008 [3].

Risque chirurgical			Grade
Faible	Arthroscopie du genou	Pas de prophylaxie si pas de facteur de risque additionnel	**2B**
		Sinon HBPM	**1B**
	Trauma extrémité distale du membre inférieur (tibia péroné, cheville et pied)	Pas de prophylaxie	**2A**
Elevé	PTH PTG	HBPM doses élevées Fondaparinux AVK	**1A**
	Fracture du col du fémur	Fondaparinux HBPM doses élevées HNF AVK	**1A** **1B** **1B** **1B**
	Polytraumatisme grave sans risque hémorragique	HBPM doses élevées ± CPI	**1A** **1B**
	Polytraumatisme grave sans risque hémorragique	CPI ou BAT seuls	**1B**

BAT : bas antithrombose (contention élastique) ; CPI : compression pneumatique intermittente ; HNF : héparine non fractionnée sous-cutanée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

Références

1 Committee. HoCH. The prevention of venous thromboembolism in hospitalised patients : London : The Stationery Office Limited ; 2005.
2 Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004 ; 126 : 338S-400S.
3 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 : 381S-453S.
4 Samama CM, Albaladejo P, Laversin S, Marret E. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Ann Fr Anesth Reanim 2005 ; 24 : 853-61.
5 Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics : clinical practice guidelines. Eur J Anaesthesiol 2006 ; 23 : 95-116.
6 Heit JA. Venous thromboembolism : disease burden, outcomes and risk factors. J Thromb Haemost 2005 ; 3 : 1611-7.
7 Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients having surgery : summary of NICE guidance. Bmj 2007 ; 334 : 1053-4.
8 Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. Arch Intern Med 2002 ; 162 : 2173-6.
9 Sors H, Safran D, Stern M, Reynaud P, Bons J, Even P. An analysis of the diagnostic methods for acute pulmonary embolism. Intensive Care Med 1984 ; 10 : 81-3.
10 Weitz JI. Factor Xa or thrombin : is thrombin a better target ? J Thromb Haemost 2007 ; 5 Suppl 1 : 65-7.

11 Kehlet H. Future perspectives and research initiatives in fast-track surgery. Langenbecks Arch Surg 2006 ; 391 : 495-8.
12 White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost 2003 ; 90 : 446-55.
13 Rosencher N, Vielpeau C, Emmerich J, Fagnani F, Samama CM. Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery : the ESCORTE study. J Thromb Haemost 2005 ; 3 : 2006-14.
14 Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2000 : CD001484.
15 Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 ; 133 : 160S-98S.
16 Samama cm, Vray M, Barre 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.
17 Mismetti P, Laporte S, Zufferey P, Epinat M, Decousus H, Cucherat M. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists : a meta-analysis. J Thromb Haemost 2004 ; 2 : 1058-70.
18 Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 ; 133 : 141S-59S.
19 Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004 ; 126 : 188S-203S.
20 Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 ; 133 : 340S-80S.
21 Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery : a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med 2002 ; 162 : 1833-40.
22 Samama MM. Les nouveaux antithrombotiques. Presse Med 2005 ; 34 : 1309-14.
23 Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. N Engl J Med 2007 ; 356 : 2653-5 ; discussion -5.
24 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.
25 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.
26 Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2776-86.
27 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 : 2368-75.
28 Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2765-75.
29 Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 ; 133 : 234S-56S.
30 Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. Circulation 2006 ; 114 : 2374-81.
31 Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement : the BISTRO II randomized trial..J Thromb Haemost 2005 ; 3 : 103-11.
32 The RE-MOBILIZE Writing Committee. The Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate vs the North American Enoxaparin Regimen for the Prevention of Venous Thromboembolism after Knee Arthroplasty Surgery. J Arthroplasty 2009 ; 24 : 1-9.
33 Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE, Eriksson BI, Sidhu PS, Hirsh J. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery. J Thromb Haemost 2007 ; 5 : 1438-43.
34 CPMP. Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk. In : http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/70798en.pdf 2008.

35 Mismetti P, Zufferey P, Pernod G, et al. Prévention de la maladie thromboembolique en orthopédie et traumatologie. Ann Fr Anesth Réanim 2005 ; 24 : 871-89.