

Stratégies de prévention de l'embolie pulmonaire au décours des chirurgies à risque et en milieu médical

J.-R. LECLERC

MD, Lilly Research Laboratories, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46295-2201, Etats-Unis.

SUMMARY

Strategies for the prevention of pulmonary embolus for patients at risk during surgical operations and also in the medical environment.

Pulmonary embolus is a significant aspect of thromboembolic venous disease which globally is the third most important cardiovascular disorder. There are several methods of primary pre-

vention to decrease morbidity and mortality related to this disease. This article consists of a review of the most current methods of prophylaxis followed by practical recommendations for surgical, medical and obstetric patients.

Key-words : Venous thromboembolism. Prophylaxis. Review article.

RÉSUMÉ

L'embolie pulmonaire est une composante importante de la maladie veineuse thromboembolique qui, globalement, est la troisième cause d'affectation cardiovasculaire. On dispose de plusieurs méthodes de prévention primaire pour diminuer la morbidité et mortalité reliés à cette maladie. Cet article consiste en une revue des méthodes prophylactiques les plus courantes, sui-

vie des recommandations pratiques chez les patients chirurgicaux, médicaux ou obstétricaux.

Mots-clés : Thromboembolie veineuse. Prévention. Article de revue.

Il y a une relation étroite entre l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde du membre inférieur [1]. En effet, plus de trois quarts des cas d'embolie pulmonaire sont associés à la thrombose veineuse profonde. Les thromboses proximales, particulièrement celles des veines iliofémorales, sont les plus dangereuses en ce qui concerne l'embolie pulmonaire fatale alors que les thromboses isolées du mollet constituent un risque beaucoup moindre. Dans environ 20 à 30 pour cent des cas, cependant, il y a une extension naturelle de la thrombose du mollet au niveau des veines proximales [2]. D'autres sites d'origine plus rares d'embolie pulmonaire sont : la veine cave inférieure, les veines rénales ou iliaques internes, la veine cave supérieure, le tronc brachiocéphalique ou le ventricule droit.

La maladie veineuse thromboembolique est la troisième cause d'affectation cardiovasculaire, après les

troubles coronariens et l'ischémie cérébrale. Aux États-Unis, par exemple, on estime une incidence annuelle d'environ 300 000 cas de thromboembolie veineuse, dont environ 200 000 embolies pulmonaires [3, 4]. L'incidence d'embolie pulmonaire augmente nettement avec l'âge. Malgré que l'embolie pulmonaire survient fréquemment chez des malades en phase terminale, on en retrouve bon nombre chez des patients autrement en bonne santé. Par exemple, Berqvist et Lindblad ont observé dans leurs travaux d'autopsie que trois quarts des patients décédés d'embolie pulmonaire avaient subi une chirurgie soit pour une maladie bénigne ou dans un but de curatif de cancer [5]. En ce qui concerne les malades hospitalisés, l'embolie pulmonaire survient surtout dans un contexte postopératoire ou d'immobilisation prolongée. L'âge avancé, des antécédents de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire, un cancer sous-jacent, la thrombophilie (déficience

en antithrombine III, protéine C ou S, facteur V Leiden, mutation du gène de la prothrombine, déficience fibrinolytique, syndrome anti-phospholipide), l'insuffisance cardiaque, la prise d'œstrogène sont des facteurs de risque additionnels [3].

En principe, deux principales stratégies de prévention s'offrent au clinicien : 1) le dépistage systématique des thromboses veineuses par méthodes noninvasives (examen au Doppler), ou; 2) la prévention primaire soit par méthode pharmacologique ou mécanique. La prévention primaire est de loin la méthode de choix [6, 7]. Le dépistage est très coûteux et décevant [8]. En effet, l'examen au Doppler est beaucoup moins sensible dans la détection des thromboses asymptomatiques (ce qui est très fréquemment le cas chez les malades immobiles) par rapport à celles qui sont cliniquement évidentes [9, 10].

Le principe sous-jacent à la prévention primaire repose sur deux observations principales. Premièrement, bon nombre de patients qui décèdent d'embolie pulmonaire meurent tôt après le début des signes cliniques, avant que l'on puisse poser un diagnostic et commencer un traitement efficace [11]. Ceci est dû à l'aspect très sournois des thromboses veineuses chez les malades opérés ou immobilisés [12]. Deuxièmement, beaucoup d'études ont démontré que les stratégies de prévention de la thrombose veineuse du membre inférieur diminuent le taux d'embolie pulmonaire [13]. Les principaux objectifs de la prévention primaire sont de : 1) prévenir l'embolie pulmonaire et la thrombose des membres inférieurs, et; 2) minimiser le risque de complications postphlébitiques. De plus, on doit atteindre ces buts avec un minimum d'effets secondaires et au coût le plus bas possible. Concernant le premier objectif, la littérature est claire : la prévention primaire diminue les taux d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde [13]. Par rapport au second objectif, il est moins évident que la prévention primaire diminue le risque de complications post-phlébitiques, en raison du nombre limité d'études à ce sujet. L'impact de la prévention a surtout été étudié chez les malades post-opératoires et à un niveau moindre chez les patients médicaux immobilisés.

La thromboprophylaxie des patients à risque a fait l'objet de plusieurs conférences consensus d'experts et leurs recommandations ont été publiées [14-18]. Il est généralement accepté que celle-ci est indiquée chez les patients à risque et que les bénéfices apportés dépassent le risque de complications. Les avantages et désavantages des principales méthodes prophylactiques sont listés dans le *tableau I*.

