

Utilisation des héparines de bas poids moléculaire dans quatre situations cliniques controversées (immobilisation plâtrée, arthroscopie du genou, grossesse, et voyages)

Prises de position d'un groupe d'experts suisses¹

Société Suisse d'Angiologie, Société Suisse de Phlébologie

Introduction et méthodologie

Dans le domaine de la maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde TVP, embolie pulmonaire EP), une enquête réalisée parmi des praticiens suisses a permis d'identifier quatre situations cliniques fréquentes à propos desquelles une grande incertitude était présente: héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et immobilisation plâtrée, arthroscopie du genou, grossesse et longs voyages. Dans la mesure où ces situations n'ont pas fait l'objet de consensus ayant reçu l'aval d'instances internationales ou nationales, il a semblé utile qu'un groupe d'experts fréquemment confrontés à ces problèmes se réunisse et fasse part de ses positions, à défaut de certitudes et de recommandations. Chaque

¹ Prof. H. Bounameaux, Genève (Président);
Dr. W. Blättler, Zurich; Dr. S. Chamchila-Chevili, Lugano;
Dr. R. Eichlisberger, Arlesheim; PD Dr. D. Hayoz, Lausanne;
Prof. K. Jäger, Bâle; Prof. R. Koppensteiner, Zurich;
Prof. F. Mahler, Berne; Dr. H. Stricker, Locarno;
Dr. J. Vogel, Sierre; PD Dr. Dr. W. A. Wuillemin, Lucerne.
Le groupe d'experts s'est réuni à Montreux le 7 décembre 2000, avec le soutien sans restriction de Sanofi-Synthelabo SA.

Correspondance:
Prof. H. Bounameaux
Division d'angiologie et d'hémostase
Hôpital Cantonal Universitaire
CH-1211 Genève 14
E-mail: bounamea@cmu.unige.ch

thème a fait l'objet d'un rapport par un des experts, le rapport a été présenté en séance plénière et le document de consensus rédigé par le Président a été approuvé par tous les membres du groupe d'experts. Enfin, le document a été endossé par les Comités des Sociétés Suisses d'Angiologie et de Phlébologie. Ces prises de position doivent toutefois être comprises comme des aides à la prise en charge et en aucun cas comme des directives contraignantes.

A. Immobilisation plâtrée et prévention des complications thromboemboliques

R. Eichlisberger

1. L'immobilisation plâtrée d'un membre inférieur est le traitement conservateur de certaines fractures ou traumatismes des tissus mous. A l'heure actuelle, les plâtres sont fréquemment remplacés par des appareils de type «air-cast», «soft-cast», ... Pour l'essentiel, ces appareillages aboutissent tous à un blocage de la cheville et donc de la pompe musculaire du mollet et du mécanisme de vidange du plexus veineux plantaire.
2. Deux études ont rapporté des fréquences très différentes de TVP sous plâtre en l'absence de prophylaxie: 16,5% [1] et 4,3% [2]; il s'agissait dans la très grande majorité de TVP distales. Dans les deux études, une prévention par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) a permis une diminution significative du nombre de TVP avec une fréquence résiduelle de 4,8% [1] et 0% [2]. La TVP semble trois fois plus fréquente lorsque l'immobilisation est secondaire à une fracture plutôt qu'à un traumatisme des tissus mous.
3. Les complications de la prophylaxie anti-thrombotique par HBPM semblent modestes: absence d'hémorragie majeure dans une série cumulée de 1319 patients issus de 3 études [1-3], et seulement 5% d'hématomes aux sites d'injection.
4. L'opinion des experts est qu'une prévention anti-thrombotique devrait être effectuée
 1. en présence d'une immobilisation pour fracture;
 2. dans les autres cas, lorsque des facteurs de risque personnels sont présents (p. ex. âge supérieur à 40 ans, traitement hormonal, BMI > 30, antécédents thromboemboliques);
 3. lorsqu'elle est effectuée, la prophylaxie devrait être prolongée jusqu'à mobilisation complète;
 4. elle peut s'effectuer indifféremment par HBPM ou par anticoagulation orale (INR visé 2-3), cette dernière modalité étant préférée lorsque la durée prévue du traitement excède 3 semaines;
 5. enfin, en cas d'administration d'HBPM de plus d'une semaine, la numération plaquettaire doit être contrôlée régulièrement (cf. Compendium Suisse des Médicaments).

