

PREVENTION DE LA MALADIE THROMBO- EMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV) EN PERI- OPERATOIRE QUOI DE NEUF ?

Chokri Ben Hamida

Service de réanimation médicale de Sfax

La Thrombose...une réalité qui tue

La maladie thrombo-embolique tue plus que le cancer du sein, le cancer de prostate, le SIDA et les accidents de la route réunis

1,5 million « d'évènements thromboemboliques par an dans l'Union Européenne

- 684.000 Thromboses Veineuses Profondes (TVP)
- 435.000 Embolies Pulmonaire (EP)
- **Plus de 377.000 décès**

Etude VITAE (VTE Impact Assessment Group in Europe)

L'intérêt de la prophylaxie de la MTEV post op n'est plus à démontrer

PREVENTION DE LA MTEV EN PERI- OPERATOIRE QUOI DE NEUF ?

- **Recommandations des sociétés savantes**
 - ACCP (American college of chest physicians) 2008
 - Guideline Britannique NICE (National Institute for health and Clinical Excellence) 2007
 - SFAR 2005
- **Recommandations de plus en plus précises :**
 - Molécule choisie
 - Sa posologie
 - L'heure de la 1ere prise
 - Durée d'utilisation

Rappel Physiopathologique facteurs de risque

Le risque thromboembolique est la résultante de :

- Risque inhérent au patient
- Risque induit par la chirurgie

Facteurs de risque patient

Immobilité, alitement, paralysie des membres

Cancer et traitement du cancer (hormonal, chimiothérapie ou radiothérapie)

Antécédents d'événement thromboembolique veineux

Âge > 40 ans

Contraception orale contenant des estrogènes ou hormonothérapie substitutive

Pathologie médicale aiguë

Insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire

Maladies inflammatoires de l'intestin

Syndrome néphrotique

Syndrome myéloprolifératif

Hémoglobininurie paroxystique nocturne

Obésité (IMC > 30)

Tabagisme

Varices

Cathéter veineux central

Thrombophilie congénitale ou acquise

Risques liés à la chirurgie

Spécialité	Chirurgie	Risque TE sans prophylaxie
ORTHOPEDIE	Hanche Genou Polytraumatisme Extrémité distale Ambulatoire	50% (asympt) 4 semaines 5-15% (clinique) 15-60% Modéré Faible
VISCERALE	Majeure > 30 ' Carcinologique Non majeure < 30 ' Bariatrique	20-40% 30% 0.1-0.6% 2% (sous prophylaxie)
UROLOGIE	Haut app. uriniare Bas app. urinaire ouverte Bas app. urinaire endos. Greffe	1-5% 10-30% < 1% 5%

Risques liés à la chirurgie

Spécialité	Chirurgie	Risque TE sans prophylaxie
CHIRURGIE THORACIQUE	Thoracothomie lobectomie pneumectomie Chirurgie pulmonaire thoracoscopie médiastinoscopie	9- 18% TV 3-5% EP 0.1-1% EP mortelle 1.3% EP 2% EP
VASCULAIRE	Chirurgie aortique Anévrisme de l'aorte Chirurg. vasc. périphérique	20-27% TVP 6% TVP 1.8-28% TVP
CARDIAQUE	Pontage aorto coronaire Chirurg. Vasculaire	22% TVP 0.6-9.5% Ne peut pas évaluer

Risques liés à la chirurgie gynécologique

Risque Faible TVP < 5% EP < 0,1%	Risque Modéré TVP entre 5-20% EP < 0,8%	Risque Elevé TVP entre 20-40% EP < 2%
IVG Curetage, bartholinite Conisation Hystéroscopie opératoire Ponction d'ovocytes Fertiloscopie Fronde sous-urétrale type TVT Cœlioscopie diagnostique Cœlioscopie opératoire < 60 min Chirurgie bénigne du sein	Hystérectomie vaginale Hystérectomie/cœlio-préparée Cœlioscopie opératoire > 60 min Chirurgie carcinologique du sein Laparotomie exploratrice	Hystérectomie par voie haute Chirurgie du prolapsus Chirurgie pour cancer (utérus, col utérin, ovaires)

Grossesse augmente le risque de 2 à 5 X

Risque global

Consensus SFAR 2005

Niveau de Risque	% TVP	% TVP proximale	% EP fatale
<u>Faible</u> - Chirg. mineure < 30' , > 40 ans , fdr =0 - Chirg. nom compliquée, < 40 ans, fdr =0	< 10	< 1	< 0.001
<u>Modéré</u> - Chirg. générale > 30 ' , > 40 ans -< 40 ans, Chirg. ortho distale -Césarienne	10-40	2-10	0.1-0.7
<u>Fort</u> - Chirg générale ou urologique > 40 ans + Atcd TVP - Chirg. pelvienne ou abdominale pour cancer - Chirg. ortho majeure des membres (PTH)	40-80	10-30	1-5

Méthodes de prévention

- Déambulation précoce :
1ere méthode, n'est pas toujours possible
- Prophylaxie mécanique
- Prophylaxie médicamenteuse

Prophylaxie mécanique

- **OBJECTIFS** : augmenter le flux veineux des MI et réduire la stase

- **2 TECHNIQUES** :

- Contention élastique graduée
(bas, chaussettes ou bandes de contention)
(pied 18 mmHg - mollet 14 mmHg - genou 8 mmHg)

Vélocité du flux veineux augmentée de 75%

(réduction du thrombose de 64% seule à 78% en association avec d'autres prophylaxies)

- Compression pneumatique intermittente (CPI)
 - Mollet et cuisse
 - Voute plantaire

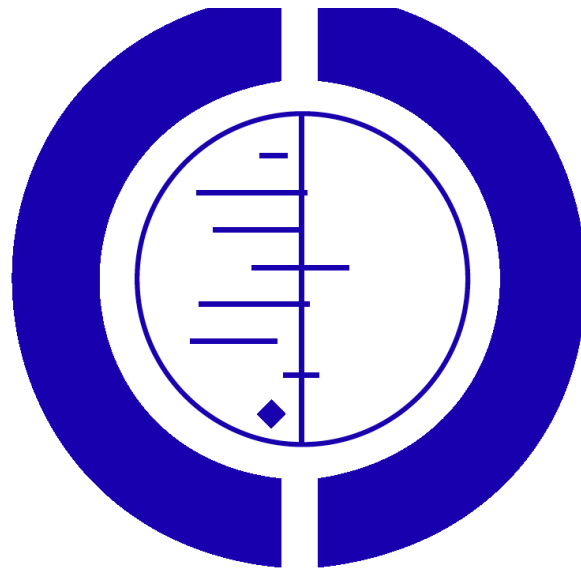
(réduction de l'ensembles des thromboses de 56% , thrombose proximale de 44%)

Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis (Review)

Amaragiri SV, Lees TA

Authors' conclusions

Analysis of these RCTs confirm that GCS are effective in diminishing the risk of DVT in hospitalised patients. Data examination also suggests that GCS on a background of another method of prophylaxis is even more effective than GCS on its own.

