

Thromboprophylaxie hospitalière médicale le passé, le présent et le futur
Dr. Marc Blondon, angiologie et hémostase

Chaque année, il y a un demi-million d'admissions en Suisse, et chacune demande une évaluation de risque pour une thrombose hospitalière, ce qui demande beaucoup de ressources, soignantes et pharmaceutiques.

L'objectif est de diminuer la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), qui est nosocomiale pour 30-50% des cas, liée à une hospitalisation actuelle ou récente.

Dans les années 1950, l'héparine et les antivitamines K permettent de réduire la thrombose post-opératoire.

Une étude de 1972, randomise des patients hospitalisés pour chirurgie élective majeure. A l'époque, cela signifie un patient > 40 ans, une anesthésie générale de >30 min ou une hospitalisation de ≥7 jours. L'intervention la plus fréquente est la cholécystectomie, à 24%.

Elle montre une réduction de la mortalité toute cause de 1% pour le bras sous Héparine non fractionnée (5000 x3 pendant 7 jours), passant de 5% à 4%.

Le taux d'EP fatale est également réduit de 0.7% (0.1 vs 0.8 %).

La thromboprophylaxie (TPX) devient alors systématique en chirurgie.

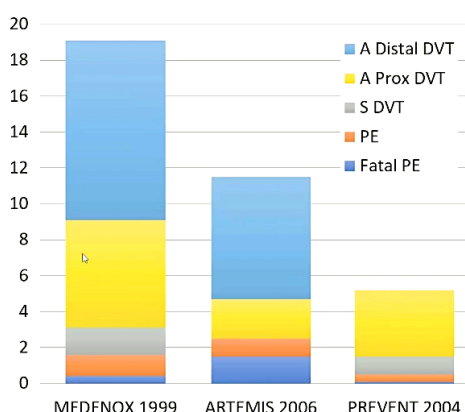
L'appréciation de la gravité de la MTEV en médecine hospitalière a pris une décennie de plus. Une étude de 1991 analyse les autopsies des décès hospitaliers à Mulhouse.

Chez 4/10 patient, il y avait une trace d'embolie pulmonaire non suspectée, et dans 1/10 cas, l'embolie pulmonaire est la cause du décès. Il y a plus de cas d'EP fatale en médecine interne qu'en chirurgie.

Il faut attendre encore 15 ans pour des essais cliniques qui vont changer la pratique en médecine et sont d'ailleurs encore utilisés aujourd'hui: MEDENOX, ARTEMIS, PREVENT.

Ceux-ci incluent des patients ≥40 ans, avec un problème aigu et 1-2 facteurs de risque thrombotique, hospitalisés plus de 4-6 jours, avec <3 j d'alitement préalable.

Ils sont randomisés entre placebo, fondaparinux, dalteparin et enoxaparin, pour une durée de 6-14 jours.



L'issue est l'observation objective de MTEV: Embolie Pulmonaire (EP) → CT ou scintigraphie, ou Thrombose Veineuse Profonde (TVP) → US ou phlébographie

Dans ces populations, le risque de MTEV varie entre 5 et 20%.

La grande différence entre les études s'explique par le fait que MEDENOX dépiste par phlébographie alors que PREVENT préfère l'ultrason.

Une méta-analyse Cochrane de 2014 conclut que la prophylaxie est partiellement efficace, avec une diminution de 50% des événements, avec plus de TVP évitée que d'EP, et une mortalité qui n'est pas modifiée en médecine, contrairement à la chirurgie.

Tout cela à un coût, à raison d'une augmentation de 65% du risque d'hémorragie majeure.

Les HBPM sont un peu plus efficaces et sûrs que les HNF.

Cas Clinique

Mme Poireau, 75 ans, est connue pour une obésité, un cancer du sein en 2010 et un arrêt d'hormonothérapie en 2020.