Méthodes préventives

Les différentes options prophylactiques sont discutées ci-dessous. On doit se rappeler, cependant, qu'aucune

méthode prophylactique n'élimine complètement le risque de thromboembolie. On doit par conséquent investiguer par méthodes objectives appropriées les patients manifestant un tableau clinique de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, malgré une couverture thromboprophylactique.

Héparine non fractionnée

L'héparine standard non-fractionnée, administrée à faible dose par voie sous-cutanée, 5 000 unités BID ou TID, a été la méthode de choix pendant plusieurs années [13]. Cette méthode repose sur un principe de libération graduelle de l'héparine à partir du réservoir sous-cutané aux cours des heures suivantes. Les faibles niveaux d'activité d'héparine plasmatique obtenus avec cette méthode suffisent car la prophylaxie nécessite une héparinémie beaucoup moindre que dans le traitement de la thrombose établie. L'effet principal de l'héparine *in vivo* est l'inhibition indirecte de la thrombine plasmatique via sa liaison avec l'antithrombine III, le co-facteur principal de l'héparine [19]. Quoique l'héparine a aussi un effet d'inhibition du facteur Xa *in vitro*, cet effet semble moins marqué *in vivo*. Des posologies à doses intermédiaires, 7 500 unités BID [20] ou ajustées (selon les résultats de l'aPTT) [21, 22] ont été aussi utilisées. Il a été clairement démontré que l'héparine sous-cutanée diminue de façon significative le risque d'embolie pulmonaire fatale et de thrombose veineuse chez les patients ayant subi une chirurgie abdomino-pelvienne majeur [13]. La prophylaxie par héparine à faible dose n'augmente pas de façon significative les complications hémorragiques post-opératoires.

L'une des complications de l'héparine non fractionnée est la thrombopénie [23-25]. La thrombopénie secondaire à l'héparine est causée à un anticorps de type IgG qui se lie aux plaquettes. Quoique cette complication survienne surtout chez les patients traités à pleine dose thérapeutique, elle a été aussi documentée avec l'héparine à faible dose. En raison de ceci, on devrait vérifier périodiquement le décompte plaquettaire des patients sous héparine prophylactique, surtout si cette thérapie dépasse cinq jours [25]. En effet, la thrombopénie à l'héparine a tendance à se manifester après le cinquième jour de traitement, quoiqu'elle peut aussi survenir avant. On doit toujours confirmer en laboratoire le diagnostic de thrombopénie à l'héparine car d'autres causes peuvent survenir chez les malades hospitalisés, (infection, autres médicaments, déficience en acide folique). Une conséquence désastreuse de la thrombopénie à l'héparine est la thrombose secondaire. Cette thrombose secondaire est causée entre autre par une activation plaquettaire engendrée par l'anticorps anti-héparine. On retrouve souvent des thromboses massives de type veineux, embolie pulmonaire, occlusion artérielle périphé-

TABLEAU I. — Principaux avantages et désavantages des méthodes prophylactiques.

Méthode	Avantages	Désavantages
Héparine non fractionnée Faible dose (5,000 U BID)	Efficace en chirurgie abdominale et patients médicaux immobilisés Coût très peu élevé Risque accru d'hémorragie intracérébrale chez patients avec infarctus cérébral	Efficacité moindre en chirurgie majeure de la hanche et du genou ou autres sous-groupes à risque élevé Risque de thrombopénie, particulièrement si administrée plus de cinq jours
Dose intermédiaire (5,000 U BID ou 7,500 U OD)	Plus efficace que l'héparine à faible dose dans la chirurgie de la hanche	Risque de thrombopénie plus élevé qu'avec l'héparine à faible dose
Dose ajustée (aPTT environ 2 secondes au-dessus de la valeur contrôle, 6 heures post-dose)	Efficace en chirurgie de la hanche	Exige un ajustement de l'aPTT Plus complexe sur le plan logistique
Héparines de bas poids moléculaire	Efficace en chirurgie abdominale, de la hanche, du genou et patients polytraumatisés Risque de thrombopénie moindre qu'avec l'héparine à faible dose	Plus coûteuses que l'héparine à faible dose ou anticoagulants oraux
Anticoagulants oraux	Efficaces en chirurgie majeure de la hanche ou du genou, patients médicaux immobilisés	Marge thérapeutique très étroite Haute variabilité de réponse individuelle inter-patients Exige un ajustement posologique méticuleux Efficacité et tolérance en pratique courante possiblement inférieurs à celle des essais cliniques Plusieurs interactions médicamenteuses et alimentaires Complication rare : nécrose cutanée
Méthodes mécaniques	Efficacité comparable à celle de l'héparine non fractionnée à faible dose Alternative viable en neurochirurgie, infarctus cérébral, patients avec hémorragie intracrânienne, patients avec hémorragie active	On doit vérifier la compliance du malade

rique, nécrose cutanée. Le risque de thrombopénie est une limite sérieuse de l'emploi de l'héparine standard non fractionnée, même dans un but préventif.

Une autre complication de l'héparine est l'ostéoporose. Cette complication peut survenir après l'administration d'héparine pendant plusieurs mois, telles les femmes enceintes recevant une prophylaxie. Il apparaîtrait qu'une dose supérieure à 15 000 unités par jour pendant plus de trois à six mois soit un facteur prédisposant [26-28]. L'incidence exacte d'ostéoporose associée à l'héparine, cependant, n'est pas connue.