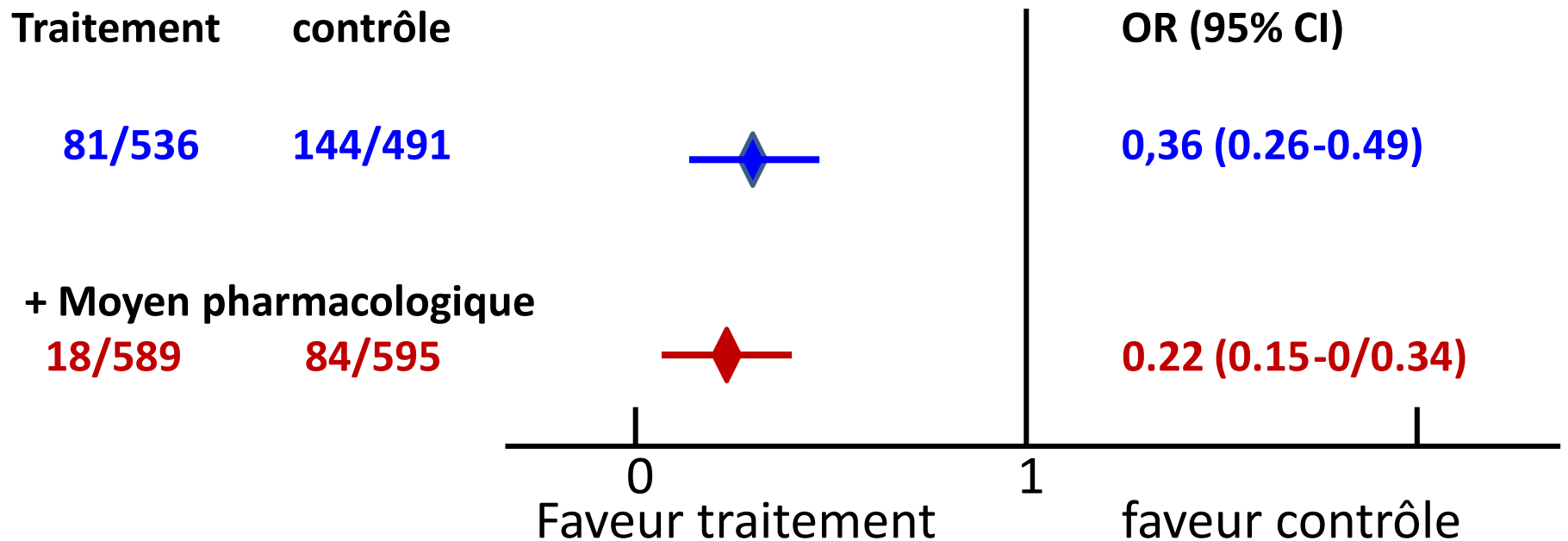


**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

January 2000

Compression élastique versus pas de compression élastique

Méta analyse : environ 2000 malades



PROPHYLAXIE MECANIQUE

- SFAR –HAS 2005 = grade A
- Guideline Britannique NICE 2007
- ACCP 2008 : grade 1 A
- Alternative de 1^{er} choix lorsqu'il existe un risque hémorragique élevé ou une CI au traitement antithrombotique médicamenteux
→surtout en chirurgie orthopédique majeure (PTH –PTG –FCF)
- L'association à une méthode pharmacologique renforce l'efficacité antithrombotique.

Prophylaxie médicamenteuse

- **Anticoagulants «classiques»**
- **Antithrombotique oraux « nouveaux »**

ANTICOAGULANTS CLASSIQUES

- AVK
- Héparines (HNF –HBPM)
- Fondaparinux

Anti vitamines K (AVK)

- **Warfarine** (Coumadine*) -**Acenocoumarine** (sintron*)
- **Bloque synthèse hépatique F. II, VII, IX, X**
- **Utilisation post op**: Amérique du Nord (ACCP)

Reste recommandée en 1ere ligne

- **Inconvénients**

- Interférences : Médicaments
- Aliments
- Surveillance biologique (INR)
- Risque hémorragique majoré : X3

Etude SACRE (chirurgie orthopédique) Sintron VS HBPM
Samama et Coll : Arch.Med. 2002; 162 : 2191–6