Elle est hospitalisée pour une dyspnée progressive depuis un mois. Au status, elle est tachycarde, hypoxémique, et présente un tableau de décompensation cardiaque sur une probable sténose aortique...

- Cette patiente nécessite-t-elle une TPX hospitalière?
- Y a-t-il une contre-indication à une TPX pharmacologique?
- Quel anticoagulant utiliser?
- Quelle durée de traitement?

Stratification du risque - <24h de l'admission

- Risque bas (<1%) → Pas de TPX, mobilisation précoce, réévaluation J2-J5.
- Risque élevé (>1%) mais risque hémorragique bas → TPX pharmaco
- Risque élevé (>1%), comme le risque hémorragique → TPX mécanique puis pharmacologique dès que possible

Previous VTE	3
Hypercoagulability	2
Cancer or myeloproliferative syndrome	2
Cardiac / respiratory failure	2
Acute infection / rheumatic disease	2
Immobilization	2
Age >60 years	1
BMI >30kg/m2	1
Recent stroke / MI	1

Le score de Genève est créé en 2005 et validé par de nombreuses études. Il est simplifié en 2018 pour n'inclure que 9 items (←).

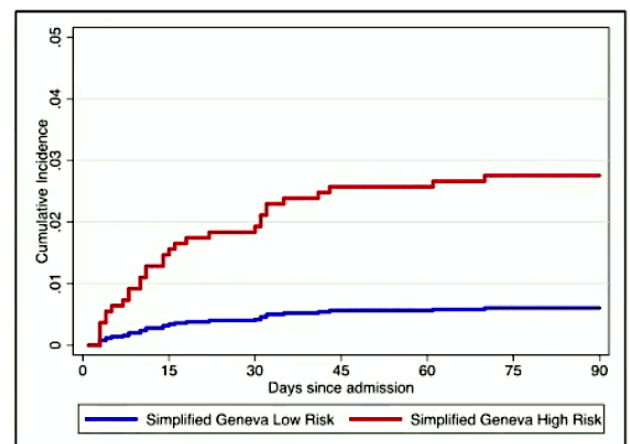
< 3 : Pas de thromboprophylaxie
 ≥ 3 : thromboprophylaxie

Le score simplifié est validé par l'étude ESTIMATE.

Avec un score > 3, le risque à trois mois observé est de 3% et à 30 jours de 2%.

Avec un score < 3, le risque reste < 1%, même à 3 mois.

Les personnes avec un score > 3 ont donc un risque augmenté de 5x que ceux à bas risque.



Madame Poireau cumule 4 points, avec son âge (1), l'obésité (1) et la décompensation cardiaque (2). Elle est donc à risque élevé (>1%), malgré une bonne mobilité à l'admission.

Il y a-t-il un risque hémorragique?

Il existe un score qui mesure le risque hémorragique sous TPX, mais il est complexe et peu utilisé en pratique.

La TPX est retenue chez des patients qui saignent ou ont saigné récemment, les patients qui ont une lésion à risque hémorragique fort (tumeur cérébrale, ulcère), et chez les patients avec une thrombophilie connue.

Pour ces patients, la TPX mécanique est proposée, avec une compression intermittente.

Cela fonctionne bien mais il y a des défauts:

- risque de blessure lorsque le patient bouge ou que c'est mal placé (ne devrait pas couvrir le genou gauche →)
- Alite, limite la mobilité du patient.



Quel anticoagulant utiliser?

L'envie primaire serait de donner un anticoagulant oral, comme les ACOD.

Malheureusement, ce n'est pas validé pour cette indication.

[Cette méta-analyse](#) compare trois études sur les ACOD pour la prévention des thromboses intra-hospitalières: ADOPT (Apixaban), MAGELLAN (Rivaroxaban) et APEX (Betrixaban), contre l'énoxaparine.

Durant la phase hospitalière, il n'y a pas de différence de mortalité, ni pour l'EP ou la TVP. Par contre, les ACOD augmentent le risque de saignements.