RÉSULTATS CLINIQUES

L'héparine a une efficacité reconnue dans la prévention des thromboses chez les patients ayant eu une chirurgie abdominale majeure ainsi que chez les patients médicaux immobilisés [29-33]. La dose traditionnelle est de

5 000 unités BID ou TID par voie sous-cutanée. En chirurgie abdominale, l'héparine à faible dose est associée à des taux d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde résiduels d'environ 0,5 et 5 %, respectivement [29-31]. L'héparine à faible dose, cependant, donne de moins bons résultats dans les chirurgies à risque élevé, (chirurgie abdominale chez patients cancéreux, chirurgie majeure de la hanche ou du genou). En chirurgie de la hanche, l'héparine à faible dose est associée à des taux d'embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde résiduels d'environ 2 et 20 %, respectivement [29-31]. Environ la moitié des thromboses veineuses résiduelles associées avec l'héparine à faible dose implique les veines proximales. En chirurgie de la hanche, des doses intermédiaires (7 500 unités BID) [20] ou ajustées selon le résultat de l'aPTT [20-22] ont donné de meilleurs résultats. Le principal désavantage des doses intermédiaires et ajustées sont, respectivement, un risque augmenté de thrombopénie à l'héparine et la nécessité d'ajuster la posologie (pour les doses ajustées).

Héparines de bas poids moléculaire

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont utilisées depuis environ une dizaine d'années et elles ont remplacé l'héparine standard non fractionnée dans plusieurs champs de la prophylaxie. Les HBPM sont obtenues par dépolymérisation contrôlée de l'héparine standard non fractionnée [34]. Les HBPM ont une masse moléculaire d'environ 4-6 kD, ce qui représente environ le tiers de celle de l'héparine standard non fractionnée. Les principaux avantages des HBPM (par rapport à l'héparine standard non fractionnée) sont : une meilleure biodisponibilité, une plus longue demi-vie, (environ 3 heures), et un risque moindre de thrombopénie à l'héparine. La demi-vie plus longue permet une posologie à une seule dose quotidienne avec certaines HBPM [34, 35]. Les HBPM sont administrées par voie sous-cutanée à la fois en prophylaxie et dans le traitement de la thrombose. Les posologies spécifiques d'HBPM varient selon les préparations commerciales.

En ce qui concerne leur mode d'action, les HBPM ont principalement une activité anti- facteur Xa *in vitro*, alors que l'activité IIa (thrombine) est beaucoup moindre [34, 35]. Comme pour l'héparine standard non fractionnée, l'inhibition des enzymes de coagulation par les HBPM est indirecte, via une liaison avec l'antithrombine III. Il est probable, cependant, que le principe anti-thrombotique des HBPM *in vivo* résulte surtout de l'activité anti-thrombine.

RÉSULTATS CLINIQUES

Les HBPM ont une efficacité et une tolérance démontrées en chirurgie abdominopelvienne majeure, en arthroplastie de la hanche et du genou, chez les patients polytraumatisés ainsi que chez les patients médicaux immobilisés [29-31, 36-47]. Quoiqu'on dispose de moins d'études cliniques, les HBPM sont aussi utilisées dans les cas de fracture de la hanche et pendant la grossesse chez les patientes à risque. En chirurgie abdominale et chez les patients médicaux, les HBPM ont une efficacité comparable à celle de l'héparine standard. Les HBPM ont aussi un risque moindre de thrombopénie à l'héparine [24]. Dans certaines études on a observé une tendance à un taux moindre d'embolie pulmonaire en chirurgie abdominale et orthopédique avec les HBPM qu'avec l'héparine standard [29-31, 36]. Elles sont plus efficaces que l'héparine standard en chirurgie de la hanche et chez les patients polytraumatisés, surtout en ce qui concerne la réduction de la thrombose proximale. En effet, le taux de thrombose veineuse proximale résiduelle associé aux HBPM en chirurgie de la hanche [36] et chez les polytraumatisés [42] est d'environ 5 % par rapport à environ 10 % avec l'héparine standard non fractionnée. Sur le plan de la tolérance, le risque hémorragique est bas et compa-

nable à celui de l'héparine standard non fractionnée à la fois en chirurgie abdominale et en arthroplastie de la hanche. En arthroplastie du genou, les HBPM sont associés à des taux résiduels de thrombose veineuse profonde d'environ 20 %, dont la moitié implique les veines proximales [37-40]. La chirurgie arthroscopique du genou comporte aussi un risque de thrombose veineuse mais il n'y a pas de données d'études prophylactiques de disponibles [48].

Anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux de type antivitamine K ont connu un regain d'enthousiasme au cours des études comparatives avec les HBPM dans l'arthroplastie de la hanche et du genou [38-41]. Ces travaux ont en effet démontré que ces agents ont une efficacité comparable aux HBPM dans ces deux types de chirurgie lorsque l'INR est maintenu entre 2,0 et 3,0. Sur le plan de la tolérance, le risque d'hémorragie majeure est comparable aux HBPM quoique dans certains travaux, on a noté une tendance à un taux plus élevé d'hémarthrose avec les HBPM [38]. Les principaux désavantages des anti-vitamines K sont le besoin d'un ajustement minutieux de la posologie en raison de la marge thérapeutique étroite de ces agents. De plus, de nombreux facteurs, incluant interactions alimentaires et médicamenteuses ainsi que la réponse individuelle du patient, influencent la pharmacodynamie de ces agents.

Antiplaquettaires

Une méta-analyse des études d'agents anti-plaquettaires a suggéré une certaine efficacité [49]. Cependant, les résultats d'études individuelles ont été souvent décevants. Les posologies requises sont aussi mal définies. Les agents antiplaquettaires sont peu utilisés dans la prévention de la thromboembolie veineuse à ce stade-ci. Par contre, ils sont les agents de choix dans la prévention secondaire des thromboses artérielles, angor instable, infarctus du myocarde, maladie cérébrovasculaire.

Inhibiteurs direct de la thrombine

Bon nombre d'inhibiteurs directs de la thrombine ont été développés, (hirudine, hirulog, argatroban). Leur principal mécanisme d'action est une inhibition du site catalytique de la thrombine, interférant ainsi l'activité procoagulante de celle-ci, (activation plaquettaire, conversion du fibrinogène en fibrine, activation rétrograde des facteurs de coagulation V et VIII). L'hirudine recombinante, le principe actif empêchant la coagulation sanguine dans l'intestin de la sangsue, a été le premier de ces agents à avoir été développé. Les avantages théoriques de ces agents sont :

l'inhibition directe de la thrombine, ne nécessitant pas de co-facteur tel l'antithrombine III, et, une affinité pour la thrombine localisée à la surface des caillots de beaucoup supérieure à celle de l'héparine standard ou des HBPM. Ces avantages des inhibiteurs de la thrombine sont surtout importants en maladie artérielle où la thrombine est générée localement aux sites de rupture des plaques athérosclérotiques. Ceci contraste avec la thrombose veineuse où la thrombine est surtout générée dans le plasma, suite à la stase sanguine et l'activation systémique des mécanismes de coagulation. Malheureusement, les avantages théoriques des inhibiteurs de la thrombine n'ont pas donné les résultats escomptés en thrombose artérielle. Les études dans les syndromes coronariens n'ont pas encore démontré d'avantages importants par rapport à l'héparine. Il est possible que les doses utilisées et les courtes durées de traitement aient contribué à ce bilan négatif.

Dans la maladie veineuse, le principal avantage des inhibiteurs de la thrombine est l'absence de risque de thrombopénie à l'héparine. Des résultats encourageants ont été obtenus dans l'arthroplastie de la hanche [43]. Ces agents constituent aussi une alternative intéressante dans le traitement des patients avec thrombopénie à l'héparine nécessitant une anticoagulation soutenue, (thrombose veineuse, embolie pulmonaire).

Méthodes mécaniques

Les méthodes mécaniques incluent principalement les bas anti-emboliques et la compression pneumatique intermittente du mollet. Leur mécanisme d'action consiste surtout en une réduction de la stase veineuse, assurant ainsi la vidange des facteurs de coagulation et plaquettes activés au niveau des pochettes des valves veineuses, sites d'origine des thrombus. Les bas anti-emboliques ont une efficacité comparable à celle de l'héparine standard en chirurgie abdominale et ils sont aussi efficaces en neurochirurgie [50]. La compression pneumatique du mollet a été démontrée partiellement efficace dans l'arthroplastie de la hanche ou du genou. Les principaux usages des moyens mécaniques sont chez les patients chirurgicaux à risque modéré ou patients médicaux ayant soit un risque hémorragique accru (diathèse hémorragique), un saignement important (digestif, espace sous-arachnoïdien) ou chez qui les conséquences d'hémorragie seraient désastreuses (neurochirurgie). On peut considérer l'emploi combiné de méthodes mécaniques et pharmacologiques chez les patients à risque très élevé, mais on dispose de peu d'études à ce sujet. Le principal désavantage des méthodes mécaniques est que l'on doit s'assurer régulièrement la compliance de la part du malade.

Interruption de la veine cave inférieure

L'interruption de la veine cave inférieure par insertion per-cutanée de filtres peut jouer un rôle occasionnel dans la prévention de l'embolie pulmonaire [51]. On utilise surtout cette méthode chez les patients avec thrombose veineuse active, surtout au niveau des veines proximales, ou embolie pulmonaire nécessitant une chirurgie d'urgence. Des filtres temporaires sont aussi disponibles.

Méthodes recommandées

GROUPES CHIRURGICAUX

L'approche générale consiste en une stratification selon le risque de thrombose à travers les divers sous-groupes chirurgicaux (*tableau II*). Il est à noter que les taux cités de thrombose veineuse reposent sur l'évaluation phlébographique ou examen non envahissant. Les options prophylactiques dans chaque sous-groupe sont aussi listées au *tableau II* [15-18].

Les patients à bas risque ne nécessitent en général qu'une ambulation précoce et parfois des bas anti-emboliques. Pour les patients à risque modéré, l'héparine standard à faible dose a été la méthode de choix pendant plusieurs années. Quoique l'efficacité et la tolérance des HBPM et de l'héparine standard soient comparables en chirurgie abdominale, les HBPM sont préférées par plusieurs cliniciens en raison des avantages déjà mentionnés, (posologie uni-quotidienne, risque moindre de thrombopénie à l'héparine). Les posologies spécifiques varient selon les préparations commerciales d'HBPM. La majorité des cas à risque modéré consistent en une chirurgie abdomino-thoraco-pelvienne, incluant la chirurgie thoracique non cardiaque, la chirurgie gynécologique ou de la prostate. Il est à noter que le risque de thrombose associé à la chirurgie laparoscopique de la région abdominopelvienne est moins bien connu. En chirurgie abdominale, la prophylaxie est commencée deux heures avant le début de l'opération. Les bas anti-emboliques ou la compression pneumatique intermittente du mollet sont des alternatives raisonnables dans les cas où l'approche pharmacologique pose un risque particulier.

Pour les patients à risque élevé, les HBPM, les anticoagulants oraux (INR maintenu entre 2,0 et 3,0) ou la combinaison de méthodes mécaniques et pharmacologiques sont des méthodes raisonnables, selon le sous-groupe en question. Dans la chirurgie orthopédique, les HBPM sont surtout commencées en pré-opératoire en Europe et en post-opératoire en Amérique du Nord. Les HBPM sont plus efficaces que l'héparine standard dans l'arthroplastie de la hanche, surtout en ce qui concerne la diminution des thromboses proximales, mais ont une tolé-

TABLEAU II. — Stratification du risque de thrombose chez les patients chirurgicaux en l'absence de thromboprophylaxie.

Catégorie de risque	Thrombose du mollet*	Thrombose proximale*	Embolie pulmonaire fatale	Options prophylactiques
Bas	<10 %	<1 %	<0,01 %	
Chirurgie abdominale ou pelvienne non compliquée, âge <40 ans, durée <30 minutes sous anesthésie générale et sans autre facteur de risque**				Ambulation précoce Bas anti-emboliques
Modéré	10-40 %	2-10 %	0,1-0,7 %	
Chirurgie abdominale ou pelvienne non compliquée, âge >40 ans, durée >30 minutes sous anesthésie générale et sans autre facteur de risque**				Héparine non fractionnée à faible dose ou dose intermédiaire Héparine de bas poids moléculaire Méthodes mécaniques
Chirurgie abdominale ou pelvienne chez femmes <40 ans utilisant des contraceptifs oraux				Héparine non fractionnée à faible dose ou dose intermédiaire Héparine de bas poids moléculaire Méthodes mécaniques
Chirurgie thoracique autre que cardiaque				Héparine non fractionnée à faible dose ou dose intermédiaire Héparine de bas poids moléculaire Méthodes mécaniques
Chirurgie prostatique				Héparine de bas poids moléculaire Méthodes mécaniques
Ménisectomie				Héparine de bas poids moléculaire
Neurochirurgie				Méthodes mécaniques
Élevé	40-80 %	10-30 %	1-5 %	
Chirurgie abdominale ou pelvienne chez patients >40 ans et avec autres facteurs de risque**				Héparine de bas poids moléculaire Héparine standard en dose intermédiaire ou ajustée Combinaison de méthodes mécaniques et pharmacologiques
Arthroplastie de la hanche ou du genou				Héparine de bas poids moléculaire Anticoagulants oraux
Fracture de la hanche				Héparine de bas poids moléculaire Anticoagulants oraux
Blessés médullaires				Méthodes mécaniques Héparine de bas poids moléculaire
Polytraumatisés				Héparine de bas poids moléculaire Héparine standard en dose ajustée Combinaison de méthodes mécaniques et pharmacologiques
Amputation de la jambe				Héparine de bas poids moléculaire ?

* Évaluation phlébographique ou par scintigraphie au fibrinogène marqué.

** Facteurs de risque : Antécédents de thrombose veineuse, cancer, thrombophilie (diminution de l'activité d'antithrombine III, protéine C ou S, facteur V Leiden, mutation du gène de la prothrombine, syndrome antiphospholipide, déficience fibrinolytique, dysfibrinogénémie), âge avancé, immobilisation prolongée, insuffisance cardiaque.

rance comparable. Dans l'arthroplastie de la hanche ou du genou, les HBPM et les anticoagulants oraux ont une efficacité et une tolérance comparables. On peut commencer les anticoagulants oraux soit le soir avant ou après l'intervention. Malgré que l'on possède moins de données chez les patients avec fracture de la hanche, les HBPM ou anticoagulants oraux semblent donner des résultats satisfai-

sants. On doit noter qu'il est possible que les résultats obtenus avec les anticoagulants oraux en pratique courante ne soient pas aussi bons que ceux obtenus dans les études, en raison des difficultés pratiques d'ajustement de la dose. On doit envisager l'interruption de la veine cave inférieure chez les patients avec thrombose active nécessitant une chirurgie d'urgence.

Groupes médicaux

Les patients médicaux exhibent fréquemment plusieurs des facteurs de risque associés à la thromboembolie veineuse, à savoir, âge > 40 ans, immobilisation prolongée, cancer, maladies cardiaques, antécédents de thrombose veineuse. D'autres affectations médicales moins courantes augmentent aussi le risque, tels le syndrome néphrotique, maladie inflammatoire de l'intestin, maladie de Behçet, troubles myéloprolifératifs, prise de cyclosporine ou de chimiothérapie.

On dispose de beaucoup moins de données chez les patients médicaux par rapport à la chirurgie. Une étude israélienne a démontré que l'héparine standard diminue la mortalité hospitalière chez les patients médicaux immobilisés [32]. Des études reposant sur l'évaluation phlébographique ont aussi confirmé l'efficacité de l'héparine standard chez les patients médicaux. Les HBPM ont une efficacité et tolérance comparables à l'héparine standard mais reçoivent la faveur de plusieurs cliniciens en vertu des raisons mentionnées ci-dessus. Une étude récente chez environ 1 000 patients à risque élevé a démontré l'efficacité et la tolérance de l'énoxaparine (HBPM) à raison de 0-4 ml un fois par jour [52]. Chez les patients médicaux ayant un risque hémorragique accru, les bas anti-emboliques constituent une alternative raisonnable.

Trois sous-groupes nécessitent une mention particulière : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque et infarctus cérébral. Des travaux remontant aux années 1970 ont démontré que les patients avec infarctus du myocarde ont un risque accru de thrombose veineuse profonde. Ce risque a sans doute diminué au cours des dernières années en raison du traitement plus agressif de cette maladie avec héparine, aspirine et agents thrombolytiques. Les patients avec insuffisance cardiaque ont un risque augmenté et devraient recevoir une prophylaxie, lorsqu'immobilisés. L'infarctus cérébral est le sous-groupe de patients médicaux qui a été le plus étudié [46-47, 50]. En l'absence de prophylaxie, environ 50 % des patients avec hémiplégié importante développent une thrombose veineuse profonde. L'incidence de thrombose proximale varie de 10 à 15 %. L'efficacité de l'héparine et des HBPM ont été démontrés dans des études reposant sur l'évaluation phlébographique. Des données plus récentes, cependant impliquant un échantillonnage plus grand de malades, suggère que l'héparine ou les HBPM augmentent le risque d'hémorragie intracérébrale [53, 54]. En raison de ceci, un nombre croissant de cliniciens favorisent la mobilisation précoce et l'emploi de méthodes mécaniques chez les patients avec paralysie dense ayant plus de difficulté à se mobiliser.

Grossesse

Les patientes avec antécédents de thromboembolie veineuse qui deviennent enceintes ont possiblement un risque

accru de récurrence pendant la grossesse mais surtout pendant la période immédiate après l'accouchement [26]. L'approche suggérée est sujette à controverse en raison du nombre très limité d'études. On doit soupeser le bénéfice par rapport aux inconvénients possibles (risque de thrombopénie, ostéoporose) [27, 28]. De plus, l'administration prolongée d'héparine cause des ecchymoses au site d'injection. L'héparine standard et les HBPM sont des choix raisonnables puisque celles-ci ne traversent pas le placenta. Les anticoagulants oraux sont à proscrire en tout temps puisqu'ils traversent le placenta et peuvent causer un embryopathie. La décision d'administrer une prophylaxie ou non et la durée de ce traitement peuvent être influencées par le site de la thrombose artérielle (distale ou proximale), si l'événement était récent ou non, s'il s'est produit pendant une grossesse antérieure ou non, la présence de thrombophilie ou non. Une documentation objective de tout épisode antérieur est préférable en raison de la non fiabilité du diagnostic clinique. Il est préférable de revoir les résultats de ces tests avant d'établir un plan de prophylaxie. Puisque le risque de récurrence augmente considérablement après l'accouchement, une anticoagulation appropriée doit être effectuée, (héparine standard ou HBPM suivi par anticoagulants oraux pendant quelques semaines). Les patients ayant reçu une anticoagulation prophylactique pendant la grossesse devraient accoucher dans des centres avec expérience dans ce domaine. Les précautions minimum devraient inclure des bilans appropriés de l'hémostase pendant le travail et l'accouchement et on devrait aussi éviter l'anesthésie péridurale.

Points particuliers

ANESTHÉSIE RÉGIONALE

L'anesthésie régionale et l'algésie rachidienne post-opératoire ont connu de l'ampleur au cours des dernières années, principalement dans le but d'éviter les complications cardiovasculaires de l'anesthésie générale. L'administration péri-opératoire d'agents prophylactiques et d'anti-inflammatoires puissants peuvent augmenter le risque d'hématome épidural associé à l'anesthésie régionale. Des mises en garde et la conduite à tenir ont été publiées à ce sujet [35].

CHIRURGIE LAPAROSCOPIQUE

On dispose de beaucoup moins de données d'études concernant le risque de thromboembolie associé à la chirurgie laparoscopique abdominale et les bénéfices de la prophylaxie. Les données disponibles, cependant, suggèrent que le risque associé est moindre qu'avec la chirurgie conventionnelle de l'abdomen [55-57]. Les méthodes mécaniques et les héparines de bas poids moléculaire ont

été évaluées dans des études préliminaires [55-57]. En l'absence de données définitives, la prophylaxie devrait être utilisée en chirurgie laparoscopique selon le jugement clinique, particulièrement s'il y a d'autres facteurs de risque associés.

DURÉE DE LA PROPHYLAXIE EN CHIRURGIE

Traditionnellement, la prophylaxie peri-opératoire est administrée pendant environ une dizaine de jours. Depuis quelques années on note un raccourcissement de la prophylaxie en raison des séjours hospitaliers plus brefs des malades. Des études récentes en arthroplastie de la hanche ont démontré que de nouvelles thromboses apparaissent pendant les semaines qui suivent dans environ 20 à 30 % des cas [58-60]. On doit noter, cependant, que ces thromboses détectées par phlébographie sont asymptomatiques dans la majorité des cas et donc, de signification clinique inconnue. Ces mêmes travaux ont démontré une réduction significative de ces thromboses par une prophylaxie prolongée pendant trois à quatre semaines. Par contre, une étude prospective récente en arthroplastie de la hanche ou du genou a démontré que seulement 2 % des malades développaient un épisode veineux cliniquement manifeste pendant les trois mois suivants, lorsque la prophylaxie était administrée pendant un intervalle moyen de neuf jours [61]. D'autres études seront requises pour mieux préciser la durée optimale de la prophylaxie après la chirurgie.

Conclusion

1. La maladie veineuse thromboembolique est une affection importante tant la prévention est possible.
2. Les résultats d'études démontrent que la prévention primaire chez les patients chirurgicaux et médicaux à risque réduit la mortalité hospitalière.
3. L'héparine standard non fractionnée à faible dose demeure une approche raisonnable chez les patients chirurgicaux à risque modéré et les patients médicaux immobilisés. On doit cependant vérifier la numération plaquettaire afin de détecter la thrombopénie. Les HBPM sont aussi utilisées dans ces sous-groupes de malades.
4. Chez les patients chirurgicaux à risque plus élevé, les anticoagulants oraux et HBPM jouent un rôle prédominant.
5. Les méthodes mécaniques ont une efficacité comparable à celle de l'héparine à faible dose. Elles constituent une alternative raisonnable chez les patients où les conséquences de complications hémorragiques seraient désastreuses ou chez ceux avec saignement actif.
6. L'héparine à faible dose ou les HBPM sont les méthodes de choix pendant la grossesse. Les anticoagulants oraux sont à proscrire en tout temps de la grossesse.
7. Une mise en garde est appropriée chez les patients ayant une anesthésie régionale ou analgésie intrarachidienne en période postopératoire.
8. La durée optimale de prophylaxie après l'arthroplastie de la hanche ou du genou n'est pas entièrement déterminée.
9. Aucune méthode prophylactique ne confère de protection totale et les patients développant un tableau clinique de thrombose veineuse ou embolie pulmonaire doivent être investigués par des méthodes diagnostiques appropriées.

Références

1. ROSENTHALL L, HERBA MJ, LECLERC JR : Diagnosis of pulmonary embolism. In : Leclerc JR (ed). *Venous thromboembolic disorders*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1991:229-66.
2. LECLERC JR : Natural history of venous thromboembolism. In : Leclerc JR (ed.). *Venous thromboembolic disorders*. Philadelphia : Lea & Febiger, 1991:166-75.
3. ANDERSON FA, WHEELER B, GOLDBERG RJ, HOSMER DW, PATWARDHAN NA *et al.* : A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rate of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 51:933-8.
4. SILVERSTEIN MD, HEIT JA, MOHR DN, PETERSON TM, O'FALLON WM, MELTON JL : Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1998;158:385-93.
5. BERGQVIST D, LINDBLAD B : A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg* 1985;72:105-8
6. SALZMAN EW, DAVIES GC : Prophylaxis of venous thromboembolism : Analysis of cost/effectiveness. *Ann Surg* 1980;191:207-17.
7. BERGQVIST D, JENDTEG S, LINDGREN B, MATZSCH T : The economics of general thromboembolic prophylaxis. *World J Surg* 1988;12:349-55.
8. OSTER G, TUDEN RL, COLDITZ GA : Prevention of venous thromboembolism after general surgery. Cost-effectiveness of alternative approaches to prophylaxis. *Am J Med* 1987;82:889-99.
9. ASCANI A, RADICCHIA S, PARISE P, NENCI GG, AGNELLI G : Distribution and occlusiveness of thrombi in patients with surveillance detected deep vein thrombosis after hip surgery. *Thromb Haemostas* 1996;75:239-41.
10. ROBINSON KS, ANDERSON DR, GROSS M *et al.* : Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post-arthroplasty screening study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;127:439-45.
11. DALEN JE, ALPERT JS : Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-70.
12. LECLERC JR, ILLESCAS F, JARZEM P : Diagnosis of deep vein thrombosis. In : Leclerc JR (ed). *Venous thromboembolic disorders*. Philadelphia : Lea & Febiger, 1991:176-228.
13. COLLINS R, SCRIMGEOUR A, YUSUF S, PETO R : Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perio-

- perative administration of subcutaneous heparin. *New Engl J Med* 1988;318:1162-73.
14. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA* 1986;256:744-9.
 15. CLAGETT G, SALTZMAN EW, WHEELER B, ANDERSON FA, LEVINE MN : Prevention of venous thromboembolism. *Chest Supplement* 1992;102(4):391S-407S.
 16. Prophylaxie des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires postopératoires. *Ann Fr Anesth Réan* 1992;11:243-362.
 17. NICOLAIDES AN, ARCELUS J, BELCARO G *et al.* : Prevention of venous thromboembolism. European Consensus Statement. *Int Angiol* 1992;11:151-9.
 18. Risk and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. *Br Med J* 1992;305:567-74.
 19. HEMKER H, BEGUIN S, PIETERS J, LINDHOUT T : The ex vivo correlate of the antithrombotic action of heparin. *Ann NY Acad Sci* 1989;556:146-57.
 20. LEVINE MN, HIRSH J, GENT M *et al.* : Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991;114:545-51.
 21. LEYVRAZ P, RICHARD J, BACHMANN F *et al.* : Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *New Engl J Med* 1983;309:954-8.
 22. LEYVRAZ PF, BACHMANN F, HOEK J *et al.* : Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *Br Med J* 1991;303:543-8.
 23. KING D, KELTON JG : Heparin-associated thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1984;100:535-40.
 24. WARKENTIN TE, LEVINE MN, HIRSH J *et al.* : Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *New Engl J Med* 1995;332:1330-5.
 25. KELTON JG, WARKENTIN TE : Heparin-induced thrombocytopenia. Diagnosis, natural history, and treatment options. *Postgrad Med* 1998;103:169-77.
 26. DAVID M : Venous thromboembolism during pregnancy and post partum. In : Leclerc RJ (ed). *Venous thromboembolic disorders*. Philadelphia : Lea & Febiger, 1991:346-65.
 27. BARBOUR LA, KICK SD, STEINER JF *et al.* : A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Obstet Gynecol* 1994;170:862-9.
 28. NELSON-PIERCY C : Hazards of heparin: allergy, heparin-induced thrombocytopenia and osteoporosis. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 1997; 11: 489-509.
 29. NURMOHAMED MT, ROSENDAAL FS, BULLER HR *et al.* : Low-molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992;340:152-6.
 30. LEIZOROVICZ A, HAUGH MC, CHAPUIS FR, SAMAMA MM, BOISSEL JP : Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *Br Med J* 1992;305:913-20.
 31. JORGENSEN LN, WILLE-JORGENSEN P, HAUCH O : Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg* 1993;80:689-704.
 32. HALKIN H, GOLDBERG J, MODAN M : Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1982;96:561-5.
 33. HARENBERG J, ROEBRUCK P, STEHLE G, BIEGHOLDT M, HEENE D : Heparin study in internal medicine (HESIM). *Thromb Res* 1992;68:33-43.
 34. HIRSH J, LEVINE M : Low molecular weight heparin. *Blood* 1992;79:1-17.
 35. HORLOCKER TT, HEIT JA : Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology of perioperative regimens and guidelines for regional anesthetic management. *Anesth Analg* 1997;85:874-85.
 36. MOHR DN, SILVERSTEIN MD, MURTAUGH PA, HARRISON JM : Prophylactic agents for venous thrombosis in elective hip surgery. *Arch Intern Med* 1993;153:2221-8.
 37. LECLERC JR, GEERTS WH, DESJARDINS L *et al.* : Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery. A randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thromb Haemost* 1992;67:417-23.
 38. HULL R, RASKOB G, PINEO G *et al.* : A comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 1993;329:1370-6.
 39. THE RD HEPARIN ARTHROPLASTY GROUP : RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Am]* 1994;76:1174-85.
 40. LECLERC JR, GEERTS WH, DESJARDINS L *et al.* : Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin to warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124:619-26.
 41. HEIT JA, BERKOWITZ SD, BONA R *et al.* : Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study. *Thromb Haemostas* 1997;77:32-8.
 42. GEERTS WH, JAY RM, CODE KI *et al.* : A comparison of low-dose heparin with low-molecular weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *New Engl J Med* 1996;335:701-7.
 43. ERIKSSON BI, WILLE-JORGENSEN P, KALEBO P *et al.* : A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight-heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *New Engl J Med* 1997;337:1329-35.
 44. LECLERC JR : Low-molecular weight heparin prophylaxis in surgical patients. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1997;3:153-56.
 45. DAHAN R, HOULBERT D, CAULIN C : Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986;16:159-64.
 46. TURPIE AGG, GENT M, COTE R : A low molecular weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke. *Ann Intern Med* 1992;117:353-57.
 47. ELIAS A, MILANDRE L, LAGRANGE G : Prévention des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs par une fraction d'héparine des très bas poids moléculaire (CY 222) chez des patients porteurs d'une hémiplégié secondaire à un infarctus cérébral: une étude pilote randomisée (30 patients). *Rev Méd Intern* 1990;10:95-8.
 48. DEMERS C, MARCOUX S, GINSBERG JS, LAROCHE F, CLOUTIER R, POULIN J : Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998;158:47-50.

49. ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 1994;308:235-46.
50. TURPIE AGG, LECLERC JR : Prophylaxis of venous thromboembolism. In : Leclerc RJ (ed). *Venous thromboembolic disorders*. Philadelphia : Lea & Febiger, 1991:303-45.
51. DECOUSUS H, LEIZOROVICZ A, PARENT F *et al.* : A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *New Engl J Med* 1998;338:409-15.
52. 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. *New Engl J Med*, 1999;341:793-800.
53. SANDERCOCK PAG, VAN DEN BELT AGM, LINDLEY RI, SLATTERY J : Antithrombotic therapy of acute ischemic stroke: an overview of the completed randomized trials. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry* 1993;56:17-25.
54. SANDERCOCK PAG FOR THE INTERNATIONAL STROKE TRIAL COLLABORATIVE GROUP : The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81.
55. BOUNAMEAUX H, DIDIER D, POLAT O, DESMARAIS S, DE MOERLOOSE P, HUBER O : Antithrombotic prophylaxis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Thromb Res* 1997;86:271-3.
56. BACA I, SCHNEIDER B, KOHLER F, MISSELWITZ F, ZEHLE A, MUHE F : Thromboembolieprophylaxe bei minimal-invasiven Eingriffen und kurzstationärer Behandlung. *Chirurg* 1997;68:1275-80.
57. SCHWENK W, BOHM B, JUNGHANS T, HOFMANN H, MULLER JM : Intermittent sequential compression of the lower limbs prevents venous stasis in laparoscopic and colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1056-62.
58. PLANES A, VOHELLE N, DARMON JY, FAGOLA M, BELLAUD M, HUET Y : Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomized comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996;348:224-8.
59. DAHL OE, ANDREASSEN G, ASPELIN T *et al.* : Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery — Results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemostas* 1997;77:26-31.
60. BERGQVIST D, BENONI G, BJORGELL O *et al.* : Low-molecular weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *New Engl J Med* 1996;335:696-700.
61. LECLERC JR, GENT M, HIRSH J, GINSBERG JS, GEERTS WH : The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: A multi-institutional cohort study in patients who underwent hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998;158:873-8.