- **Progressivement remplacés**

par: HBPM –Fondaparinux –nouveaux antihrombotiques oraux

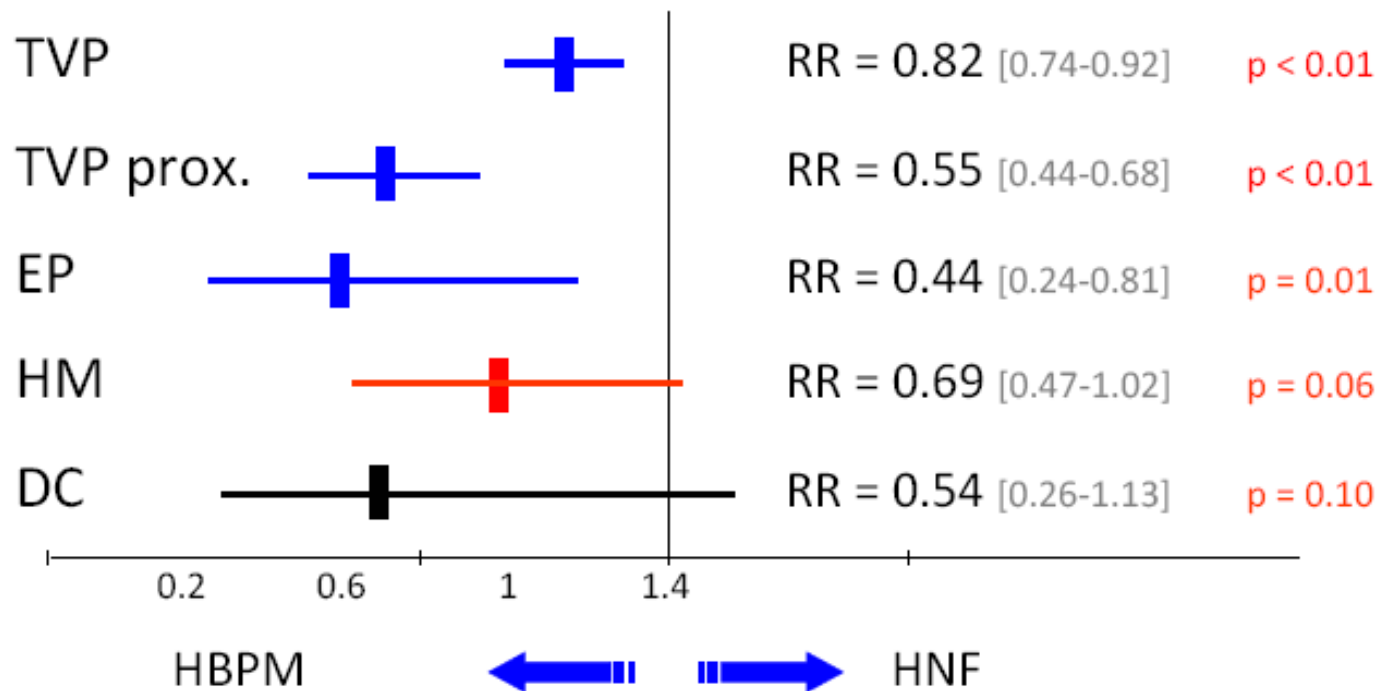
HEPARINES = HNF – HBPM

	Date de commercialisation	Anti Xa aAti IIa	Élimination	TIH
HNF	1970	1	SRE	+++
HBPM				
Enoxaparine (Lovenox)	1986	2.7	Rénale	+
Dalteparine (Fragmine)	1987	2.1	Rénale	+
Nadroparine (Fraxiparine)	1987	3.2	Rénale	+
Tinzaparine (Innohep)		1.9	Rénale	+
Bemiparine (Hibor)		8	Rénale	+

Modes d'administration de HNF et des HBPM en chirurgie

	Risque modéré	Risque élevé
Héparine calcique (Calciparine®)	2 injections SC/j 0,2 ml (5000 UI)	3 injections SC/j 0,2 ml (5000 UI)
HBPM Nadroparine calcique (Fraxiparine®)	1 injection SC/j 0,3 ml (2800 UI)	1 injection SC/j orthopédie : 0,2-0,4 ml (1860-3700 UI) selon le poids en pré-op et jusqu'à j3, puis 0,3 - 0,6 ml (2800-5600 UI) selon le poids à partir de j4
Enoxaparine (Lovenox®)	20 mg (2000 UI)	40 mg (4000 UI)
Daltéparine sodique (Fragmine®)	2500 UI	5 000 UI
Tinzaparine (Innohep®)	2 500 UI	3500 UI (cancer) 4500 UI (orthopédie)

HBPM versus HNF : PTH, PTG, FH



31 études, n = 6 799 malades

HBPM ou HNF?

- HBPM sont préférables aux HNF
- CI aux HBPM:
 - Curatif: Clairance créatinine < 60 ml/mn
 - Préventif: Clairance créatinine < 30 ml/mn
- Surveillance biologique HBPM
 - NFS
 - Activité anti-Xa si et seulement si
 - Âges extrêmes de la vie
 - Poids extrêmes
 - Insuffisance rénale

Fondaparinux (Arixtra*)

- **Inhibiteur synthétique, indirect et sélectif de F Xa via l'AT**
- **Pentasaccharide** : lié à l'AT va ↑ 300 fois l'activité inhibitrice naturelle de l'AT sur F Xa ⇒ arrêt formation thrombine (II a)
- Fixation : Pentasacharide – AT réversible → Fondaparinux libéré va se lier à une autre molécule d'AT

Mécanisme du FONDAPARINUX

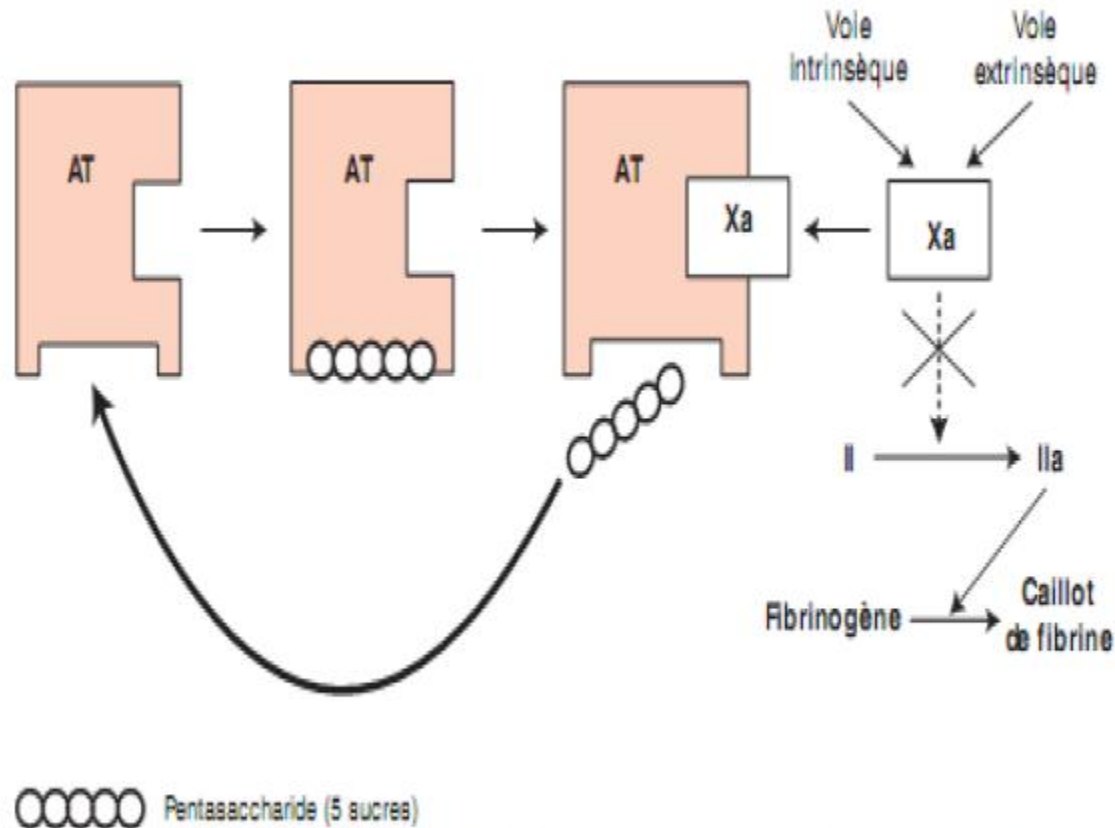
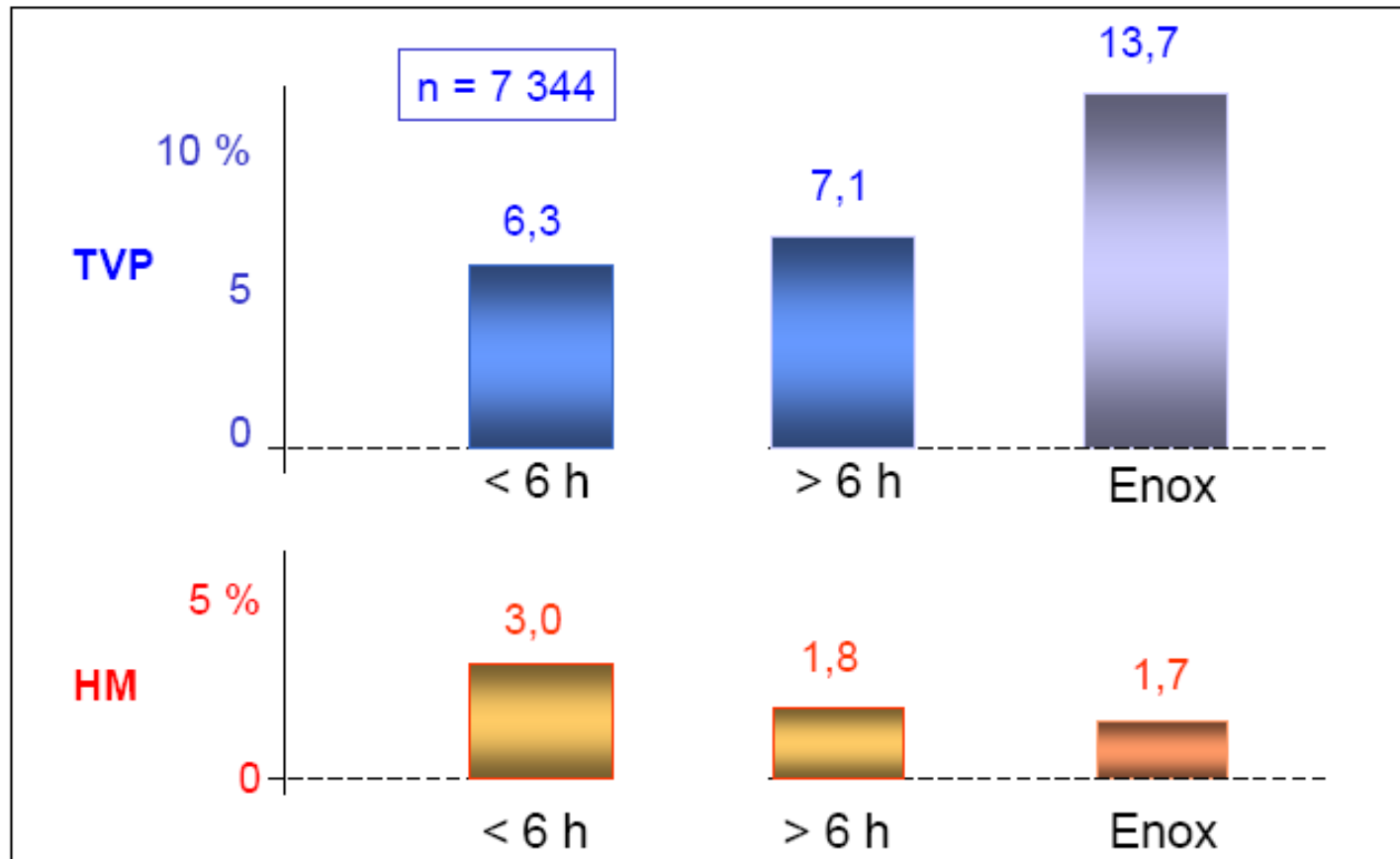