B. Arthroscopie du genou et prévention des complications thromboemboliques

J. Vogel

1. En Suisse, chaque année, plus de 10 000 arthroscopies du genou sont effectuées. Grâce aux progrès de l'imagerie par résonance magnétique, la majorité des ces gestes sont réalisés dans un but non plus diagnostique mais thérapeutique, ce qui devrait accroître le risque thromboembolique.
2. La fréquence des complications thromboemboliques de l'arthroscopie du genou est mal connue. Dans une étude avec phlébographie systématique, 33 thromboses ont été diagnostiquées sur 184 patients (17,9%), les deux tiers de ces thromboses étant distales et moins d'une sur 10 symptomatique [4]. Ce chiffre est comparable à celui de 3,5% de TVP proximales détectées par échographie veineuse systématique [5].
3. L'opinion des experts est qu'une prévention anti-thrombotique devrait être effectuée
 1. en cas d'arthroscopie du genou à visée thérapeutique;
 2. lorsque des facteurs de risque personnels sont présents (p.ex. âge supérieur à 40 ans, traitement hormonal, BMI > 30, antécédents thromboemboliques) même si l'arthroscopie du genou est à simple visée diagnostique;
 3. la prophylaxie devrait, dans ces cas, durer 7-14 jours et s'effectuer par une injection sous-cutanée quotidienne d'HBPM;
 4. en cas d'administration d'HBPM de plus d'une semaine, la numération plaquettaire doit être contrôlée régulièrement (cf. Compendium Suisse des Médicaments);
 5. dans tous les cas, une contention par bandes élastiques est souhaitable après l'intervention.

C. Grossesse et emploi des héparines de bas poids moléculaire à doses préventives ou thérapeutiques

S. Chamchila-Chevili

1. Un document de consensus suisse portant sur anticoagulation et grossesse a été publié en langue allemande en 1999 [6]. Il comporte un grand nombre de références. Le présent document se contentera de rappeler quelques situations pratiques en rapport avec l'utilisation des HBPM.
2. La grossesse et surtout le post-partum sont deux situations à risque thromboembolique en particulier si la mère a plus de 35 ans ou présente d'autres facteurs de risque (obésité, antécédents thromboemboliques personnels ou familiaux, varices, ...).
3. Les données disponibles suggèrent l'absence de passage de la barrière placentaire pour les HBPM comme pour l'héparine non fractionnée. Cet élément, ajouté aux propriétés pharmacocinétiques des HBPM et à leur facilité d'emploi, font de ces substances l'anticoagulant de choix pendant la grossesse, au moins aux doses préventives [7].

4. Les HBPM ne devraient pas être administrées aux doses thérapeutiques pendant la grossesse selon le Compendium Suisse des médicaments, faute de données suffisantes. Toutefois, ces recommandations sont largement transgressées par les praticiens qui invoquent à juste titre en faveur des HBPM le risque inférieur d'ostéoporose et de thrombopénies induites par l'héparine. Cette attitude est renforcée par des publications récentes très rassurantes quant à la sécurité foetale et maternelle des posologies thérapeutiques d'HBPM chez la femme enceinte [7, 8].
5. Les femmes enceintes porteuses d'une thrombophilie biologique sont à haut risque de présenter un événement thromboembolique pendant la grossesse. Elles devraient faire l'objet d'une évaluation avant ou au début de toute grossesse.
6. Les femmes enceintes ayant un antécédent d'événement thromboembolique sur un facteur déclenchant et sans thrombophilie biologique ni facteur de risque permanent sont à faible risque de récurrence pendant la grossesse [9].
7. La posologie thérapeutique d'HBPM à administrer pendant la grossesse n'est pas établie. En principe, comme pour l'héparine non fractionnée, le besoin augmente avec l'avancement de la grossesse mais une adaptation purement basée sur l'augmentation de poids n'est probablement pas correcte. Idéalement, un dosage itératif de l'activité plasmatique anti-facteur Xa devrait permettre de donner une indication quant à la pertinence de la posologie (en cas de 2 injections sc quotidiennes, l'activité devrait se situer entre 0,5-1,0 UI/ml 3-5h après une injection; en cas d'une seule injection sc quotidienne, l'activité devrait se situer entre 0,8-1,6 UI/ml 3-5h après l'injection). Faute d'une disponibilité générale, le dosage de l'activité anti-Xa ne peut toutefois pas être considéré comme formellement recommandé.
8. L'opinion des experts est que
 1. les femmes enceintes porteuses d'une thrombophilie biologique ou ayant des antécédents d'avortements à répétition devraient faire l'objet d'une évaluation et, idéalement, d'un suivi par un centre spécialisé en vue de déterminer la période pendant laquelle une anticoagulation devrait être administrée et sa posologie;
 2. en l'absence de facteurs de risque permanents, les femmes enceintes aux antécédents thromboemboliques sans thrombophilie biologique devraient recevoir une prophylaxie anti-thrombotique par HBPM dans le post-partum et dans les situations à risque (év. anti-vitamine K dans le post-partum);
 3. une prophylaxie anti-thrombotique par HBPM est indiquée après une césarienne;
 4. quelle que soit l'indication, en cas d'administration d'HBPM de plus d'une semaine, la numération plaquettaire doit être contrôlée régulièrement (cf. Compendium Suisse des Médicaments);

5. compte tenu des données à disposition et des renseignements contenus dans les emballages d'HBPM, une information soigneuse devrait précéder toute prescription de ces substances pendant la grossesse et les femmes concernées devraient participer aux prises de décision.

D. Voyages et prévention des complications thromboemboliques

R. Koppensteiner

1. Les voyages ont été associés à un risque thromboembolique, en particulier lorsqu'il s'agit de longs voyages en avion, situation dans laquelle le terme d'«Economy class syndrome» a été proposé [10].
2. Deux études cas-témoins ont abouti à des résultats contradictoires quant à l'existence de ce risque. Pour l'une d'entre elle [11], un voyage de plus de 4 heures dans les 4 semaines précédentes augmentait le risque de présenter un événement thromboembolique d'un facteur 4 (IC95%: 1,9–8,4) quel que soit le moyen de transport. Pour l'autre [12], le risque relatif était de 1 (IC95%: 0,3–3) pour les voyages en avion. Ces deux études sont de relativement petite taille et, pour la deuxième d'entre elles, le nombre de voyageurs était trop bas pour permettre des conclusions valables [12]. Dans une étude rétrospective réalisée à Honolulu, plus des deux tiers des cas présentaient des facteurs de risque associés [13] et, dans la majorité des cas, l'événement thromboembolique survient entre 7 et 30 jours après le voyage.
3. L'opinion des experts est que
 1. un long voyage – qu'il soit effectué en avion, en voiture, en car ou en train – représente un facteur de stase veineuse et un risque thromboembolique veineux;
 2. des mesures simples sont à conseiller à tous les voyageurs (essayer de se déplacer ou, au moins, d'effectuer des mouvements de flexion/extension des chevilles, s'hydrater suffisamment en évitant au maximum l'alcool [qui inhibe l'hormone antidiurétique], porter des bas de soutien en cas de tendance aux oedèmes de cheville);
 3. une prévention anti-thrombotique par une injection sous-cutanée d'HBPM le jour du voyage n'est indiquée que chez les sujets ayant des antécédents thromboemboliques ou présentant un cumul de facteurs de risque.

Résumé des conclusions

Le groupe d'experts a émis les conclusions suivantes concernant, en les caractérisant en fonction de la méthodologie des sources bibliographiques [14]:

«Immobilisation plâtrée et prévention des complications thromboemboliques»

Une prévention anti-thrombotique devrait être effectuée

1. en présence d'une immobilisation pour fracture (B2);
2. lorsque des facteurs de risque personnels sont présents (p. ex. âge supérieur à 40 ans, traitement hormonal, BMI>30, antécédents thromboemboliques) (C2);
3. la prophylaxie devrait, dans ces cas, être prolongée jusqu'à mobilisation complète (C2);
4. elle peut s'effectuer indifféremment par HBPM ou par anticoagulation orale (INR visé 2–3) (C2);
5. enfin, en cas d'administration d'HBPM de plus d'une semaine, la numération plaquettaire doit être contrôlée régulièrement (A1) (cf. Compendium Suisse des Médicaments).

«Arthroscopie du genou et prévention des complications thromboemboliques»

Une prévention anti-thrombotique devrait être effectuée

1. en cas d'arthroscopie du genou à visée thérapeutique (B2);
2. lorsque des facteurs de risque personnels sont présents (p. ex. âge supérieur à 40 ans, traitement hormonal, BMI>30, antécédents thromboemboliques) même si l'arthroscopie du genou est à simple visée diagnostique (C2);
3. la prophylaxie devrait, dans ces cas, durer 7–14 jours et s'effectuer par une injection sous-cutanée quotidienne d'HBPM (C2);
4. en cas d'administration d'HBPM de plus d'une semaine, la numération plaquettaire doit être contrôlée régulièrement (cf. Compendium Suisse des Médicaments) (A1);
5. dans tous les cas, une contention par bandes élastiques est souhaitable (C2).

«Grossesse et emploi des héparines de bas poids moléculaire à doses préventives ou thérapeutiques»

1. Les femmes enceintes porteuses d'une thrombophilie biologique ou ayant des antécédents d'avortements à répétition devraient faire l'objet d'une évaluation et, idéalement, d'un suivi par un centre spécialisé en vue de déterminer la période de la grossesse et du post-partum pendant laquelle une anticoagulation devrait être administrée de même que sa posologie;
2. en l'absence de facteurs de risque permanents, les femmes enceintes aux antécédents thromboemboliques mais sans thrombophilie biologique connue ni facteur de risque permanent devraient recevoir une prophylaxie anti-thrombotique par HBPM dans le post-partum et dans les situations à risque (C1) (év. anti-vitamine K dans le post-partum [C2]);
3. une prophylaxie anti-thrombotique par HBPM est indiquée après une césarienne (A1);

4. quelle que soit l'indication, en cas d'administration d'HBPM de plus d'une semaine, la numération plaquettaire doit être contrôlée régulièrement (cf. Compendium Suisse des Médicaments) (A1);
5. compte tenu des données à disposition et des renseignements contenus dans les emballages d'HBPM, une information soigneuse devrait précéder toute prescription de ces substances pendant la grossesse et les femmes concernées devraient être associées aux prises de décision (C2).

«Voyages et prévention des complications thromboemboliques»

1. Un long voyage – qu'il soit effectué en avion, en car ou en train – représente un facteur de stase veineuse et donc un risque thromboembolique veineux;
2. des mesures simples sont à conseiller à tous les voyageurs (essayer de se déplacer ou, au moins, d'effectuer des mouvements de flexion/extension des chevilles, s'hydrater suffisamment en évitant au maximum l'alcool [qui inhibe l'hormone anti-diurétique], porter des bas de soutien en cas de tendance aux œdèmes de cheville) (C2);
3. enfin, une prévention anti-thrombotique par une injection sous-cutanée d'HBPM le jour du voyage n'est indiquée que chez les sujets ayant des antécédents thromboemboliques ou présentant un cumul de facteurs de risque (C2).

Ces conclusions ont été émises sur la base des données disponibles et des appréciations des experts en décembre 2000.

Références

- 1 Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limbs. *Haemostasis* 1993;23(suppl 1): 20-6.
- 2 Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Rudofsky G, Hirche H. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. *Lancet* 1995;346:459-61.
- 3 Harenberg J, Piazzolo L, Misselwitz F. Prevention of thromboembolism with low-molecular-weight heparin in ambulatory surgery and unoperated surgical and orthopedic patients. *Zentralbl Chir* 1998;123:1284-7.
- 4 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.
- 5 Williams JS, Hulstyn MJ, Fadale PD, Lindy PB, Ehrlich MG, Cronan J, Dorfman G. Incidence of deep vein thrombosis after arthroscopic knee surgery: a prospective study. *Arthroscopy* 1995;11:701-5.
- 6 Bachmann F, Beck E, Hohlfeld P, Holzgreve W, Huch R, Marbet G, Schneider H, von Felten A. Antikoagulation während der Schwangerschaft und im Wochenbett. *Frauenarzt* 1999;40:1412-21 und 1537-47.
- 7 Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-98.
- 8 Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668-72.
- 9 Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1439-44.
- 10 Cruickshank JM, Gorlin R, Jennett B. Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. *Lancet* 1988;2:497-8.
- 11 Ferrari E, Chevallier T, Chapelier A, Beaudouy M. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: a case-control study. *Chest* 1999;115:440-4.
- 12 Kraaijenhagen RA, Haverkamp D, Koopman MM, Prandoni P, Piovello F, Büller HR. Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet* 2000;356:1492-3.
- 13 Eklof B, Kistner RL, Masuda EM, Sonntag BV, Wong HP. Venous thromboembolism in association with prolonged air travel. *Dermatol Surg* 1996;22:637-41.
- 14 Guyatt GH, Cook DJ, Sackett DL, Eckman M, Pauker S. Grades of recommendation for antithrombotic agents. *Chest* 1998;114:441S-444S.