



Groupe d'intérêt  
en hémostase  
péri-opératoire



## RECOMMANDATIONS FORMALISEES D'EXPERTS

du Groupe d'intérêt en Hémostase Péri-opératoire

en collaboration avec

la Société Française d'Anesthésie-Réanimation et médecine péri-opératoire

la Société Française de Thrombose et d'Hémostase

la Société Française de Médecine Vasculaire

Endossées par la Société Française de Chirurgie Digestive

la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

Et le réseau INN VTE



# Prévention de la maladie thromboembolique veineuse péri-opératoire

Actualisation des recommandations formalisées d'experts de la SFAR de 2011

2024

**Collaboration avec :**

La SFAR : validation le 30.04.2024

*Conseil d'Administration de la SFAR : Pierre Albaladejo, Julien Amour, Hélène Beloeil, Valérie Billard, Marie-Pierre Bonnet, Julien Cabaton, Sébastien Campard, Vincent Collange, Evelyne Combettes, Isabelle Constant, Jean-Michel Constantin (Président), Marion Costecalde, Violaine D'ans, Laurent Delaunay, Delphine Garrigue, Olivier Joannes-Boyau, Frédéric Lacroix, Sigismond Lasocki, Marc Léone, Frédéric Le Saché, Anne-Claire Lukaszewicz, Jane Muret, Karine Nouette-Gaulain, Nadia Smail.*

La SFTH : validation le 23.02.24

*Conseil d'Administration de la SFTH : Elodie Boissier, Yacine Boulaftali, Céline Delassasseigne, Juliette Gay, Annie Harroche, Chloé James (Présidente), Emmanuelle Jeanpierre, Georges Jourdi, Alexandre Kauskot, Sandrine Meunier, Jérôme Rollin, Sophie Susen, Christine Vinciguerra*

La SFVM : validation en janvier 2024.

*Conseil d'Administration de la SFVM : Bensedrine Sophia, Bonavita Paola, Bonnin Christophe, Bouchareb Adam, Bura-Riviere Alessandra, Debuse Anne-Sophie, Detriché Grégoire, Diard Antoine (Président), Ezzaki Khalil, Gaillard Catherine, Giordana Pascal, Hampton Jennifer, Jurus Christine, Laroche Jean-Pierre, Le Hello Claire, Léger Philippe, Mahé Guillaume, Marescaux Julie, Maricourt Violaine, Michon-Pasturel Ulrike, Mirault Tristan, Mustun-Tremel Sabine, Pernod Gilles, Pistorius Marc-Antoine, Poggi Jean-Noël, Quéré Isabelle, Sarlon-Bartoli Gabrielle, Sevestre-Pietri Marie-Antoinette, Wahl Denis, Zuily Stéphane*

**Endossement par :**

La Société française de chirurgie digestive (SFCD) : février 2024

La Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) : mai 2024

Le Réseau INNOVTE (INvestigation Network On Venous Thrombo-Embolism) : décembre 2023

**Experts du GIHP :**

P. Albaladejo (Anesthésie-réanimation, Grenoble), N. Blais (Hématologie-hémostase, Montréal, Canada), F. Bonhomme (Anesthésie-réanimation, Genève, Suisse), F. Bounes (Anesthésie-réanimation, Toulouse), A. Bourguignon (Hématologie-oncologie, Montréal, Canada), A. Cohen (Cardiologie, Paris), J.-P. Collet<sup>§</sup> (Cardiologie, Paris), E. de Maistre (Hématologie, Dijon), P. Fontana (Hémostase, Genève, Suisse), D. Garrigue Huet (Anesthésie-réanimation, Lille), A. Godier (Anesthésie-réanimation, Paris), A. Godon (Anesthésie-réanimation, Grenoble), I. Gouin-Thibault (Hématologie, Rennes), Y. Gruel (Hématologie, Tours), S. Laporte (Pharmacologie, Saint-Etienne), D. Lasne (Hématologie, Paris), JH. Levy (Anesthésie-réanimation, Durham, USA), G. Le Gal (Médecine vasculaire, Ottawa, Canada), T. Lecompte (Hématologie, Nancy), D. Longrois (Anesthésie-réanimation, Paris), S. Madi-Jebara (Anesthésie, Beyrouth, Liban), A. Mansour (Anesthésie-réanimation, Rennes), AC. Martin (cardiologie, Paris), M. Mazighi (Neurologie, Paris), P. Mismetti (Pharmacologie clinique, Saint-Etienne), PE. Morange (Hématologie, Marseille), S. Motte (Pathologie vasculaire, Bruxelles, Belgique), F. Mullier (Hématologie, Namur, Belgique), P. Nguyen (Hématologie, Reims), G. Pernod (Médecine vasculaire, Grenoble), N. Rosencher (Anesthésie réanimation, Paris), S. Roullet (Anesthésie réanimation, Paris), PM. Roy (médecine d'urgence, Angers), JF. Schved (Hématologie, Montpellier), P. Sié (Hématologie, Toulouse), S. Susen (Hématologie Transfusion, Lille), CA. Tacquard (Anesthésie-réanimation, Strasbourg), A. Vincentelli (Chirurgie cardiaque, Lille), et PJ. Zufferey (Anesthésie-réanimation, Saint- Etienne).

§ Le Pr Jean-Philippe Collet est décédé au cours de ce travail

**Autres experts :**

Jean-Philippe Galanaud (SFMV), Marie-Antoinette Sevestre (SFMV)

## **Conflits et liens d'intérêts des experts GIHP au cours des cinq années précédant la date de validation**

Pierre Albaladejo : Bayer Healthcare, BMS-Pfizer, Sanofi  
Normand Blais : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE  
Fanny Bonhomme : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE  
Fanny Bounes : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE  
Alex Bourguignon : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE  
Ariel Cohen : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE  
Emmanuel de Maistre : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE  
Pierre Fontana : NovoNordisk et Sobi  
Delphine Garrigue Huet : LFB, Octapharma, Chugai, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Astrazeneca  
Anne Godier : Aguettant, Alexion, Bayer Healthcare, BMS-Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, CSL Behring, LFB, Octapharma, Stago, Viatris  
Alexandre Godon : BMS-Pfizer, LFB, Sanofi  
Isabelle Gouin-Thibault : BMS-Pfizer, Leo Pharma, Sanofi, Stago, Viatris  
Yves Gruel : Octapharma  
Samia Jebara : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE  
Dominique Lasne : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE  
Silvy Laporte : Ferring, Pfizer, Lilly  
Thomas Lecompte : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE  
Dan Longrois : LFB  
Jerrold H Levy : Merck, Octapharma, Takeda, and Werfen  
Grégoire Le Gal : Aspen Pharma, BMS, Leo Pharma, Pfizer, Sanofi, Stago  
Alexandre Mansour : i-SEP, LFB, Aguettant, Viatris et Pfizer  
Anne-Céline Martin : Abbott, Bayer Healthcare, BMS-Pfizer, Boehringer Ingelheim, Novartis  
Mikael Mazighi : Boehringer, Novartis, novonordisk, Acticor, Astra Zeneca  
Patrick Mismetti : Aspen, Leo Pharma, Sanofi, Pfizer  
Pierre Morange : BMS, Pfizer, Sanofi  
Serge Motte : Bayer Healthcare, BMS-Pfizer, Leo Pharma, Viatris  
François Mullier : Fresenius, Technoclone, Stago and Werfen  
Philippe Nguyen : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE  
Gilles Pernod : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE  
Nadia Rosencher : pas de lien d'intérêt  
Stéphanie Roulet : Bayer Healthcare, BMS-Pfizer, CSL Behring, LFB, MSD, Sanofi  
Pierre-Marie Roy : Aspen, Bayer Healthcare, BMS-Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi  
Jean-François Schved : pas de lien d'intérêt  
Pierre Sié : pas de lien d'intérêt  
Sophie Susen : CorWave, Roche-Chugai, Stago, Biomarin, Bioverativ, CSL Behring, LFB, Novo-Nordisk, Sanofi, Shire/Takeda, Siemens Healthiners, Stago and Sobi  
Charles Tacquard : Sanofi, BMS Pfizer  
Pierre-Marie Roy : Aspen, Bayer Health Care, Boehringer-Ingelheim, Sanofi-Aventis, Pfizer, Bristol Myers Squibb, LFB, Viatris  
André Vincentelli : pas de lien d'intérêt en rapport avec la présente RFE  
Paul Zufferey : Sanofi Aventis

## Sommaire

Abréviations	5
Introduction	6
L'implémentation de protocoles de thromboprophylaxie veineuse péri-opératoire a-t-elle un impact sur la survenue de complications thromboemboliques et hémorragiques ?	8
Les facteurs de risque thromboembolique veineux liés au patient modifient-ils les modalités de thromboprophylaxie veineuse ?	11
La thromboprophylaxie pharmacologique a-t-elle un impact sur la survenue de complications thromboemboliques et hémorragiques ?	
• Orthopédie traumatologie :	
○ Prothèse totale de hanche ou de genou (+ <a href="#">figure</a> )	16
○ Fracture de l'extrémité supérieure du fémur	21
○ Traumatologie : fracture du fémur et du plateau tibial	23
○ Ligamentoplastie, fracture rotule, tibia, cheville, tendon d'Achille, plâtre	23
○ Arthroscopie simple, méniscectomie, chirurgie du pied, ablation de matériel d'ostéosynthèse	23
• Chirurgie abdominopelvienne (dont gynécologie et urologie)	26
• Chirurgie carcinologique (dont cancer du sein, de la sphère ORL et du poumon)	31
• Chirurgie vasculaire	35
Le délai d'introduction de la thromboprophylaxie pharmacologique a-t-il un impact sur la survenue de complications thromboemboliques et hémorragiques ?	38
• Anesthésie loco-régionale et thromboprophylaxie pharmacologique	41
La compression pneumatique intermittente en per et/ou post-opératoire a-t-elle un impact sur la survenue de complications thromboemboliques ?	43
Les contention élastiques graduées ont-elles un impact sur la survenue de complications thromboemboliques ?	46
La mise en place d'un filtre cave a-t-elle un impact sur la survenue de complications thromboemboliques ?	48
L'insuffisance rénale chronique modifie-t-elle les modalités de thromboprophylaxie ?	51
L'obésité et les poids extrêmes modifient-ils les schémas de thromboprophylaxie veineuse ?	54
La thromboprophylaxie pharmacologique a-t-elle un impact sur la survenue de complications en chirurgie pédiatrique ?	60
La thromboprophylaxie veineuse a-t-elle un impact sur la survenue de complications thromboemboliques et hémorragiques chez le patient de réanimation ?	62
L'administration d'acide tranexamique modifie-t-elle les modalités de thromboprophylaxie veineuse ?	66
Le monitorage biologique a-t-il un impact sur la survenue de complications thromboemboliques et hémorragiques ?	67
• Surveillance du niveau d'anticoagulation	67
• Surveillance plaquetttaire et risque de thrombopénie induite par l'héparine	70
La découverte d'une thrombose veineuse profonde distale modifie-t-elle le schéma de thromboprophylaxie veineuse prescrit ?	73
• <a href="#">Figure</a> : Prise en charge d'une thrombose distale post-opératoire	74
<a href="#">Figure de synthèse</a>	79

## **Abréviations**

Anti-Xa : anti facteur X activé  
AOD : Anticoagulant oral direct  
AVK : antagoniste de la vitamine K  
CPI : compression pneumatique intermittente  
DFG : Débit de Filtration glomérulaire  
EP : Embolie pulmonaire  
ETEV : Évènement thromboembolique veineux  
GIHP : Groupe d'intérêt en Hémostase Péri-opératoire  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire  
HNF : Héparine non fractionnée  
INNOVTE : INvestigation Network On Venous Thrombo-Embolism  
MTEV : Maladie thromboembolique veineuse  
PTG : Prothèse totale de genou  
PTH : Prothèse totale de hanche  
RAAC : réhabilitation accélérée après chirurgie  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
SC : sous-cutané(e)  
SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation et médecine péri-opératoire  
SFMV : Société française de Médecine Vasculaire  
SFTH : Société Française de Thrombose et d'Hémostase  
TIH : Thrombopénie induite par l'héparine  
TVP : thrombose veineuse profonde

## RFE Prévention de la maladie thromboembolique veineuse péri-opératoire

du Groupe d'intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP), en collaboration avec la Société Française d'Anesthésie-Réanimation et médecine péri-opératoire (SFAR), la Société Française de Thrombose et d'Hémostase (SFTH) et la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV), Endossées par la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) et le réseau INvestigation Network On Venous Thrombo-Embolism (INNOVTE).

Anne Godier, Dominique Lasne, Gilles Pernod, Normand Blais, Fanny Bonhomme, Fanny Bounes, Alex Bourguignon, Ariel Cohen, Emmanuel de Maistre, Pierre Fontana, Jean-Philippe Galanaud, Delphine Garrigue Huet, Alexandre Godon, Isabelle Gouin-Thibault, Yves Gruel, Samia Jebara, Silvy Laporte, Thomas Lecompte, Dan Longrois, Jerrold H Levy, Grégoire Le Gal, Alexandre Mansour, Anne-Céline Martin, Mikael Mazighi, Pierre Morange, Serge Motte, François Mullier, Philippe Nguyen, Nadia Rosencher, Stéphanie Roullet, Pierre-Marie Roy, Jean-François Schved, Marie-Antoinette Sevestre, Pierre Sié, Sophie Susen, Charles Tacuard, André Vincentelli, Paul Zufferey, Patrick Mismetti, Pierre Albaladejo

### Introduction

Tout acte chirurgical comporte un risque thrombotique potentiel. Dans ce contexte, la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) post-opératoire a fait l'objet de recommandations de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) en 2005, mises à jour en 2011. Depuis, l'amélioration des pratiques médico-chirurgicales et le raccourcissement des parcours de soins grâce au développement de l'ambulatoire et de la réhabilitation accélérée après chirurgie ont globalement réduit le risque thromboembolique veineux péri-opératoire. Ces évolutions ont conduit le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) en collaboration avec la SFAR, la Société Française de Thrombose et d'Hémostase (SFTH) et la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV) à actualiser les recommandations en mettant en balance d'un côté le risque thromboembolique veineux péri-opératoire, qui associe celui de la chirurgie, éventuellement moins élevé que par le passé, et celui lié au patient, et de l'autre les effets indésirables de la thromboprophylaxie, qu'elle soit pharmacologique ou mécanique, incluant en particulier le risque hémorragique des médicaments antithrombotiques mais aussi les coûts. Le terme « thromboprophylaxie » désigne par défaut la thromboprophylaxie veineuse primaire ; lorsqu'il s'agit de prophylaxie secondaire, le terme « secondaire » est ajouté. Les patients avec pathologie hémorragique constitutionnelle ne sont pas concernés par ces recommandations.

Concernant la méthodologie, les questions abordées ont été définies par les experts et formulées selon un format PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*). Dans les cas où les critères de jugement étaient les mêmes pour tout le champ considéré, ils n'ont pas été répété à chaque recommandation. Si le critère de jugement différait, il était alors cité dans la recommandation. Les questions ont été attribuées à plusieurs groupes de travail, constitués

de membres du GIHP, de la SFTH et/ou de la SFMV. Un premier texte reprenant les recommandations de 2011 et les données actualisées de la littérature a été écrit. Il a ensuite été discuté et modifié par les autres groupes, puis soumis à l'analyse critique des autres membres du GIHP, de la SFTH et de la SFMV. L'analyse de la littérature et la formulation des recommandations ont été conduites selon la méthodologie GRADE. Un niveau de preuve a été défini pour chacune des références bibliographiques citées en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être réévalué en tenant compte de la qualité méthodologique de l'étude. Un niveau global de preuve était déterminé pour chaque critère de jugement en tenant compte des niveaux de preuve de chacune des références bibliographiques, de la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, de l'analyse de coût et de l'importance du bénéfice. Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » (il est recommandé de faire/il n'est pas recommandé de faire... GRADE 1+/1-). Un niveau global de preuve modéré ou faible aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » (il est proposé de faire/il n'est pas proposé de faire... GRADE 2+/2-). Ces recommandations ont ensuite été validées par un vote (n=37 participants), déterminant ainsi la force de chaque recommandation. Pour retenir une recommandation avec un accord fort, au moins 70% des membres devaient exprimer leur accord tandis que moins de 20% d'entre eux pouvaient exprimer leur opposition. En l'absence d'accord fort, les propositions étaient reformulées et soumises à nouveau au vote dans l'objectif d'obtenir un meilleur accord.

## L'implémentation de protocoles de thromboprophylaxie veineuse péri-opératoire a-t-elle un impact sur la survenue de complications thromboemboliques et hémorragiques ?

Implémentation de protocoles de thromboprophylaxie	Grade	Accord
<b>Il est recommandé d'implémenter localement des protocoles de thromboprophylaxie veineuse pour réduire le risque de complications péri-opératoires. Ces protocoles incluent la déambulation précoce et la thromboprophylaxie pharmacologique et mécanique dont l'indication, les modalités et la durée dépendent du risque thromboembolique veineux de la chirurgie et du patient, du risque hémorragique et du parcours de soin.</b>	1+	Fort

### Argumentaire

Dans les recommandations SFAR-2011, l'indication d'une thromboprophylaxie veineuse dépendait essentiellement du risque thromboembolique veineux, associant risque lié à la chirurgie et risque lié au patient [1]. Le risque hémorragique était peu mis en balance et le parcours de soin n'était pas un élément déterminant. Les chirurgies traditionnellement considérées comme à haut risque d'évènements thromboemboliques veineux (ETEV) comme la prothèse totale de hanche ou de genou par exemple étaient réalisées au cours d'une hospitalisation conventionnelle et une thromboprophylaxie par anticoagulant était systématiquement prescrite. Cependant, l'amélioration des techniques chirurgicales et anesthésiques et la diminution de la durée de séjour hospitalier ont réduit le risque thromboembolique [2-5]. Cela a conduit à envisager des protocoles de thromboprophylaxie allégés, plus courts ou reposant sur d'autres classes d'antithrombotiques, afin de réduire le risque hémorragique post-opératoire. Cependant, peu d'études de méthodologie rigoureuse ont été menées pour comparer les schémas classiques de thromboprophylaxie à des schémas allégés [6,7]. L'optimisation du parcours péri-opératoire (réhabilitation accélérée après chirurgie (RAAC), ambulatoire), même si elle contribue à réduire le risque, n'est pas suffisante à elle seule pour dispenser d'une thromboprophylaxie pharmacologique, en particulier pour les patients qui présentent des facteurs de risque additionnels [4-7]. De plus, cette optimisation du parcours concerne des chirurgies diverses, associées à un risque d'ETEV propre, pour des patients ayant des facteurs de risque thromboembolique veineux individuels, il n'est donc pas possible de proposer un schéma de thromboprophylaxie universel.

En pratique, l'évaluation du risque thromboembolique péri-opératoire intègre :

- le risque thromboembolique veineux de la chirurgie ;
- les facteurs de risque thromboembolique veineux liés au patient (cf chapitre dédié p11) ;
- le type de parcours de soin. Si la RAAC et l'ambulatoire participent à réduire le risque d'ETEV, à l'inverse, un parcours contrarié l'augmente : pour un acte chirurgical donné, les patients ayant un temps opératoire plus long que la moyenne, ne déambulant pas dans les 24

premières heures, présentant une complication ou ayant une hospitalisation plus longue que la moyenne ont un risque augmenté d'ETEV [3,4] et nécessitent une thromboprophylaxie conventionnelle.

L'implémentation de protocoles de thromboprophylaxie veineuse péri-opératoire permet d'améliorer les prises en charge : elle a permis une augmentation de l'adhésion aux prescriptions de prophylaxie dans le cadre de la RAAC programmée ou urgente [8-13]. De larges études de cohorte menées dans diverses chirurgies ont rapporté qu'elle s'est accompagnée d'une diminution des ETEV [14-17] et des complications modérées à sévères [8,9].

## Références

- [1] Samama CM, Gafsiou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret E, et al.; French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court [French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011. Short text]. Ann Fr Anesth Reanim 2011;30:947-51.
- [2] Venclauskas L, Llau JV, Jenny JY, Kjaersgaard-Andersen P, Jans Ø; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Day surgery and fast-track surgery. Eur J Anaesthesiol 2018;35:134-8.
- [3] Commentaires et propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) sur les recommandations de la Société Européenne d'Anesthésie : «European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis » (12.12.21 <https://sfar.org/commentaires-et-propositions-du-groupe-dinteret-en-hemostase-perioperatoire-gihp-sur-les-recommandations-de-la-societe-europeenne-danesthesie-european-guidelines-on-periop/>)
- [4] Jørgensen CC, Kehlet H; Lundbeck Foundation Centre for Fast-track Hip and Knee replacement collaborative group. Early thromboembolic events ≤1week after fast-track total hip and knee arthroplasty. Thromb Res 2016;138:37-42.
- [5] Vendler MMI, Haidari TA, Waage JE, Kleif J, Kristensen B, Gögenur I, et al.; Copenhagen cOMplete Mesocolic Excision Study group (COMES). Incidence of venous thromboembolic events in enhanced recovery after surgery for colon cancer: a retrospective, population-based cohort study. Colorectal Dis 2017;19:O393-O401.
- [6] Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. N Engl J Med 2018;378:699-707.
- [7] CRISTAL Study Group; Sidhu VS, Kelly TL, Pratt N, Graves SE, Buchbinder R, Adie S, et al. Effect of Aspirin vs Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The CRISTAL Randomized Trial. JAMA 2022;328:719-27.
- [8] Ripollés-Melchor J, Abad-Motos A, Díez-Remesal Y, Aseguinolaza-Pagola M, Padín-Barreiro L, Sánchez-Martín R, et al.; Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol in Elective Total Hip and Knee Arthroplasty (POWER2) Study Investigators Group for the Spanish Perioperative Audit and Research Network (REDGERM). Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Total Hip and Knee Arthroplasty in the Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol in Elective Total Hip and Knee Arthroplasty Study (POWER2). JAMA Surg 2020;155:e196024.
- [9] Ripollés-Melchor J, Ramírez-Rodríguez JM, Casans-Francés R, Aldecoa C, Abad-Motos A, Logroño-Egea M, et al.; POWER Study Investigators Group for the Spanish Perioperative Audit and Research Network (REDGERM). Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery: The Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol (POWER) Study. JAMA Surg 2019;154:725-36.
- [10] Catarci M, Ruffo G, Viola MG, Pirozzi F, Delrio P, Borghi F, et al.; Italian ColoRectal Anastomotic Leakage (iCral) study group. ERAS program adherence-institutionalization, major morbidity and anastomotic leakage after elective colorectal surgery: the iCral2 multicenter prospective study. Surg Endosc 2022;36:3965-84.

- [11] Kuster Uyeda MGB, Batista Castello Girão MJ, Carbone ÉDSM, Machado Fonseca MC, Takaki MR, Ferreira Sartori MG. Fast-track protocol for perioperative care in gynecological surgery: Cross-sectional study. Taiwan J Obstet Gynecol 2019;58:359-363.
- [12] Wang Y, Liu B, Zhao T, Zhao B, Yu D, Jiang X, et al. Safety and efficacy of a novel neurosurgical enhanced recovery after surgery protocol for elective craniotomy: a prospective randomized controlled trial. J Neurosurg 2018;1-12.
- [13] Purushothaman V, Priyadarshini P, Bagaria D, Joshi M, Choudhary N, Kumar A, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) in patients undergoing emergency laparotomy after trauma: a prospective, randomized controlled trial. Trauma Surg Acute Care Open 2021;6:e000698.
- [14] Chiang HA, Cheng PJ, Speed JM, Steinberg J, Najjar PA, Steele GS, et al. Implementation of a Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis Program for Patients Undergoing Radical Cystectomy on an Enhanced Recovery After Surgery Protocol. Eur Urol Focus 2020;6:74-80.
- [15] Najjar PA, Madenci AL, Zogg CK, Schneider EB, Dankers CA, Pimentel MT, et al. Implementation of a Comprehensive Post-Discharge Venous Thromboembolism Prophylaxis Program for Abdominal and Pelvic Surgery Patients. J Am Coll Surg 2016;223:804-813.
- [16] Cassidy MR, Rosenkranz P, McAneny D. Reducing postoperative venous thromboembolism complications with a standardized risk-stratified prophylaxis protocol and mobilization program. J Am Coll Surg 2014;218:1095-104.
- [17] Nguyen JMV, Gien LT, Covens A, Kupets R, Osborne RJ, Sadeghi M, et al. Dual mechanical and pharmacological thromboprophylaxis decreases risk of pulmonary embolus after laparotomy for gynecologic malignancies. Int J Gynecol Cancer 2022;32:55-61.

**Les facteurs de risque thromboembolique veineux liés au patient modifient-ils les modalités de thromboprophylaxie veineuse ?**

Facteurs de risque thromboembolique veineux liés au patient	Grade	Accord
Après une chirurgie à faible risque thromboembolique veineux, si le patient présente un facteur de risque thromboembolique veineux majeur ou plusieurs facteurs de risque mineurs, il est proposé de prescrire une thromboprophylaxie par anticoagulants pendant une durée minimale de 7 jours.	2+	Fort
En cas de notion de thrombophilie majeure sans traitement anticoagulant au long cours, les experts suggèrent de se rapprocher d'un centre spécialisé afin de documenter la thrombophilie et d'évaluer le risque thromboembolique veineux.	Avis d'experts	Fort

### Argumentaire

Lorsque la chirurgie est associée à un risque thromboembolique veineux élevé, la thromboprophylaxie veineuse est nécessaire quels que soient les facteurs de risque thromboembolique veineux liés au patient [1].

En revanche, lorsque la chirurgie est associée à un risque thromboembolique veineux faible, c'est une stratégie personnalisée qui s'applique : la thromboprophylaxie n'est *a priori* pas nécessaire, cependant les facteurs de risque thromboembolique veineux liés au patient suivants sont à prendre en compte pour discuter de l'indication d'une thromboprophylaxie post-opératoire :

#### Facteurs de risque majeurs

- Antécédent(s) personnel(s) d'ETEV
- Thrombophilie majeure connue (cf plus bas)
- Cancer actif (traitement au cours des 6 derniers mois)
- Obésité de classe III ou plus ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) #

#### Facteurs de risque modérés ou mineurs

- âge  $\geq 75$  ans#
- insuffisance cardiaque ou respiratoire, bronchopneumopathie chronique obstructive
- insuffisance rénale sévère ( $DFG < 30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$  selon Cockcroft et Gault)
- maladie inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde, MCI -maladie de Crohn, rectocolite hémorragique-, lupus érythémateux systémique...)
- traitement hormonal oestrogénique
- grossesse en cours ou post-partum
- obésité de classe I et II ( $IMC 30 \text{ à } 40 \text{ kg/m}^2$ )
- alitement prolongé récent
- déficit neurologique  $< 1$  mois (AVC, lésion médullaire)
- recours à une immobilisation orthopédique ou alitement au décours de la chirurgie

# L'âge et le poids (et l'IMC) étant des variables continues, le risque augmente lorsqu'ils augmentent. Les seuils d'âge de 75 ans et d'IMC de  $40 \text{ kg/m}^2$  peuvent être proposés (cf chapitre dédié p54).

La MTEV est de nature multifactorielle, combinant facteurs de risque acquis et génétiques [1-3]. La majoration du risque thromboembolique de la chirurgie par la présence de facteurs de risque liés au patient a été établie principalement par des études cas-contrôles ou de cohortes. Ainsi, une étude cas-contrôle a montré que le risque thromboembolique veineux après arthroscopie du genou était significativement plus élevé en cas de combinaison de facteurs de risque génétiques et de facteurs acquis [4].

Des modèles d'évaluation du risque ont été développés pour stratifier le risque thromboembolique veineux sur la base de **scores** combinant le risque chirurgical et les facteurs liés au patient. Ces modèles ont une valeur prédictive modérée et leur utilisation n'a pas démontré d'intérêt par rapport à l'estimation empirique du risque par le clinicien [5]. Leur intérêt essentiel semble être de rappeler au clinicien les facteurs de risque à prendre en compte, à l'instar de la liste proposée ici. En chirurgie ambulatoire, Pannucci *et al.* ont montré que l'accumulation de facteurs de risque pouvait multiplier le risque d'ETEV par 20, mais leur étude rétrospective ne colligeait pas tous les facteurs de risque [6]. Le score de Caprini, publié en 2005, puis très étudié, prend en compte des facteurs de risque liés au patient et à la chirurgie, avec un poids relativement faible donné à la chirurgie [7]. Mais dans la méta-analyse de Pannucci *et al.*, la balance bénéfice/risque évaluée par ce score n'était en faveur de la thromboprophylaxie pharmacologique que pour les patients à très haut risque [8]. Ces études soulignent que les différents facteurs de risque n'ont pas le même poids, que ce dernier varie aussi selon les publications, et qu'il n'est pas possible de proposer un nombre de facteurs de risque mineurs au-delà duquel la thromboprophylaxie est nécessaire ; cela relève de discussion au cas par cas.

Pour tous les scores proposés, un **antécédent personnel de MTEV** est considéré comme un facteur de risque majeur justifiant une thromboprophylaxie. Il en va de même du **cancer actif**. Cependant, ce critère regroupe des situations associées à des risques thrombotiques très différents selon le site initial et le type histologique de la tumeur (thrombogénicité majeure associée aux tumeurs cérébrales, pancréatiques, gastriques, ovariennes, utérines, pulmonaires et rénales, ainsi qu'au myélome, beaucoup moins marquée dans les cancers du sein par exemple), le stade métastatique, et les thérapies anticancéreuses utilisées (chimiothérapie, tamoxifène, immunothérapie...). Une **obésité de classe III ou plus** conduit aussi à prescrire thromboprophylaxie pharmacologique y compris en cas d'intervention chirurgicale à faible risque.

Parmi les thrombophilies, seules les **thrombophilies majeures** sont classées parmi les facteurs de risque majeurs [2,9-11]; une thrombophilie mineure isolée (par exemple polymorphisme hétérozygote Leiden du gène du facteur V) n'est pas une indication en soi à une thromboprophylaxie pharmacologique. Il faut entendre par thrombophilie une prédisposition à la thrombose, dont le mécanisme se situe dans le compartiment plasmatique de la coagulation et qui peut être détectée par des tests de laboratoire (phénotypiques et/ou génétiques (cf documents GFHT/SFTH [10-11]). Les thrombophilies majeures incluent le syndrome des anticorps anti-phospholipides, les déficits en antithrombine, protéine C ou S, les polymorphismes homozygotes Leiden du gène du facteur V ou 20210A du gène du facteur II, les hétérozygoties composites de ces deux derniers polymorphismes des gènes des facteurs V et II de la coagulation. En revanche, les polymorphismes hétérozygotes isolés Leiden du gène du facteur V ou 20210A du gène du facteur II ne sont pas des thrombophilies majeures. Elles forment un ensemble hétérogène, avec des risques thrombotiques variables. Les anticorps

dits antiphospholipides sont aussi hétérogènes (selon le type et le degré de positivité des tests de laboratoire), avec des risques thrombotiques variables [12]. Ils sont pris en compte lorsque leur persistance a été documentée.

En pratique, une thrombophilie constitutionnelle établie doit toujours être recherchée à l'anamnèse pour stratifier le risque de MTEV post-opératoire et discuter l'indication éventuelle d'une thromboprophylaxie pharmacologique veineuse après une chirurgie associée à un risque thromboembolique veineux faible :

- Thrombophilie majeure associée à un traitement anticoagulant au long cours : une thromboprophylaxie pharmacologique est prescrite en post-opératoire tant que le traitement anticoagulant antérieur n'est pas repris (ou jusqu'au relais par HBPM à doses curatives si indiqué).
- Thrombophilie majeure sans traitement anticoagulant au long cours (par exemple des patients sans antécédent de thrombose) : une thromboprophylaxie pharmacologique est prescrite en post-opératoire.
- Thrombophilie mineure : pas de thromboprophylaxie pharmacologique veineuse systématique.
- Pas de thrombophilie connue : il n'y a pas d'indication à effectuer d'investigations de thrombophilie dans le but de stratifier le risque de MTEV postopératoire (sauf en cas d'antécédent familial de thrombophilie constitutionnelle majeure documentée) [10].

Un avis hémostase ou auprès des centres spécialisés doit être sollicité pour les patients ou les situations complexes.

Une étude du registre RIETE a montré que 7,4 % des femmes âgées de moins de 50 ans et sous différentes modalités de **contraception** avaient eu un ETEV en post-opératoire, essentiellement après chirurgie orthopédique non majeure des membres inférieurs [13]. Une étude cas-témoins a montré que la contraception orale chez les femmes de moins de 50 ans était associée à un risque augmenté d'ETEV après arthroscopie du genou comparativement à celles n'en prenant pas [4].

L'analyse d'une base de données médico-administrative américaine suggère que **l'effet de l'âge** sur le risque post-opératoire d'ETEV dépend de la présence d'autres comorbidités, de l'état fonctionnel du patient et du type de chirurgie. Un âge élevé était un facteur prédictif d'ETEV après des interventions chirurgicales à faible risque chez des patients ne présentant aucune autre comorbidité sous-jacente [14]. Une étude prospective de cohorte a montré que l'âge  $\geq 60$  ans était un facteur de risque indépendant d'ETEV après chirurgie ambulatoire [6]. Plusieurs valeurs seuils d'âge associées à une majoration du risque thrombotique peuvent être proposées mais il s'agit d'un continuum et le risque augmente surtout après 70-75 ans, de façon exponentielle [15].

Une étude cas-témoins a montré une association entre **insuffisance rénale** et risque d'ETEV. Le risque était multiplié par 7 chez les patients avec insuffisance rénale sévère (DFG estimé  $< 30$  mL/min) par rapport aux patients avec fonction rénale normale [OR 7,0 (IC 95% : 2,2–21,8)] [16]. Cette étude a également trouvé une interaction entre chirurgie et insuffisance rénale. Alors qu'une intervention chirurgicale augmentait le risque 7 fois chez les patients sans insuffisance rénale par rapport au groupe non opéré, le risque était 14 fois plus élevé chez les patients opérés ayant une insuffisance rénale (DFG estimé  $< 60$  mL/min).

Toutefois, l'âge et l'insuffisance rénale chronique sont également des **facteurs de risque hémorragique**. La décision de prescrire une thromboprophylaxie sur ces seuls facteurs doit être mise en balance avec le risque hémorragique.

Dans deux études cas-témoin basées sur la MEGA-STUDY portant sur les patients ayant une arthroscopie d'une part et un plâtre d'autre part, l'âge ( $> 55$  ans) et la présence d'une **comorbidité** (insuffisance cardiaque, pathologie rénale chronique, BPCO...) étaient des facteurs indépendants d'ETEV [17-18]. L'association entre ces comorbidités et les ETEV est régulièrement retrouvée dans les analyses de cohortes [19-21]. Les pathologies inflammatoires chroniques dont les maladies digestives inflammatoires (MICI : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique...) sont aussi des facteurs de risque d'ETEV [22], conduisant à proposer une thromboprophylaxie lors de toute hospitalisation pour chirurgie chez ces patients. Les affections aiguës majorent aussi le risque thrombotique. Ainsi, un sepsis, un syndrome inflammatoire majeur, une insuffisance rénale aiguë ou une transfusion conduisent à discuter une thromboprophylaxie. (les affections aiguës se retrouvent dans la liste des facteurs de risque sous le terme « alitement prolongé », auquel elles s'associent).

L'administration d'**érythropoïétine** (EPO) en pré-opératoire n'est plus considérée comme un facteur de risque car trois revues systématiques récentes ont montré qu'elle n'est pas associée à un sur-risque d'ETEV [23-25]. En particulier la méta-analyse des essais randomisés ayant comparé l'administration de fer seul ou associé à de l'EPO n'a pas montré d'augmentation du risque thrombotique veineux ou artériel [23].

Enfin, un **parcours de soins contrarié** peut être un facteur de risque thromboembolique veineux : une complication médicale ou chirurgicale post-opératoire ou un échec du parcours RAAC augmentent le risque et conduisent à discuter une thromboprophylaxie pharmacologique [26,27].

Concernant la durée de thromboprophylaxie pharmacologique justifiée par des facteurs de risque liés au patient, il n'y a pas d'essai ayant comparé différentes durées. Dans une étude de cohorte de patients opérés de diverses chirurgies ambulatoires, le délai médian de survenue d'un ETEV post-opératoire était de 8 [IQR 5-13] jours [6]. Nous proposons une durée minimale d'une semaine pour couvrir la période la plus à risque, ce qui est en accord avec les recommandations européennes [28].

## Références

- [1] Albaladejo P, Godier A, Mismetti P, Roullet S, Steib A. Commentaires et propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) sur les recommandations de la Société européenne d'anesthésie : « European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis ». Eur J Anaesthesiol 2018. Prat En Anesth Réanimation 2019;23:304–13.
- [2] Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. Rev Mal Respir 2019;36:249–83.
- [3] Rosendaal F. Venous thrombosis: a multicausal disease. The Lancet 1999;353:1167–73.
- [4] van Adrichem RA, Nelissen RGHH, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk of venous thrombosis after arthroscopy of the knee: results from a large population-based case-control study. J Thromb Haemost 2015;13:1441–8.
- [5] Pandor A, Tonkins M, Goodacre S, Sworn K, Clowes M, Griffin XL, et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review. BMJ Open 2021;11:e045672.
- [6] Pannucci CJ, Shanks A, Moote MJ, Bahl V, Cederna PS, Naughton NN, et al. Identifying Patients at High Risk for Venous Thromboembolism Requiring Treatment After Outpatient Surgery. Ann Surg 2012;255:1093–9.

- [7] Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005;51:70-8.
- [8] Pannucci CJ, Swistun L, MacDonald JK, Henke PK, Brooke BS. Individualized Venous Thromboembolism Risk Stratification Using the 2005 Caprini Score to Identify the Benefits and Harms of Chemoprophylaxis in Surgical Patients: A Meta-analysis. *Ann Surg* 2017;265:1094-1103.
- [9] De Stefano V, Rossi E, Za T, Leone G. Prophylaxis and Treatment of Venous Thromboembolism in Individuals with Inherited Thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:767-80.
- [10] Trillot N, Marlu R, Suchon P, Hanss M, Dargaud Y, Gruel Y, Morange P. Prescribing and performing a biological assessment for thrombophilia: GFHT 2022 proposals Part I: clinical aspects and prescription in classic venous thromboembolic disease. *Rev Francoph Hémost Thromb* 2022; 4 :133-52.
- [11] Gruel Y, Morange P, Alhenc Gelas M, Boissier E, Gouin-Thibault. Prescription et réalisation d'un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie : propositions du GFHT 2022 Partie II : aspects méthodologiques et biologiques – v2.1 *Rev Francoph Hémost Thromb* 2022; 4: 61-102.
- [12] [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3375791/fr/syndrome-des-anti-phospholipides-de-l-adulte-et-de-l-enfant](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3375791/fr/syndrome-des-anti-phospholipides-de-l-adulte-et-de-l-enfant). 14.12.2023
- [13] Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009;101:478-82.
- [14] White RH, Zhou H, Gage BF. Effect of age on the incidence of venous thromboembolism after major surgery. *J Thromb Haemost* 2004;2:1327-33.
- [15] Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: A population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost* 2014;112:255-63.
- [16] Ocak G, Lijfering WM, Verduijn M, Dekker FW, Rosendaal FR, Cannegieter SC, et al. Risk of venous thrombosis in patients with chronic kidney disease: identification of high-risk groups. *J Thromb Haemost* 2013;11:627-33.
- [17] Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylckama Vlieg A, Bucciarelli P, Martinelli I, Baglin T, et al. Venous Thrombosis Risk after Cast Immobilization of the Lower Extremity: Derivation and Validation of a Clinical Prediction Score, L-TRIP(cast), in Three Population-Based Case-Control Studies. *PLoS Med* 2015;12:e1001899
- [18] Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylckama Vlieg A, Baglin T, Rosendaal FR, Nelissen RGHH, et al. Venous Thrombosis Risk after Arthroscopy of the Knee: Derivation and Validation of the L-TRIP(ascopy) Score. *Thromb Haemost* 2018;118:1823-31
- [19] Khazi ZM, An Q, Duchman KR, Westermann RW. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism Following Hip Arthroscopy: A Population-Based Study. *Arthroscopy* 2019;35:2380-2384.e1.
- [20] Forlenza EM, Parvaresch KC, Cohn MR, Lavoie-Gagne O, Khazi ZM, Lu Y, et al. Incidence and risk factors for symptomatic venous thromboembolism following anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2022;30:1552-9.
- [21] Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001;54:810-6.
- [22] Alkim H, Koksal AR, Boga S, Sen I, Alkim C. Etiopathogenesis, Prevention, and Treatment of Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:501-10.
- [23] Kei T, Mistry N, Curley G, Pavenski K, Shehata N, Tanzini RM, et al. Efficacy and safety of erythropoietin and iron therapy to reduce red blood cell transfusion in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2019;66:716-31.
- [24] Cho BC, Serini J, Zorrilla-Vaca A, Scott MJ, Gehrie EA, Frank SM, et al. Impact of Preoperative Erythropoietin on Allogeneic Blood Transfusions in Surgical Patients: Results From a Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg* 2019;128:981-92.
- [25] Kaufner L, von Heymann C, Henkelmann A, Pace NL, Weibel S, Kranke P, et al. Erythropoietin plus iron versus control treatment including placebo or iron for preoperative anaemic adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;8:CD012451.
- [26] Caprini JA. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:448-52.
- [27] Petersen P, Kehlet H, Jørgensen C, on behalf of the Lundbeck Foundation Centre for Fast-track Hip and Knee Replacement Collaborative Group. Safety of In-Hospital Only Thromboprophylaxis after Fast-Track Total Hip and Knee Arthroplasty: A Prospective Follow-Up Study in 17,582 Procedures. *Thromb Haemost* 2018;118:2152-61.
- [28] Venclauskas L, Llau JV, Jenny JY, Kjaersgaard-Andersen P, Jans Ø; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Day surgery and fast-track surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:134-8.

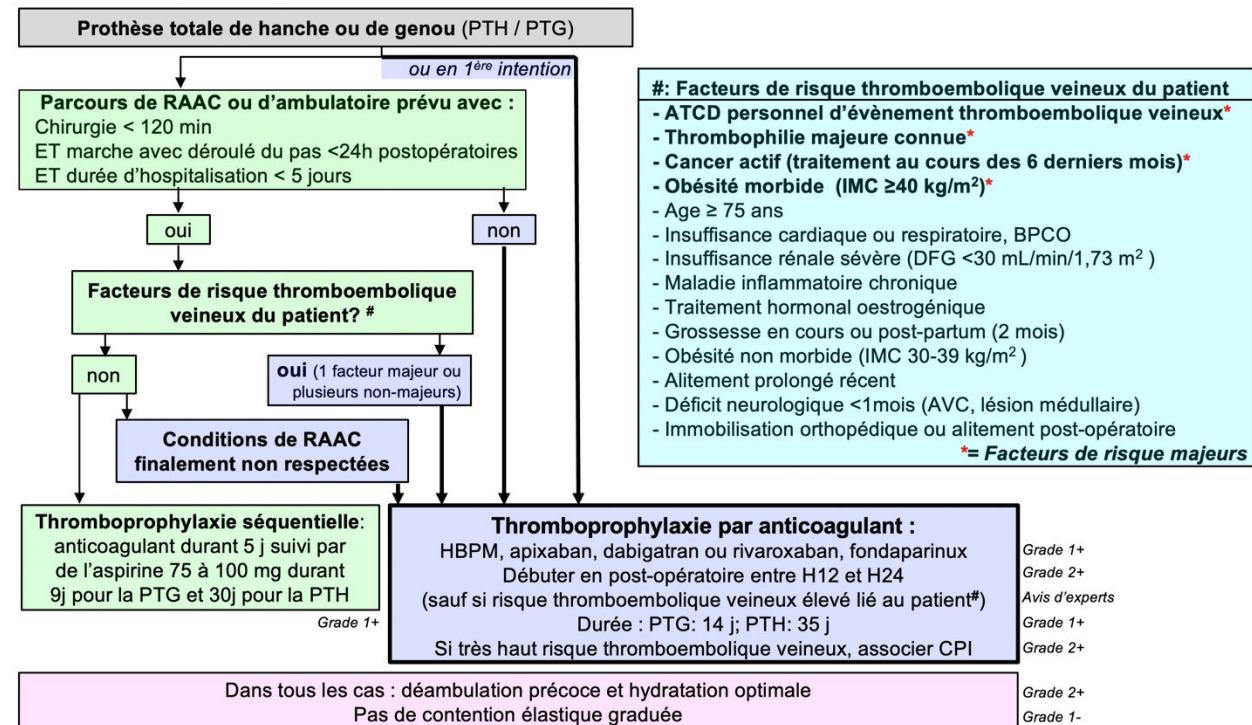
**La thromboprophylaxie veineuse pharmacologique a-t-elle un impact sur la survenue de complications thromboemboliques et hémorragiques en chirurgie orthopédique ?**

**Prothèse totale de hanche (PTH) (hors fracture), prothèse totale du genou (PTG)**

PTH, PTG (hors fracture)	Grade	Accord
Il est recommandé de prescrire une thromboprophylaxie pharmacologique après PTH ou PTG.	1+	Fort
Il est recommandé que la durée de thromboprophylaxie pharmacologique soit de 35 jours après PTH et 14 jours après PTG.	1+	Fort
Il est recommandé de prescrire : <ul style="list-style-type: none"> <li>- soit un anticoagulant (AOD, HBPM ou fondaparinux) pendant toute la durée de la thromboprophylaxie</li> <li>- soit une thromboprophylaxie séquentielle, associant d'abord 5 jours d'anticoagulant puis de l'aspirine pendant 30 jours après PTH ou 9 jours après PTG, si le patient est pris en charge dans un parcours de RAAC réussi et s'il ne présente ni facteur de risque thromboembolique veineux majeur** ni plusieurs facteurs de risque mineurs.</li> </ul>	1+	Fort

\*\* Facteurs de risque majeurs : antécédents personnels d'ETEV, thrombophilie majeure connue, cancer actif, obésité morbide ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) (cf chapitre dédié p11)

**Figure 1 : Thromboprophylaxie après prothèse totale de hanche ou de genou**



CPI : compression pneumatique intermittente ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; IMC : indice de masse corporelle ; RAAC : réhabilitation accélérée après chirurgie

### **Argumentaire :**

Les progrès de l'anesthésie et de la chirurgie prothétique et le développement de parcours de RAAC et d'ambulatoire expliquent probablement la plus faible incidence observée aujourd'hui des ETEV après PTH et PTG [1]. Cependant, malgré une thromboprophylaxie par anticoagulant, l'incidence des ETEV symptomatiques à J90 est évaluée entre 1,1 et 1,8% et celle des EP entre 0,35 et 0,8% [2-4] ce qui justifie la prescription d'une thromboprophylaxie débutée en post-opératoire.

Les anticoagulants (AOD, fondaparinux ou HBPM) sont les molécules de référence pour la thromboprophylaxie. L'enoxaparine est l'HBPM la plus étudiée ; elle a servi de référence dans les essais pivots qui ont montré l'intérêt des AOD après PTH et PTG [5-10] : comparativement à l'enoxaparine 4000 UI x 1/j, l'apixaban 2,5 mg x 2/j [5-6] et le rivaroxaban 10 mg x1/j [7-8] étaient plus efficaces pour réduire les ETEV majeurs (TVP proximales + EP) sans mise en évidence d'une majoration du risque d'hémorragies majeures ou cliniquement pertinentes, tandis que le dabigatran [9-10] avait une efficacité non inférieure et un risque hémorragique comparable. Des méta-analyses en réseau de ces essais suggèrent que parmi les anticoagulants, les AOD anti-Xa semblent avoir un meilleur rapport bénéfice-risque clinique [11,12], et l'apixaban semble associé à moins d'hémorragies cliniquement pertinentes que le rivaroxaban [11,13,14]. Elles suggèrent aussi que comparativement à l'enoxaparine 4000 UI x 1/j, l'enoxaparine 3000 UI x 2/j [12,15] et le fondaparinux [11,12,16] sont plus efficaces pour la prévention des ETEV mais au prix d'un surcroît d'hémorragies majeures, tandis que les AVK [12,17] sont nettement moins efficaces et ne sont donc pas recommandés. Les anticoagulants anti-XI(a) sont en développement mais n'ont pas d'AMM en 2023.

### **Posologies :**

Les HBPM sont prescrites à des doses supérieures ou égales à 4000 UI d'activité anti-Xa (par exemple dalteparine 5000 UI, enoxaparine 4000 UI, tinzaparine 4500 UI...). L'administration d'HBPM initiée en post-opératoire semble aussi efficace sur la réduction des ETEV qu'une administration débutée en pré-opératoire (cf chapitre dédié) [18,19]. L'administration péri-opératoire (entre 2 heures avant et 4 heures après la chirurgie) semble augmenter l'incidence des hémorragies majeures [19].

L'apixaban, anti-Xa direct oral, est prescrit à la posologie de 2,5mg x 2/j. Le RCP indique de le débuter 12 à 24h après la chirurgie.

Le rivaroxaban, anti-Xa direct oral, est prescrit à la posologie de 10mg x 1/j. Le RCP indique de le débuter 6 à 8h après la chirurgie.

Le dabigatran, anti-IIa direct oral, est prescrit à la posologie de 220mg x 1/j. La posologie de 150mg x 1/j est proposée pour les patients de plus de 75 ans et les patients insuffisants rénaux modérés (ClCr 30-50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ou en cas de prescription concomitante de verapamil, amiodarone, ou quinidine. Le RCP indique de la première prise est faite 1 à 4h après la chirurgie et à demi-dose.

Le fondaparinux, anti-Xa indirect injectable, est prescrit à la posologie sous-cutanée de 2,5 mg x 1/j en l'absence d'insuffisance rénale modérée (ClCr >50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Il est débuté au moins 8h après la chirurgie pour réduire le risque hémorragique.

Ces délais d'introduction des anticoagulants sont ceux des AMM. Il est aujourd'hui proposé d'allonger ces délais pour réduire le risque hémorragique sans perdre sur l'efficacité antithrombotique (cf chapitre dédié p38).

Le plus faible risque d'ETEV observé aujourd'hui a conduit à envisager l'aspirine pour la thromboprophylaxie pour en réduire les coûts avec l'hypothèse que cet antiplaquettaire serait efficace et pourrait réduire les complications hémorragiques. De nombreuses études observationnelles rapportent l'usage de l'aspirine seule après PTH ou PTG, avec des taux d'ETEV symptomatiques à 90 jours très variables, allant de 0,1 à 3,5% [4, 20-23]. Seuls deux essais randomisés, CRISTAL et EPCAT2 ont comparé l'aspirine aux anticoagulants de référence [3,4]. CRISTAL [4] a comparé l'aspirine 100 mg x1/j à l'enoxaparine 4000 UIx1/j SC après PTH et PTG et a montré une majoration des ETEV symptomatiques sous aspirine par rapport à l'enoxaparine (3,45% vs 1,82% (différence 1,97% ; IC95% : 0,54%-3,41% p=0,007)) sans réduction des complications hémorragiques majeures.

L'aspirine a aussi été évaluée en thromboprophylaxie séquentielle associant d'abord un anticoagulant puis de l'aspirine. Dans l'essai randomisé EPCAT2 [3], après 5 jours de prophylaxie par rivaroxaban 10 mg chez des patients opérés d'une PTH ou d'une PTG, l'efficacité d'une prophylaxie prolongée par aspirine 81 mg était comparable à du rivaroxaban pour prévenir les ETEV symptomatiques, sans différence sur le risque d'hémorragie majeure. Cette thromboprophylaxie séquentielle s'adressait à des patients sans facteur de risque thromboembolique, avec un passage court au bloc opératoire (<90 minutes) et une durée moyenne de séjour à l'hôpital de 3,5 jours [3]. Il est donc proposé qu'une thromboprophylaxie séquentielle associant 5 jours d'anticoagulant puis de l'aspirine (75 à 100 mg/j) soit une option pour les patients n'ayant pas de facteurs de risque thromboembolique veineux pris en charge dans un parcours optimisé réussi. Un parcours optimisé (RAAC ou ambulatoire) comprend au moins trois conditions : une chirurgie < 120 min, une ambulation avec déroulé du pas dès les 24 premières heures post-opératoires, et une durée d'hospitalisation inférieure à 5 jours. L'utilisation concomitante des AINS non aspirine doit être considérée avec circonspection (non précisée dans l'essai) car ils peuvent interférer avec l'effet antithrombotique de l'aspirine et majorent aussi le risque hémorragique, en particulier digestif.

Si le patient présente des facteurs de risque thromboembolique veineux additionnels ou si le parcours optimisé n'a pu être accompli (chirurgie > 120 min, ou ambulation avec déroulé du pas non obtenue dès les 24 heures post-opératoires, ou hospitalisation supérieure à 5 jours quelles qu'en soient les raisons), la thromboprophylaxie pharmacologique est réalisée par un anticoagulant seul pendant toute sa durée (AOD, fondaparinux ou HBPM).

Concernant la durée de la thromboprophylaxie, il faut noter que si les ETEV prédominent la première semaine, ils surviennent aussi dans les semaines suivantes, même dans un parcours de RAAC [1]. Après PTH, un essai randomisé déjà ancien a montré qu'une thromboprophylaxie prolongée d'un mois après l'hospitalisation pour PTH est plus efficace pour prévenir les ETEV qu'une thromboprophylaxie uniquement pendant l'hospitalisation [24]. La méta-analyse du groupe Cochrane [25] a suggéré qu'une thromboprophylaxie prolongée jusqu'au 35<sup>ème</sup> jour est aussi supérieure à une durée de 14 jours pour la prévention des ETEV sans augmentation des hémorragies majeures, que ce soit avec les HPBM ou avec les AOD. Après PTG, les données sont plus fragiles et ne permettent pas de conclure sur un éventuel bénéfice à poursuivre au-delà des 14 jours recommandés [25,26]. Par conséquent, après PTG, une prolongation entre

le 14<sup>ème</sup> et le 35<sup>ème</sup> jour est laissée à la libre appréciation du prescripteur. Les essais randomisés sur la thromboprophylaxie séquentielle ont intégré les mêmes durées de 35 jours au total après PTH et 14 jours après PTG. Il n'y a pas d'essai randomisé récent évaluant des durées plus courtes dans le cadre de la RAAC ou de l'ambulatoire.

## Références

- [1] Jørgensen CC, Kehlet H; Lundbeck Foundation Centre for Fast-track Hip and Knee replacement collaborative group. Early thromboembolic events ≤1week after fast-track total hip and knee arthroplasty. *Thromb Res* 2016;138:37-42.
- [2] Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158:800-6.
- [3] Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2018;378:699-707. DOI: 10.1056/NEJMoa1712746.
- [4] CRISTAL Study Group; Sidhu VS, Kelly TL, Pratt N, Graves SE, Buchbinder R, Adie S, et al. Effect of Aspirin vs Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA* 2022;328:719-27.
- [5] Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-15.
- [6] Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-98.
- [7] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al.; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
- [8] Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al.; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.
- [9] Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al.; RE-MODEL Study Group. 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.
- [10] Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al.; RE-NOVATE Study Group. 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.
- [11] Hur M, Park SK, Koo CH, Jung ED, Kang P, Kim WH, et al.. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop* 2017;88:634-41.
- [12] Kapoor A, Ellis A, Shaffer N, Gurwitz J, Chandramohan A, Saulino J, et al. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2017;15:284-94.
- [13] Feng W, Wu K, Liu Z, Kong G, Deng Z, Chen S, et al. Oral direct factor Xa inhibitor versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: Systemic review, traditional meta-analysis, dose-response meta-analysis and network meta-analysis. *Thromb Res* 2015;136:1133-44.
- [14] Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* 2012;344:e3675.
- [15] Laporte S, Chapelle C, Bertoletti L, Lega JC, Cucherat M, Zufferey PJ, et al.; META-EMBOL Group. Indirect comparison meta-analysis of two enoxaparin regimens in patients undergoing major orthopaedic surgery. Impact on the interpretation of thromboprophylactic effects of new anticoagulant drugs. *Thromb Haemost* 2014;112:503-10.
- [16] 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.
- [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] Borgen PO, Pripp AH, Dybvik E, Leistad L, Dahl OE, Reikerås O. Similar Clinical Outcomes with Preoperative and Postoperative Start of Thromboprophylaxis in THA: A Register-based Study. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475:2245-52.
- [19] Strelbel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 2002;162:1451-6.
- [20] Parvizi J, Huang R, Restrepo C, Chen AF, Austin MS, Hozack WJ, Lonner JH. Low-Dose Aspirin Is Effective Chemoprophylaxis Against Clinically Important Venous Thromboembolism Following Total Joint Arthroplasty: A Preliminary Analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99:91-8.
- [21] Shohat N, Ludwick L, Goel R, Ledesma J, Streicher S, Parvizi J. Thirty Days of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis Is Adequate Following Total Knee Arthroplasty, Regardless of the Dose Used. *J Arthroplasty* 2021;36:3300-4.
- [22] Pretorius J, Nemat N, Azeem I, Shaju T, Nadeem S, Hammad Y. Is aspirin still relevant as a single pharmacological agent for venous thromboembolism prophylaxis post hip and knee arthroplasty surgery: A retrospective review. *SICOT J* 2022;8:28.
- [23] Sharda AV, Fatovic K, Bauer KA. Aspirin thromboprophylaxis in joint replacement surgery. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6:e12649.
- [24] Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P, Tanduo C, Scudeller A, Sardella C, et al. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study. *Arch Intern Med* 2002;162:1966-71.
- [25] Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3(3):CD004179.
- [26] Sobieraj DM, Lee S, Coleman CI, Tongbram V, Chen W, Colby J, et al. Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:720-7.

## Fracture de l'extrémité supérieure du fémur

Fracture de l'extrémité supérieure du fémur	Grade	Accord
<b>Une thromboprophylaxie par anticoagulant (HBPM ou fondaparinux) est recommandée pendant 4 semaines après la chirurgie</b>	1+	<b>Fort</b>
<b>Si la chirurgie est retardée il est proposé de débuter la thromboprophylaxie en préopératoire, en préférant une HBPM et en respectant un délai de 12h entre la dernière injection d'HBPM et la chirurgie.</b>	2+	<b>Fort</b>

### Argumentaire :

L'incidence des ETEV symptomatiques à 3 mois d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur reste élevée malgré une thromboprophylaxie par anticoagulant, entre 2,5% et 4,5% dans les séries récentes [1,2]. Historiquement, les HBPM se sont imposées comme anticoagulants de première intention car elles réduisent les ETEV comparativement au placebo [3]. Une méta-analyse du groupe Cochrane conclut que les héparines (HNF et HBPM) réduisent les TVP distales mais aussi les TVP proximales comparativement au contrôle [4].

Les données sur le fondaparinux sont les plus solides. Une prophylaxie courte par fondaparinux 2,5 mg/j en SC est plus efficace que l'enoxaparine pour réduire le risque de ETEV majeures (TVP proximales asymptomatiques et ETEV symptomatiques) [5]. Une prophylaxie supplémentaire de 3 semaines de fondaparinux permet de réduire les ETEV symptomatiques par rapport à un placebo [6]. Ces deux études n'ont pas montré d'augmentation significative des hémorragies majeures avec le fondaparinux par rapport à leur comparateur. Néanmoins, une méta-analyse de 4 essais menés en chirurgie orthopédique majeure (PTH, PTG et fracture de hanche) a conclu à une augmentation du risque d'hémorragie majeure avec le fondaparinux comparé à l'enoxaparine [7]. De plus, le risque hémorragique observé sous fondaparinux en pratique clinique semble plus élevé que dans les essais randomisés (5,2 vs 2,7%) [8]. Les facteurs de risque hémorragique suivants ont été identifiés avec le fondaparinux : première administration moins de 6h après la chirurgie, poids < 50 kg, insuffisance rénale modérée (DFG < 50 mL/min) et sexe masculin [7-9]. Puisque le fondaparinux administré entre 3 et 9h après la chirurgie a une efficacité comparable et un risque hémorragique qui décroît avec le temps, il est proposé de commencer la thromboprophylaxie au-delà de la 8<sup>ème</sup> heure post-opératoire [7]. Enfin, le fondaparinux n'a été évalué qu'en post-opératoire, conduisant à débuter la thromboprophylaxie par une HBPM en pré-opératoire si l'intervention est prévue plus de 12 h après l'arrivée du patient.

Après fracture de l'extrémité supérieure du fémur, le risque d'ETEV est augmenté en cas de chirurgie retardée [10,11]. L'initiation d'une thromboprophylaxie par HBPM en post-opératoire est associée à une augmentation de la mortalité par rapport à une thromboprophylaxie débutée en pré-opératoire [12].

Les HBPM sont prescrites à des doses supérieures ou égales à 4000 UI anti-Xa (par exemple dalteparine 5000 UI, enoxaparine 4000 UI, tinzaparine 4500 UI...). La thromboprophylaxie est débutée dès l'admission si la chirurgie est reportée de plus de 12 heures.

Le fondaparinux est prescrit à la posologie de 2,5 mg x 1/j SC, pour des patients de plus de 50 kg sans insuffisance rénale modérée (DFG >50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Il est débuté au moins 8

heures après la chirurgie. Il est proposé une administration pré-opératoire d'HBPM en cas de chirurgie différée de plus de 12 heures.

L'utilisation d'AOD pour la thromboprophylaxie après fracture du col a été rapportée dans des cohortes et dans deux essais randomisés [13]. Cependant la faible qualité méthodologique de ces études ne permet pas de recommander les AOD dans cette indication.

L'aspirine n'est pas recommandée : si l'essai PEP [14] a montré que l'aspirine est plus efficace que le placebo, l'aspirine n'a pas été comparée aux HBPM et son efficacité relative est inconnue dans cette situation à haut risque thrombotique. En 2010 les Britanniques ont modifié leurs recommandations de thromboprophylaxie après fracture de hanche, basculant de l'aspirine vers les HBPM. L'évaluation avant/après ce changement de pratique a montré une diminution de moitié des TVP symptomatiques [15].

## Références

- [1] MacDonald DRW, Neilly D, Schneider PS, Bzovsky S, Sprague S, Axelrod D, et al.; FAITH Investigators; HEALTH Investigators. Venous Thromboembolism in Hip Fracture Patients: A Subanalysis of the FAITH and HEALTH Trials. *J Orthop Trauma* 2020;34 Suppl 3:S70-5.
- [2] Beauchamp-Chalifour P, Belzile ÉL, Michael R, Langevin V, Gaudreau N, Normandeau N, et al. The risk of venous thromboembolism in surgically treated hip fracture: A retrospective cohort study of 5184 patients. *Orthop Traumatol Surg Res* 2022;108:103142.
- [3] Jørgensen PS, Knudsen JB, Broeng L, Josephsen L, Bjerregaard P, Hagen K, et al. The thromboprophylactic effect of a low-molecular-weight heparin (Fragmin) in hip fracture surgery. A placebo-controlled study. *Clin Orthop Relat Res* 1992;278:95-100.
- [4] Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J, Tytherleigh-Strong G, Milne AA, Gillespie WJ. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD000305.
- [5] Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298-304.
- [6] Eriksson BI, Lassen MR, PENTAsaccharide in HIp-FRActure Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003;163:1337-42.
- [7] 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.
- [8] Zufferey PJ, Ollier E, Delavenne X, Laporte S, Mismetti P, Duffull SB. Incidence and risk factors of major bleeding following major orthopaedic surgery with fondaparinux thromboprophylaxis. A time-to-event analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2242-51.
- [9] Eikelboom JW, Quinlan DJ, O'Donnell M. Major bleeding, mortality, and efficacy of fondaparinux in venous thromboembolism prevention trials. *Circulation* 2009;120:2006-11.
- [10] Hefley FG Jr, Nelson CL, Puskarich-May CL. Effect of delayed admission to the hospital on the preoperative prevalence of deep-vein thrombosis associated with fractures about the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:581-3.
- [11] Zahn HR, Skinner JA, Porteous MJ. The preoperative prevalence of deep vein thrombosis in patients with femoral neck fractures and delayed operation. *Injury* 1999;30:605-7.
- [12] Leer-Salvesen S, Dybvik E, Dahl OE, Gjertsen JE, EngesæTer LB. Postoperative start compared to preoperative start of low-molecular-weight heparin increases mortality in patients with femoral neck fractures. *Acta Orthop* 2017;88:48-54.
- [13] Nederpelt CJ, Bijman Q, Krijnen P, Schipper IB. Equivalence of DOACS and LMWH for thromboprophylaxis after hip fracture surgery: Systematic review and meta-analysis. *Injury* 2022;53:1169-76.
- [14] Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355:1295-302.
- [15] Poacher AT, Hoskins HC, Propty MB, Pettit R, Johansen A. The impact of adopting low-molecular-weight heparin in place of aspirin as routine thromboprophylaxis for patients with hip fracture. *Postgrad Med J* 2023;99:582-7.

## Traumatologie et chirurgie orthopédique non majeure

Fracture de la diaphyse fémorale, du plateau tibial, de la rotule, du tibia, de la cheville, ou rupture du tendon d'Achille	Grade	Accord
Une thromboprophylaxie par anticoagulant (AOD anti-Xa ou HBPM) est recommandée après chirurgie pour fracture de la diaphyse fémorale, du plateau tibial, de la rotule, du tibia, de la cheville, ou pour rupture du tendon d'Achille.	1+	Fort
Il est proposé de préférer un AOD anti-Xa à une HBPM.	2+	Fort
Si l'intervention est prévue plus de 12h après l'hospitalisation du patient, une thromboprophylaxie pré-opératoire par une HBPM est proposée, en respectant un délai de 12h entre la dernière injection d'HBPM et la chirurgie.	2+	Fort
Il est proposé de poursuivre la thromboprophylaxie jusqu'à l'appui plantaire avec déroulé du pied et pour une durée minimale de 7 jours.	2+	Fort
Il n'est pas recommandé de prescrire de l'aspirine pour la thromboprophylaxie veineuse.	1-	Fort

Ligamentoplastie du genou, arthroscopie simple, méniscectomie, chirurgie de l'avant pied, ablation de matériel d'ostéosynthèse	Grade	Accord
Il est proposé de ne pas prescrire de thromboprophylaxie pharmacologique systématique après ligamentoplastie du genou, arthroscopie simple, méniscectomie, chirurgie de l'avant pied ou ablation de matériel d'ostéosynthèse.	2-	Fort
Si le patient présente un facteur de risque thromboembolique veineux majeur** ou plusieurs facteurs de risque mineurs, une thromboprophylaxie par anticoagulant (AOD anti-Xa ou HBPM) est proposée.	2+	Fort
Si une thromboprophylaxie pharmacologique est prescrite, les experts proposent une durée de thromboprophylaxie de 7 jours minimum.	Avis d'experts	Fort

\*\* Facteurs de risque majeurs : antécédents personnels d'ETEV, thrombophilie majeure connue, cancer actif, obésité morbide ( $IMC \geq 40kg/m^2$ ) (cf chapitre dédié p11)

### Argumentaire :

En chirurgie orthopédique non majeure et traumatologique, une méta-analyse a montré que les HBPM réduisent les ETEV symptomatiques par rapport à l'absence de prophylaxie pharmacologique [1]. L'incidence des hémorragies majeures sous HBPM (0,5%) est moindre qu'en chirurgie orthopédique majeure. Concernant les AOD, l'essai PRONOMOS, qui a inclus plus de 3000 patients opérés de chirurgie orthopédique non majeure du membre inférieur, a montré que le rivaroxaban 10 mg est plus efficace que l'enoxaparine pour réduire les ETEV symptomatiques sans augmenter les hémorragies majeures [2]. Le bénéfice clinique net est donc en faveur du rivaroxaban. Cela conduit à recommander le rivaroxaban plutôt qu'une HBPM après chirurgie orthopédique non majeure. Par effet de classe, comme pour les HBPM,

il est proposé d'utiliser un AOD anti-Xa pour adapter le choix de l'AOD sur les profils de tolérance [3,4]. Cependant, à ce jour, les données publiées ne concernent que le rivaroxaban.

Cependant la chirurgie orthopédique non majeure et traumatologique concerne de nombreux types de chirurgie, associés à un risque thromboembolique veineux variable. Bien que ce risque reste faible à modéré, il augmente en présence d'une immobilisation, d'un traumatisme et davantage si le traumatisme nécessite une chirurgie [5]. Une thromboprophylaxie par un anticoagulant est systématiquement recommandée lorsque le risque thrombotique est jugé suffisant (=ETEV majeur >1% (symptomatique et proximal asymptomatique)) et si le bénéfice clinique net reste favorable (=risque d'ETEV majeur supérieur au risque d'hémorragie majeure). Cette analyse est fondée principalement sur les sous-groupes de chirurgie de l'étude PRONOMOS [2].

Ainsi, pour la ligamentoplastie du genou, l'incidence des ETEV symptomatiques a été évaluée à 0,5% [6]. Dans l'essai PRONOMOS, l'incidence des ETEV majeurs avec une thromboprophylaxie par HBPM était de 0,7% mais avec une incidence plus élevée d'hémorragies majeures à 1,1%, conduisant à un bénéfice clinique net plutôt défavorable à la thromboprophylaxie systématique [2]. Pour d'autres chirurgies, telles que la chirurgie du membre supérieur [7], ou de l'avant-pied [8] le risque thromboembolique est jugé trop faible pour proposer une thromboprophylaxie. Pour l'arthroscopie du genou à visée diagnostique ou pour méniscectomie, l'essai POT-KAST n'a pas permis de démontrer l'efficacité d'une prophylaxie par HBPM. L'incidence des ETEV symptomatiques sans thromboprophylaxie était de 0,4% [9]. Dans ces situations où le risque d'ETEV est faible, l'indication d'une thromboprophylaxie pharmacologique dépend des facteurs de risque thromboembolique veineux liés au patient (cf chapitre dédié p11). Il n'y a pas d'argument pour préférer un AOD anti-Xa ou une HBPM.

L'aspirine a été comparée à l'enoxaparine dans un essai randomisé ayant inclus 12 000 patients opérés pour fracture des extrémités [10]. Elle était non inférieure à l'enoxaparine pour la mortalité à 3 mois (moyenne d'âge 44 ans). Concernant les critères secondaires, l'incidence des EP était similaire mais les incidences des TVP et des hémorragies dans un organe critique étaient plus élevées avec l'aspirine.

Il y a peu de données pour la durée de thromboprophylaxie pharmacologique. En cas d'immobilisation plâtrée, la durée de prophylaxie dans les essais cliniques est habituellement prolongée jusqu'à l'ablation du plâtre. Après chirurgie pour fracture de cheville, un essai suggère qu'une prophylaxie de 6 semaines plutôt qu'une semaine est associée à une réduction des ETEV si la contention est plâtrée pendant toute l'immobilisation mais pas en cas de relais par une orthèse [11]. Pour la ligamentoplastie du genou, une prophylaxie de 14 jours n'est pas supérieure à une prophylaxie de 7 jours pour réduire le risque d'ETEV [12].

Les patients ayant des facteurs majeurs de risque thromboembolique veineux (antécédents personnels d'ETEV, thrombophilie majeure connue, IMC  $\geq 40\text{kg/m}^2$ , cancer actif) sont habituellement exclus des essais randomisés. Il n'y a pas de données permettant de suggérer si les modalités ou la durée de prophylaxie doivent être modifiées chez ces patients. Pour les chirurgies à faible risque thromboembolique veineux, lorsque la prophylaxie par anticoagulant est justifiée par des facteurs de risque thromboembolique veineux liés au patient (cf chapitre

dédié p11), nous proposons une durée minimale d'une semaine pour couvrir la période la plus à risque.

La prophylaxie pharmacologique est débutée en post-opératoire. Néanmoins, en cas de chirurgie différée (plus de 12 h) chez un patient traumatisé et immobilisé, une administration pré-opératoire d'HBPM est habituellement réalisée dans les essais.

## Références

- [1] Chapelle C, Rosencher N, Jacques Zufferey P, Mismetti P, Cucherat M, Laporte S. Prevention of Venous Thromboembolic Events With Low-Molecular-Weight Heparin in the Non-Major Orthopaedic Setting: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy* 2014;30:987–96.
- [2] Samama CM, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llau J, Mouret P, et al. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med* 2020;382:1916–25.
- [3] Hur M, Park SK, Koo CH, Jung ED, Kang P, Kim WH, et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop* 2017;88:634–641.
- [4] Myers B, Webster A. Heavy menstrual bleeding on Rivaroxaban - Comparison with Apixaban. *Br J Haematol* 2017;176:833–5.
- [5] Van Adrichem RA, Debeij J, Nelissen RGHH, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Below-knee cast immobilization and the risk of venous thrombosis: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2014;12:1461–9.
- [6] Gaskill T, Pullen M, Bryant B, Sicignano N, Evans AM, DeMaio M. The Prevalence of Symptomatic Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med* 2015;43:2714–9.
- [7] Mancini MR, LeVasseur MR, Hawthorne BC, Marrero DE, Mazzocca AD. Venous thromboembolism complications in shoulder surgery: current concepts. *J ISAKOS* 2021;6:283–9.
- [8] Richey JM, Ritterman Weintraub ML, Schuberth JM. Incidence and Risk Factors of Symptomatic Venous Thromboembolism Following Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int* 2019;40:98–104.
- [9] Van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A, le Cessie S, Rosendaal FR, Schipper IB, et al. Thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy and Lower-Leg Casting. *N Engl J Med* 2017;376:515–25.
- [10] Major Extremity Trauma Research Consortium (METRC), O'Toole RV, Stein DM, O'Hara NN, Frey KP, Taylor TJ, et al. Aspirin or Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis after a Fracture. *N Engl J Med* 2023;388:203–13.
- [11] Lapidus LJ, Ponzer S, Elvin A, Levander C, Lärfars G, Rosfors S, et al. Prolonged thromboprophylaxis with Dalteparin during immobilization after ankle fracture surgery: a randomized placebo-controlled, double-blind study. *Acta Orthop* 2007;78:528–35.
- [12] Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P, et al. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:73–82.

**La thromboprophylaxie veineuse pharmacologique a-t-elle un impact sur la survenue de complications thromboemboliques et hémorragiques après chirurgie abdomino-pelvienne (dont gynécologie et urologie) ?**

Chirurgie abdomino-pelvienne (carcinologique ou non)	Grade	Accord
<b>Après chirurgie abdomino-pelvienne à risque thromboembolique veineux élevé (carcinologique ou non) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- il est recommandé de prescrire une thromboprophylaxie par HBPM pour une durée de 4 semaines y compris en cas de chirurgie mini-invasive ou de parcours de réhabilitation accélérée.</li> <li>- Il est proposé que le fondaparinux puisse être utilisé en alternative aux HBPM.</li> <li>- Il est proposé que les AOD anti-Xa puissent être utilisés en relais des HBPM après reprise du transit.</li> </ul>	1+	Fort
<b>Après chirurgie abdomino-pelvienne à risque thromboembolique veineux intermédiaire, il est proposé de prescrire une thromboprophylaxie par HBPM, pour une durée minimale de 7 jours.</b>	2+	Fort
<b>Après chirurgie abdomino-pelvienne à faible risque thromboembolique veineux, il est proposé de ne pas prescrire de thromboprophylaxie pharmacologique systématique. Celle-ci est proposée si le patient présente un facteur de risque thromboembolique veineux majeur** ou plusieurs facteurs de risque mineurs, ou en cas de chirurgie prolongée ou de complication post-opératoire.</b>	2-	Fort

\*\* Facteurs de risque majeurs : antécédents personnels d'ETEV, thrombophilie majeure connue, cancer actif, obésité morbide ( $IMC \geq 40\text{kg}/\text{m}^2$ ) (cf chapitre dédié p11)

### Argumentaire

Il existe un continuum du risque thromboembolique veineux post-opératoire en chirurgie abdomino-pelvienne.

#### 1. Chirurgie abdomino-pelvienne à risque thromboembolique veineux élevé

Il s'agit le plus souvent de chirurgies considérées comme majeures, dont il n'existe pas de définition consensuelle. Cette notion implique une durée de chirurgie prolongée (un seuil classique est de 2 h), une résection étendue ou une maladie carcinologique ou inflammatoire sous-jacente [1]. Il s'agit notamment de :

- Hépatectomie majeure, chirurgie du pancréas, colectomie, gastrectomie ;
- Prostatectomie, néphrectomie, cystectomie ;
- Curage ganglionnaire abdominal ou pelvien ;
- Hystérectomie par voie haute ;
- Chirurgie du cancer de l'utérus et de l'ovaire.

Dans une étude rétrospective nord-américaine, la réadmission à l'hôpital pour survenue d'un ETEV après chirurgie abdominale majeure concernait 1,1% des patients à 90 jours [2]. La mortalité était alors de 9,2%. Les chirurgies les plus à risque étaient la pancréatectomie et la cystectomie.

En chirurgie urologique carcinologique, le risque thromboembolique veineux est élevé en cas de cystectomie (2,6 à 11,6%). Pour les prostatectomies, il varie de 0,2-0,9% à 3,9-15,7% selon la technique chirurgicale et la réalisation d'un curage ganglionnaire. Après néphrectomie, le risque varie de 0,7 à 11,6% [3].

En chirurgie urologique non carcinologique, la néphrectomie pour don vivant et la transplantation rénale sont les procédures les plus à risque (0,4 à 1,4% et 1,3 à 5,3%, respectivement) [4].

En chirurgie gynécologique carcinologique (utérus, col, ovaire), le risque d'ETEV post-opératoire a diminué mais reste élevé [5] et dépend du type de cancer : 1,2% pour les cancers de la vulve, 1,1% à 1,5% pour les cancers du col, 1,4 à 2,4% pour les cancers utérins et 2,4 à 7,5% à J30 pour les cancers de l'ovaire [5-7]. Lorsque la chirurgie implique les vaisseaux pelviens, les thromboses veineuses pelviennes sont fréquentes, même sans TVP des membres inférieurs, et exposent à un risque élevé d'EP. Le risque d'ETEV est majoré en présence d'ascite [5], de cancer disséminé [5,6], d'antécédent d'ETEV [7] mais aussi en fonction de caractéristiques chirurgicales : la laparotomie s'associe à un risque plus élevé que la cœlioscopie, comme la chirurgie complexe ou prolongée [5,6].

L'essai randomisé ENOXACAN-II avait démontré qu'une thromboprophylaxie de 4 semaines par HBPM était plus efficace qu'une prophylaxie d'une semaine pour réduire les ETEV après chirurgie abdomino-pelvienne carcinologique, sans augmenter les complications hémorragiques [8]. Des résultats similaires ont été trouvés en chirurgie laparoscopique du cancer colorectal [9], ainsi que par l'essai randomisé de Rasmussen *et al.* incluant également de la chirurgie majeure non carcinologique [10]. En 2019, la méta-analyse d'essais randomisés de la collaboration Cochrane a conclu qu'une thromboprophylaxie de 4 semaines après chirurgie abdomino-pelvienne majeure réduisait les ETEV comparativement à une thromboprophylaxie limitée à l'hospitalisation, sans augmenter les hémorragies [11]. Ces résultats ont été confirmés par la méta-analyse de Knoll de 2021 qui incluait aussi des études observationnelles [12]. Les parcours de RAAC ne sont pas associés à une réduction significative de l'incidence d'ETEV [13]. Il est donc proposé la même durée de 4 semaines après chirurgie majeure dans un parcours de RAAC ou en ambulatoire.

Les HBPM et le fondaparinux 2,5 mg x 1/j sont les médicaments de référence pour la prévention post-opératoire des ETEV [1,14-16]. Les AOD n'ont pas l'AMM début 2024 pour la prévention des ETEV après chirurgie abdomino-pelvienne. Toutefois, deux essais randomisés récents positionnent les AOD comme une option intéressante : en chirurgie colorectale laparoscopique, après une période de 7 jours d'HBPM, la poursuite de la prophylaxie par rivaroxaban réduisait les ETEV comparativement au placebo [17]. Après chirurgie gynécologique carcinologique, une thromboprophylaxie de 4 semaines par apixaban 2,5 mg x 2/j n'induisait pas plus de complications hémorragiques que 4000 UI d'énoxaparine, sans différence sur l'incidence d'ETEV [18]. Dans ce dernier essai, la thromboprophylaxie par AOD était associée à une satisfaction élevée comparée aux HBPM, et l'adhésion au traitement était excellente (> 80%). En revanche, l'adhésion aux HBPM en dehors d'essais randomisés a été rapportée inférieure, de l'ordre de 60% [19]. Ainsi, il est proposé pour la chirurgie abdominopelvienne majeure nécessitant 4 semaines de thromboprophylaxie pharmacologique que l'utilisation des AOD soit une option à la place des HBPM, lorsque la voie orale est possible et en l'absence de complication chirurgicale. Il n'y a pas de données avec le dabigatran ni de données en chirurgie urologique (l'étude ARTS est en cours [20]).

## 2. Chirurgie abdomino-pelvienne à risque thromboembolique veineux intermédiaire

Pour un type de chirurgie abdomino-pelvienne majeure, l'absence de cancer et d'inflammation peut moduler l'estimation du risque thromboembolique veineux : par exemple, sigmoïdectomie pour maladie diverticulaire à distance d'une poussée inflammatoire, néphrectomie pour don vivant, hysterectomie vaginale pour fibrome [21,22]. Au cas par cas, une durée de thromboprophylaxie plus courte (par exemple, 7 à 10 jours) est acceptable. Les HBPM sont à privilégier dans cette indication [23,24].

De plus, une méta-analyse a montré que de faibles doses prophylactiques d'HBPM  $\leq$  à 3400 UI en 1 fois par jour (daltéparine 2500 UI /j, enoxaparine 2000 UI /j, nadroparine 2850 UI /j) étaient aussi efficaces que l'HNF sous-cutanée (5000 UI x2 ou 3/j) et plus sûres avec une réduction du risque d'hémorragie majeure ( $RR = 0,76$  (IC95% 0,63 ; 0,92),  $p=0,005$ ) [25]. Ces faibles doses d'HBPM pourraient donc être utiles après chirurgie à risque thromboembolique veineux intermédiaire si le patient est à risque hémorragique élevé. Dans les autres situations, les posologies standards d'HBPM ( $> 3400$  UI/j) restent la référence.

## 3. Chirurgie abdomino-pelvienne à risque thromboembolique veineux faible

Les chirurgies abdomino-pelviennes à risque thromboembolique veineux faible sont le plus souvent des chirurgies considérées comme non majeures. Elles incluent notamment :

- en chirurgie digestive : cholécystectomie programmée, chirurgie de paroi non complexe, chirurgie proctologique, appendicectomie.
- en urologie : adénomectomie prostatique par voie haute, résection transurétrrale de prostate ou de vessie, urétéroscopie, chirurgie testiculaire, pénienne ou urétrale.
- en chirurgie gynécologique : conisation, chirurgie pour bartholinite, myomectomie, hystéroskopie opératoire.

Sans thromboprophylaxie pharmacologique, l'incidence d'ETEV après chirurgie abdomino-pelvienne non majeure en ambulatoire est faible, estimée à 0,1-0,2% [26]. En urologie, le risque d'ETEV symptomatique est estimé à 0,3-1,0% pour la chirurgie de sphincter artificiel, 0,3-1,1% après urétroplastie, 0,2% après RTUP [4]. En chirurgie digestive, le risque d'ETEV à 30 j après cure de hernie inguinale en ambulatoire est inférieur à 0,1% [27]. Après cholécystectomie par laparoscopie, l'incidence d'ETEV symptomatique est estimée à 0,6% ; la laparotomie est associée à une augmentation de l'incidence d'ETEV comparée à la laparoscopie [28]. En chirurgie gynécologique, les chirurgies telles que la conisation, la chirurgie pour bartholinite, la kystectomie ovarienne, l'hystéroskopie opératoire, la myomectomie, s'associent à un risque d'ETEV post-opératoire faible, de 0,1 à 0,2% à J90 [29]. Le risque d'ETEV augmente de 35% pour chaque heure supplémentaire de chirurgie après hysterectomie pour pathologie bénigne [30]. Le risque est plus important après laparotomie qu'après coelioscopie ou voie basse [29,30].

Dans ces différents contextes, et y compris en cas de chirurgie réalisée en urgence (par exemple cholécystectomie, appendicectomie, torsion d'annexe, torsion du cordon spermatique), la thromboprophylaxie pharmacologique n'est donc pas systématique. Il est proposé que la prescription d'une thromboprophylaxie dépende de l'existence de facteurs de risque liés au patient, de la durée de la chirurgie et de la survenue de complications post-opératoires. Sa durée est alors de 7 jours minimum et les HBPM sont à privilégier [23,24].

## Références

- [1] SFAR. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale Recommandations pour la pratique clinique. Texte court 2005. Ann Fr Anesth Reanim 2005;24:952–76.
- [2] Mallick S, Aiken T, Varley P, Abbott D, Tzeng C-W, Weber S, et al. Readmissions From Venous Thromboembolism After Complex Cancer Surgery. JAMA Surg 2022;157:312–20.
- [3] Tikkinen KAO, Craigie S, Agarwal A, Violette PD, Novara G, Cartwright R, et al. Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in Urological Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2018;73:242–51.
- [4] Tikkinen KAO, Craigie S, Agarwal A, Siemieniuk RAC, Cartwright R, Violette PD, et al. Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in Urological Non-cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2018;73:236–41.
- [5] Swift BE, Maeda A, Bouchard-Fortier G. Low incidence of venous thromboembolism after gynecologic oncology surgery: Who is at greatest risk? Gynecol Oncol 2022;164:311–7.
- [6] Graul A, Latif N, Zhang X, Dean LT, Morgan M, Giuntoli R, et al. Incidence of Venous Thromboembolism by Type of Gynecologic Malignancy and Surgical Modality in the National Surgical Quality Improvement Program: Int J Gynecol Cancer 2017;27:581–7.
- [7] Li S, Bercow AS, Falzone M, Kalyanaraman R, Worley MJ, Feltmate CM, et al. Risk of venous thromboembolism for ovarian cancer patients during first-line therapy after implementation of an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol. Gynecol Oncol 2021;162 :353–9.
- [8] Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of Prophylaxis against Venous Thromboembolism with Enoxaparin after Surgery for Cancer. N Engl J Med 2002;346:975–80.
- [9] Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, Boncompagni M, Camporese G, Balzarotti R, et al. A Randomized Study on 1-Week Versus 4-Week Prophylaxis for Venous Thromboembolism After Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer. Ann Surg 2014;259:665–9.
- [10] Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. J Thromb Haemost 2006;4:2384–90.
- [11] Felder S, Rasmussen MS, King R, Sklow B, Kwaan M, Madoff R, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. Cochrane Database Syst Rev 2019 ;8 :CD004318.
- [12] Knoll W, Fergusson N, Ivankovic V, Wang T-F, Caiano L, Auer R, et al. Extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: A systematic review and meta-analysis of the literature. Thromb Res 2021;204:114–22..
- [13] Ripollés-Melchor J, Ramírez-Rodríguez JM, Casans-Francés R, Aldecoa C, Abad-Motos A, Logroño-Egea M, et al. Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery: The Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol (POWER) Study. JAMA Surg 2019 ;154 :725.
- [14] Samama C-M, Gafosou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret E, et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. Ann Fr Anesth Reanim 2011;30:947–51.
- [15] Kumar A, Talwar A, Farley JF, Muzumdar J, Schommer JC, Balkrishnan R, et al. Fondaparinux Sodium Compared With Low-Molecular-Weight Heparins for Perioperative Surgical Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-analysis. J Am Heart Assoc 2019;8:e012184.
- [16] Dong K, Song Y, Li X, Ding J, Gao Z, Lu D, et al. Pentasaccharides for the prevention of venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2016 ;2016 .
- [17] Becattini C, Pace U, Pirozzi F, Donini A, Avruscio G, Rondelli F, et al. Rivaroxaban versus placebo for extended antithrombotic prophylaxis after laparoscopic surgery for colorectal cancer. Blood 2022;140:900–8.
- [18] Guntupalli SR, Brennecke A, Behbakht K, Tayebnejad A, Breed CA, Babayan LM, et al. Safety and Efficacy of Apixaban vs Enoxaparin for Preventing Postoperative Venous Thromboembolism in Women Undergoing Surgery for Gynecologic Malignant Neoplasm: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open 2020;3:e207410.
- [19] Colwell CW, Pulido P, Hardwick ME, Morris BA. Patient Compliance With Outpatient Prophylaxis: An Observational Study. Orthopedics 2005;28:143–7.
- [20] Violette PD, Cartwright R, Devereaux PJ, Gross PL, Kaukonen K-M, Sandset PM, et al. ARTS: A Large, International Trial of Thromboprophylaxis in Intra-abdominal, Gynecologic, and Urologic Surgery. Eur Urol Focus 2021;7:1222–5.
- [21] Lavikainen LI, Guyatt GH, Sallinen VJ, Karanicolas PJ, Couban RJ, Singh T, et al. ; ROTBIGGS Investigators. Systematic Reviews and Meta-analyses of the Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in General Abdominal, Colorectal, Upper-Gastrointestinal and Hepatopancreaticobiliary Surgery. Ann Surg 2024;279:213-25.

- [22] Tikkinen KAO, Craigie S, Agarwal A, Siemieniuk RAC, Cartwright R, Violette PD, et al. Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in Urological Non-cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2018;73:236-41.
- [23] Bergqvist D. Low-molecular-weight heparin for the prevention of postoperative venous thromboembolism after abdominal surgery: a review. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:392-7.
- [24] Dong K, Song Y, Li X, Ding J, Gao Z, Lu D, et al. Pentasaccharides for the prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD005134. doi: 10.1002/14651858.CD005134.pub3.
- [25] Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmüller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001;88:913-30.
- [26] Pannucci CJ, Shanks A, Moote MJ, Bahl V, Cederna PS, Naughton NN, et al. Identifying Patients at High Risk for Venous Thromboembolism Requiring Treatment After Outpatient Surgery. *Ann Surg* 2012;255:1093-9.
- [2] Riber C, Alstrup N, Nyman T, Bogstad JW, Wille-Jørgensen P, Tønnesen H. Postoperative thromboembolism after day-case herniorrhaphy. *Br J Surg* 1996;83:420-1.
- [28] Rondelli F, Manina G, Agnelli G, Becattini C. Venous thromboembolism after laparoscopic cholecystectomy: clinical burden and prevention. *Surg Endosc* 2013;27:1860-4.
- [29] Jorgensen EM, Li A, Modest AM, Leung K, Moore Simas TA, Hur H-C. Incidence of Venous Thromboembolism After Different Modes of Gynecologic Surgery. *Obstet Gynecol* 2018;132:1275-84.
- [30] Moulder JK, Moore KJ, Strassle PD, Louie M. Effect of length of surgery on the incidence of venous thromboembolism after benign hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224:364.e1-364.e7.

**La thromboprophylaxie veineuse après chirurgie carcinologique (hors chirurgie abdomino-pelvienne) a-t-elle un impact sur la survenue de complications thromboemboliques et hémorragiques ?**

Thromboprophylaxie et chirurgie carcinologique (hors chirurgie abdomino-pelvienne)	Grade	Accord
Après chirurgie carcinologique à risque thromboembolique veineux élevé, il est recommandé de prescrire une thromboprophylaxie par HBPM pour une durée minimale de 7 jours.	1+	Fort
Il est proposé de commencer la thromboprophylaxie pharmacologique en post-opératoire (cf chapitre dédié).	2+	Fort
Il est proposé d'utiliser la compression pneumatique intermittente en per- et post-opératoire de chirurgie carcinologique en cas de très haut risque thromboembolique veineux <sup>#</sup> ou de contre-indication à la thromboprophylaxie pharmacologique.	2+	Fort

*# notamment la combinaison d'un facteur de risque thromboembolique veineux majeur lié au patient et d'une chirurgie à risque thromboembolique élevé.*

### Argumentaire

La chirurgie carcinologique abdomino-pelvienne est traitée dans le chapitre précédent.

Le cancer est un facteur de risque majeur de MTEV [1]. La MTEV concerne globalement 2% des patients opérés pour cancer et représente jusqu'à 50% des causes de décès post-opératoires [2-4]. Néanmoins, il existe une hétérogénéité des pratiques de thromboprophylaxie après chirurgie carcinologique [5], reflétant le faible nombre d'études interventionnelles sur le sujet, la variabilité du risque thromboembolique veineux mais aussi du risque hémorragique associé aux pathologies oncologiques, ou les considérations médico-économiques [6,7].

Le risque de MTEV péri-opératoire dépend de facteurs liés au cancer, comme le type et le stade de cancer et le traitement. Il est particulièrement élevé pour les patients opérés d'un cancer primitif du pancréas, de l'estomac, de l'ovaire, du rein, ou du cerveau [8]. Le risque augmente encore en cas de cancer localement avancé ou métastatique, de traitement systémique (chimiothérapie, immunothérapie, thérapeutiques ciblées), d'antécédent personnel de MTEV [9] ou de survenue de complications post-opératoires (infection du site chirurgical, reprise opératoire) [8,10,11]. D'autres chirurgies carcinologiques sont à moindre risque (par exemple ORL, sein, poumon). Les techniques chirurgicales mini-invasives et la réhabilitation accélérée pourraient contribuer à diminuer le risque de MTEV mais leur bénéfice potentiel est mal documenté. Le score de Caprini pourrait être intéressant pour sélectionner les patients à haut risque mais les valeurs seuils sont différentes selon la chirurgie considérée [12-14]. Une stratégie de prophylaxie considérant des groupes de patients homogènes plutôt que l'utilisation de scores de risque facilite la prescription de la prophylaxie dans les unités de soins.

Le cancer du sein, premier cancer chez la femme par sa fréquence, illustre la réflexion sur la thromboprophylaxie. Le risque d'ETEV après chirurgie pour cancer du sein est bas, rapporté à moins de 0,5%, essentiellement dans le premier mois post-opératoire, probablement lié au

caractère superficiel de la chirurgie [15,16]. Il ne justifie donc pas une thromboprophylaxie pharmacologique post-opératoire systématique [17]. Cependant, ce risque fluctue en fonction du caractère invasif du cancer [18], du type de chirurgie [19,20], des traitements du cancer [16] et des facteurs de risque liés aux patientes, en particulier l'âge et l'obésité [17,18,20]. La mastectomie est associée à davantage d'ETEV que la chirurgie conservatrice [19,20] en particulier avec reconstruction en un temps [17,20]. Une chirurgie de plus de 3h augmente le risque [17], de même qu'une chimiothérapie néo-adjuvante dans les trois mois précédant la chirurgie [16,18,19]. Un traitement anti-oestrogène par tamoxifène augmente le risque d'un facteur 5 (IC95% 2,3-12,7) [16]. En l'absence d'essais robustes, on peut proposer qu'une tumorectomie simple en ambulatoire, avec ou sans curage, ne soit pas suivie de thromboprophylaxie pharmacologique en l'absence de risque personnel élevé [17]. En revanche, une chirurgie plus complexe (mastectomie avec reconstruction en un temps), une chirurgie associée à une chimiothérapie péri-opératoire (néoadjuvante ou adjuvante) ou un traitement par tamoxifène pourrait justifier une thromboprophylaxie. En l'absence de donnée spécifique sur la durée de thromboprophylaxie, une durée minimale de 7 jours est proposée. Ces propositions sont proches de celles de la Société Américaine des chirurgiens du sein [17].

La thromboprophylaxie après chirurgie pour cancer de la sphère ORL a fait l'objet de peu de travaux et dépend du type de chirurgies [21-23]. Certains auteurs suggèrent une incidence faible d'ETEV post-opératoire (0,5%), alors que d'autres soulignent le risque de MTEV et de saignements, majoré lors de reconstruction majeure et mise en place de lambeau [22,23]. Le score de Caprini, qui dépend beaucoup de la chirurgie effectuée, a été proposé pour distinguer des patients à bas risque (0,5% ; score <7) de ceux à haut risque (2,2% ; score ≥7) [23], et pour proposer une prophylaxie pharmacologique aux patients à haut risque et à ceux opérés d'une chirurgie majeure si le risque hémorragique n'est pas prohibitif. Il faut noter que la thromboprophylaxie ne semble pas associée à une diminution du risque de thrombose ou de nécrose du greffon. En résumé, il est proposé que la majorité des chirurgies ambulatoires pour cancer de la sphère ORL soient réalisées sans thromboprophylaxie pharmacologique et qu'une thromboprophylaxie soit prescrite pour la durée de l'hospitalisation si applicable. En revanche, une thromboprophylaxie pharmacologique est indiquée après chirurgie majeure avec reconstruction ou mise en place de lambeaux si le risque de saignement est acceptable. En l'absence de donnée spécifique sur la durée de thromboprophylaxie, une durée minimale de 7 jours est proposée.

En chirurgie thoracique, l'intérêt de la thromboprophylaxie a été peu évalué. Après chirurgie de résection pour cancer, l'incidence des ETEV à un mois est élevée, entre 2 et 5%, malgré la prophylaxie, un tiers survient après l'hospitalisation, le risque persiste après sortie de l'hôpital et dans les 3 mois suivant la chirurgie, et la survenue d'un ETEV multiplie la mortalité par 8 [24]. S'il est recommandé de prescrire une thromboprophylaxie pharmacologique, sa durée optimale n'a pas été évaluée. Certaines recommandations internationales [24,25] suggèrent de la poursuivre jusqu'à un mois par analogie avec la chirurgie abdomino-pelvienne majeure, mais aucune étude n'a comparé les prophylaxies courtes et prolongées. Un essai randomisé a comparé une prophylaxie par HBPM à un placebo dans les 30 jours suivant une résection pulmonaire pour cancer avec réalisation systématique à J30 d'un angioscanner et d'un échodoppler des membres inférieurs. Le petit nombre de patients inclus (n=103) n'a pas permis de conclure mais il n'y a pas eu de sur-risque hémorragique associé aux HBPM [26]. Concernant les moyens mécaniques, une petite étude non randomisée n'a pas retrouvé de

réduction des ETEV dans le groupe portant une compression pneumatique comparativement au groupe sans compression, suggérant de ne pas en mettre systématiquement [27]. Les AOD n'ont pas été évalués dans cette chirurgie.

## Références

- [1] Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137:1959–69.
- [2] Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A Clinical Outcome-Based Prospective Study on Venous Thromboembolism After Cancer Surgery: The @RISTOS Project. *Ann Surg* 2006;243:89–95.
- [3] Samama C-M, Boubli L, Coloboy P, Debourdeau P, Gruel Y, Mariette C, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing abdominal or pelvic surgery for cancer--a real-world, prospective, observational French study: PRÉOBS. *Thromb Res* 2014;133:985–92.
- [4] Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, Lee AYY, Wu C. Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1422–30.
- [5] McAlpine K, Breau RH, Carrier M, Violette PD, Knee C, Cagiannos I, et al. Thromboprophylaxis practice patterns and beliefs among physicians treating patients with abdominopelvic cancers at a Canadian centre. *Can J Surg* 2020;63:E562–8.
- [6] Al-Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy. *Hematology* 2019;2019:71–9. <https://doi.org/10.1182/hematology.2019000369>.
- [7] Klemen ND, Feingold PL, Hashimoto B. How Strong Is the Evidence Supporting Thromboprophylaxis in Surgical Oncology? *J Clin Oncol* 2022;40:320–3.
- [8] Mallick S, Aiken T, Varley P, Abbott D, Tzeng C-W, Weber S, et al. Readmissions From Venous Thromboembolism After Complex Cancer Surgery. *JAMA Surg* 2022;157:312.
- [9] Di Nisio M, Candeloro M, Rutjes AWS, Porreca E. Venous thromboembolism in cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH* 2018;16:1336–46.
- [10] Beal EW, Pawlik TM. Which Patients Require Extended Thromboprophylaxis After Colectomy? Modeling Risk and Assessing Indications for Post-discharge Pharmacoprophylaxis: Reply. *World J Surg* 2018;42:3460–1.
- [11] Tzeng C-WD, Curley SA, Vauthey J-N, Aloia TA. Distinct predictors of pre- versus post-discharge venous thromboembolism after hepatectomy: analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB* 2013;15:773–80.
- [12] Hachey KJ, Hewes PD, Porter LP, Ridyard DG, Rosenkranz P, McAneny D, et al. Caprini venous thromboembolism risk assessment permits selection for postdischarge prophylactic anticoagulation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:37-44.e1.
- [13] Shi J, Ye J, Zhuang X, Cheng X, Fu R, Zhao A. Application value of Caprini risk assessment model and elevated tumor-specific D-dimer level in predicting postoperative venous thromboembolism for patients undergoing surgery of gynecologic malignancies. *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45:657–64. <https://doi.org/10.1111/jog.13832>.
- [14] Lu X, Zeng W, Zhu L, Liu L, Du F, Yang Q. Application of the Caprini risk assessment model for deep vein thrombosis among patients undergoing laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e24479.
- [15] Kim NE, Conway-Pearson L, Kavanah M, Mendez J, Sachs TF, Drake FT, et al. Standardized Risk Assessment and Risk-Stratified Venous Thromboembolism Prophylaxis for Patients Undergoing Breast Operation. *J Am Coll Surg* 2020;230:947-55.
- [16] Walker AJ, West J, Card TR, Crooks C, Kirwan CC, Grainge MJ. When are breast cancer patients at highest risk of venous thromboembolism? A cohort study using English health care data. *Blood* 2016;127:849-57; quiz 953.
- [17] The American Society of Breast Surgeons. Consensus Guideline on Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis for Patients Undergoing Breast Operations 2018. <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Venous-Thromboembolism-VTE-Prophylaxis-for-Patients-Undergoing-Breast-Operations.pdf>
- [18] Londero AP, Bertozzi S, Cedolini C, Neri S, Bulfoni M, Orsaria M, et al. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism in Female Patients Undergoing Breast Surgery. *Cancers* 2022;14:988.
- [19] Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, Floiras JL, Mignolet FY. Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1994;12:1266–71.
- [20] Castaldi M, George G, Stoller C, Parsikia A, McNelis J. Independent Predictors of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Reconstructive Breast Cancer Surgery. *Plast Surg (Oakv)* 2021;29:160-8.

- [21] Albertsen IE, Lyhne NM, Larsen TB, Nielsen PB. Incidence of venous thromboembolism following head and neck surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2023;280:5081-9. doi: 10.1007/s00405-023-08112-8.
- [22] Moubayed SP, Eskander A, Mourad MW, Most SP. Systematic review and meta-analysis of venous thromboembolism in otolaryngology-head and neck surgery. *Head Neck* 2017;39:1249-58.
- [23] Cramer JD, Shuman AG, Brenner MJ. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolism and Prevention of Thrombosis in Otolaryngology-Head and Neck Surgery: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;158:627-36.
- [24] Shargall Y, Wiercioch W, Brunelli A, Murthy S, Hofstetter W, Lin J, et al. Joint 2022 European Society of Thoracic Surgeons and The American Association for Thoracic Surgery guidelines for the prevention of cancer-associated venous thromboembolism in thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2023;165:794-824.e6.
- [25] Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55:91-115.
- [26] Shargall Y, Schneider L, Linkins LA, Crowther M, Farrokhyar F, Waddell TK, et al.; VTE-PRO group members;; Lopez-Hernandez Y, Schnurr T, Haider E, Agzarian J, Hanna WC, Finley C. Double Blind Pilot Randomized Trial Comparing Extended Anticoagulation to Placebo Following Major Lung Resection for Cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2021 Winter;33:1123-34.
- [27] Abdul SA, Anstee C, Villeneuve PJ, Gilbert S, Seely AJE, Sundaresan S, et al. Are sequential compression devices routinely necessary following enhanced recovery after thoracic surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2022;35:ivac165.

**La thromboprophylaxie veineuse pharmacologique a-t-elle un impact sur la survenue de complications thromboemboliques et hémorragiques en chirurgie vasculaire ?**

Chirurgie vasculaire	Grade	Accord
Après chirurgie carotidienne, il est proposé de ne pas prescrire de thromboprophylaxie veineuse systématique.	2-	Fort
Après chirurgie aortique abdominale (ouverte ou endoprothèse) ou de chirurgie artérielle de revascularisation des membres inférieurs par voie ouverte, il est proposé de prescrire une thromboprophylaxie veineuse pharmacologique jusqu'à reprise de la marche.	2+	Fort
Après procédure endovasculaire artérielle (angioplastie et/ou endoprothèse) des membres inférieurs, il est proposé de ne pas prescrire de thromboprophylaxie veineuse systématique.	2-	Fort
Après chirurgie de revascularisation artérielle des membres inférieurs (par voie ouverte ou endovasculaire), éligible à un traitement par rivaroxaban 2,5 mg x 2/j et aspirine 100 mg/j (avec ou sans clopidogrel dans le premier mois) en prévention des événements cardiaques et vasculaires majeurs, il est proposé de différer l'introduction du rivaroxaban à la fin de la thromboprophylaxie veineuse par HBPM lorsque celle-ci est indiquée.	2+	Fort
Les experts proposent de ne pas utiliser de compression pneumatique intermittente en péri-opératoire de chirurgie de revascularisation artérielle des membres inférieurs.	Avis expert	Fort
Après chirurgie ouverte de varices des membres inférieurs (stripping), il est proposé de réaliser une thromboprophylaxie veineuse pharmacologique de courte durée ( $\leq 7$ jours).	2+	Fort
Après procédure thermique endovasculaire des varices il est proposé de ne pas prescrire de thromboprophylaxie veineuse pharmacologique sauf en cas de facteurs de risque thromboembolique veineux liés au patient.	2-	Fort

### Argumentaire

Après chirurgie aortique, l'incidence rapportée des TVP varie selon la méthode diagnostique : 4 % par échographie, 18 % par phlébographie et 20 à 27 % au fibrinogène marqué. La voie laparoscopique ne semble pas modifier l'incidence des TVP. Par voie endovasculaire, l'incidence rapportée de TVP après cure d'anévrisme de l'aorte est de 6%, suggérant un risque élevé de complications thromboemboliques. L'incidence des événements thromboemboliques après chirurgie de l'aorte thoracique ou chirurgie carotidienne n'est pas connue [1]. La majorité des séries de chirurgie carotidienne ne rapporte pas de prescription d'anticoagulant en post-opératoire. Après chirurgie vasculaire périphérique, l'incidence varie de 1,8 % (échographie) à 28 % (phlébographie). Dans la méta-analyse de Haykal *et al.*, la thromboprophylaxie pharmacologique était associée à une diminution non significative du risque de TVP et d'EP [2].

À la suite des résultats de l'essai Voyager PAD [3], le rivaroxaban, à la dose de 2,5 mg x2/j, associé à l'aspirine 100mg/j, a eu une AMM en post-opératoire de chirurgie vasculaire artérielle des membres inférieurs (chirurgie ouverte ou endovasculaire sous inguinale) en

prévention des évènements cardiaques majeurs (décès, IDM, AVC) et des évènements vasculaires majeurs de membres (amputation, ischémie aiguë, reprise chirurgicale). Ce schéma thérapeutique est initié dans les 10 jours post-opératoires (qu'il y ait, ou non, du clopidogrel en association durant le premier mois). Cependant, si une thromboprophylaxie veineuse post-opératoire par HBPM est prescrite, le protocole prévoyait de décaler dans le temps l'introduction du rivaroxaban à l'arrêt de l'HBPM (J5-J10) [4].

Les données sur la CPI sont rares. Il est généralement déconseillé de mettre une CPI en péri-opératoire de chirurgie de revascularisation artérielle des membres inférieurs car elle pourrait altérer la perfusion artérielle. Cependant, il a été évoqué que la CPI pourrait être bénéfique dans l'ischémie critique de membre mais n'a pas fait l'objet dévaluation en péri-opératoire [5].

Après chirurgie de varices des membres inférieurs, les données sur les complications thromboemboliques veineuses sont essentiellement observationnelles, hétérogènes et présentent des risques de biais importants. En l'absence de thromboprophylaxie pharmacologique, l'incidence des TVP diagnostiquées par échographie après chirurgie ouverte semble proche de 5% [6] tandis que l'incidence des TVP cliniques après traitement endovasculaire est d'environ 2% [7]. Aucun essai randomisé n'a évalué l'effet d'une thromboprophylaxie pharmacologique après traitement endovasculaire mais les données observationnelles sont en faveur d'une diminution du risque de TVP, avec cependant des durées de prophylaxie très variables, allant de 1 jour à 14 jours [7]. Un essai randomisé en chirurgie ouverte, excluant les patients à haut risque thrombotique, rapporte une diminution significative des TVP avec l'utilisation d'une thromboprophylaxie pharmacologique courte de trois jours, sans majoration significative du risque hémorragique [8].

En cas de procédure thermique endovasculaire de traitement des varices, notamment laser, un registre prospectif suisse rapporte un taux d'ETEV très faible (<1%), que les patients reçoivent ou non d'une thromboprophylaxie [9]. Une revue systématique de 221 études (randomisées, cohortes prospectives ou rétrospectives) rapporte une diminution des TVP sous thromboprophylaxie (0,52%) en comparaison à une prévention mécanique seule (2,26%), sans réduction des EP (0,45% vs 0,23%). Cependant l'évaluation du risque individuel de MTEV est très hétérogène selon les études. Une meilleure stratification du risque est nécessaire à l'évaluation du rapport bénéfice-risque de la thromboprophylaxie et pourrait conduire à prescrire une thromboprophylaxie post-opératoire chez les patients à haut risque thromboembolique veineux [4, 7].

## Références

- [1] SFAR. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale Recommandations pour la pratique clinique. Texte court 2005. Ann Fr Anesth Réanimation 2005;24:952–76.
- [2] Haykal T, Zayed Y, Kerbage J, Deliwala S, Long CA, Ortell TL. Meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials assessing the role of thromboprophylaxis after vascular surgery. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2022;10:767-77.e3.
- [3] Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. N Engl J Med 2020;382:1994-2004
- [4] Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, Baumgartner I, Behrendt CA, Bellmunt-Montoya S, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases. Eur J Vasc Endovasc Surg 2023;65:627-89.

- [5] Nickles MA, Ennis WJ, O'Donnell TF Jr, Altman IA. Compression therapy in peripheral artery disease: a literature review. *J Wound Care* 2023;32(Sup5):S25-S30.
- [6] Alameer A, Aherne T, Naughton P, Aly S, McHugh S, Moneley D, et al. Peri-procedural thromboprophylaxis in the prevention of DVT in varicose vein interventions: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon* 2022;20:e392-e404.
- [7] Turner BRH, Machin M, Jasionowska S, Salim S, Onida S, Shalhoub J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of the Additional Benefit of Pharmacological Thromboprophylaxis for Endovenous Varicose Vein Interventions. *Ann Surg* 2023;278:166-71.
- [8] Wang H, Sun Z, Jiang W, Zhang Y, Li X, Wu Y. Postoperative prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing high ligation and stripping of the great saphenous vein (GSV). *Vasc Med* 2015;20:117-21.
- [9] Keo HH, Knoechel J, Diehm N, Kalka C, Staub D, Gaehwiler R, et al. Venous thrombosis following endovenous laser ablation with and without thromboprophylaxis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2024;12:101656.

**Le délai d'initiation péri-opératoire de la thromboprophylaxie veineuse pharmacologique a-t-il un impact sur la survenue de complications thromboemboliques et hémorragiques ?**

Délai d'introduction	Grade	Accord
En chirurgie programmée, lorsqu'une thromboprophylaxie pharmacologique est indiquée, il est proposé d'en administrer la première dose en post-opératoire pour réduire le risque hémorragique.	2+	Fort
Dans les situations où la thromboprophylaxie pharmacologique est indiquée, il est proposé de débuter la thromboprophylaxie entre la 12 <sup>ème</sup> et la 24 <sup>ème</sup> heure postopératoire*.	2+	Fort
En cas de risque thromboembolique veineux élevé lié au patient#, les experts proposent de débuter la thromboprophylaxie entre la 6 <sup>ème</sup> et la 12 <sup>ème</sup> heure post-opératoire, en commençant par une HBPM quel que soit l'anticoagulant utilisé le lendemain.	Avis d'experts	Fort
En cas de chirurgie urgente différée de plus de 12h, lorsqu'une thromboprophylaxie pharmacologique est indiquée, il est proposé de débuter la thromboprophylaxie en pré-opératoire par une HBPM, en respectant un délai de 12h entre la dernière injection d'HBPM et la chirurgie.	2+	Fort
Il est recommandé de respecter les délais minimaux de sécurité entre la thromboprophylaxie pharmacologique et la réalisation de procédures d'anesthésie locorégionale neuraxiale.	1+	Fort

\* : soit le lendemain matin pour la chirurgie programmée

# : lié au patient : antécédent personnel d'ETEV, thrombophilie majeure connue, cancer actif, IMC ≥40 kg/m<sup>2</sup>, ou association de plusieurs facteurs de risque (cf chapitre dédié p11)

### Argumentaire

Le délai optimal d'initiation de la thromboprophylaxie pharmacologique est celui qui permet de réduire le risque thromboembolique veineux sans majorer de façon inacceptable le risque hémorragique. Il doit tenir compte du caractère asynchrone de ces deux risques et de leurs conséquences thérapeutiques et pronostiques :

- Les événements hémorragiques compromettent davantage le pronostic vital et fonctionnel que les ETEV [1].
- Le risque hémorragique semble plus précoce que le risque thromboembolique : les événements hémorragiques rapportés surviennent dans les 24 à 48 heures post-opératoires tandis que les ETEV surviennent au-delà de 48 heures en chirurgie orthopédique et abdominopelvienne et jusqu'à plusieurs semaines après la chirurgie [2-5]. Cependant des registres suggèrent aussi que le risque thromboembolique pourrait être plus précoce, en particulier en présence de facteurs de risque thromboembolique [5].
- La prise en charge de la MTEV post-opératoire s'est considérablement simplifiée ces dernières années avec une stratégie diagnostique facilitée et disponible (score clinique / angio-TDM / écho-doppler) permettant d'éviter un retard diagnostique préjudiciable ; le lever très précoce recommandé en cas de TVP et/ou d'EP et la possibilité d'une prise en charge ambulatoire ou au décours d'une courte hospitalisation, ce qui permet de ne pas compromettre un parcours de RAAC ; un traitement simplifié par les AOD anti-Xa ; et une

durée courte recommandée du traitement anticoagulant après TVP/EP provoquée par une procédure chirurgicale, de 3 à 6 mois maximum [6].

Ces éléments conduisent à envisager de retarder l'initiation de la thromboprophylaxie pour réduire le risque hémorragique tout en conservant une relative efficacité antithrombotique. De plus, une 1<sup>ère</sup> administration le lendemain de la chirurgie (entre 12 à 24 heures post-opératoires) permettrait d'homogénéiser les horaires de soins pour tous les patients d'une même unité chirurgicale, d'optimiser l'organisation des soins et d'éviter d'éventuels mésusages.

### **1. Première administration pré ou post-opératoire ?**

En chirurgie abdominopelvienne, plusieurs études concluent qu'une administration préopératoire augmente le risque hémorragique sans gain d'efficacité [7,8]. Une méta-analyse de 22 essais randomisés dont 11 en chirurgie abdominale et cardio-thoracique) a montré qu'un horaire d'initiation au-delà de la 8<sup>ème</sup> et jusqu'à la 24<sup>ème</sup> heure post-opératoire était aussi efficace et sûr qu'une administration pré-opératoire [9] : l'administration pré-opératoire de la première dose est associée à une augmentation significative du nombre d'événements hémorragiques non majeurs comparativement à une administration post-opératoire, sans augmentation significative néanmoins du nombre d'évènements hémorragiques majeurs. Elle est aussi associée à une réduction non significative des ETEV, concernant surtout les ETEV asymptomatiques (seuls 10 ETEV sur 114 étaient symptomatiques). La portée de cette méta-analyse était limitée par l'hétérogénéité des études, évaluant différents antithrombotiques, différents horaires pré-opératoires, différentes indications et techniques chirurgicales et différentes techniques d'anesthésie.

En chirurgie orthopédique, une revue systématique a montré que les HBPM prescrites en pré-opératoire ou en post-opératoire précoce (avant la 4<sup>ème</sup> heure) s'accompagnaient d'une augmentation du risque hémorragique sans gain apparent en efficacité [10]. Un essai randomisé ayant inclus 210 malades a montré que retarder l'administration au lendemain de la chirurgie permet de réduire significativement le risque hémorragique sans augmentation du risque thromboembolique clinique [11]. Enfin, des données similaires ont été observées pour le risque hémorragique à partir de sous-groupes de 2 essais randomisés où les HBPM étaient administrées soit en pré-opératoire soit à la 18<sup>ème</sup> post-opératoire [12]. Cependant dans cette analyse on observait une augmentation du risque thromboembolique majeur (TVP/EP symptomatique et TVP proximale phlébographique) avec une administration retardée à la 18<sup>ème</sup> heure.

Au total, en chirurgie programmée, le bénéfice clinique d'une administration pré-opératoire n'est pas démontré et le risque hémorragique conduit à administrer la première dose de thromboprophylaxie en post-opératoire.

Cependant certaines conditions médicales pré-opératoires exposent les patients à un surrisque d'ETEV (affection aiguë comme un sepsis ou une décompensation respiratoire ou cardiaque récente...). De même, retarder une indication chirurgicale urgente peut augmenter le risque d'ETEV (par restriction de mobilité lié à l'alimentation, par déshydratation...). La fracture de l'extrémité supérieure du fémur est un exemple où les facteurs de risque liés au patient et le retard de prise en charge chirurgicale augmentent considérablement l'incidence des ETEV (cf chapitre dédié p16). Ces situations sont donc une indication à une thromboprophylaxie pharmacologique pré-opératoire, en préférant les HBPM pour leur maniabilité. La dernière

injection d'HBPM à dose prophylactique doit avoir lieu au moins 12 heures avant une chirurgie à risque hémorragique.

## 2. Délai entre la chirurgie et la première administration post-opératoire

Le délai entre la fin de chirurgie et la première dose de thromboprophylaxie a été évalué essentiellement en chirurgie orthopédique prothétique : il existe une relation inverse entre le délai d'administration de la première dose et la survenue d'hémorragies majeures après PTH, PTG et chirurgie pour fracture de l'extrémité supérieure du fémur [13].

Concernant le rapport bénéfice risque d'une première dose plus tardive, un essai randomisé de 210 patients opérés de PTG a montré que retarder l'administration d'HBPM au lendemain de la chirurgie, à 24h de la fin de la chirurgie, plutôt qu'à 12 h de la fermeture, permettait de réduire significativement les pertes sanguines, transfusions et hémorragies majeures sans augmenter les TVP [11].

Avec le fondaparinux, une méta-régression des essais cliniques réalisés en orthopédie a montré que de retarder la 1<sup>ère</sup> administration entre la 3<sup>ème</sup> et la 9<sup>ème</sup> heure post-opératoire s'accompagnait d'une réduction du risque hémorragique sans perte d'efficacité [13]. Un essai randomisé a montré qu'une administration 12 à 24 heures post-opératoires de fondaparinux était aussi efficace et plus sûre qu'une administration entre 8 et 10 heures post-opératoires [14].

Le programme de développement du rivaroxaban a été réalisé avec un schéma recommandant une 1<sup>ère</sup> administration entre la 6<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> heure post-opératoire et a montré une réduction du risque thromboembolique comparativement aux HBPM au prix d'une augmentation du risque hémorragique [15]. Cela a conduit dans les essais suivants à initier le rivaroxaban entre 6 et 24 heures post-opératoires [16,17]. Il n'y a pas d'essai randomisé comparant directement ces 2 schémas ; cependant un registre non exhaustif semble montrer que le bénéfice antithrombotique est conservé avec une administration retardée mais sans bénéfice sur le risque hémorragique [18].

Le programme de développement de l'apixaban a d'emblée été réalisé avec un schéma d'administration commençant entre la 12<sup>ème</sup> et la 24<sup>ème</sup> heure post-opératoire soit le lendemain de la chirurgie (en moyenne 19 heures). Avec ce schéma l'apixaban s'est avéré aussi efficace et sûr que les HBPM en chirurgie orthopédique majeure [19].

Au total, une première administration le jour de la chirurgie (6 à 12 heures post-opératoires) ou le lendemain de la chirurgie (12 à 24 heures post-opératoires) semble faisable avec les HBPM. Le choix entre les 2 horaires pourrait dépendre de la présence de facteurs de risque thromboembolique des patients (horaire précoce pour les patients à risque, plus tardif en l'absence de facteur de risque) car il n'y a pas de données évaluant le bénéfice ou le risque de repousser l'introduction de la thromboprophylaxie pharmacologique chez ces patients à risque thromboembolique élevé (antécédent personnel d'ETEV, thrombophilie majeure connue, obésité de classe III ou plus, cancer actif ou association de plusieurs facteurs de risque).

Avec les autres anticoagulants anti-Xa, une 1<sup>ère</sup> administration le jour de la chirurgie semble augmenter le risque hémorragique (fondaparinux et rivaroxaban) ou n'a pas été évaluée (apixaban) conduisant à préférer une administration le lendemain de la chirurgie. L'administration d'acide tranexamique ne modifie pas ce schéma.

### 3. Anesthésie loco-régionale et thromboprophylaxie pharmacologique

En anesthésie loco-régionale, les gestes neuraxiaux (rachianesthésie, péridurale, péri-rachi combinée) exposent à un risque hémorragique qui est augmenté par les anticoagulants à dose prophylactique. Le retrait d'un cathéter de péridurale expose aux mêmes risques hémorragiques que sa pose. Ces gestes doivent donc être anticipés et réalisés à distance de l'administration des anticoagulants prescrits à dose prophylactique, en respectant les délais recommandés d'arrêt pré-opératoire de la thromboprophylaxie, soit après 2 demi-vies de l'anticoagulant [20,21]. Après le geste, la ré-introduction de la thromboprophylaxie suit les mêmes règles qu'après une chirurgie à risque hémorragique.

#### Délais entre la thromboprophylaxie pharmacologique et la réalisation d'un geste neuraxial

Anticoagulant à dose préventive	Demi-vie	Délai minimum entre la dernière administration d'anticoagulant et le geste neuraxial
HBPM	5-7 h	12h (si DFG > 30 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
HNF SC	2h	4h
Apixaban	12h *	36h
Rivaroxaban	5-9h (11-13h chez le sujet âgé) *	24h (si DFG > 30 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
Dabigatran	11-15h si DFG>50*	24-36h (si DFG > 50 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
Fondaparinux	17h (21 h chez le sujet âgé)*	36h (si DFG > 50 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )

\* Données issues du RCP de l'anticoagulant

Discuter d'allonger les délais ou de réaliser un dosage en cas d'insuffisance rénale (DFG<50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), de petit poids et chez le sujet âgé

Dans les situations où un dosage serait réalisé, les seuils de sécurité hémostatique pour les procédures neuraxiales sont les suivants : [AOD] ≤ 30 ng/mL ; Anti-Xa HBPM ≤ 0,1 UI/mL (ou inférieure à la limite de quantification du laboratoire) ; Anti-Xa fondaparinux ≤ 0,1 µg/mL (ou inférieure à la limite de quantification du laboratoire) [21].

#### Références

- [1] Bellomy ML, Engoren MC, Martin BJ, Shi Y, Shotwell MS, Hughes CG, et al. The Attributable Mortality of Postoperative Bleeding Exceeds the Attributable Mortality of Postoperative Venous Thromboembolism. Anesth Analg 2021;132:82-8.
- [2] Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al.; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008;372:31-9.
- [3] Hanna-Sawires RG, Groen JV, Klok FA, Tollenaar RAEM, Mesker WE, Swijnenburg RJ, et al. Outcomes following pancreatic surgery using three different thromboprophylaxis regimens. Br J Surg 2019;106:765-73.
- [4] White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. Arch Intern Med 1998;158:1525-31.
- [5] Jørgensen CC, Kehlet H, Lundbeck Foundation Centre for Fast-track Hip and Knee replacement collaborative group. Early thromboembolic events ≤1week after fast-track total hip and knee arthroplasty. Thromb Res 2016;138:37-42.
- [6] Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte [Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version]. Rev Mal Respir 2019;36:249-83. French.
- [7] Hansen CT, Kehlet H, Møller C, Mørch L, Utzon J, Ottesen B. Timing of heparin prophylaxis and bleeding complications in hysterectomy a nationwide prospective cohort study of 9,949 Danish women. Acta Obstet Gynecol Scand 2008;87:1039-47.
- [8] Klonis C, Ashraf H, Cabalag CS, Wong DJ, Stevens SG, Liu DS. Optimal Timing of Perioperative Chemical Thromboprophylaxis in Elective Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2023;277:904-911.

- [9] McAlpine K, Breau RH, Werlang P, Carrier M, Le Gal G, Fergusson DA, et al. Timing of Perioperative Pharmacologic Thromboprophylaxis Initiation and its Effect on Venous Thromboembolism and Bleeding Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Surg* 2021;233:619-31.
- [10] Strelbel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 2002;162:1451-6.
- [11] Liu F, Chu X, Huang J, Tian K, Hua J, Tong P. Administration of enoxaparin 24 h after total knee arthroplasty: safer for bleeding and equally effective for deep venous thrombosis prevention. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014;134:679-83.
- [12] Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.
- [13] Turpie AGG. Fondaparinux vs Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Major Orthopedic SurgeryA Meta-analysis of 4 Randomized Double-blind Studies. *Arch Intern Med* 2002;162:1833.
- [14] Colwell CW, Kwong LM, Turpie AGG, Davidson BL. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Arthroplasty* 2006;21:36-45.
- [15] Feng W, Wu K, Liu Z, Kong G, Deng Z, Chen S, et al. Oral direct factor Xa inhibitor versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: Systemic review, traditional meta-analysis, dose-response meta-analysis and network meta-analysis. *Thromb Res* 2015;136:1133-44.
- [16] Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2018;378:699-707.
- [17] Samama CM, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llau J, Mouret P, et al.; PRONOMOS Investigators. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med* 2020;382:1916-25.
- [18] Haas S, Holberg G, Kreutz R, Lassen MR, Mantovani L, Haupt V, et al. The effects of timing of prophylaxis, type of anesthesia, and use of mechanical methods on outcome in major orthopedic surgery - subgroup analyses from 17,701 patients in the XAMOS study. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:209-18.
- [19] Caldeira D, Rodrigues FB, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Thromboprophylaxis With Apixaban in Patients Undergoing Major Orthopedic Surgery: Meta-Analysis and Trial-Sequential Analysis. *Clin Med Insights Blood Disord* 2017;10:1179545X17704660.
- [20] Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia* 2007;62:1154-60.
- [21] 15. Kietabl S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane AJ, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol*. 2022;39:100-32.

**La compression pneumatique intermittente en per et/ou post-opératoire a-t-elle un impact sur la survenue de complications thromboemboliques veineuses ?**

Compression pneumatique intermittente	Grade	Accord
<b>Il est recommandé d'utiliser la compression pneumatique intermittente (CPI) si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée mais que les anticoagulants sont contre-indiqués.</b>	1+	Fort
<b>En cas de très haut risque thromboembolique veineux<sup>§</sup>, il est proposé d'associer la CPI en per et post-opératoire à la thromboprophylaxie pharmacologique.</b>	2+	Fort
<b>Les experts proposent que l'usage de la CPI ne retarde pas la reprise de la déambulation.</b>	Avis d'experts	Fort

<sup>§</sup> notamment la combinaison d'un facteur de risque thromboembolique veineux majeur lié au patient et d'une chirurgie à risque thromboembolique élevé.

### Argumentaire

L'efficacité de la compression pneumatique intermittente (CPI) est établie : l'essai randomisé CLOT3 a montré que la CPI était efficace pour prévenir les TVP proximales après un accident vasculaire cérébral ischémique [1]. En post-opératoire, une méta-analyse de 5 essais randomisés a conclu que la CPI était efficace pour prévenir les ETEV après chirurgie abdominopelvienne majeure, sans augmenter le risque hémorragique [2]. Deux essais randomisés ont aussi montré le bénéfice de la CPI per-opératoire : utilisée en per-opératoire de neurochirurgie pour tumeurs intracrânienne, la CPI a réduit les ETEV post-opératoires [3]. De même, en per-opératoire de chirurgie carcinologique pulmonaire mini-invasive, la CPI seule (sans anticoagulant post-opératoire) a réduit l'incidence des TVP distales asymptomatiques, comparativement au groupe sans CPI [4].

Cependant la CPI n'est pas plus efficace pour réduire les ETEV que les autres méthodes préventives utilisées seules, notamment les héparines [2].

L'association de la CPI à une prophylaxie pharmacologique est plus efficace que la CPI seule : un essai randomisé a montré qu'après gastrectomie, la CPI seule était associée à davantage d'ETEV comparée à l'association CPI + HBPM [5]. L'association de la CPI à une prophylaxie pharmacologique semble aussi être supérieure à la prophylaxie pharmacologique seule pour prévenir les ETEV comme l'ont suggéré 2 méta-analyses d'essais randomisés [6,7], l'une des deux retrouvant aussi un bénéfice sur les EP [7]. Cependant, le niveau de preuve est faible avec un risque de biais élevé et une hétérogénéité importante des études, en particulier sur les types de chirurgie et les niveaux de risque thromboembolique. Chez des patients à haut risque d'ETEV défini par un score de Caprini de 11 ou plus, la CPI associée à 4000 UI d'enoxaparine était plus efficace que l'enoxaparine seule pour prévenir les ETEV après chirurgie majeure, essentiellement abdominopelvienne [8]. De même, en chirurgie orthopédique, un essai randomisé en ouvert incluant 1800 patients a montré que l'association CPI + HBPM était supérieure aux HBPM seules pour prévenir les TVP en cours d'hospitalisation [9]. Le bénéfice de l'association est retrouvé avec les AOD, puisque l'ajout de la CPI à 10 mg de rivaroxaban a réduit les TVP après PTG comparativement à l'AOD seul [10]. Le faible niveau de preuve conduit à ne proposer l'association CPI + prophylaxie pharmacologique qu'aux

patients à très haut risque thromboembolique veineux (notamment la combinaison d'un facteur de risque thromboembolique veineux majeur et d'un risque chirurgical élevé).

En réanimation, une méta-analyse de 4 essais randomisés a conclu que la CPI réduisait les ETEV comparativement à l'absence de prophylaxie, mais qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité entre CPI et HPBM, même si les HBPM s'associaient à plus de complications hémorragiques [11]. De plus, la combinaison de la CPI aux HBPM n'apportait pas de bénéfice comparativement aux HBPM seules, ce qui confirmait les résultats d'un essai randomisé ayant inclus 2000 patients de réanimation, montrant que l'ajout de la CPI à une prophylaxie par héparine (HBPM ou HNF) ne réduisait pas les TVP proximales [12].

Concernant le matériel, aucune étude bien conduite ne permet de privilégier un type de CPI. Une des méta-analyses suggère que la CPI au niveau des pieds serait moins efficace qu'au niveau des mollets et/ou cuisses [6]. La CPI est contre-indiquée en cas de lésions cutanées, d'autant qu'elle peut les favoriser [1]. Surtout, l'usage de la CPI ne doit pas retarder la reprise de la déambulation.

## Références

- [1] CLOTS (Clots in Legs Or stockings after Stroke) Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2013;382:516-24.
- [2] Lott N, Robb F, Nolan E, Attia J, Reeves P, Gani J, et al. Efficacy of intermittent compression devices for thromboembolic prophylaxis in major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. ANZ J Surg 2022;92:2926–34.
- [3] Prell J, Schenk G, Taute BM, Scheller C, Marquart C, Strauss C, et al. Reduced risk of venous thromboembolism with the use of intermittent pneumatic compression after craniotomy: a randomized controlled prospective study. J Neurosurg 2019;130:622-8.
- [4] Wang X, Song S, Ni R, Lu M, Mao Y. Effectiveness of intraoperative administration of intermittent pneumatic compression in preventing deep vein thrombosis in lung cancer patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy. J Thorac Dis 2019;11:2832–8.
- [5] Jung YJ, Seo HS, Park CH, Jeon HM, Kim J-I, Yim HW, et al. Venous Thromboembolism Incidence and Prophylaxis Use After Gastrectomy Among Korean Patients With Gastric Adenocarcinoma: The PROTECTOR Randomized Clinical Trial. JAMA Surg 2018;153:939.
- [6] Duval C, Sirois C, Savoie-White FH, Tardif P-A, Bérubé M, Turgeon AF, et al. Effect of Intermittent Pneumatic Compression in Addition to Pharmacologic Prophylaxis for Thromboprophylaxis in Hospitalized Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Explor 2022;4:e0769.
- [7] Kakkos S, Kirkilesis G, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides A, Stansby G, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2022;28;1:CD005258.
- [8] Lobastov K, Sautina E, Alencheva E, Bargandhiya A, Schastlivtsev I, Barinov V, et al. Intermittent Pneumatic Compression in Addition to Standard Prophylaxis of Postoperative Venous Thromboembolism in Extremely High-risk Patients (IPC SUPER): A Randomized Controlled Trial. Ann Surg 2021;274:63-9
- [9] Eisele R, Kinzl L, Koelsch T. Rapid-inflation intermittent pneumatic compression for prevention of deep venous thrombosis. J Bone Joint Surg Am 2007;89:1050-6.
- [10] Liu P, Liu J, Chen L, Xia K, Wu X. Intermittent pneumatic compression devices combined with anticoagulants for prevention of symptomatic deep vein thrombosis after total knee arthroplasty: a pilot study. Ther Clin Risk Manag 2017;13:179-183.
- [11] Wang Y, Huang D, Wang M, Liang Z. Can Intermittent Pneumatic Compression Reduce the Incidence of Venous Thrombosis in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Appl Thromb Hemost 2020;26:1076029620913942.

[12] Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, Mehta S, Alsolamy SJ, Alshahrani MS, et al.; Saudi Critical Care Trials Group. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med* 2019;380:1305-15.

**Les contentions élastiques graduées en per et/ou post-opératoire ont-elles un impact sur la survenue de complications thromboemboliques veineuses ?**

Contentions élastiques graduées	Grade	Accord
<b>Les contentions élastiques graduées ne sont pas recommandées pour la thromboprophylaxie péri-opératoire, quel que soit le risque thromboembolique veineux.</b>	1-	Fort

### Argumentaire

Une méta-analyse de 20 études et 2853 patients comparant les contentions élastiques graduées (chaussettes, bas, collants) à un groupe contrôle a suggéré un effet possible des contentions sur le risque embolique pulmonaire péri-opératoire (OR 0,38 (IC95% 0,15-0,96) mais 11 des 20 études de cette méta-analyse utilisaient également une prophylaxie pharmacologique et 12 d'entre elles étaient de qualité méthodologique insuffisante [1]. En revanche, dans le cadre des recommandations du NICE britannique, une méta-analyse en réseau a montré que les contentions ne réduisaient pas le risque de MTEV péri-opératoire par rapport à un groupe contrôle et s'avèrent moins efficaces que toutes les autres méthodes prophylactiques (pharmacologiques et compression pneumatique intermittente) [2].

Par ailleurs l'essai randomisé GAPS a évalué l'ajout ou non de contentions élastiques graduées chez 1858 patients chirurgicaux recevant tous une prophylaxie pharmacologique par HBPM : l'ajout de contentions à une HBPM n'a apporté aucun bénéfice [3]. Ces données ont été confirmées par des données d'un registre médico-économique incluant 24273 patients de 2006 à 2016. Après appariement sur un score de propension, la comparaison HBPM + contentions versus HBPM seule a montré un risque relatif = 0,999 (IC95% 0,998 – 1,000) confirmant l'absence d'efficacité des contentions en péri-opératoire dès lors qu'une prophylaxie pharmacologique est prescrite [4]. Une méta-analyse a confirmé que l'ajout de contentions élastiques graduées à la thromboprophylaxie pharmacologique ne réduisait pas le risque d'ETEV post-opératoires mais augmentait les lésions cutanées et les coûts [5].

Une revue de la littérature a résumé les données concernant l'intérêt des contentions dans la prise en charge de l'insuffisance symptomatique et du syndrome post-thrombotique. Elle suggère que la seule indication des contentions concernerait des patients ayant une insuffisance veineuse significative, c'est-à-dire les patients portant des contentions au long cours [6]. Il n'y a cependant pas de données péri-opératoires spécifiques concernant cette population de patients.

### Références

- [1] Sachdeva A, Dalton M, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;11:CD001484.
- [2] NICE guideline: Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. Published: 21 March 2018 Last updated: 13 August 2019. Nice.org.uk.
- [3] Shalhoub J, Lawton R, Hudson J, Baker C, Bradbury A, Dhillon K, et al. Graduated compression stockings as adjuvant to pharmaco-thromboprophylaxis in elective surgical patients (GAPS study): Randomised controlled trial. BMJ 2020, 369:m1309.
- [4] Suna K, Herrmann E, Kröger K, Schmandra T, Müller E, Hanisch E, et al. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative pulmonary embolism. A propensity-matched retrospective casecontrol study of 24,273 patients. Ann. Med. Surg 2020,56:203–10.

- [5] Turner BRH, Machin M, Salih M, Jasionowska S, Lawton R, Siracusa F, et al. An Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Impact of Graduated Compression Stockings in Addition to Pharmacological Thromboprophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism in Surgical Inpatients. Ann Surg 2024;279:29-36.
- [6] Chung Sim Lim MBBS PhD, Alun H. Davies DM. Graduated compression stockings. CMAJ 2014;186:E391-8.

## La pose d'un filtre cave a-t-elle un impact sur les complications thromboemboliques veineuses ?

Filtre cave	Grade	Accord
<b>Thromboprophylaxie primaire</b>		
Il est proposé de ne pas poser de filtre cave pour la thromboprophylaxie veineuse péri-opératoire primaire.	2-	Fort
<b>Thromboprophylaxie secondaire</b>		
Il est proposé de discuter la mise en place d'un filtre cave optionnel en pré-opératoire d'une chirurgie à risque hémorragique lorsque celle-ci doit être réalisée moins d'un mois après une embolie pulmonaire et/ou une thrombose veineuse profonde proximale des membres inférieurs.	2+	Fort
Il est recommandé de programmer le retrait du filtre cave dès que le traitement anticoagulant curatif a pu être repris sans complication.	1+	Fort

### Argumentaire

#### Thromboprophylaxie primaire

Les données concernant la pose d'un filtre cave pour la prévention primaire des ETEV sont peu nombreuses et concernent essentiellement deux populations, les patients opérés de chirurgie bariatrique et les patients traumatisés [1,2]. Elles sont en défaveur de la pose préventive de filtre cave. En chirurgie bariatrique, une revue systématique d'études non randomisées sur la pose préventive d'un filtre cave n'a montré aucune différence significative de survenue de thrombose veineuse entre le groupe filtre cave et le groupe placebo [1]. En traumatologie, si plusieurs études observationnelles suggèrent un bénéfice potentiel aux filtres, une méta-analyse des essais randomisés incluant des patients traumatisés a conclu que le filtre cave ne réduisait pas la survenue des EP [2]. On ne dispose pas d'étude bien construite permettant de tirer de conclusion pour les patients ayant un traumatisme complexe du bassin, pourtant pourvoyeur de thromboses pelviennes fréquentes.

Au total, en thromboprophylaxie primaire, l'absence de bénéfice établi, les risques et les coûts associés à la pose de filtres découragent leur utilisation péri-opératoire. Néanmoins si un filtre cave est mis en place, son retrait doit être anticipé et prévu à distance de la période à risque thrombotique élevé.

#### Thromboprophylaxie secondaire

La place des filtres chez les patients ayant une TVP proximale des membres inférieurs ou une EP récente a fait l'objet de recommandations françaises en 2019 [3]. Cependant, le bénéfice de la pose pré-opératoire d'un filtre cave pour la prévention secondaire des ETEV a été très peu évalué. Il a fait l'objet d'une étude réalisée sur données administratives de 88 585 patients ayant une TVP associée à un cancer, dont seuls 38% recevaient une anticoagulation systémique [4]. Un filtre était posé chez 38% des patients, en raison d'un risque hémorragique associé. Dans 80% des cas, la pose de filtre avait lieu dans le mois suivant le diagnostic de TVP. Malgré une mortalité globale des patients avec filtre plus élevée, la pose de filtre s'est associée à une augmentation de la survie sans embolie pulmonaire comparativement à ceux n'ayant pas eu de pose de filtre. Les auteurs concluaient sur les potentiels bénéfices du filtre dans le

premier mois suivant le diagnostic en cas de contre-indication aux anticoagulants. Dans une série de 247 patients ayant une MTEV associée au cancer et une contre-indication à l'anticoagulation (dont 24% de chirurgie récente), la mise en place d'un filtre cave dans les 14 jours après le diagnostic de l'ETEV s'était associée à un risque de décès par EP plus faible mais à un risque plus élevé de récidive d'ETE comparativement à une cohorte appariée n'ayant pas eu de filtre [5].

La pose de filtre expose à des effets secondaires à la pose (perforation vasculaire, hémorragie...) et au retrait. Le maintien d'un filtre au long cours s'associe aussi à une augmentation des ETEV comme l'a montré l'essai PREPIC 1 [6] : 400 patients ayant une TVP ont été randomisés pour recevoir soit une anticoagulation standard soit une anticoagulation avec un filtre cave permanent. La pose d'un filtre diminuait la survenue d'une embolie pulmonaire mais au prix d'une augmentation du nombre de récidives de thrombose veineuse profonde au long terme et notamment de thromboses de la veine cave inférieure en amont du filtre. Dans un autre essai, PREPIC 2, où les filtres étaient systématiquement enlevés à 3 mois, cette augmentation des récidives n'était pas observée [7], ce qui pousse au retrait systématique des filtres optionnels. Enfin, l'analyse rétrospective de 111 patients chez qui un filtre cave a été inséré en préventif en pré-opératoire d'une chirurgie abdominale a suggéré aussi que le non retrait du filtre cave augmentait le risque de thrombose [8]. Il est donc proposé de réaliser ce retrait de filtre à distance de la période à risque thrombotique élevé idéalement au moins 1 mois après chirurgie bariatrique ou traumatisme sévère.

Au total, en prévention secondaire, le risque de thrombose veineuse associé au maintien prolongé des filtres conduit à préférer la pose de filtres cave optionnels (c'est-à-dire retirables) et de prévoir leur retrait dans les premières semaines, dès que le risque hémorragique est contrôlé. Les durées maximales d'implantation varient selon des constructeurs mais le retrait est d'autant plus difficile que le filtre est laissé en place longtemps. L'utilisation d'algorithmes prédéfinis permet d'améliorer le taux de retrait [9].

## Références

- [1] Ikesaka R, Kaur B, Crowther M, Rajasekhar A. Efficacy and safety of preoperative insertion of inferior vena cava filter in patients undergoing bariatric surgery : a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2022;54:502-23.
- [2] Alshaqaq HM, Al-Sharydah AM, Alshahrani MS, Alqahtani SM, Amer M. Prophylactic Inferior Vena Cava Filters for Venous Thromboembolism in Adults With Trauma: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med* 2023;38:491-510.
- [3] Sanchez O, Benhamou Y, Bertollelli L, Constans J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte – Version longue [Recommendations for best practice in the management of venous thromboembolic disease in adults. Long version]. *Rev Mal Respir* 2021;38 Suppl 1:e1-e6.
- [4] Balabhadra S, Kuban JD, Lee S, Yevich S, Metwalli Z, McCarthy CJ, et al. Association of Inferior Vena Cava Filter Placement With Rates of Pulmonary Embolism in Patients With Cancer and Acute Lower Extremity Deep Venous Thrombosis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2011079.
- [5] Quezada A, Jiménez D, Bikdeli B, Muriel A, Aramberri M, López-Jiménez L, et al. Outcomes after Vena Cava Filter Use in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism and Contraindications to Anticoagulation. *Thromb Haemost* 2020;120:1035-44.
- [6] PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416-22.

[7] Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism:a randomized clinical trial. JAMA 2015;313:1627-35.

[8] Kostadinov D, Tzivanakis A, Ubhayakar G, Dixon S, Helyar V, Dayal SP, et al. Indications and long-term outcomes of preoperative inferior vena cava filters in 111 patients at high risk of pulmonary embolism undergoing major abdominal surgery. Colorectal Dis 2021;23: 1982-8.

[9] Litwin RJ, Huang SY, Sabir SH, Hoang QB, Ahrar K, Ahrar J, et al. Impact of an inferior vena cava filter retrieval algorithm on filter retrieval rates in a cancer population. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2017;5:689e97.

## L'insuffisance rénale modifie-t-elle les modalités de thromboprophylaxie veineuse ?

Insuffisance rénale sévère (DFG estimé 15-30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Grade	Accord
<b>Il est recommandé d'adapter les modalités de thromboprophylaxie pharmacologique à la fonction rénale.</b>	<b>1+</b>	Fort
<b>En cas d'insuffisance rénale sévère, il est proposé d'utiliser les HBPM en première intention plutôt que l'HNF ou les AOD.</b>	<b>2+</b>	Fort
<b>Il est recommandé d'utiliser les HBPM suivantes selon les schémas posologiques de l'AMM :</b> - enoxaparine 2000 UI x 1/jour SC si DFG entre 15 et 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> - tinzaparine 4500 UI x 1/jour SC si DFG > 20 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	<b>1+</b>	Fort
<b>Insuffisance rénale terminale (IRT) (DFG estimé &lt;15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>		
<b>En cas d'insuffisance rénale terminale, il est recommandé d'utiliser la calciparine à la posologie de 5000 UI x 2/jour SC, les autres thérapeutiques étant non recommandées.</b>	<b>1+</b>	Fort

### Argumentaire

La fonction rénale doit être prise en compte dans les choix de thromboprophylaxie car l'insuffisance rénale chronique est un facteur de risque thrombotique et hémorragique en général et en contexte péri-opératoire [1-4]. De plus, la majorité des anticoagulants sont éliminés par le rein.

Les anticoagulants ont été développés en utilisant la formule de Cockcroft et Gault pour évaluer la fonction rénale. Les ajustements thérapeutiques et/ou posologiques proposés en cas d'insuffisance rénale sévère et terminale reposent donc sur le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par Cockcroft et Gault même si les recommandations de la HAS et de la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation recommandent l'utilisation de l'estimateur CKD-EPI.

### Insuffisance rénale sévère

Jusqu'en 2017, les HBPM étaient contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG estimé <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). L'HNF était alors la molécule de référence. A la suite de l'harmonisation des AMM des HBPM à l'échelle européenne, il est à présent possible de prescrire des HBPM en cas d'insuffisance rénale sévère selon les schémas posologiques de l'AMM. Cependant, les données sur lesquelles reposent ces modifications sont limitées. En absence d'insuffisance rénale sévère, la dose réduite de 2000 UI d'enoxaparine est moins efficace pour prévenir la MTEV que la dose standard [5,6]. Cependant, des données pharmacocinétiques suggèrent qu'en cas de DFG estimé <30 mL/min cette dose réduite conduit à des niveaux d'anticoagulation comparables à ceux obtenus avec des schémas standards de prophylaxie en absence d'insuffisance rénale sévère [7,8]. Une méta-analyse d'essais randomisés comparant HBPM et HNF en chirurgie générale a conclu que les complications hémorragiques étaient plus fréquentes avec l'HNF qu'avec les HBPM faibles doses (<3400 UI anti-Xa) en dehors de l'insuffisance rénale chronique [9]. De plus, le risque hémorragique associé à la prophylaxie augmente en cas d'insuffisance rénale sévère, que ce soit avec les HBPM ou avec l'HNF, et certaines études rapportent un sur-risque avec l'HNF [10]. L'analyse en sous-groupe de l'essai PROTECT mené en soins critiques n'a pas montré d'augmentation des complications hémorragiques avec la dalteparine 5000 UI x 1/j comparativement à l'HNF 5000 UI x 2/j chez les patients insuffisants rénaux sévères, ni même

chez les patients dialysés [11]. L'absence d'accumulation de l'HNF en cas d'IRC sévère reste à démontrer. Enfin, le risque de thrombopénie induite à l'héparine (TIH) est plus élevé avec l'HNF qu'avec les HBPM [12]. L'ensemble de ces données, et le nombre d'injections journalières, conduit à préférer les HBPM.

Les anticoagulants non hépariniques sont éliminés partiellement ou totalement par le rein. En cas d'insuffisance rénale sévère, leur utilisation pour la prophylaxie post-opératoire doit être raisonnée et en fonction de leur AMM :

- Le dabigatran est utilisé à la posologie réduite de 150 mg x 1/j au lieu de 220 mg x 1 / jour en cas de DFG entre 30 et 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et est contre-indiqué en cas de DFG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

- L'apixaban et le rivaroxaban ne nécessitent pas d'ajustement posologique en cas de DFG entre 15 et 30 mL/mn/1,73 m<sup>2</sup>. Cependant les données de la littérature sont très limitées en péri-opératoire. Ils sont en revanche contre-indiqués en cas de DFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

- Le fondaparinux 2,5 mg/j est contre-indiqué en cas de DFG < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (le fondaparinux 1,5 mg n'est pas disponible en France)

La demi-vie d'élimination des AOD est plus prolongée que celles des HBPM et l'absence de d'antidote spécifique pour l'apixaban et le rivaroxaban rend leur maniement péri-opératoire complexe dans cette situation.

### **Insuffisance rénale terminale**

En cas d'IRC terminale (DFG <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), c'est l'HNF qui doit être utilisée à la posologie de 5000 UI x2 SC/jour puisque les HBPM et les AOD sont contre-indiqués, en accord avec les RCP [7,8]. La dose de 5000 UI x 3/j n'a pas montré sa supériorité sur la dose de 5000 UI x 2/J [13,14].

L'aspirine n'a pas été évaluée comparativement à une héparine chez l'insuffisant rénal sévère. De plus, l'insuffisance rénale est un facteur de risque thrombotique. Cela conduit à préférer une prophylaxie par un anticoagulant.

Tableau : Thromboprophylaxie et fonction rénale

DFG estimé (mL/mn/1,73m <sup>2</sup> )	15	20	30	50
HNF	Vert	Orange	Orange	Orange
tinzaparine	Rouge	Rouge	Vert	Vert
enoxaparine	Rouge	½ dose	½ dose	Vert
fondaparinux 2,5 mg	Rouge	Rouge	Rouge	Vert
apixaban / rivaroxaban	Rouge	Vert	Vert	Vert
dabigatran	Rouge	Rouge	Rouge	Vert

En rouge : non recommandé par l'AMM ; en orange : non recommandé par le GIHP ; en vert : recommandé

## Références

- [1] Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev* 2011;25:271-8.
- [2] Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:135-40
- [3] Liao YC, Chang CC, Chen CY, Liu CC, Liao CC, Shih YV, et al. Preoperative renal insufficiency predicts postoperative adverse outcomes in a mixed surgical population: a retrospective matched cohort study using the NSQIP database. *Int J Surg* 2023;109:752-9.
- [4] Acedillo RR, Shah M, Devereaux PJ, Li L, Lansavichus AV, Walsh M, et al. The risk of perioperative bleeding in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2013;258:901-13.
- [5] Oger E, Bressollette L, Nonent M, Lacut K, Guias B, Couturaud F, et al. High prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis on admission in a medical unit among elderly patients. *Thromb Haemost* 2002;88:592-7.
- [6] Chamoun N, Ghanem H, Hachem A, Hariri E, Lteif C, Mansour H, et al. Evaluation of prophylactic dosages of Enoxaparin in non-surgical elderly patients with renal impairment. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019;20:27.
- [7] Sanderink G-JCM, Guimart CG, Ozoux M-L, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002;105:225-31.
- [8] Mahé I, Aghassarian M, Drouet L, Bal Dit-Sollier C, Lacut K, Heilmann J-J, et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb Haemost* 2007;97:581-6.
- [9] Mismetti P, Laporte S, Darmon J-Y, Buchmüller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001;88:913-30.
- [10] Bauersachs R, Schellong SM, Haas S, Tebbe U, Gerlach HE, Abletshauser C, et al. CERTIFY: prophylaxis of venous thromboembolism in patients with severe renal insufficiency. *Thromb Haemost* 2011;105:981-8.
- [11] Pai M, Adhikari NKJ, Ostermann M, Heels-Ansdell D, Douketis JD, Skrobik Y, et al. Low-molecular-weight heparin venous thromboprophylaxis in critically ill patients with renal dysfunction: A subgroup analysis of the PROTECT trial. *PLoS One* 2018;13:e0198285.
- [12] Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, Mullier F, Susen S, Roullet S, et al. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020;39:291-310.
- [13] Phung OJ, Kahn SR, Cook DJ, Murad MH. Dosing Frequency of Unfractionated Heparin Thromboprophylaxis. *Chest* 2011;140:374-81.
- [14] Sorgi MW, Roach E, Bauer SR, Bass S, Militello M, Welch S, et al. Effectiveness and Safety of Twice Daily Versus Thrice Daily Subcutaneous Unfractionated Heparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis at a Tertiary Medical Center. *J Pharm Pract* 2022;35:190-6.

**L'obésité et les poids extrêmes modifient-ils les schémas de thromboprophylaxie veineuse?**

<b>Patients atteints d'obésité</b>	<b>Grade</b>	<b>Accord</b>
<b>Chez les patients présentant une obésité de classe I ou II (IMC entre 30 et 39 kg/m<sup>2</sup>) et nécessitant une thromboprophylaxie pharmacologique, il est proposé d'utiliser un schéma posologique standard.</b>	<b>2+</b>	<b>Fort</b>
<b>Chez les patients présentant une obésité de classe III et plus (IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) et nécessitant une thromboprophylaxie pharmacologique, il est proposé d'utiliser les schémas posologiques suivants, en respectant les indications respectives de chaque anticoagulant :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- enoxaparine 4000 UI x 2/j en SC. Une dose majorée de 6000 UI x 1/j est également envisageable. La dose de 6000 UI x 2/j pourrait être réservée aux patients &gt; 150 kg.</li> <li>- daltéparine 5000 UI x 2/j en SC</li> <li>- tinzaparine 75 UI/kg (poids réel) x 1/j en SC</li> <li>- fondaparinux 5 mg x 1/j en SC</li> <li>- apixaban : 2,5 mg x 2/j PO</li> <li>- rivaroxaban : 10 mg x 1/j PO. Il y a très peu d'expérience avec AOD anti-Xa directs pour des IMC &gt;50 kg/m<sup>2</sup> ou des poids &gt;150 kg.</li> </ul>	<b>2+</b>	<b>Fort</b>
<b>Chez les patients présentant une obésité de classe III et opérés de chirurgie à risque thromboembolique veineux élevé, il est proposé d'associer une compression pneumatique intermittente à la thromboprophylaxie pharmacologique.</b>	<b>2+</b>	<b>Fort</b>
<b>Après chirurgie bariatrique, il est proposé de prescrire une thromboprophylaxie pharmacologique post-opératoire par HBPM ou fondaparinux pour une durée minimale de 10 jours.</b>	<b>2+</b>	<b>Fort</b>
<b>Patients de petits poids</b>		
<b>Chez les patients de petit poids, il est proposé d'adapter les schémas posologiques.</b>	<b>2+</b>	<b>Fort</b>

### Argumentaire

Ces recommandations reposent essentiellement sur la littérature de chirurgie bariatrique et sur un faible niveau de preuve.

Deux problématiques distinctes se mélangeant, celle de l'obésité et celle du poids. L'obésité est un facteur de risque thromboembolique veineux lié au patient qui conduit à discuter une thromboprophylaxie pharmacologique péri-opératoire. Un poids élevé, chez un sujet de grande taille sans obésité, ne s'associe pas à un sur-risque thrombotique mais pose la question de la posologie des anticoagulants dans les situations où ils sont indiqués. En effet, si la dose d'HBPM est fixe pour un intervalle de poids assez large (45-100 kg), , il faut adapter les posologies pour des poids extrêmes pour obtenir des niveaux d'anticoagulation comparables à ceux obtenus avec posologies standards pour des poids standards. Pour ces raisons, c'est l'IMC plutôt que le poids qui est utilisé pour discuter des schémas de prophylaxie chez les patients présentant une obésité.

L'obésité induit une augmentation du risque de TVP et d'EP péri-opératoire [1-4]. Ce sur-

risque thromboembolique est observé pour de nombreuses procédures chirurgicales, quelle que soit la spécialité [2,3], que ce soit en chirurgie programmée ou en urgence, en parcours d'hospitalisation conventionnelle ou en ambulatoire [3,4]. Le risque augmente de façon continue avec l'index de masse corporelle (IMC) [1]. Cependant, la valeur de  $40 \text{ kg/m}^2$  est souvent rapportée comme seuil d'IMC associé à une augmentation significative du risque [2,4].

En chirurgie bariatrique, le risque d'ETEV péri-opératoire a diminué avec les modifications des techniques chirurgicales, la réduction des temps opératoires et de la durée de séjour, le développement de la RAAC. Cependant, l'embolie pulmonaire reste une des premières causes de décès après chirurgie bariatrique [8] et la fréquence des ETEV symptomatiques observée dans les études récentes est de 0,5-1,5% malgré une prophylaxie pharmacologique [5-7]. Si les ETEV sont moins fréquents que les complications hémorragiques ils semblent être plus pourvoyeurs de mortalité [9]. L'association d'autres facteurs de risque augmente le risque d'ETEV, en particulier un antécédent personnel de maladie thromboembolique veineuse, l'âge et le sexe masculin [10,11]. Les facteurs de risque sont aussi chirurgicaux et incluent une chirurgie redux et surtout des complications chirurgicales [11]. Comparativement aux procédures bariatriques laparoscopiques, les procédures par laparotomie sont associées à une augmentation du risque thromboembolique [11], tandis que l'utilisation de techniques assistées par robot ne semble pas associée à un risque plus faible [12].

Après chirurgie bariatrique, la thromboprophylaxie pharmacologique s'associe à une réduction du risque d'ETEV [11,13,14]. Les HBPM sont privilégiées à l'HNF dans les études mais ce choix repose sur un faible niveau de preuve. Dans une étude prospective non randomisée, les activités anti-Xa des patients sous enoxaparine après chirurgie bariatrique étaient plus souvent dans les cibles recherchées que celles retrouvées chez les patients sous HNF [15]. Néanmoins, il n'était constaté aucune différence sur les ETEV ni les hémorragies majeures. Une étude de registre a conclu que les patients ayant reçu une prévention par HBPM avaient une incidence plus faible d'ETEV que les patients ayant reçu une prévention par HNF, sans augmentation des hémorragies [16]. De plus l'HNF s'associe à plus de TIH que les HBPM [17].

La proposition d'un ajustement des posologies d'HBPM en fonction de l'IMC ou du poids repose aussi sur des études de faible niveau de preuve [18-23] :

- L'activité anti-Xa HBPM permet d'évaluer la concentration plasmatique que l'on peut ainsi confronter aux valeurs attendues. Elle diminue quand l'IMC et le poids augmentent et augmente quand la posologie d'HBPM augmente. Cependant l'activité prophylactique cible n'est pas connue et la corrélation avec la survenue des ETEV n'est pas établie, ce qui suggère de ne pas monitorer l'activité anti-Xa ni d'adapter les posologies sur cette activité.
- L'augmentation des posologies d'HBPM semble réduire le risque thrombotique mais pose la question du risque hémorragique associé. Une étude rétrospective (IMC moyen de  $50 \text{ kg/m}^2$ ) a suggéré que l'incidence des ETEV était réduite avec le schéma 4000 UI toutes les 12h comparativement au schéma 3000 UI toutes les 12h, sans augmentation du risque hémorragique [24]. Une autre étude rétrospective ayant inclus des patients hospitalisés de plus de 100 kg a rapporté que la modification des doses de 4000 UI toutes les 24h à 4000 UI toutes les 12h s'était associée à une diminution des ETEV chez les patients avec  $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ , là aussi sans augmentation du risque hémorragique [25]. Cependant aucun

essai randomisé bien conduit n'a conclu sur les posologies optimales [26,27].

- Le schéma enoxaparine 4000 UI toutes les 12h semble adapté jusqu'à un poids de 150 kg [28]. Au-delà de 150 kg, un schéma 6000 UI toutes les 12h pourrait être nécessaire.
- Une dose majorée d'HBPM (par exemple enoxaparine 6000 UI toutes les 24h en SC) a également été proposée en cas de poids supérieur à 100 kg [29,30] mais le risque hémorragique est mal évalué.
- Le choix du schéma de prophylaxie doit tenir compte des présentations d'anticoagulants disponibles qui peuvent ne pas être adaptées (risque d'erreur de dose).

L'enoxaparine 4000 UI x 2/j est l'HBPM la plus décrite. Cependant, la prescription de dalteparine 5000 UI x 2/j et de tinzaparine 75 UI/kg sont des options possibles [26]. Seule la tinzaparine a dans l'AMM l'option de l'ajustement de la dose selon le poids réel comme alternative à la dose fixe chez les patients avec poids extrêmes [31,32]. L'activité anticoagulante de la dose recommandée dans l'AMM de 50 UI/kg de tinzaparine pour les poids extrêmes a été évaluée dans une étude récente chez des patients médicaux obèses (poids médian 125 kg, BMI médian 41,9 kg/m<sup>2</sup>) [33]. La médiane de l'anti-Xa était de 0,25 UI/mL et l'activité anti-Xa cible de 0,2 à 0,4 UI/mL a été atteinte dans 80/121 échantillons de plasma (66,1 %), 39 échantillons (32,2 %) étaient inférieurs à la fourchette cible. Dans une autre étude chez des sujets obèses (101-165 kg, poids moyen 129,6 kg, BMI moyen 43) ayant reçu une injection de 75 UI/kg de tinzaparine, l'activité anti-Xa moyenne était de 0,34 UI/mL (IC95% 0,30-0,38) [34]. Tseng *et al.* ont étudié l'efficacité d'une dose de tinzaparine de 75 UI/kg adaptée au poids réel en arrondissant au dosage de la seringue pré-remplie la plus proche ce qui revenait à considérer une dose de 4500 UI lorsque le poids était inférieur à 110 kg, 10 000 UI si poids était entre 110 et 159 kg et 14 000 UI si poids était supérieur à 160 kg. Cette stratégie s'avérait sûre, avec une faible fréquence d'ETEV et de saignement [7].

Le fondaparinux, administré 6 heures après l'intervention, à la dose de 5 mg x 1/j, a été comparé à 4000 UI x 2/j d'enoxaparine dans un essai randomisé après chirurgie bariatrique (IMC moyen de 45 kg/m<sup>2</sup>) : les incidences des complications thrombotiques et hémorragiques n'étaient pas différentes, cependant le fondaparinux s'associait à des activités anti-Xa plus souvent dans la cible [35].

Les AOD sont généralement non recommandés dans les suites précoces d'une chirurgie bariatrique pour des problèmes d'absorption rendant incertaine leur efficacité [36].

En chirurgie bariatrique, l'initiation pré-opératoire de la thromboprophylaxie pharmacologique a été évoquée. Cependant, dans un essai randomisé de faible effectif, l'initiation pré-opératoire de la prophylaxie était associée à une augmentation des événements hémorragiques comparativement à une administration débutée en post-opératoire, avec cependant une réduction de la fréquence des ETEV asymptomatiques [13]. L'analyse d'une base de données a aussi montré que la thromboprophylaxie débutée en pré-opératoire s'associait à plus de transfusion sans réduction des TVP [14]. Le rapport bénéfice-risque de cette stratégie restant incertain et par analogie avec les autres chirurgies où le bénéfice de l'initiation pré-opératoire n'est pas démontré [37], il est proposé de débuter la prophylaxie pharmacologique en post-opératoire.

La durée de la thromboprophylaxie après chirurgie bariatrique n'a pas été formellement

évaluée. En 2011, la SFAR proposait une prophylaxie minimale de 10 jours. L'ESA recommande une prophylaxie de 10 à 15 jours. Si le développement de la RAAC pourrait pousser à raccourcir la durée de prophylaxie, une étude de cohorte réalisée entre 2003 et 2007 a conclu qu'une prophylaxie limitée à l'hospitalisation entraînait plus d'ETEV qu'une prophylaxie de 10 jours [38].

En chirurgie non bariatrique du patient atteint d'obésité, les données sont rares. L'analyse d'une base de données multicentrique ayant inclus plus de 9000 patients hospitalisés de plus de 100 kg a montré que la prophylaxie renforcée (enoxaparine 4000 UI x 2/j ou calciparine 7500 UI x 3/j) était associée à une réduction par 2 du risque d'ETEV comparativement à une prophylaxie standard (enoxaparine 4000 UI x 1/j ou calciparine 5000 UI x 2 ou 3/j) chez les patients avec  $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$  et pas chez les patients avec  $\text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$  [25]. Concernant les AOD, dans les situations où leur usage est proposé (chirurgie orthopédique du membre inférieur notamment), la pharmacocinétique des AOD anti-Xa directs (apixaban et rivaroxaban) est peu modifiée et ils peuvent être utilisés aux posologies habituelles. L'absence de données probantes concernant le dabigatran conduit à ne pas proposer son utilisation. Il y a très peu d'expérience pour des  $\text{IMC} > 50 \text{ kg/m}^2$  ou des poids de  $> 150 \text{ kg}$  et l'utilisation d'AOD dans cette population ne doit s'envisager qu'après évaluation fine de la balance bénéfice risque [26,36].

La place de la CPI est peu documentée chez l'obèse. Puisque l'obésité est un facteur de risque thromboembolique, et par analogie avec les situations à haut risque thrombotique (cf chapitre dédié, p43), il est proposé d'associer une CPI à la prophylaxie pharmacologique chez les patients obèses morbides ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) opérés de chirurgie majeure. La durée de cette association n'est pas définie mais l'usage de la CPI ne doit pas retarder la reprise de l'ambulation. La contention élastique graduée n'est pas indiquée (cf chapitre dédié, p46).

Chez le patient de poids entre 100 et 150 kg qui n'est pas obèse mais de grande taille, le schéma de prophylaxie n'est pas établi : une majoration des doses d'HBPM permettrait de maintenir un niveau d'anticoagulation similaire aux patients de poids standards mais le bénéfice clinique de cette augmentation n'est pas documenté.

Chez les patients de petit poids, il est proposé de réduire les doses pour prévenir le risque d'accumulation et d'hémorragie. Ainsi, après 2 injections d'enoxaparine 4000 UI, un poids  $< 45 \text{ kg}$  a été fortement associé à une activité anti-Xa  $> 0,5 \text{ UI/mL}$  au pic [39] et pourrait justifier d'une posologie d'HBPM réduite (par exemple 2000 UI avec l'enoxaparine) [40,41]. Le RCP de la nadroparine propose de baisser la posologie dès 50 kg. Celui de la tinzaparine propose de réduire la dose à 50 UI/kg chez des patients de poids très faible. Celui de la dalteparine indique que l'expérience est limitée chez des patients de moins de 40 kg. Celui du fondaparinux alerte sur un risque accru de saignement pour des poids  $< 50 \text{ kg}$ , ce qui conduit à déconseiller cet anticoagulant pour des poids inférieurs.

Pour les AOD, les RCP de l'apixaban et du rivaroxaban indiquent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas de petit poids. Celui du dabigatran précise que les données disponibles sont limitées.

## Références

- [1] Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, Andreotti F, Baigent C, Collet JP, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2018;39:1672-86f.
- [2] Pahlkotter MK, Mohidul S, Moen MR, Digney BW, Holmes S, Muertos K, et al. BMI and VTE Risk in Emergency General Surgery, Does Size Matter? An ACS-NSQIP Database Analysis. *Am Surg* 2020;86:1660-5.
- [3] Parkin L, Sweetland S, Balkwill A, Green J, Reeves G, Beral V; Million Women Study Collaborators. Body mass index, surgery, and risk of venous thromboembolism in middle-aged women: a cohort study. *Circulation* 2012;125:1897-904.
- [4] Pannucci CJ, Shanks A, Moote MJ, Bahl V, Cederna PS, Naughton NN, et al. Identifying patients at high risk for venous thromboembolism requiring treatment after outpatient surgery. *Ann Surg* 2012;255:1093-9.
- [5] Altawil E, Alkofide H, Almohaini H, Alobeed A, Alhossan A. The use of enoxaparin as venous thromboembolism prophylaxis in bariatric surgery: A retrospective cohort study. *Saudi Pharm J* 2022;30:1473-8.
- [6] Almarshad FM, Almegren M, Alshuaibi T, Alobaodi N, Almutawa A, Basunbl H, et al. Thromboprophylaxis after bariatric surgery. *Blood Res* 2020;55:44-8.
- [7] Tseng EK, Kolesar E, Handa P, Douketis JD, Anvari M, Tiboni M, et al. Weight-adjusted tinzaparin for the prevention of venous thromboembolism after bariatric surgery. *J Thromb Haemost* 2018;16:2008-15.
- [8] Winegar DA, Sherif B, Pate V, DeMaria EJ. Venous thromboembolism after bariatric surgery performed by Bariatric Surgery Center of Excellence Participants: analysis of the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg Obes Relat Dis* 2011;7:181-8.
- [9] Daigle CR, Brethauer SA, Tu C, Petrick AT, Morton JM, Schauer PR, et al. Which postoperative complications matter most after bariatric surgery? Prioritizing quality improvement efforts to improve national outcomes. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14:652-7.
- [10] O'Connor K, Garcia Whitlock AE, Tewksbury C, Williams NN, Dumon KR. Risk factors for postdischarge venous thromboembolism among bariatric surgery patients and the evolving approach to extended thromboprophylaxis with enoxaparin. *Surg Obes Relat Dis* 2021;17:1218-25.
- [11] Thereaux J, Lesuffleur T, Czernichow S, Basdevant A, Msika S, Nocca D, et al. To What Extent Does Posthospital Discharge Chemoprophylaxis Prevent Venous Thromboembolism After Bariatric Surgery?: Results From a Nationwide Cohort of More Than 110,000 Patients. *Annals of surgery* 2018;267:727-33.
- [12] Wesley Vosburg R, Haque O, Roth E. Robotic vs. Laparoscopic Metabolic and Bariatric Surgery, Outcomes over 5 Years in Nearly 800,000 Patients. *Obes Surg* 2022;32:2341-8.
- [13] Abdelsalam AM, ElAnsary AMSE, Salman MA, Nassem SA, Elfergany HM, Aisha HAA. Adding a Preoperative Dose of LMWH may Decrease VTE Following Bariatric Surgery. *World J Surg* 2021;45:126-131.
- [14] Altieri MS, Yang J, Hajagos J, Spaniolas K, Park J, Gasparis AP, et al. Evaluation of VTE prophylaxis and the impact of alternate regimens on post-operative bleeding and thrombotic complications following bariatric procedures. *Surg Endosc* 2018;32:4805-12.
- [15] Brunetti L, Wassef A, Sadek R, Deshpande K, Ziegler J, Na SS, et al. Anticoagulant activity of enoxaparin and unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in obese patients undergoing sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2019;15:363-73.
- [16] Birkmeyer NJ, Finks JF, Carlin AM, Chengelis DL, Krause KR, Hawasli AA, et al. Comparative effectiveness of unfractionated and low-molecular-weight heparin for preventing venous thromboembolism following bariatric surgery. *Arch Surg* 2012;147, 994-9.
- [17] Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, Mullier F, Susen S, Rouillet S, et al.; Members of the French Working Group on Perioperative Haemostasis Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire GIHP. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020;39:291-310.
- [18] Birkmeyer NJ, Finks JF, Carlin AM, Chengelis DL, Krause KR, Hawasli AA, et al. Michigan Bariatric Surgery Collaborative. Comparative effectiveness of unfractionated and low-molecular-weight heparin for prevention of venous thromboembolism following bariatric surgery. *Arch Surg* 2012;147:994-8.
- [19] Rowan BO, Kuhl DA, Lee MD, Tichansky DS and Madan AK. Anti-Xa levels in bariatric surgery patients receiving prophylactic enoxaparin. *Obesity surgery* 2008;18:162-6.
- [20] Simone EP, Madan AK, Tichansky DS, Kuhl DA and Lee MD. Comparison of two low-molecular weight heparin dosing regimens for patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Surgical endoscopy* 2008;22:2392-5.
- [21] Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE, Rantis PC, Jr., Guske PJ, Kane JM, Jr., et al. Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactor Xa activity. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:625-31.
- [22] Karas LA, Nor Hanipah Z, Cetin D, Schauer PR, Brethauer SA, Daigle CR, et al. Assessment of empiric body mass index-based thromboprophylactic dosing of enoxaparin after bariatric surgery: evidence for dosage adjustment using anti-factor Xa in high-risk patients. *Surg Obes Relat Dis* 2021;17:153-60.

- [23] Stier C, Koschker AC, Stier R, Sosnierz A, Chiappetta S. Are We Missing Treatment Standards for Thromboprophylaxis of the Obese and Super-Obese Patient Population? A Prospective Systematic Cohort Study. *Obes Surg* 2020;30:1704-11.
- [24] Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg* 2002;12:19-24.
- [25] Wang TF, Milligan PE, Wong CA, Deal EN, Thoelke MS, Gage BF. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost* 2014;111:88-93.
- [26] Abildgaard A, Madsen SA, Hvas AM. Dosage of Anticoagulants in Obesity: Recommendations Based on a Systematic Review. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46: 932-69.
- [27] Amaral CFC, Baptista-Silva JCC, Nakano LCU, Flumignan LUG. Pharmacological interventions for preventing venous thromboembolism in people undergoing bariatric surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;11:CD013683.
- [28] Celik F, Huitema AD, Hooijberg JH, van de Laar AW, Brandjes DP, Gerdes VE. Fixed-dose enoxaparin after bariatric surgery: the influence of body weight on peak anti-Xa levels. *Obesity Surgery* 2015;25: 628-34.
- [29] Steib A, Degirmenci SE, Junke E, Asehnoune K, Figier M, Pericard C, et al. Once versus twice daily injection of enoxaparin for thromboprophylaxis in bariatric surgery: effects on antifactor Xa activity and procoagulant microparticles. A randomized controlled study. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:613-21.
- [30] Miranda S, Le Cam-Duchez V, Benichou J, Donnadieu N, Barbay V, Le Besnerais M et al. Adjusted value of thromboprophylaxis in hospitalized obese patients: A comparative study of two regimens of enoxaparin: The ITOHENOX study. *Thromb Res* 2017;155:1-5.
- [31] <https://base donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63108338&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
- [32] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0203489.htm>
- [33] Pfrepper C, Koch E, Weise M, Siegemund R, Siegemund A, Petros S, et al. Weight-adjusted dosing of tinzaparin for thromboprophylaxis in obese medical patients. *Res Pract Thromb Haemost* 2023;7:100054.
- [34] Hainer JW, Barrett JS, Assaid CA, Fossler MJ, Cox DS, Leathers T, et al. Dosing in heavy-weight/obese patients with the LMWH, tinzaparin: a pharmacodynamic study. *Thromb Haemost* 2002;87:817-23.
- [35] Steele KE, Canner J, Prokopowicz G, Verde F, Beselman A, Wyse R, et al. The EFFORT trial: Preoperative enoxaparin versus postoperative fondaparinux for thromboprophylaxis in bariatric surgical patients: a randomized double-blind pilot trial. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:672-83.
- [36] Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2021;19:1874-82.
- [37] McAlpine K, Breau RH, Werlang P, Carrier M, Le Gal G, Fergusson DA, et al. Timing of Perioperative Pharmacologic Thromboprophylaxis Initiation and its Effect on Venous Thromboembolism and Bleeding Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Surg* 2021;233:619-31.
- [38] Raftopoulos I, Martindale C, Cronin A, Steinberg J. The effect of extended post-discharge chemical thromboprophylaxis on venous thromboembolism rates after bariatric surgery: a prospective comparison trial. *Surg Endosc* 2008;22:2384-91.
- [39] Rojas L, Aizman A, Ernst D, Acuña MP, Moya P, Mellado R, et al. Anti-Xa activity after enoxaparin prophylaxis in hospitalized patients weighing less than fifty-five kilograms. *Thromb Res* 2013;132:761-4.
- [40] Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin Dosing at Extremes of Weight: Literature Review and Dosing Recommendations. *Ann Pharmacother*. 2018;52:898-909.
- [41] Hakeam HA, Al Duhailib Z, Alsemari M, Alwaibah RM, Al Shannan MF, Shalhoub M. Anti-Factor Xa Levels in Low-weight Surgical Patients Receiving Enoxaparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis: A Prospective Cohort Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020;26:1076029620931194.

**La réalisation d'une thromboprophylaxie veineuse pharmacologique a-t-elle un impact sur la survenue de complications thromboemboliques et hémorragiques après chirurgie pédiatrique ?**

Thromboprophylaxie péri-opératoire chez l'enfant	Grade	Accord
<b>Il est proposé qu'à partir de la puberté ou de l'âge de 14 ans, la thromboprophylaxie pharmacologique réponde aux mêmes recommandations que chez l'adulte.</b>	2+	<b>Fort</b>
<b>Avant la puberté ou l'âge de 14 ans, les experts suggèrent que la présence de plusieurs facteurs de risque thromboembolique veineux conduise à discuter au cas par cas le bénéfice-risque d'une thromboprophylaxie pharmacologique.</b>	Avis d'experts	<b>Fort</b>

### Argumentaire

L'incidence des événements thromboemboliques en période péri-opératoire est plus faible dans la population pédiatrique que dans la population adulte [1]. Ceci serait lié à des différences dans l'équilibre hémostatique de l'enfant et à l'absence de facteurs de risque acquis de thrombose ou de facteurs de risque en lien avec certaines pathologies et/ou traitements) [2,3]. L'augmentation du risque thrombotique à l'adolescence serait corrélée à la maturation du système hémostatique proche de celui de l'adulte [4]. De nombreuses séries observationnelles retrouvent une augmentation du risque thrombotique autour de 14 ans, correspondant en général à la puberté [5,6]. Les autres facteurs de risque augmentant l'incidence des événements thromboemboliques chez l'enfant et l'adolescent sont assez classiques même si inconstamment retrouvés dans les études (néoplasie, traitement oestrogénique, maladies inflammatoires, obésité, déshydratation sévère, traumatisme, thrombophilie congénitale, tabagisme, durée de chirurgie, admission en soins intensifs/réanimation, etc...) [3].

Par ailleurs, le risque hémorragique lié à une anticoagulation (prophylactique ou thérapeutique) chez l'enfant est conséquent : entre 0,4% et 3% de saignements majeurs, et jusqu'à 21% de saignements mineurs [7].

Plusieurs modèles d'évaluation du risque thrombotique assez semblables ont été publiés [8-11]. Tous ces modèles tiennent compte de l'âge de l'enfant ( $\geq 13$  ou 14 ans) et des facteurs de risque thromboemboliques classiquement retrouvés chez l'adulte. Lorsque le nombre de facteurs de risque thromboembolique est faible (risque thromboembolique faible et modéré), des méthodes non pharmacologiques de prévention sont en général utilisées : hydratation, déambulation précoce, éventuellement CPI (si taille et poids adaptés). Lorsque le nombre de facteurs de risque est élevé (au moins 4 à 6 facteurs de risque selon les études), une prophylaxie pharmacologique est utilisée, le plus souvent par une HBPM à doses préventives. Pour les enfants de moins de 40 kg autour de la puberté ou de l'âge de 14 ans, les schémas posologiques des HBPM n'ont pas été évalués. Les schémas proposés incluent le plus souvent 50 UI/kg/j d'enoxaparine administrée en une ou deux injections quotidiennes et 50 UI/kg de tinzaparine en une injection [9].

Fin 2023, les AOD n'ont pas d'AMM en prévention primaire en pédiatrie et les données publiées sont peu nombreuses.

### Références

- [1] Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic Increase in Venous Thromboembolism in Children's Hospitals in the United States From 2001 to 2007. *Pediatrics* 2009;124:1001–8.
- [2] Rühle F, Stoll M. Advances in predicting venous thromboembolism risk in children. *Br J Haematol* 2018;180:654–65.
- [3] Branchford BR, Betensky M, Goldenberg NA. Pediatric issues in thrombosis and hemostasis: The how and why of venous thromboembolism risk stratification in hospitalized children. *Thrombosis Research* 2018;172:190–3.
- [4] Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992;80:1998–2005.
- [5] Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *Thrombosis Research* 2006;118:3–12.
- [6] de la Morena-Barrio B, Orlando C, de la Morena-Barrio ME, Vicente V, Jochmans K, Corral J. Incidence and features of thrombosis in children with inherited antithrombin deficiency. *Haematologica* 2019;104:2512–8.
- [7] Nowak-Göttl U, Bidlingmaier C, Krümpel A, Göttl L, Kenet G. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children: Low-molecular-weight heparin in children. *British Journal of Pharmacology* 2008;153:1120–7.
- [8] Jackson PC, Morgan JM. Perioperative thromboprophylaxis in children: development of a guideline for management. *Pediatric Anesthesia* 2008;18:478–87.
- [9] Morgan J, Checketts M, Arana A, Chalmers E, Maclean J, Powis M, et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism in pediatric patients: Guidelines from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland (APAGBI). *Pediatr Anaesth* 2018;28:382–91.
- [10] Padhye K, El-Hawary R, Price V, Stevens S, Branchford B, Kulkarni K. Development of a perioperative venous thromboembolism prophylaxis algorithm for pediatric orthopedic surgical patients. *Pediatric Hematology and Oncology* 2020;37:109–18.
- [11] Odent T, de Courtivron B, Gruel Y. Thrombotic risk in children undergoing orthopedic surgery. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 2020;106:S109–14.

**La thromboprophylaxie veineuse a-t-elle un impact sur la survenue de complications thromboemboliques et hémorragiques chez le patient de réanimation ?**

Patients de réanimation	Grade	Accord
<b>Il est recommandé d'administrer une thromboprophylaxie pharmacologique chez les patients de réanimation pour réduire les complications thromboemboliques veineuses.</b>	1+	Fort
<b>En l'absence d'insuffisance rénale terminale, il est recommandé de prescrire des HBPM à doses prophylactiques plutôt que de l'HNF.</b>	1+	Fort
<b>Lors d'une thromboprophylaxie par HBPM, il est proposé de ne pas monitorer l'activité anti-Xa pour adapter les posologies.</b>	2-	Fort
<b>Il est proposé d'adapter les posologies d'HBPM chez les patients de petits poids, chez les obèses de classe III et plus et chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.</b>	2+	Fort
<b>En cas d'insuffisance rénale sévère stable (DFG estimé entre 15 et 30 mL/mn/1,73 m<sup>2</sup>), il est proposé d'utiliser les HBPM en première intention plutôt que l'HNF, en respectant les schémas posologiques de l'AMM :</b>  <b>- enoxaparine 2000 UI x 1 sc /jour si DFG de 15 à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></b> <b>- tinzaparine 4500 UI x 1 sc /jour si DFG &gt; 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	2+	Fort
<b>En cas d'insuffisance rénale terminale (DFG estimé &lt; 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), il est recommandé d'utiliser la calciparine 5000 UI x 2/j SC.</b>	1+	Fort
<b>Il n'est pas recommandé d'associer systématiquement une CPI à une thromboprophylaxie pharmacologique.</b>	1-	Fort
<b>La CPI est recommandée en cas de contre-indication à une thromboprophylaxie par anticoagulants, en particulier en cas de risque hémorragique élevé.</b>	1+	Fort
<b>Les contention élastiques graduées ne sont pas recommandées pour la thromboprophylaxie veineuse, quel que soit le risque thromboembolique veineux.</b>	1-	Fort

### Argumentaire

Hors réanimation, la thromboprophylaxie veineuse est recommandée en cas d'affection médicale aiguë avec réduction de mobilité ou d'intervention chirurgicale majeure. La réanimation associe les formes les plus graves de ces 2 situations avec un risque de MTEV augmenté de 60 % correspondant à une fréquence d'ETEV de 10 à 20 % sans prophylaxie [1,2].

Une prophylaxie pharmacologique est recommandée en première intention. En réanimation, seules les héparines non fractionnées (HNF) et de bas poids moléculaire (HBPM) sont facilement utilisables et ont été évaluées par des essais randomisés. La demi-vie plus longue et/ou l'absence d'antagonistes spécifiques rendent l'utilisation des AOD et du fondaparinux moins maniable. Dans une méta-analyse de 5 études ayant comparé les HBPM et l'HNF en réanimation [2], l'utilisation d'HBPM était associée à moins d'ETEV sans augmentation du risque hémorragique (Tableau 1). Cette méta-analyse confirmait également le moindre risque

de TIH avec les HBPM. Les HBPM ont donc un rapport bénéfice risque plus favorable que celui de l'HNF en réanimation.

**Tableau 1** : Méta-analyse en réseau comparant une thromboprophylaxie par HBPM et HNF en réanimation [2].

Événements	N études	N patients	Odds ratio (IC95%)
TVP	6	5645	0,78 (0,65 – 0,95)
EP	3	4447	0,67 (0,36 – 1,22)
Hémorragie majeure	4	1002	1,71 (0,49 – 5,95)
TIH	3	4447	0,38 (0,15 – 0,98)
Mortalité totale	2	1408	0,90 (0,68 – 1,18)

Les HBPM étant éliminées par le rein (cf chapitre dédié p51), leur utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire entre 15 et 30 mL /mn/1,73 m<sup>2</sup>) entraîne un risque d'accumulation. La dalteparine est, avec la tinzaparine, une des HBPM avec le poids moléculaire le plus élevé ; elle est donc moins influencée par la fonction rénale. Une analyse en sous-groupe de l'étude PROTECT, comparant la dalteparine et l'HNF en thromboprophylaxie chez des patients de réanimation (Tableau 2) n'observait pas de sur-risque hémorragique avec un traitement par dalteparine en cas de DFG < 30 mL/mn/1,73 m<sup>2</sup> [3]. L'utilisation des HBPM en cas d'insuffisance rénale sévère est en accord avec une modification récente de leur AMM et nécessite d'adapter les schémas posologiques (cf chapitre dédié p51). Dans tous les cas, une insuffisance rénale terminale reste une contre-indication aux HBPM et impose le recours à l'HNF.

Tableau 2 : Résultats de l'analyse en sous-groupe de l'étude PROTECT comparant dalteparine et HNF pour la thromboprophylaxie en réanimation, selon la fonction rénale [3]

		Dalteparine	HNF	Hazard Ratio (IC85%)
Insuffisance rénale sévère (n=590)	MTEV	10,0 %	6,4 %	1,87 (0,96 – 3,63)
	Hémorragie majeure	8,9 %	11,0 %	0,89 (0,51 – 1,53)

Les doses standards d'HBPM utilisées en contexte médical ou chirurgical pourraient s'avérer inefficaces en réanimation, chez les patients les plus sévères, les plus inflammatoires, ou en cas d'obésité [4]. Des schémas posologiques plus élevés ont été proposés en réanimation, ajustés au poids corporel ou à l'indice de masse corporel. La pandémie COVID a permis d'évaluer ces doses plus élevées [5]. Les propositions du Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) allaient dans ce sens sans sur-risque hémorragique [6,7] mais n'ont pas démontré leur supériorité sur les schémas posologiques standards [5,8,9]. Un monitorage biologique de l'activité anti-Xa pour ajuster les doses d'HBPM est discuté. Cependant cette stratégie n'a pas démontré à ce jour son intérêt [10].

**Concernant la prophylaxie mécanique**, la contention veineuse élastique n'a pas d'efficacité démontrée en réanimation et peut entraîner des lésions cutanées [11]. Elle n'a donc plus d'indication dans cette situation. Peu d'études ont évalué l'utilisation de la compression pneumatique intermittente (CPI). Cependant, une méta-analyse montre que l'utilisation de la CPI en réanimation réduit le risque de MTEV comparativement à des patients sans thromboprophylaxie (Tableau 3) [12]. La CPI doit donc être privilégiée quand un moyen pharmacologique ne peut être prescrit en raison d'un risque hémorragique élevé. En

revanche, l'adjonction de la CPI à une thromboprophylaxie pharmacologique n'a pas montré de bénéfice comparativement à l'utilisation d'une thromboprophylaxie pharmacologique seule [12]. Cette stratégie pourrait être réservée aux patients à très haut risque thrombotique : traumatisés sévères, chirurgie carcinologique majeure [13-15].

**Tableau 3** : Résultats d'une méta-analyse des études évaluant l'intérêt de la CPI en réanimation [8]

	Événements	n études / n patients	Risque relatif (IC95%)
CPI vs. contrôle	MTEV	4 / 1120	0,35 (0,18 -0,68)
	EP	2 / 402	0,17 (0,06-0,50)
CPI + héparine vs. héparine	MTEV	4 / 2777	0,55 (0,24-1,27)
	EP	3 / 2661	0,72 (0,31-1,69)

## Références

- [1] Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140:706-14.
- [2] Fernando SM, Tran A, Cheng W, Sadeghirad B, Arabi YM, Cook DJ et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Chest* 2022;161:418-28.
- [3] Pai M, Adhikari NKJ, Ostermann M, Heels-Ansdell D, Douketis JD, Skrobik Y, et al. Low-molecular-weight heparin venous thromboprophylaxis in critically ill patients with renal dysfunction: A subgroup analysis of the PROTECT trial. *PLoS One* 2018 ;13:e0198285.
- [4] Lim W, Meade M, Lauzier F, Zarychanski R, Mehta S, Lamontagne F et al.; PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial Investigators. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2015;43:401-10
- [5] Jorda A, Siller-Matula JM, Zeitlinger M, Jilma B, Gelbenegger G. Anticoagulant Treatment Regimens in Patients With Covid-19: A Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2022;111:614-623.
- [6] Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care* 2020;24:364.
- [7] Godon A, Tacquard CA, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, Lasne D, et al. Prevention of venous thromboembolism and haemostasis monitoring in patients with COVID-19: Updated proposals (April 2021): From the French working group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French study group on thrombosis and haemostasis (GFHT), in collaboration with the French society of anaesthesia and intensive care (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med* 2021;40:100919.
- [8] REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators; Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:777-89.
- [9] INSPIRATION Investigators; Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:1620-30.
- [10] Cauchie P, Piagnerelli M. What Do We Know about Thromboprophylaxis and Its Monitoring in Critically Ill Patients? *Biomedicines* 2021;9:864.
- [11] CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1958-65.
- [12] Wang Y, Huang D, Wang M, Liang Z. Can Intermittent Pneumatic Compression Reduce the Incidence of Venous Thrombosis in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020;26:1076029620913942.
- [13] Arabi YM, Khedr M, Dara SI, Dhar GS, Bhat SA, Tamim HM, et al. Use of intermittent pneumatic compression and not graduated compression stockings is associated with lower incident VTE in critically ill patients: a multiple propensity scores adjusted analysis. *Chest* 2013;144:152-9.

- [14] Afshari A, Fenger-Eriksen C, Monreal M, Verhamme P; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Mechanical prophylaxis. Eur J Anaesthesiol 2018;35:112-115.
- [15] Lobastov K, Sautina E, Alencheva E, Bargandzhiya A, Schastlivtsev I, Barinov V, et al. Intermittent Pneumatic Compression in Addition to Standard Prophylaxis of Postoperative Venous Thromboembolism in Extremely High-risk Patients (IPC SUPER): A Randomized Controlled Trial. Ann Surg 2021;274:63-69.

## L'administration d'acide tranexamique modifie-t-elle les modalités de thromboprophylaxie veineuse péri-opératoire ?

Acide tranexamique	Grade	Accord
<b>Il est recommandé de ne pas modifier les modalités de thromboprophylaxie en cas d'administration d'acide tranexamique.</b>	1-	Fort

### Argumentaire

L'administration d'acide tranexamique (ATX) bénéficie d'un haut niveau de preuve en chirurgie hémorragique et en traumatologie pour réduire le saignement et la transfusion [1-8]. L'ATX n'augmente pas le risque d'ETEV péri-opératoire : des essais randomisés [1,3-8], et des méta-analyses [2,9] ont montré que l'ATX n'augmente pas l'incidence des ETEV après chirurgie générale, orthopédique ou cardiaque, accouchement par voie basse ou par césarienne, hémorragie du postpartum, traumatisme sévère, traumatisme crânien. La randomisation en double aveugle a garanti que les modalités de thromboprophylaxie pharmacologique (indication, médicament, délai d'initiation, durée) n'étaient pas modifiées par l'ATX [1,3-8]. De plus, lorsque l'initiation de la thromboprophylaxie par AOD est repoussée au lendemain d'une chirurgie orthopédique majeure, l'administration d'acide tranexamique n'augmente pas non plus la fréquence d'ETEV [2]. Lorsque l'ATX est prescrit pour une maladie hémorragique constitutionnelle telle une hémophilie ou une dysfonction plaquettaire, l'indication de la thromboprophylaxie veineuse est discutée au cas par cas.

### Références

- [1] Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, Conen D, Lomivorotov V, Sessler DI et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med* 2022;386:1986-97.
- [2] Meng B, Ma J, Liu Z, Du C, Zhang G. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid Combined with Rivaroxaban in Primary Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Invest Surg* 2021;34:728-37.
- [3] Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med* 2017;376:136-48.
- [4] Sentilhes L, Winer N, Azria E, Sénat MV, Le Ray C, Vardon D, et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. *N Engl J Med* 2018;379:731-742.
- [5] Sentilhes L, Sénat MV, Le Lous M, Winer N, Rozenberg P, Kayem G, V et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Cesarean Delivery. *N Engl J Med* 2021;384:1623-34.
- [6] WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:2105-16.
- [7] CRASH-2 trial collaborators; Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
- [8] CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1713-23.
- [9] Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, Neef V, Schlesinger T, Kranke P, et al. Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Surg* 2021;156:e210884.

**La surveillance de la thromboprophylaxie veineuse au laboratoire a-t-elle un impact sur la survenue et la prise en charge de complications thromboemboliques et hémorragiques?**

**1. Surveillance du niveau d'anticoagulation**

Surveillance du niveau d'anticoagulation	Grade	Accord
<b>Il est proposé de ne pas mesurer l'activité anti-Xa au cours d'une thromboprophylaxie par HBPM.</b>	2-	Fort
<b>Les experts proposent de ne pas mesurer le niveau d'anticoagulation au cours d'une prophylaxie par AOD, fondaparinux ou HNF.</b>	Avis d'experts	Fort
<b>Chez les patients de poids extrêmes et chez les insuffisants rénaux, il est proposé de ne pas mesurer le niveau d'anticoagulation (cf chapitres dédiés)</b>	2-	Fort
<b>En cas d'hémorragie sous thromboprophylaxie par un anticoagulant (AOD, HBPM, HNF ou fondaparinux), les experts suggèrent de déterminer le niveau d'anticoagulation afin d'estimer la contribution de l'anticoagulant à l'hémorragie et d'aider à la prise en charge.*</b>	Avis d'experts	Fort
<b>Les experts suggèrent d'établir une procédure au sein de l'établissement pour définir le bon usage de la mesure du niveau d'anticoagulation (conditions du prélèvement, valeurs seuils) et la prise en charge.</b>	Avis d'experts	Fort

\* Cf RFE 2024 de la Société Française de Médecine d'Urgence, de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation et médecine péri-opératoire, du Groupe d'intérêt en Hémostase Péri-opératoire et de la Société Française de Thrombose et d'Hémostase.

**Argumentaire**

Le terme "activité anti-Xa", bien qu'imparfait, est utilisé ici comme expression courte pour "niveau plasmatique d'anticoagulation estimé par test anti-Xa".

Celui de "monitorage" n'est pas utilisé car il impliquerait plusieurs déterminations chez un même patient pour ajustement de la modalité d'administration de l'anticoagulant.

Les experts ont cherché à répondre à cinq questions :

- (i) L'activité anti-Xa est-elle prédictive des événements thromboemboliques veineux et hémorragiques en cours de thromboprophylaxie par HBPM ?
- (ii) L'adaptation des doses d'HBPM à l'activité anti-Xa diminue-t-elle la survenue de thromboses sans majorer le risque hémorragique ?
- (iii) Y a-t-il des populations particulières (sujet âgé, poids extrêmes, insuffisance rénale) chez qui la détermination de l'activité anti-Xa a un intérêt pronostique ?
- (iv) Quelle est la précision analytique de la mesure de l'activité anti-Xa, notamment pour les valeurs basses observées en thromboprophylaxie ?
- (v) Y a-t-il un bénéfice à mesurer le niveau d'anticoagulation au cours de la thromboprophylaxie par HNF, fondaparinux ou AOD ?

En chirurgie, les données sur l'activité anti-Xa lors d'une prophylaxie par HBPM sont majoritairement observationnelles :

Après prothèse totale de genou, une activité anti-Xa >0,2 UI/mL à H12 de l'injection SC d'enoxaparine 4000 ou 6000 UI/j (mesurée à J1, J3 et J6 post-opératoire) était associée à une

fréquence plus élevée d'évènements hémorragiques tandis qu'une activité anti-Xa <0,1 UI/mL était associée aux ETEV [1].

En chirurgie hépatobiliaire et pancréatique, une activité anti-Xa au pic <0,2 UI/mL a été associée à une fréquence plus élevée d'ETEV [2]. Après chirurgie abdominale carcinologique, une activité anti-Xa entre 0,2 et 0,4 UI/mL était associée à une fréquence moindre d'ETEV [3]. L'ajustement des doses d'enoxaparine, par paliers de 1000 UI, selon l'activité anti-Xa au pic n'était toutefois pas associé à une réduction des ETEV après chirurgie pancréatique [4].

En chirurgie plastique, une activité anti-Xa au pic <0,3 UI/mL après enoxaridine 4000 UI/j a été associée à un excès d'ETEV [5].

En neurochirurgie, une activité "supraprophylactique" en anti-Xa (définie par un pic > 0,5 UI/mL) sous enoxaparine 4000 UI/j a été associée à une fréquence plus élevée d'évènements hémorragiques comparée à une activité prophylactique définie par l'intervalle 0,2-0,4 UI/mL [6].

Une méta-analyse de 9 études (dont une randomisée, comprenant 985 patients opérés d'une chirurgie plastique, thoracique, colorectale ou orthopédique) a trouvé une association entre une activité anti-Xa au pic <0,3 UI/mL (pour une administration d'enoxaparine 4000 UI/j) ou <0,2 UI/mL (pour les schémas avec enoxaparine en deux injections par jour) et les ETEV [7].

En traumatologie, la sévérité du traumatisme et l'obésité ont été associées à une activité anti-Xa "infraprophylactique" (<0,2 UI/mL) [8]. Une méta-analyse de 24 études observationnelles totalisant 7276 patients a trouvé une fréquence plus faible d'ETEV symptomatiques lorsque l'activité anti-Xa était >0,2 UI/mL au pic ou >0,1 UI/mL en résiduel (avant l'injection suivante), cependant sans diminution des ETEV lorsque la dose d'HBPM était adaptée pour cibler ces activités anti-Xa [9]. Une autre méta-analyse incluant 15 études observationnelles (10 348 patients) a trouvé une fréquence plus faible des ETEV lorsque la dose d'enoxaparine était adaptée (par paliers de 1000 UI d'enoxaparine) à l'activité anti-Xa sans différence pour les évènements hémorragiques [10]. Cette deuxième méta-analyse qui a inclus les ETEV asymptomatiques, a reposé en partie sur des données non publiées, et a souligné l'hétérogénéité des populations incluses, des pratiques de screening par échographie veineuse, des cibles visées avec l'activité anti-Xa ; le niveau de preuve est donc très faible. De plus, toutes les attitudes d'adaptation de la posologie sur l'activité anti-Xa ont été comparées à un schéma utilisant l'enoxaparine 3000 UI administrée toutes les 12 heures (fréquemment utilisé en Amérique du Nord), ce qui rend difficile l'extrapolation aux schémas posologiques en une injection par jour utilisés en Europe.

Concernant les populations particulières :

- L'âge élevé pris isolément n'a pas été associé à une accumulation d'enoxaparine administrée à dose prophylactique dans une population médico-chirurgicale [11].
- Un poids < 45 kg a été fortement associé à une activité anti-Xa > 0,5 UI/mL au pic [12] et pourrait justifier d'une posologie d'HBPM réduite (2000 ou 3000 UI avec l'enoxaparine) [13]. En chirurgie bariatrique, un poids > 150 kg a été associé à une activité anti-Xa < 0,2 UI/mL au pic après 4000 UI d'enoxaparine [14]. Ces deux études de faible effectif n'ont pas permis d'observer une association entre l'activité anti-Xa et les évènements thrombotiques ou hémorragiques.
- L'insuffisance rénale sévère entraîne une accumulation en HBPM et justifie d'adapter les posologies (cf chapitre dédié).

Concernant les limites des tests anti-Xa :

- Différents paramètres contribuent à la variabilité de la mesure du niveau plasmatique d'HBPM par test anti-Xa en méthode chromogénique (méthodes actuellement utilisées en France). L'hétérogénéité des tests anti-Xa (analyseurs et réactifs) est bien établie pour l'HNF [15,16], mais elle est moins documentée pour les HBPM, dont les indications de surveillance par test de laboratoire sont rares. L'influence du réactif et du type de tube (tube avec anticoagulant CTAD ou non) sur le test anti-Xa devrait être plus limitée lors de la surveillance des HBPM que de l'HNF en raison de la moindre longueur des chaînes d'héparine et donc d'une capacité moindre à se lier aux protéines plasmatiques autres que l'antithrombine. Un calibrant adapté aux HBPM doit être utilisé [17]. Les études comparatives des réactifs pour test anti-Xa ont été menées chez des patients recevant une dose thérapeutique d'HBPM, et la différence entre deux tests réalisés avec deux réactifs différents pouvait atteindre 0,12 UI/mL [18-20].
- Les programmes d'évaluation externe de la qualité (EEQ) consistent à envoyer les mêmes échantillons dans les laboratoires et à comparer leurs résultats. Une évaluation européenne réalisée dans plus de 100 laboratoires a ainsi rapporté des coefficients de variation (CV) élevés, de 12 à 33% pour les échantillons contenant un niveau d'HBPM < 0,35 UI/mL, alors qu'un CV inférieur à 10% devrait être obtenu [21]. Les programmes d'EEQ proposent rarement des échantillons avec activité d'HBPM < 0,3 UI/mL. De plus la limite de quantification (c'est-à-dire la valeur la plus faible pouvant être mesurée avec un CV acceptable) varie en fonction des analyseurs et réactifs ; elle doit être déterminée par chaque laboratoire et elle va conditionner la capacité du laboratoire à rendre des résultats pour des valeurs basses comprises entre la limite de quantification (de l'ordre de 0,1 UI/mL) et 0,3 UI/mL.
- Ces arguments conduisent à être circonspect dans l'usage du test anti-Xa et il convient de ne pas appliquer les conclusions d'une étude publiée à la pratique locale si les tests anti-Xa de l'étude ne sont pas les mêmes que localement.
- Concernant les AOD à activité anti-Xa, les études cliniques n'incluaient pas de surveillance biologique [22]. De plus, la fenêtre thérapeutique large des AOD est un argument supplémentaire pour ne faire de surveillance biologique.

Au total, lors d'une thromboprophylaxie par enoxaparine en 1 injection par jour, les activités anti-Xa fréquemment observées varient entre 0,2 et 0,5 UI/mL en moyenne au pic (prélèvement réalisé à H4 d'une injection après au moins 3 injections), avec une influence possible du test anti-Xa utilisé (souvent non détaillé dans la littérature). Les données existantes concernent principalement l'enoxaparine en deux injections par jour, et sont moins nombreuses avec la dalteparine et la tinzaparine. Si certains travaux observationnels ont trouvé une association entre l'activité anti-Xa et les événements thromboemboliques veineux et hémorragiques post-opératoires, aucun essai randomisé n'a démontré le bénéfice d'une adaptation posologique de l'HBPM à l'activité anti-Xa pour réduire ces complications. Une telle attitude pourrait être inefficace (du fait d'une variabilité de résultats entre les tests anti-Xa, d'une imprécision de mesure pour les valeurs basses d'anti-Xa et du temps nécessaire pour adapter la posologie, le prélèvement étant réalisé au minimum à trois jours du traitement), coûteuse et complexe à mettre en place (prélèvement à H4 d'une injection d'HBPM, soit en

dehors des horaires usuels de prélèvements ; nombre important de patients sortis d'hospitalisation à J3).

En cas d'évènement hémorragique, la détermination de l'activité anti-Xa permet de documenter une éventuelle accumulation ou un surdosage et d'estimer la contribution de l'anticoagulant à l'hémorragie (probablement négligeable si l'anti-Xa est inférieure à 0,2 UI/mL).

Les protocoles institutionnels de gestion de la thromboprophylaxie devraient définir les rares indications des tests anti-Xa, et devraient tenir compte du type d'HBPM, du schéma posologique (en 1 ou 2 injections par jour) et du système analyseur/réactif utilisés.

Concernant l'HNF, le fondaparinux et les AOD à dose prophylactique, à notre connaissance, il n'y a pas de données montrant un bénéfice clinique à mesurer le niveau d'anticoagulation en routine au cours de la prophylaxie. Il n'a donc pas été possible de formuler de proposition. Cette mesure peut cependant orienter la prise en charge en cas d'accident hémorragique avec suspicion de surdosage.

## 2. Surveillance plaquettaire et risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

Surveillance plaquettaire et risque de TIH	Grade	Accord
<p><b>Il est proposé de surveiller la numération plaquettaire pour permettre un dépistage précoce d'une TIH :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- A l'initiation d'une prophylaxie par HBPM puis une fois à deux fois par semaine entre le 4<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour, puis une fois par semaine pendant un mois si le traitement est poursuivi.</li><li>- A l'initiation d'une prophylaxie par HNF puis deux fois à trois fois par semaine entre le 4<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour, puis une fois par semaine pendant un mois si le traitement est poursuivi.</li><li>- En cas de survenue d'une thrombose malgré l'utilisation d'une thromboprophylaxie par HNF ou HBPM.</li></ul>	2+	Fort

### Argumentaire

Ces propositions sont celles de la SFAR-GIHP-GFHT [23]. L'argumentaire repose sur des études observationnelles. Les patients ayant d'une thromboprophylaxie post-opératoire (incluant la césarienne) présentent un risque de TIH intermédiaire (0,1 à 1%) sous HBPM et élevé (> 1%) sous HNF [24,25]. La TIH survient majoritairement entre 4 à 14 jours après l'initiation du traitement par héparine, rarement après 15 jours et exceptionnellement après 1 mois [26]. La TIH peut survenir plus précocement en cas d'exposition à l'héparine dans les 3 mois précédents [27]. L'incidence et la sévérité des complications thrombotiques au cours de la TIH semblent inversement associées à la précocité du traitement de la TIH [28,29].

L'utilisation d'un algorithme décisionnel basé sur l'évaluation de la probabilité clinique de TIH et des tests validés de laboratoire permet probablement de limiter le risque de surdiagnostic associé à la surveillance systématique de la numération plaquettaire [22].

### Références

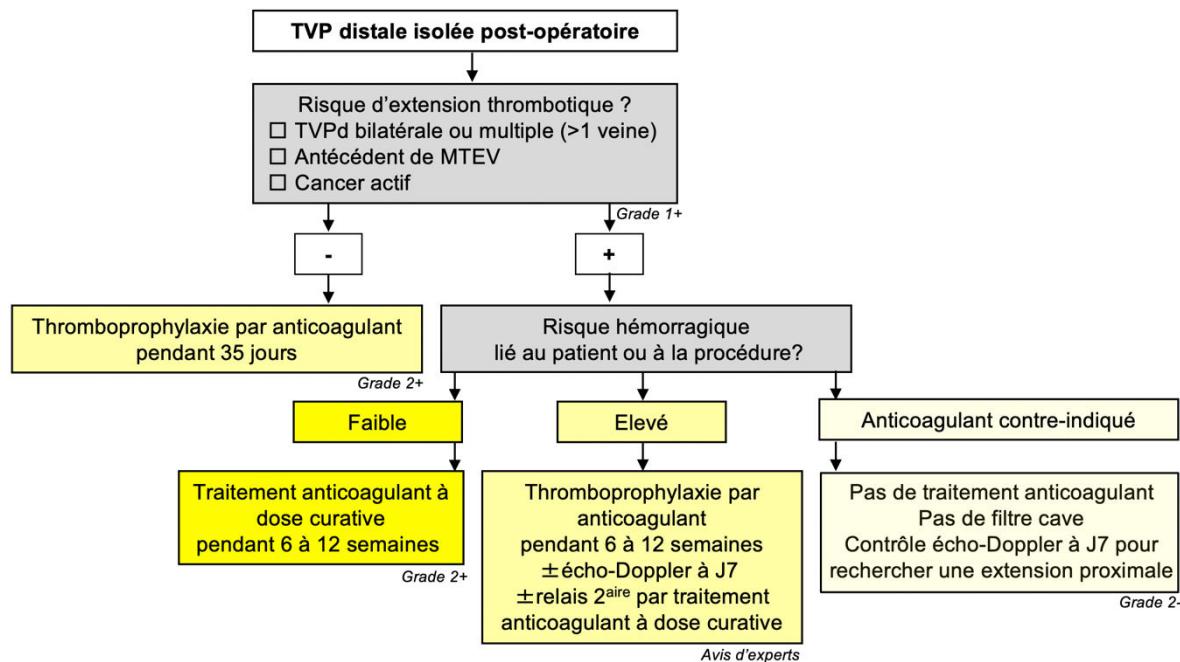
- [1] Levine MN, Planes A, Hirsh J, Goodyear M, Vochelle N, Gent M. The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparin low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost* 1989;62:940-4.
- [2] Verhoeff K, Connell M, Shapiro AJ, Strickland M, Bigam DL, Anantha RV. Rate of prophylactic anti-Xa achievement and impact on venous thromboembolism following oncologic hepato-pancreatico-biliary surgery: A prospective cohort study. *Am J Surg* 2022;S0002-9610(22)00783-8.
- [3] Kramme K, Sarraf P, Munene G. Prophylactic Enoxaparin Adjusted by Anti-Factor Xa Peak Levels Compared with Recommended Thromboprophylaxis and Rates of Clinically Evident Venous Thromboembolism in Surgical Oncology Patients. *J Am Coll Surg* 2020;230:314-21.
- [4] Kramme K, Sarraf P, Shebrain S, Munene G. Safety and Efficacy of Prophylactic Enoxaparin Adjusted by Anti-Factor Xa Peak Levels in Pancreatic Surgery. *Am Surg* 2023;89:300-8.
- [5] Pannucci CJ, Rockwell WB, Ghanem M, Fleming KI, Momeni A, Agarwal J. Inadequate Enoxaparin Dosing Predicts 90-Day Venous Thromboembolism Risk among Plastic Surgery Inpatients: An Examination of Enoxaparin Pharmacodynamics. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:1009-20.
- [6] May CC, Cua S, Smetana KS, Powers CJ. Supraprophylactic Anti-Factor Xa Levels Are Associated with Major Bleeding in Neurosurgery Patients Receiving Prophylactic Enoxaparin. *World Neurosurg* 2022;157:e357-63.
- [7] Pannucci CJ, Fleming KI, Varghese TK, Stringham J, Huang LC, Pickron TB, et al. Low Anti-Factor Xa Level Predicts 90-Day Symptomatic Venous Thromboembolism in Surgical Patients Receiving Enoxaparin Prophylaxis: A Pooled Analysis of Eight Clinical Trials. *Ann Surg* 2022;276:e682-90.
- [8] Karcutskie CA, Dharmaraja A, Patel J, Eidelson SA, Martin AG, Lineen EB, et al. Relation of antifactor-Xa peak levels and venous thromboembolism after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;83:1102-7.
- [9] Verhoeff K, Raffael K, Connell M, Kung JY, Strickland M, Parker A, et al. Relationship between anti-Xa level achieved with prophylactic low-molecular weight heparin and venous thromboembolism in trauma patients: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2022;93:e61-70.
- [10] Tran A, Fernando SM, Gates RS, Gillen JR, Droege ME, Carrier M, et al. Efficacy and Safety of Anti-Xa Guided versus Fixed Dosing of Low Molecular Weight Heparin for Prevention of Venous Thromboembolism in Trauma Patients – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg* 2023;277:734-41.
- [11] Berges A, Laporte S, Epinat M, Zufferey P, Almartine E, Tranchand B, et al. Anti-factor Xa activity of enoxaparin administered at prophylactic dosage to patients over 75 years old. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:428-38.
- [12] Rojas L, Aizman A, Ernst D, Acuña MP, Moya P, Mellado R, et al. Anti-Xa activity after enoxaparin prophylaxis in hospitalized patients weighing less than fifty-five kilograms. *Thromb Res* 2013;132:761-4.
- [13] Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin Dosing at Extremes of Weight: Literature Review and Dosing Recommendations. *Ann Pharmacother* 2018;52:898-909.
- [14] Celik F, Huitema ADR, Hooijberg JH, van de Laar AWJM, Brandjes DPM, Gerdes VEA. Fixed-Dose Enoxaparin After Bariatric Surgery: The Influence of Body Weight on Peak Anti-Xa Levels. *Obes Surg* 2015;25:628-34.
- [15] Smahi M, De Pooter N, Hollestelle MJ, Toulon P. Monitoring unfractionated heparin therapy: Lack of standardization of anti-Xa activity reagents. *J Thromb Haemost JTH* 2020;18:2613-21.
- [16] Dominique Lasne, Marie Toussaint-Hacquard, Céline Delassasseigne, Anne Bauters, Claire Flaujac, Philippe Savard, et al. Factors influencing anti-Xa assays: a multicenter prospective study in critically ill and non-critically ill patients receiving unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 2023;123:1105-15
- [17] Sié P, Aillaud MF, de Prost D, Drouillé C, Forestier F, Guedj P, et al. Measurement of low molecular weight heparin ex vivo activities in clinical laboratories using various anti-Xa assays: interlaboratory variability and requirement for an agreed low molecular weight heparin standard. *Thromb Haemost* 1987;58:879-83.
- [18] Kitchen S, Lampietro R, Woolley AM, Preston FE. Anti Xa Monitoring during Treatment with Low Molecular Weight Heparin or Danaparoid: Inter-assay Variability. *Thromb Haemost* 1999;82:1289-93.
- [19] Amiral J, Amiral C, Dunois C. Optimization of Heparin Monitoring with Anti-FXa Assays and the Impact of Dextran Sulfate for Measuring All Drug Activity. *Biomedicines* 2021;9:700.
- [20] Kovacs MJ, Keeney M, Mackinnon K, Boyle E. Three different chromogenic methods do not give equivalent anti-Xa levels for patients on therapeutic low molecular weight heparin (dalteparin) or unfractionated heparin: M.J. Kovas et al. *Clin Lab Haematol* 1999;21:55-60.
- [21] Hollestelle MJ, van der Meer FJM, Meijer P. Quality performance for indirect Xa inhibitor monitoring in patients using international external quality data. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1921-30.
- [22] Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* 2012;344:e3675.

- [23] Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, Mullier F, Susen S, Roulet S, et al. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020;39:291-310.
- [24] Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005;106:2710-5.
- [25] Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4(4):CD007557.
- [26] Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286-92.
- [27] Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, Carlsson LE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest* 2002;122:37-42.
- [28] Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 2000;96:846-51.
- [29] Tardy B, Lecompte T, Boelhen F, Tardy-Poncet B, Elalamy I, Morange P, et al. Predictive factors for thrombosis and major bleeding in an observational study in 181 patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin. *Blood* 2006;108:1492-6.

**La découverte d'une thrombose veineuse profonde distale post-opératoire modifie-t-elle le schéma de thromboprophylaxie veineuse prescrit ?**

	Grade	Accord
<b>Doppler post-opératoire</b>		
<b>Il est recommandé de ne pas faire de dépistage systématique des TVP asymptomatiques post-opératoires.</b>	<b>1-</b>	Fort
<b>TVP distales post-opératoires</b>		
<b>Il est recommandé de ne pas traiter systématiquement les TVP distales isolées post-opératoires par un anticoagulant à dose curative.</b>	<b>1-</b>	Fort
<b>En cas de TVP distale isolée post-opératoire, il est recommandé d'évaluer le risque d'extension thrombotique (TVPd bilatérale ou multiple (<math>&gt; 1</math> veine), antécédent de MTEV, cancer actif) et le risque hémorragique (lié au patient et à la procédure) pour décider des modalités thérapeutiques.</b>	<b>1+</b>	Fort
<b>En l'absence de facteur de risque d'extension, il est proposé d'introduire ou de poursuivre la thromboprophylaxie par anticoagulant pendant 35 jours et de ne pas contrôler l'écho-Doppler.</b>	<b>2+</b>	Fort
<b>En présence de facteurs de risque d'extension, et si le risque hémorragique est faible, il est proposé d'introduire un traitement anticoagulant à dose curative pendant 6 à 12 semaines.</b>	<b>2+</b>	Fort
<b>En présence de facteurs de risque d'extension,</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- si le risque hémorragique est élevé, les experts proposent d'introduire ou de poursuivre la thromboprophylaxie par anticoagulant pendant 6 à 12 semaines. Un contrôle écho-Doppler peut être proposé à J7.</li> <li>- Si le risque hémorragique devient faible, le traitement peut être passé à dose curative.</li> </ul>	avis d'experts	Fort
<b>En cas de contre-indication à un traitement anticoagulant à dose préventive, il est proposé de ne pas anticoaguler le patient, de ne pas mettre de filtre cave et de contrôler l'écho-Doppler à J7 pour rechercher une extension proximale.</b>	<b>2-</b>	Fort

**Figure 2 :**  
**Prise en charge d'une thrombose veineuse profonde distale post-opératoire**



## Argumentaire

La prise en charge des TVPd isolées post-opératoires est débattue, tant sur l'indication du traitement anticoagulant, que sur son intensité (prophylactique ou curatif) et sa durée car les études sont peu nombreuses et de faible niveau de preuve.

### Définition des thromboses veineuses profondes distales (TVPd) isolées

Les TVPd isolées des membres inférieurs sont définies anatomiquement comme des TVP sous-poplitées, sans extension aux veines proximales ou embolie pulmonaire associée. Les veines profondes distales comprennent les troncs jambiers (tibiales antérieure et postérieure, fibulaire), et les veines musculaires (soléaire, gastrocnémienne). Les TVPd représentent jusqu'à la moitié des TVP diagnostiquées [1].

Les TVPd ont les mêmes facteurs de risque de survenue que les TVP proximales (TVPp) mais avec un poids plus marqué de certains facteurs notamment le contexte post-opératoire (OR 1,8, IC95% 1,3-2,5, distal vs proximal) [2-4]. Des TVPd sont observées fréquemment après chirurgie des membres inférieurs et en traumatologie, mais aussi après chirurgie abdominopelvienne et potentiellement après tous types de chirurgie [5]. Un dépistage systématique à une semaine d'une prothèse de genou conduit à observer des TVPd dans 33 à 46% des cas [6,7]. Elles sont le plus souvent asymptomatiques.

**Peut-on identifier des populations à plus haut risque d'extension proximale ou EP ?**

Le risque des TVPd est l'extension proximale et l'EP. Ce risque est faible mais non nul. Différents facteurs ont été identifiés comme étant associés à un plus haut risque d'extension proximale des TVPd. Ils incluent des facteurs liés à la thrombose comme l'observation de plus d'une veine thrombosée ou une TVPd bilatérale, et des facteurs liés au patient tels qu'un antécédent de MTEV, un cancer actif, la présence d'un facteur de risque persistant, le cumul de facteurs de

risque liés au patient [8-13]. Les TVPd des troncs les les TVPd musculaires ont le même profil évolutif [8,14].

#### **Quel est le risque d'extension proximale ou EP d'une TVPd isolée ?**

En l'absence de tout anticoagulant, le taux d'EP symptomatique est < 1% [14,15] et le taux d'extension proximale est variable selon les études, entre 5 et 10% [16,17] et jusqu'à 20% dans une série où la proportion de cancer est importante [18]. Après chirurgie, le risque d'extension semble proche. Ainsi après PTG, une extension proximale a été rapportée pour 3,5% des TVPd diagnostiquée à J7, en fin de thromboprophylaxie courte [6].

Sous thromboprophylaxie pharmacologique, le risque d'extension proximale ou d'EP des TVPd a été évalué entre 3 et 10%, essentiellement dans des registres, dans des populations hétérogènes, non systématiquement post-opératoires [19]. L'essai PROTHEGE a spécifiquement évalué l'évolution des TVPd post-opératoires survenant chez des patients bénéficiant d'une thromboprophylaxie par HBPM, mais ne l'a pas comparé à un traitement curatif [6]. Dans cette étude, 878 patients sous thromboprophylaxie par HBPM dans les suites d'une PTG ont eu un écho-Doppler veineux à J7. Ceux présentant une TVPp (n=21) ont été exclus de l'étude. Les autres (écho-Doppler veineux négatif ou TVPd) ont été randomisés pour une thromboprophylaxie courte, de 10 jours au total, ou pour une thromboprophylaxie étendue, de 35 jours, avec contrôle par écho-Doppler veineux à J35. Parmi les patients ayant une TVPd à J7, 7,8% du groupe thromboprophylaxie courte et 2,8% ( $p=0.067$ ) du groupe thromboprophylaxie étendue ont présenté un ETEV proximal ou symptomatique ou une hémorragie, tandis que les taux d'extension ou de récidive (y compris distale) étaient de 14,8% et 4,5% respectivement ( $p<0.001$ ). Ces résultats suggèrent qu'en l'absence de facteur de risque d'extension, la poursuite de la thromboprophylaxie jusqu'à 35 jours réduit les complications des TVPd comparativement à une thromboprophylaxie courte.

#### **Risque hémorragique et traitement anticoagulant des TVPd ?**

Le traitement anticoagulant à dose curative des TVPd augmente le risque hémorragique. Dans l'essai randomisé CACTUS, la nadroparine administrée 6 semaines à dose curative augmentait les hémorragies majeures et les hémorragies cliniquement significatives comparativement au placebo chez des patients à faible risque hémorragique puisque non chirurgicaux ou cancéreux [14]. L'analyse d'un registre de 697 patients ayant une TVPd, dont 39% étaient des patients post-opératoires, et 19% de traumatologie, a montré que le traitement anticoagulant était associé à davantage d'hémorragies cliniquement significatives (8,6% vs 2,2%, OR 4,87, IC95% 1,37-17,3) particulièrement chez les patients en post-opératoire [20].

En revanche, un traitement prophylactique pourrait être associé à un risque hémorragique plus faible : dans l'essai PROTHEGE, seul 1/144 (0,7%) des patients présentant une TVPd à J7 et bénéficiant d'une thromboprophylaxie étendue à 35 jours a présenté une complication hémorragique majeure [6].

Chez les patients ayant une contre-indication aux anticoagulants, la surveillance clinique et échographique de la TVPd isolée est une option. Deux essais randomisés [16,18] ont montré qu'en cas de suspicion de première TVP (40% après chirurgie ou traumatisme [16]), l'écho-Doppler proximal sérié, répété à une semaine, qui ne permet pas de détecter et de traiter les TVPd, était aussi sûr en termes de risque thromboembolique à 3 mois que l'écho-Doppler complet, qui conduit à diagnostiquer et traiter les TVPd et proximales. Ces résultats suggèrent qu'il est possible de ne pas traiter une TVPd, au prix d'une surveillance clinique et d'un contrôle

par écho-Doppler à une semaine à la recherche d'une extension potentielle. Au-delà de 2 semaines, le risque d'extension semble faible [21].

### Traitement des thromboses veineuses distales

La prise en charge des TVPd isolées post-opératoires reste largement débattue, notamment pour l'intensité du traitement anticoagulant. La discussion d'un traitement anticoagulant curatif doit prendre en compte le risque d'extension de la TVPd, dépendant des caractéristiques de la thrombose et du patient, et le risque hémorragique post-opératoire.

Un essai randomisé réalisé après PTH ou PTG a montré que le dépistage systématique des TVPd par écho-Doppler et leur traitement ne permettent pas de réduire le taux de TVP proximale et d'EP à J35 [22]. En revanche des complications hémorragiques majeures étaient observées sous traitement anticoagulant. Un dépistage et un traitement systématiques ne sont donc pas recommandés.

Dans la métanalyse de Franco *et al.* [23], le traitement prophylactique des TVPd (OR 0,54, (IC95% 0,30-0,99)) confère une efficacité en termes de récidive de MTEV identique au traitement curatif (OR 0,51 (IC95% 0,29-0,91)) par rapport à l'absence de traitement. Au total, ces données suggèrent qu'en l'absence de facteurs de risque d'extension, une approche par «thromboprophylaxie étendue» soit adaptée au contexte post-opératoire. La présence de facteurs de risque d'extension conduit à discuter un traitement curatif.

En cas d'anticoagulation à dose curative de la TVPd, la durée du traitement fait également débat, d'autant que les études publiées n'ont pas inclus de patients de chirurgie. Dans l'essai DURAC, en cas de TVPd, un traitement de 6 semaines était associé à davantage de récidives thromboemboliques à 2 ans, bien que non statistiquement significatif, par rapport à 6 mois (11,4 % versus 5,8 %, NS) [24]. A l'inverse, dans l'essai DOTAVK, un traitement anticoagulant de 6 semaines après un 1<sup>er</sup> épisode de TVPd en dehors d'un cancer n'exposait pas à un surrisque thromboembolique à 15 mois (2,0 % vs 3,4 %, NS) par rapport à un traitement de 3 mois et présentait un meilleur profil de risque hémorragique (1,0 % versus 3,4 %, NS) [25]. L'essai RIDTS a comparé 6 semaines à 3 mois de traitement par rivaroxaban 20 mg/j de TVPd symptomatiques isolées. L'allongement du traitement à 3 mois permettait une réduction des récidives d'ETEV (11% vs 19%, RR 0,59, IC95% 0,36-0,95), essentiellement des TVPd, notamment de récidive sur la même veine. Cet effet n'était pas retrouvé en cas de TVPd provoquée (RR 0,47, IC95% 0,15-1,45) mais l'effectif était faible [26].

Concernant le choix de l'anticoagulant, le registre RIETE a montré qu'un traitement des TVPd par rivaroxaban était aussi efficace et sûr qu'un traitement par HBPM/AVK [27].

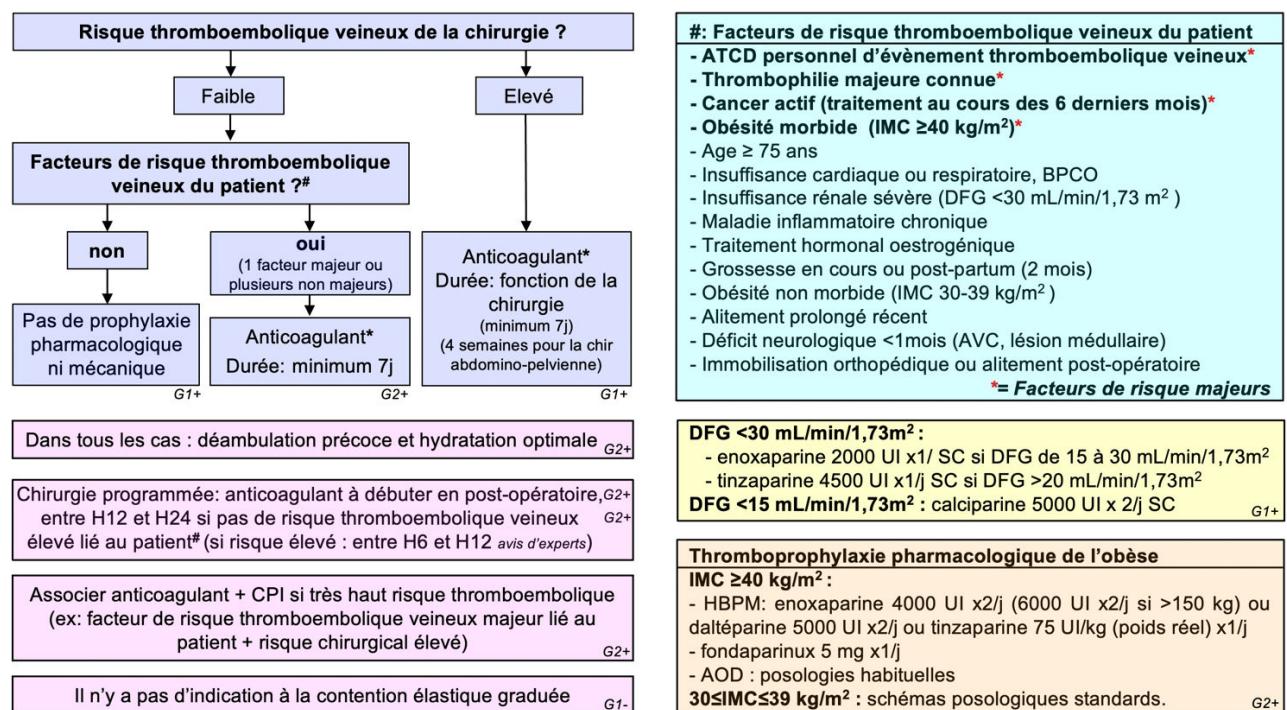
### Références

- [1] Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, Lake E, Donadini M, Cheng J, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:438-45.
- [2] Galanaud JP, Sevestre-Pietri MA, Bosson JL, Laroche JP, Righini M, Brisot D, et al. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: results from the OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2009;102:493-500.
- [3] Schellong SM, Goldhaber SZ, Weitz JL, Ageno W, Bounameaux H, Turpie AGG, et al. Isolated Distal Deep Vein Thrombosis: Perspectives from the GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost* 2019;119:1675-85.

- [4] Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, Laroche JP, Zizka V, Quéré I, et al. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated muscular calf vein thrombosis versus deep calf vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2010;52:932-8, 938.e1-2.
- [5] Zhao WG, Yan JY, Li XL, Shi CY, Wang ZY, Guo W, et al. Characteristics and Treatment Strategy of Isolated Calf Deep Venous Thrombosis after Fractures: A Review of Recent Literature. *Orthop Surg* 2022;14:1263-70.
- [6] Barrellier MT, Lebel B, Parienti JJ, Mismetti P, Dutheil JJ, Vielpeau C; PROTHEGE study group; GETHCAM study group. Short versus extended thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: a randomized comparison. *Thromb Res* 2010;126:e298-304.
- [7] Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Huang CC, Yu PC. Clinical significance of muscular deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Chang Gung Med J* 2007;30:41-6.
- [8] Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, Kahn SR, Pernod G, Rolland C, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2014;12:436-43.
- [9] Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;2:515-8. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90459-3.
- [10] Singh K, Yakoub D, Giangola P, DeCicca M, Patel CA, Marzouk F, et al. Early follow-up and treatment recommendations for isolated calf deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2012;55:136-40.
- [11] Ferrara F, Meli F, Amato C, Cospite V, Raimondi F, Novo G, et al. Optimal duration of treatment in surgical patients with calf venous thrombosis involving one or more veins. *Angiology* 2006;57:418-23.
- [12] Dorr LD, Gendelman V, Maheshwari AV, Boutary M, Wan Z, Long WT. Multimodal thromboprophylaxis for total hip and knee arthroplasty based on risk assessment. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:2648-57.
- [13] Parisi R, Visona A, Camporese G, et al. Isolated distal deepvein thrombosis: efficacy and safety of a protocol of treatment.Treatment of Isolated Calf Thrombosis (TICT) Study. *Int Angiol* 2009;28:68-72.
- [14] Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e556-e562.
- [15] Galanaud JP, Kahn SR, Khau Van Kien A, Laroche JP, Quéré I. Epidemiology and management of isolated distal deep venous thrombosis. *Rev Med Interne* 2012;33:678-85. doi: 10.1016/j.revmed.2012.05.012.
- [16] Gibson NS, Schellong SM, Kheir DY, Beyer-Westendorf J, Gallus AS, McRae S, et al. Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep venous thrombosis: a prospective management study. *J Thromb Haemost*. 2009;7:2035-41.
- [17] Righini M. Is it worth diagnosing and treating distal deep vein thrombosis? *J Thromb Haemost* 2007;5 Suppl 1:55-9.
- [18] Bernardi E, Camporese G, Büller HR, Siragusa S, Imberti D, Berchio A, et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:1653-9. doi
- [19] Quéré I, Galanaud JP, Sanchez O; pour le groupe de travail Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la MVTE. Quelle est la prise en charge des thromboses veineuses profondes sous-poplitées ? [What is the management of sub-popliteal deep venous thrombosis?]. *Rev Mal Respir* 2021;38 Suppl 1:e164-e170. French.
- [20] Utter GH, Dhillon TS, Salcedo ES, Shouldice DJ, Reynolds CL, Humphries MD, et al. Therapeutic Anticoagulation for Isolated Calf Deep Vein Thrombosis. *JAMA Surg* 2016;151:e161770.
- [21] Macdonald PS, Kahn SR, Miller N, Obrand D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2003;37:523-7.
- [22] Schmidt B, Michler R, Klein M, Faulmann G, Weber C, Schellong S. Ultrasound screening for distal vein thrombosis is not beneficial after major orthopedic surgery. A randomized controlled trial. *Thromb Haemost* 2003;90:949-54.
- [23] Franco L, Giustozzi M, Agnelli G, Becattini C. Anticoagulation in patients with isolated distal deep vein thrombosis: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2017;15:1142-1154. doi: 10.1111/jth.13677.
- [24] Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
- [25] L Pinede, J Ninet, P Duhaut, S Chabaud, S Demolombe-Rague, I Durieu, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001;103:2453-60.

- [26] Ageno W, Bertù L, Bucherini E, Camporese G, Dentali F, Iotti M, et al. Rivaroxaban treatment for six weeks versus three months in patients with symptomatic isolated distal deep vein thrombosis: randomised controlled trial. *BMJ* 2022;379:e072623.
- [27] Galanaud JP, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Di Micco P, Bortoluzzi C, Bertoletti L, et al. Management of isolated distal deep-vein thrombosis with direct oral anticoagulants in the RIETE registry. *J Thromb Thrombolysis* 2021;52:532-41.

**Figure 3 :**  
**Thromboprophylaxie post-opératoire : schéma de synthèse**



AOD : anticoagulant oral direct ; Chir : chirurgie ; CPI : compression pneumatique intermittente ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; HBPM : héparines de bas poids moléculaire ; IMC : indice de masse corporelle.

La thromboprophylaxie pour prothèse de hanche et de genou fait l'objet d'une autre figure (cf section dédiée)