Figure 7. Le fondaparinux se lie à une molécule d'antithrombine (AT) et augmente l'inhibition du facteur Xa (ce qui diminue la génération de thrombine). Il est ensuite libéré pour se lier à une autre molécule d'AT. Ce « recyclage » du pentasaccharide explique sa demi-vie plus longue.

Fondaparinux versus Enoxaprine

A Meta-analyse de études randomisées en double aveugle ,
Phase III : fondaparinux 2,5 mg od et 1ère injection post-op à 6h $\pm$ 2



FONDAPARINUX (Arixtra *)

- **Chirurgie orthopédique puis chirurgie abdominale**
- **Dose** : 2,5 mg en s/c
- **Supériorité sur comparateur : Enoxaparine**
 - Efficacité meilleure
 - légère ↑ complications hémorragiques

Turpie et Coll : arch. Intern. Med 2002; 162 : 1833 -40
- **Tendance hémorragique** disparaît si 1ere injection post op ≥6 heures et même jusqu'à 24 heures
- **Ce délai doit être impérativement respecté chez malades fragiles:**
 - Age >75 ans
 - Poids <50Kg
 - cl. créatinine = 30 –50 ml / min

Antithrombotiques nouveaux oraux

Anti Xa

- Rivaroxaban (Xarelto*)
- Apixaban

ANTI IIa

- Dabigatran (Pradaxa*)