Il faut traiter 500 patients pour provoquer une hémorragie majeure (NNH), mais ce chiffre diminue grandement dans la population gériatrique (NNH =83).

Aux HUG, la préférence locale est le fondaparinux, les HBPM et les HNFs, en fonction du poids et de la fonction rénale.

Quelle durée de traitement?

C'est un débat actif. Dans les études de phase 3, la durée est de 10 jours, mais c'était il y a 20-30 ans lorsque les hospitalisations étaient bien plus courtes.

APEX, MAGELLAN, ADOPT et EXCLAIM se penchent sur la question.

Ils randomisent des patients médicaux entre:

- Enoxaparine intra-hosp (6-14 jours) puis placebo
- Enoxaparine 30j ou Apixaban 30j ou Rivaroxaban 30j ou Betrixaban 30j

Les résultats sont décevants. Avec un traitement de 1 mois, la réduction de MTEV n'est que de ~1%, alors que l'augmentation du risque hémorragique est grande

En Europe en 2023, la TPX post-hospitalisation n'est pas recommandée. C'est différent aux USA car leurs durées d'hospitalisation sont plus courtes.

Mme Poireau, qui avait effectivement une décompensation cardiaque, reçoit 2.5mg de fondaparinux par jour en intra-hospitalier avant d'arrêter au retour à domicile à J6.

Perspectives

Implémentation

Une étude en cours (Marando, M) observe à Genève et à Lugano le taux d'adéquation à la TPX dans les 24h, basé sur le score de Genève.

Seuls 6/10 patients à hauts risques reçoivent la bonne TPX dans les 24h. Chez ceux à bas risque, qui ne devraient pas en recevoir, 5/10 sont quand même traités.

L'étude TPX-ENHANCE, en cours, met en place un outil d'aide à la prescription et à l'évaluation du risque. Le score de Genève est présenté pré-rempli à l'interne, avec les données déjà disponibles sur le dossier patient informatisé.

Etude [SYMPTOMS](#)

Reprend le modèle de MEDENOX qui comparait clexane 40 vs placebo en 1999. 2600 patients de > 70 ans, hospitalisés en aigu en médecine, sont randomisés entre enoxaparine 40 mg ou placebo 6-14 jours.

L'issue est la thrombose à 30 j. Le risque de thrombose à 30 j n'est pas diminué par l'énoxaparine et il n'y a pas de changement du risque hémorragique.

A 90 jours, il y a une diminution de TVP et d'EP de 3 à 2% sans changement dans le nombre d'hémorragies. C'est non significatif mais correspond à ce que l'on pourrait s'attendre.

Seuls les cas symptomatiques sont pris en compte car il n'y a pas de dépistage de la MTEV.

Cette étude génère donc plus de questions que de réponses:

- Arrêt prématuré de l'étude: essai négatif vs non-conclusif?
- Risque de MTEV plus bas que prévu?
- Stratification du risque?

Futures Molécules - anti-facteur XII

Ces médicaments pourraient changer le paradigme " prévenir la thrombose, c'est augmenter le risque de saignement", car les patients avec un déficit en facteur XII ne font pas de thromboses, alors que leur risque de saignement est plutôt faible.

Dans une étude sur la prothèse totale du genou (PTG), 4 médicaments réduisant le facteur XII sont comparés à l'énoxaparine et l'emportent haut la main avec une réduction de 75% de thrombose post PTG, sans modification du risque hémorragique.

Messages clefs

- Déjà 30 ans d'études!
- Stratification du risque, HBPM-HNF, stop avant ou au RAD
- Encore mal réalisé en 2021

Efforts nécessaires

- Implémentation
- Nouveaux essais cliniques symptomatiques
- Nouvelles molécules d'ici 5-10 ans
- Comprendre les échecs de thromboprophylaxie - pourquoi certains résistent?



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch