

Utilisation des héparines de bas poids moléculaire dans des situations cliniques controversées

Actualisation et extension de prises de position d'un groupe d'experts suisses, à partir de vignettes cliniques

H. Bounameaux, Th. Bombeli, Ph. de Moerloose, J. Dörffler-Melly, D. Fritschy, P. Hohlfeld, K. Jäger, R. Koppensteiner, F. Mahler, J.-J. Vogel, W. A. Wuillemin



Introduction

En 2000, un groupe d'experts suisses s'était exprimé à propos de quatre situations cliniques fréquentes pour lesquelles une grande incertitude était présente parmi les praticiens: héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et immobilisation plâtrée, arthroscopie du genou, grossesse et longs voyages [1, 2]. Dans la mesure où ces situations n'ont pas fait l'objet de consensus ayant reçu l'aval d'instances internationales ou nationales, il a semblé utile qu'un groupe d'experts fréquemment confrontés à ces problématiques se réunisse et fasse part de ses positions, à défaut de certitudes et de recommandations.

Deux ans plus tard, il a paru nécessaire sinon de modifier ces opinions, du moins de les actualiser tout en les rendant plus pratiques et de les étendre à deux autres situations: la thrombophilie clinique et la prévention chez les patients hospitalisés pour des affections médicales. C'est ainsi que des experts ont donné leur opinion sur quelques vignettes cliniques relevant plus particulièrement de leur domaine respectif (angiologie, chirurgie orthopédique, obstétrique, hématologie, hémostase) puis ont amendé et approuvé l'ensemble des prises de position. Celles-ci doivent toutefois être comprises comme des aides à la prise en charge et en aucun cas comme des directives contraignantes. Des références n'ont été mentionnées que dans la mesure où elles ne figuraient pas dans les recommandations initiales [1, 2]. A titre d'information, le tableau 1 rassemble certaines recommandations posologiques relatives aux HBPM commercialisées en Suisse.

Immobilisation plâtrée et prévention des complications thromboemboliques

La recommandation suivante avait été précédemment approuvée [1, 2] (les lettres et chiffres entre parenthèses qualifient la valeur de la recommandation de A1, la plus élevée, à C2, la moins contraignante, en fonction des données de la qualité de la littérature à disposition):

Une prévention anti-thrombotique devrait être effectuée: i) en présence d'une immobilisation pour fracture (B2); ii) lorsque des facteurs de risque personnels sont présents (par ex. âge supérieur à 40 ans, contraception hormonale, BMI >30) (C2); iii) la prophylaxie devrait, dans ces cas, être prolongée jusqu'à mobilisation complète (C2); iv) elle peut s'effectuer indifféremment par HBPM ou par anticoagulation orale (INR visé 2-3, proche de 2) (C2); v) enfin, en cas d'administration d'HBPM de plus d'une semaine, la numération plaquettaire doit être contrôlée régulièrement (A1) (cf. Compendium Suisse des Médicaments).

Vignette clinique: une femme de 35 ans est victime d'un accident de ski (entorse sans fracture) nécessitant la pose d'un plâtre pendant 6 semaines. Elle présente un excès pondéral modéré (BMI 28) et est sous contraception orale.

L'opinion des experts est que cette jeune femme devrait recevoir une prévention malgré l'absence de fracture, du fait de la présence des facteurs de risque additionnels (la prise du contraceptif oral serait à cet égard suffisante pour poser l'indication à la prophylaxie). Ils privilégient l'administration d'une injection quotidienne d'une HBPM à la dose prophylactique pour toute la durée de l'immobilisation.

Le Comité d'experts a élaboré ce document entre le 15 décembre 2002 et le 31 mars 2003 avec le soutien sans restriction de Sanofi-Synthelabo SA.

Correspondance:
Pr H. Bounameaux
Division d'angiologie et
d'hémostase
Hôpitaux Universitaires
de Genève
CH-1211 Genève 14

henri.bounameaux@medecine.unige.ch

Tableau 1. Posologies préventives (risque faible) et curatives pour les HBPM commercialisées en Suisse*.

HBPM	Posologie préventive	Posologie curative
Certoparine (Sandoparine)	3000 UI (0,3 ml) sc 1×/j	
Daltéparine (Fragmin)	2500 UI (0,2 ml) sc 1×/j	100 UI/kg sc 2×/j ou 200 UI/kg sc 1×/j
Enoxaparine (Clexane)	2000 UI (0,2 ml) sc 1×/j	1 mg (0,01 ml)/kg sc 2×/j
	4000 UI (0,4 ml) sc 1×/j en prévention chez les patients avec affection médicale aiguë	
Nadroparine (Fraxiparine)	2850 UI (0,3 ml) sc 1×/j	85 UI/kg sc 2×/j ou 171 UI/kg sc (Fraxiforte®) 1×/j

* pour les détails et les autres posologies, se reporter au Compendium Suisse des Médicaments

La présence d'une fracture serait selon eux une condition suffisante pour une telle mesure, quel que soit l'âge. Ainsi, un snowboarder de 16 ans avec une fracture du tibia et du péroné devrait être mis sous HBPM prophylactique. En cas d'administration prolongée, le relais par les AVK (INR 2–3) peut parfaitement être envisagé. Ces recommandations sont en parfait accord avec une revue systématique récente de la littérature [3].

Arthroscopie du genou et prévention des complications thromboemboliques

La recommandation suivante avait été précédemment approuvée [1,2]:

Une prévention anti-thrombotique devrait être effectuée i) en cas d'arthroscopie du genou à visée thérapeutique (B2); ii) lorsque des facteurs de risque personnels sont présents par ex. âge supérieur à 40 ans, contraception hormonale, BMI >30) même si l'arthroscopie du genou est à simple visée diagnostique (C2); iii) la prophylaxie devrait, dans ces cas, durer 7–14 jours et s'effectuer par une injection sous-cutanée quotidienne d'HBPM (C2); iv) en cas d'administration d'HBPM de plus d'une semaine, la numération plaquettaire doit être contrôlée régulièrement (cf. Compendium Suisse des Médicaments) (A1); v) dans tous les cas, une contention par bandes élastiques est souhaitable (C2).

Vignette clinique: Un homme de 38 ans subit une arthroscopie à visée diagnostique.

L'opinion des experts est qu'une telle intervention ne justifie pas de prévention systématique chez ce patient sauf en présence de facteurs de risque personnels (contraception hormonale chez la femme, BMI >30, antécédents personnels ou familiaux de thrombose). Dans tous ces

cas, la durée de la prévention (HBPM à dose prophylactique) ne devrait pas excéder 7 jours. La situation serait différente dans le cas – plus fréquent – d'une arthroscopie à visée thérapeutique qui nécessiterait une telle prévention dans tous les cas. Toutefois, une revue systématique récente de la littérature [3] qualifie d'optionnelles les mesures prophylactiques dans cette situation.

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

La recommandation suivante avait été précédemment approuvée [1, 2]:

i) Les femmes enceintes porteuses d'une thrombophilie biologique ou ayant des antécédents d'avortements à répétition devraient faire l'objet d'une évaluation et, idéalement, d'un suivi par un centre spécialisé en vue de déterminer la période de la grossesse et du post-partum pendant laquelle une anticoagulation devrait être administrée de même que sa posologie; ii) les femmes enceintes aux antécédents thromboemboliques hors grossesse mais sans thrombophilie biologique connue devraient recevoir une prophylaxie anti-thrombotique par HBPM dans le post-partum et non pendant toute la grossesse (C1); iii) une prophylaxie anti-thrombotique par HBPM est indiquée après une césarienne (A1); iv) quelle que soit l'indication, en cas d'administration d'HBPM de plus d'une semaine, la numération plaquettaire doit être contrôlée régulièrement (cf. Compendium Suisse des Médicaments) (A1); v) compte tenu des données à disposition et des renseignements contenus dans les emballages d'HBPM, une information soigneuse devrait précéder toute prescription de ces substances pendant

la grossesse et les femmes concernées devraient être associées aux prises de décision (C2).

Vignette clinique: Une femme de 35 ans est enceinte à la 6^e semaine. On relève dans ses antécédents une thrombose veineuse profonde poplitée un an auparavant sans autre facteur de risque qu'une contraception orale et un BMI de 28.

L'opinion des experts est que cette patiente devrait recevoir une prévention par HBPM à dose prophylactique, à débiter le plus rapidement possible et à poursuivre pendant toute la grossesse et 4–6 semaines post-partum. Cette opinion s'appuie principalement sur le caractère idiopathique de la thrombose un an auparavant et sur l'excès pondéral. En cas de thrombose pendant la grossesse, les experts estiment qu'un traitement à dose thérapeutique d'HBPM devrait être débuté. Faute de recommandations précises quant à l'adaptation posologique à l'augmentation du poids au fur et à mesure de l'avancement de la grossesse, des contrôles itératifs (mensuels?) de l'activité plasmatique anti-Xa peuvent être suggérés dans le but d'éviter sous-dosages et surdosages. Dans ce cas, la posologie est adaptée dans le but d'obtenir une activité plasmatique anti-Xa entre 0,5 et 1,0 UI/ml 3–5 heures après l'injection cutanée (lorsque la dose quotidienne est administrée en 2 fois) ou entre 0,8 et 1,6 UI/ml en cas d'administration une fois par jour.

Voyages et prévention des complications thromboemboliques

La recommandation suivante avait été précédemment approuvée [1, 2]:

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

Vignette clinique: un homme de 63 ans, obèse (BMI 31), effectue un vol long-courrier d'une durée de 7 heures (Zurich–New York). Il consulte, ayant été alarmé par des articles de journaux. En outre, il envisage dans deux mois un vol pour Sydney (22 heures de vol).

L'opinion des experts est que cet homme ne devrait pas se voir prescrire de prophylaxie médicamenteuse mais seulement des mesures générales décrites ci-dessus auxquelles pourrait s'ajouter l'interdiction de prise de somnifère pendant le vol et le port d'une contention élastique (classe 1 ou 2) en cas de tendance aux œdèmes. A la question de savoir si des antécédents de thrombose veineuse profonde 10 ans auparavant changeraient cette opinion, les experts estiment que oui en raison d'un cumul de deux facteurs de risque (outre le voyage lui-même); le patient devrait alors porter impérativement des bas de contention (classe 1 ou 2) et recevoir une dose prophylactique d'HBPM 2–4 heures avant le vol.

Le risque de thrombose est clairement en relation avec la durée du vol [4] et la prévention devrait, dans le cas du voyage à Sydney et compte tenu des antécédents et de l'obésité, consister en deux injections d'HBPM (2–4 heures avant le départ et 24 heures plus tard) et le port d'une contention élastique. Les experts estiment que l'aspirine n'a pas sa place dans cette indication, la seule étude l'ayant testée s'étant révélée négative [5].

Bien que dans certains cas (néoplasie active), une dose thérapeutique pourrait être envisagée, les experts optent pour une posologie «prophylactique». Dans le cas de figure où un patient serait pour un motif ou un autre sous traitement par anti-vitamines K, il ne devrait pas se voir prescrire d'HBPM en sus en raison d'un long voyage.

Thrombophilie clinique et/ou biologique

Vignette clinique: Une femme de 35 ans présente une thrombose veineuse profonde poplitée 4 mois après s'être vue prescrire une contraception orale dite de 3^e génération en lieu et place de son ancien traitement dit de 2^e génération. Elle n'a pas d'antécédents thromboemboliques personnels ou familiaux.

L'opinion des experts est que l'âge (<40 ans) et le facteur de risque relativement faible suggèrent nettement la possibilité d'une thrombophilie biologique qu'ils proposent de rechercher. Il n'y a toutefois pas de consensus entre les partisans d'une recherche limitée aux anomalies fréquentes (Facteur V Leiden, mutation de la prothrombine) ou aux conséquences thérapeutiques définies (anticorps anti-phospholipides) et les tenants d'un dépistage large incluant également l'antithrombine, la protéine C, la protéine S et l'homocystéine (dosage du plasminogène discutable). Faute de conséquences thérapeutiques claires, sauf probablement pour le syndrome anti-phospholipide qui requiert une anticoagulation prolongée pendant

toute la durée de la maladie et une intensité d'anticoagulation accrue (INR 2,5–3,5), ces bilans sanguins sont difficilement justifiables compte tenu de leur coût important.

Cette ambivalence se traduit par la réponse des experts à la question de savoir comment faire face deux ans plus tard à une immobilisation pour un lumbago, alors que le traitement anticoagulant est interrompu depuis une année et que la mutation Leiden du Facteur V à l'état hétérozygote a été diagnostiquée un an auparavant. Les experts estiment en effet qu'une prophylaxie par HBPM doit être prescrite pendant toute la durée de l'hospitalisation. A l'évidence, cette prescription se serait imposée par le seul antécédent thrombotique, indépendamment de la mutation diagnostiquée.

Prévention chez les malades présentant une affection médicale aiguë

Vignette clinique: Un homme de 65 ans, gros fumeur (60 UPA) présentant une bronchopneumopathie obstructive chronique est hospitalisé pour une décompensation respiratoire aiguë ne requérant toutefois pas d'admission aux soins intensifs.

Quintessence

- Une fracture ou une immobilisation plâtrée sans fracture mais en présence de facteurs de risque devrait s'accompagner d'une prévention antithrombotique.
- L'arthroscopie du genou à visée thérapeutique devrait s'accompagner d'une prévention anti-thrombotique à raison d'une injection quotidienne d'une HBPM pendant 7–14 jours.
- Bien qu'officiellement contre-indiquées pendant la grossesse, les HBPM constituent l'anticoagulant de premier choix dans cette situation.
- Les femmes enceintes présentant une thrombophilie biologique devraient faire l'objet d'une évaluation par un centre spécialisé.
- Une prévention anti-thrombotique par une injection sous-cutanée d'HBPM le jour d'un long voyage n'est indiquée que chez les sujets ayant des antécédents thromboemboliques ou présentant un cumul de facteurs de risque.
- Faute de conséquences thérapeutiques claires, sauf probablement pour le syndrome anti-phospholipide qui requiert une anticoagulation prolongée pendant toute la durée de la maladie et une intensité d'anticoagulation accrue (INR 2,5–3,5), les bilans extensifs à la recherche d'une thrombophilie biologique sont difficilement justifiables compte tenu de leur coût important, sauf dans quelques situations bien établies.
- Une affection médicale aiguë, associée à l'âge et à l'immobilisation, justifie une prophylaxie par HBPM aux doses usuelles bien qu'il n'existe pas de recommandations validées pour ce type de patients.

L'opinion des experts est que l'affection aiguë, associée à l'âge et à l'immobilisation, justifie une prophylaxie par HBPM aux doses usuelles bien qu'il n'existe pas de recommandations validées pour ce type de patients. Cette suggestion est en accord avec les critères utilisés dans une enquête récente au sein des Hôpitaux Universitaires de Genève [6] pour évaluer le caractère approprié ou non d'une prophylaxie antithrombotique:

Facteurs majeurs (au moins un)

- Hémiplegie
- Infarctus du myocarde aigu
- Insuffisance respiratoire aiguë
- Insuffisance cardiaque aiguë
- Maladie aiguë + antécédent thromboembolique veineux
- Maladie aiguë + état hypercoagulable connu

Facteurs mineurs (au moins deux)

- Sepsis
- Tumeur maligne/syndrome myéloprolifératif (actif)
- Maladie inflammatoire
- Syndrome néphrotique
- Traitement hormonal contraceptif ou substitutif
- Déshydratation

Facteurs additionnels (au moins un + au moins un facteur mineur)

- Age >60 ans
- Alitement
- Obésité (BMI >30)
- Insuffisance veineuse chronique

Dans l'hypothèse où un angor instable, plutôt qu'une décompensation respiratoire, aurait été à l'origine de l'hospitalisation, l'anticoagulation devrait se faire à dose thérapeutique et plutôt par héparine non fractionnée que par HBPM selon les directives 2002 de l'AHA/ACC (<http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/incorporated/table15.htm>); le 6^e Consensus de l'ACCP, de son côté, estime qu'héparine non fractionnée et HBPM peuvent être utilisées indifféremment dans cette indication (http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/119/1_suppl/228S.pdf).

Références

- 1 Bounameaux H, Blättler W, Chimchila-Chevili S, Eichlisberger R, Hayoz D, Jäger K, Koppensteiner R, Mahler F, Stricker H, Vogel J, Willemin WA. Utilisation des héparines de bas poids moléculaire dans quatre situations cliniques controversées (immobilisation plâtrée, arthroscopie du genou, grossesse et voyages). *Bull Méd Suisses* 2001;82:866-9.
- 2 Bounameaux H, Blättler W, Chimchila-Chevili S, Eichlisberger R, Hayoz D, Jäger K, Koppensteiner R, Mahler F, Stricker H, Vogel J, Willemin WA. Anwendung von niedermolekularen Heparinen in vier unterschiedlichen klinischen Situationen (Immobilisation mit Gipsverband, Kniearthroskopie, Schwangerschaft und Reisen). *Schweiz Ärztezeitung* 2001;82:862-5.
- 3 Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med* 2002;162:2173-6.
- 4 Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizières M, Sordelet D, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345:779-83.
- 5 Belcaro G, Cesarone MR, Shah SS, Nicolaides AN, Geroulakos G, et al. Prevention of edema, flight microangiopathy and venous thrombosis in long flights with elastic stockings. A randomized trial: The LONFLIT 4 Concorde Edema-SSL Study. *Angiology* 2002; 53:635-45.
- 6 Chmelik P, Chopard P, Bounameaux H. An evaluation of thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients. *Swiss Med Wkly* 2002; 132:513-6.