Anti Xa oral : **RIVAROXABAN (Xarelto*)**

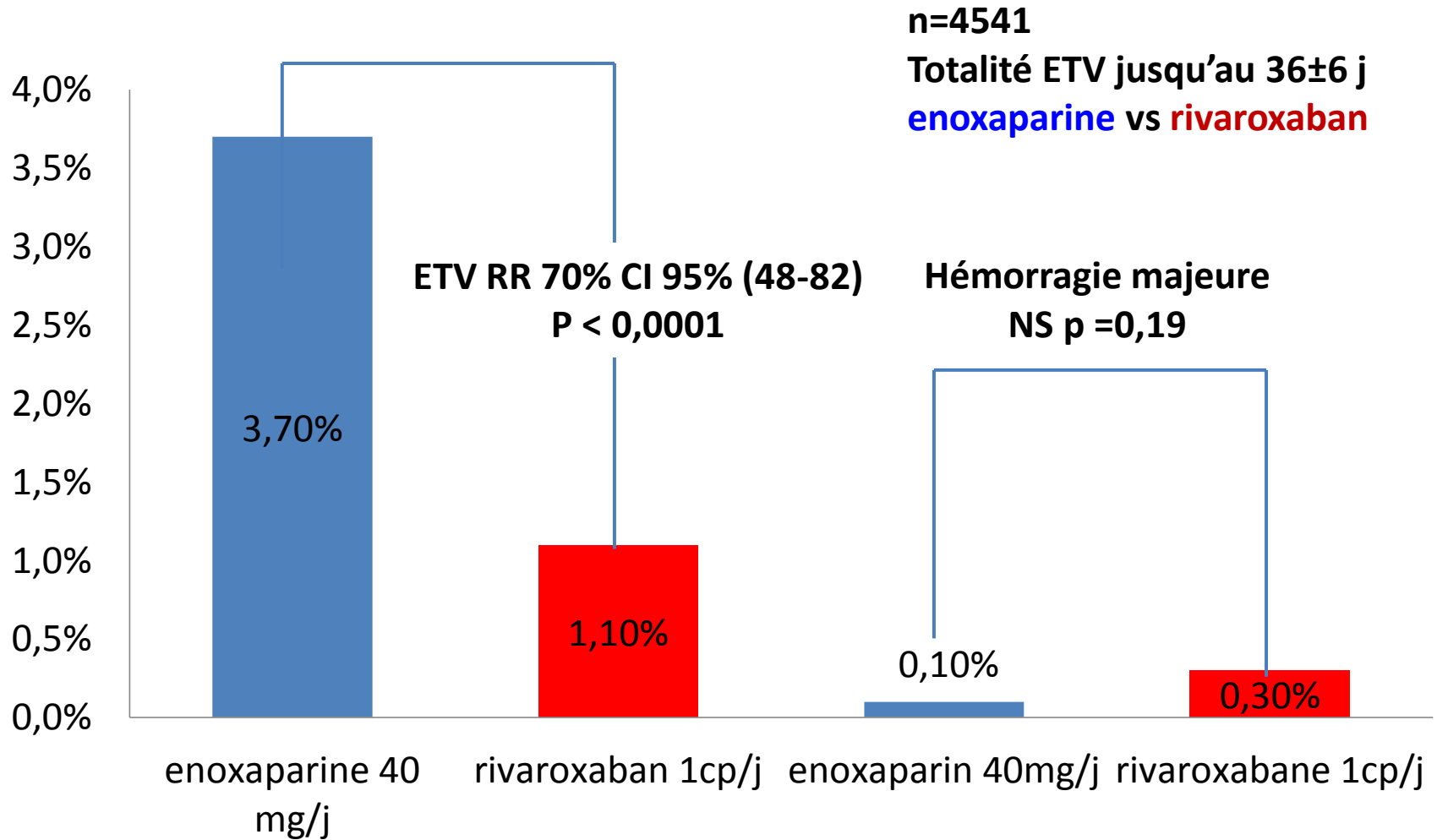
- AMM Européenne 30 sep. 2008
- Inhibiteur direct, compétitif, réversible et spécifique du F. X a
- $\frac{1}{2}$ vie = 9-13 h
- Élimination à deux tiers par le rein
- Indications
 - Prévention MTEV en chirurgie orthopédique (PTH –PTG)
- Dose : quotidienne unique de 10 mg per os (40 à 120 Kg) sans surveillance biologique
- 1ere dose : 6 à 10H après opération

Anti Xa oral : **RIVAROXABAN (Xarelto*)**

CAS PARTICULIERS :

- **Insuffisance rénale :**
 - Modérée (C. créat : 30 à 50) : pas d'ajustement des doses
 - Sévère (Cl, créat : 15 à 29) : prudence
 - Très sévère (Cl. créat <15) : CI
- **Age >65 ans:** Pas d'ajustement des doses
- **Poids extrêmes** (<50 Kg >120 Kg) : pas d'ajustement des doses
- **Insuffisance hépatique** Prudence si cirrhotique ou insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B)
- **Femme enceinte:** CI

PTH - RECORD 1

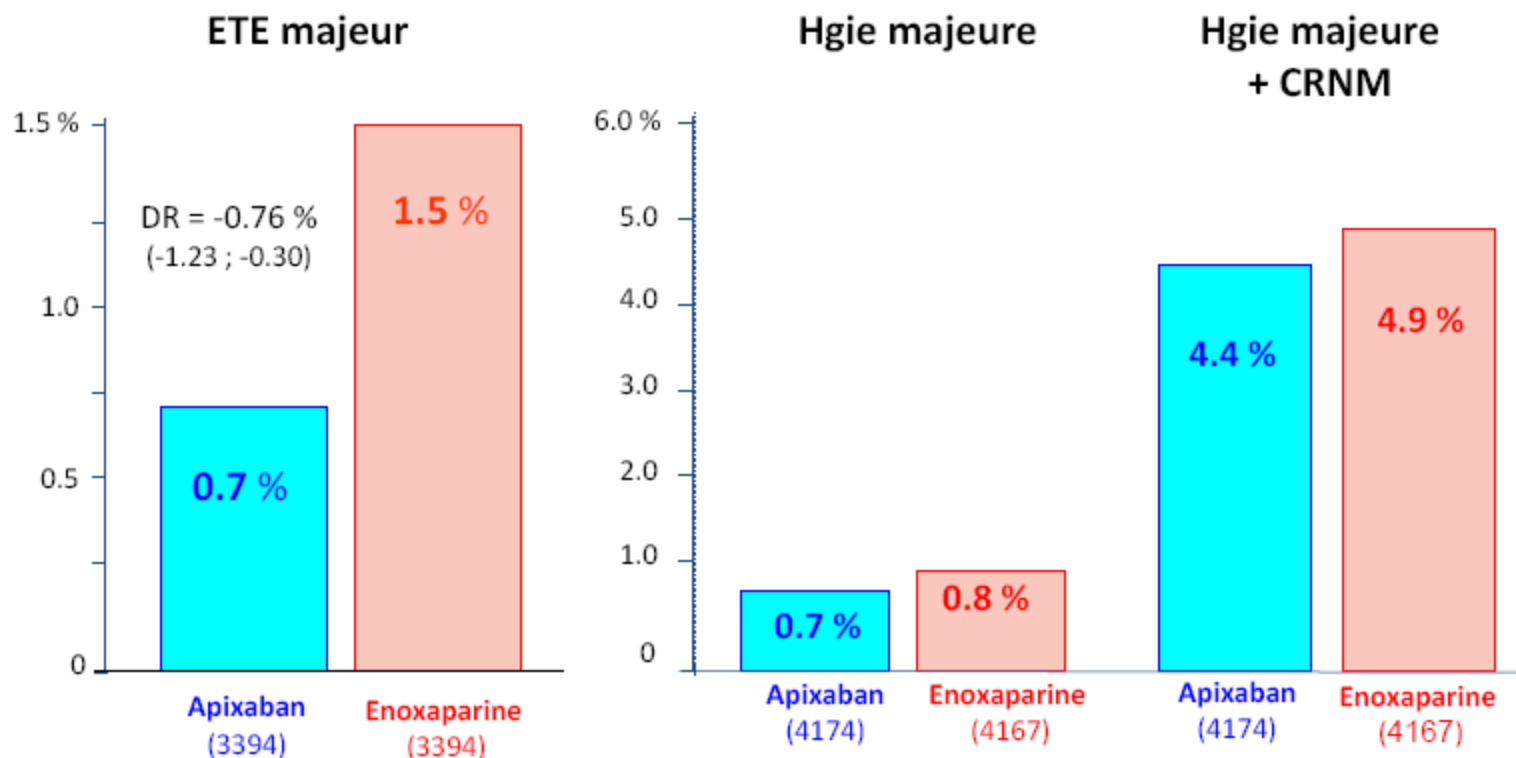


New England Journal of Medicine 2008

Anti Xa : **APIXABAN** (Eliquis®)

- Inhibiteur direct, réversible, spécifique du F. Xa
- Elimination originale
 - 25 % rénale
 - 75 % Métabolisme hépatobiliaire et excrétion intestinale
- Indications
 - Prophylaxie et traitement (études phase III)
 - MTEV
 - FA

Apixaban : analyse poolée ADVANCE 2 et 3



DABIGATRAN (Pradaxa*)

- **Inhibiteur direct**, synthétique, compétitif réversible de la thrombine (II a) libre et fixée à la fibrine
- **Indications :**
 - Prévention MTEV en chirurgie orthopédique (PTH–PTG)
- **Dose initiale** : 1 – 4 heures après fin opération

DABIGATRAN (Pradaxa*)

AMM MARS 2008 EN CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

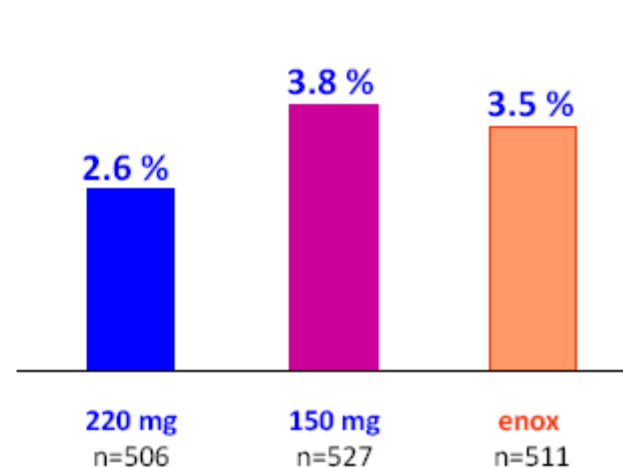
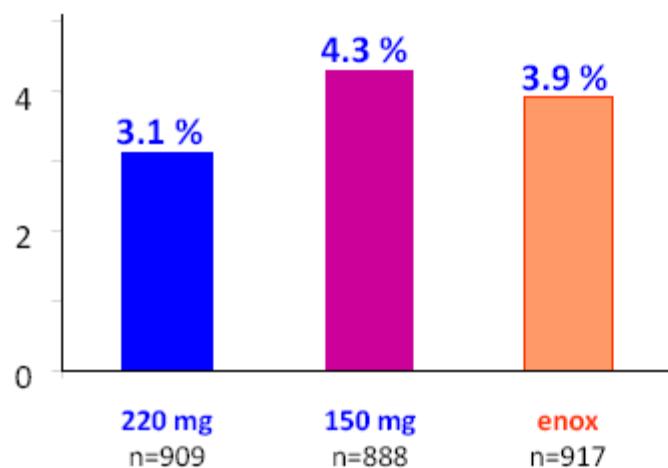
- **L'AMM validée pour 2 doses :**
 - 220 mg /j → Patients de 40 à 120 Kg
 - 150 mg /j → Patients fragiles
 - >75 ans
 - Insuffisance rénale modérée Cl. Creat : 30 –50 ml/min-
 - Amiodarone
- **Contre indications**
 - Femme enceinte
 - Quinidine
 - I.R sévère (Cl.creat <30 ml / min)
 - Insuffisance hépatique (non recommandée)

Dabigatran et PTH-PTG

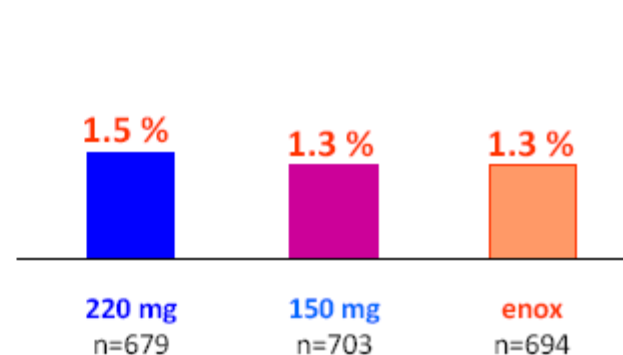
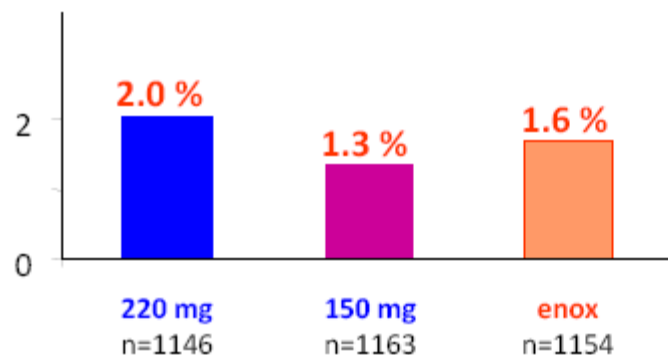
RE-NOVATE : PTH

RE-MODEL : PTG

ETE
Majeurs



Hgies
Majeures



EVALUATION DU RISQUE THROMBO- HEMORRAGIQUE SOUS PROPHYLAXIE

Évaluation du risque TEV sous prophylaxie

Exemple de chirurgie orthopédique

Auteurs	Année	N	Site	ETV clinique %
White	1998	19586	PTH	2,8
Quinlan	5796	(10 études)	PTH PTG	1,7 1,8
Samama	2007	1080	PTH – PTG	1,8
Eriksson	2007	2101	PTG	0,1 à 1,2
Eriksson	2008	4399	PTH	0,3 à 0,5
Lassen	2008	2418	PTG	0,7 à 2

Risque EP <0,3 %

Evaluation du risque hémorragique sous prophylaxie

- Taux d'hémorragies majeures :

- **Etude ESCORTE: Fracture col fémur**

6860 FCF → **1, 2 %** hémorragies majeures (81 cas dont 12 décès)

FdR retrouvés = Age –I. Rénale

Rosencher et Coll J. Thromb Haemost 2005, ; 3, 2006 –14

- **Etude Re –Novate: PTH**

1,4 % d'hémorragies majeures

Eriksson BI et Coll Lancet 2007; 370 : 949 –56

- **Etude Re –Model et Re –Mobilize: PTG**

1, 4 % d'hémorragies majeures

Eriksson et Coll J. Thromb. Haemost 2007, 5 : 2178 -85

Evaluation du risque hémorragique sous prophylaxie

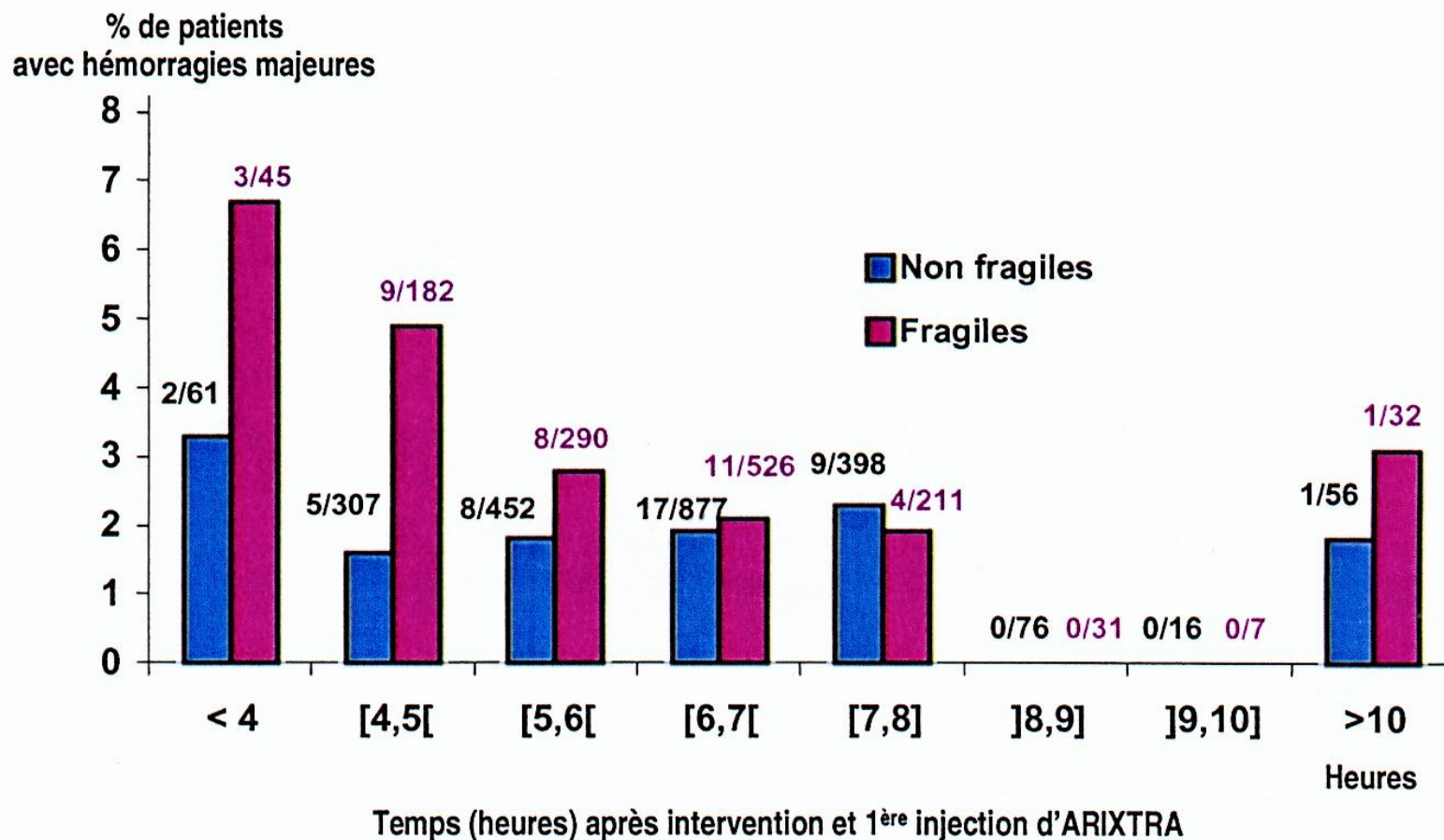
Le risque hémorragique est devenu sensiblement égal au risque résiduel d'ETE

- **Il existe des facteurs de risque (FDR) surajoutés de saignement**
 - Sujet âgé >75 ans
 - Poids <50 Kg
 - Insuffisance rénale <30 ml / min
 - Interventions chirurgicales avec larges zones mises à nu
 - Prise concomitante AAP
- **F D R de saignement lié au médecin**
 - Mauvaise utilisation des anticoagulants
 - Non respect des délais d'injection

Première injection

première injection

- Dose initiale 6 heures après la fin de l'intervention
- La première injection ne sera pas effectuée avant que l'absence de saignement actif n'ait été vérifiée



RPC SFAR-ANAES :

horaire 1ère administration après PTH, PTG, FH

- HBPM

**12h
pré-op**

**péri-op
-2 + 4h**

**12h
post-op**

- Fondaparinux

**4 - 6 h
post-op**

**6 - 8 h
post-op**

HBPM : - injection pré-op non indispensable :

D

- pré-op si FH différée avec chir 12 h
(24 h) après dernière injection :

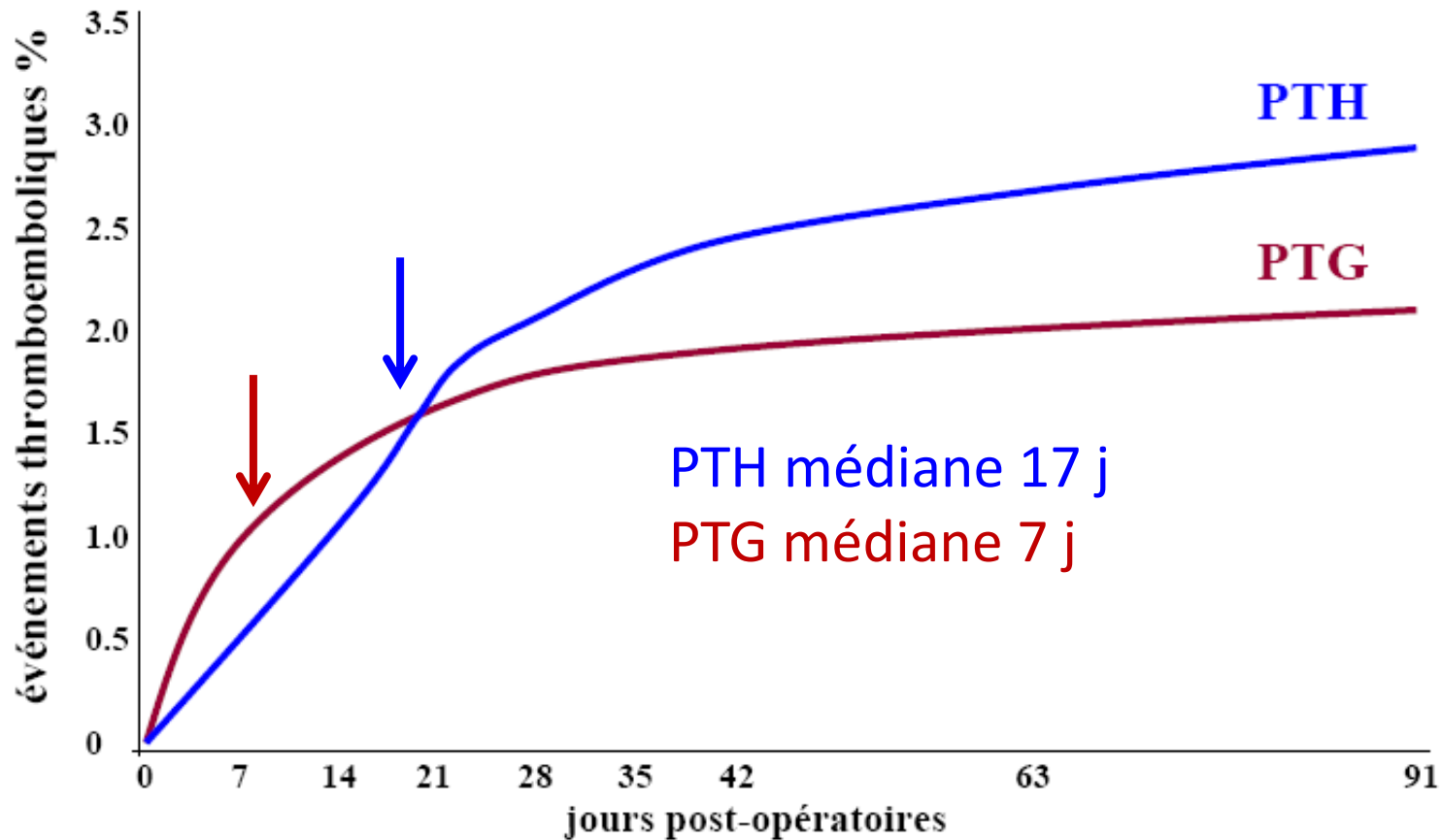
D

horaire « optimal » / fondaparinux

B

Durée du traitement

Incidence des événements thromboemboliques après chirurgie orthopédique majeure

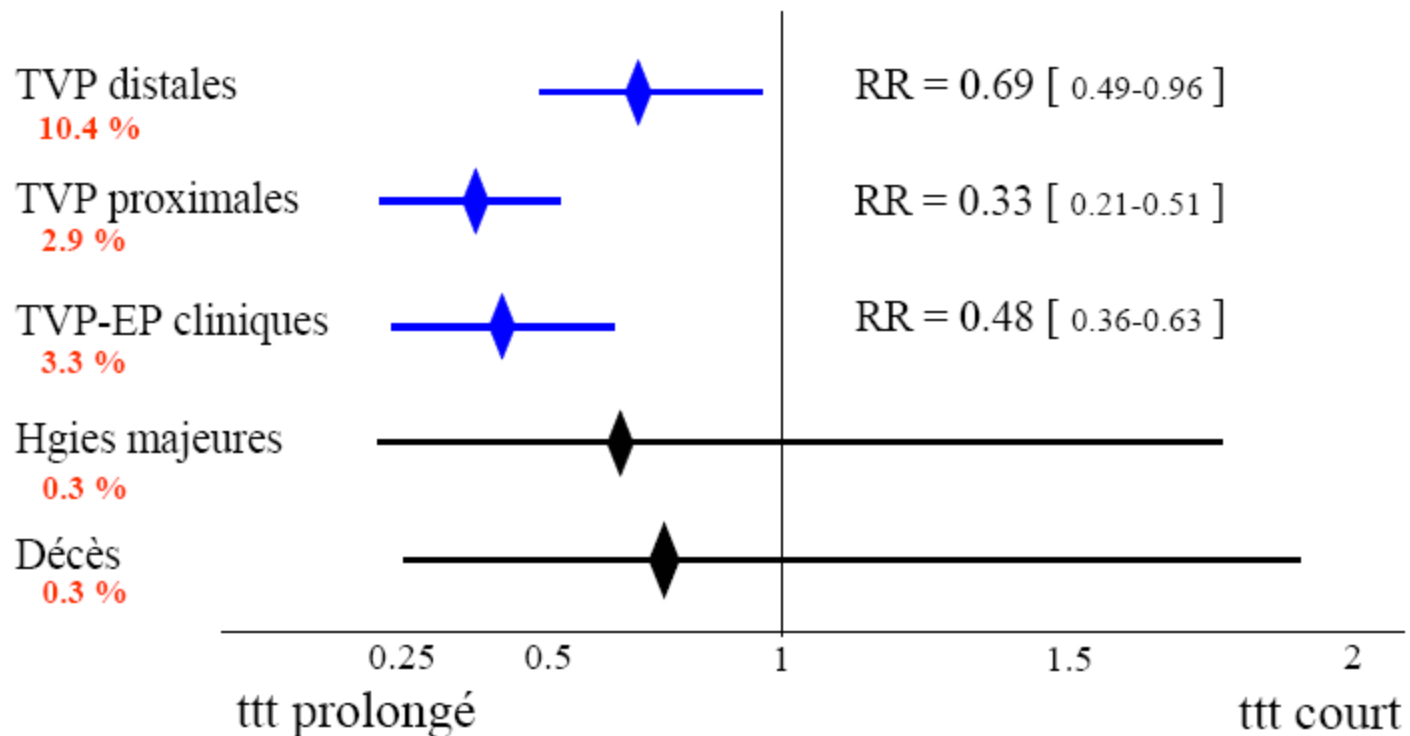


White et al. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1525-31

Prophylaxie prolongée (5 semaines) en chirurgie orthopédique majeure

→ Héparines : 30 - 42 jours *versus* 7-15 jours

n = 3 999



incidences sous ttt court

Eikelboom et al. *Lancet* 2001 ; 358 : 9-15.

DUREE DE LA PROPHYLAXIE

- SFAR 2005
 - **PTH** : HBPM jusqu'au 42ème jour post op (grade A)
 - **PTG** :
 - Une prescription systématique d'HBPM au-delà du 14ème jour post op n'est pas recommandée (grade B)
 - Une prescription au-delà du 14eme jour à envisager si FDR de TVP sur ajoutés (grade B)
 - **FH** : prophylaxie par Fondaparinux ou HBPM jusqu'au 35 ème jour post op (grade A)
 - **pour la chirurgie carcinologique abdominale**, à 5 à 6 semaines.

Conclusion

- Toutes les recommandations des sociétés savantes sont concordantes et plus précises et portent globalement sur :
 - Choix du molécule antithrombotique
 - Sa posologie
 - L'heure de la 1ere prise
 - Durée d'utilisation
- L'application des recommandations dans les situations de risque a permis une diminution importante de :
 - Fréquence des ETP
 - Fréquence des complications hémorragiques