

risque thrombo-embolique et patient de réanimation



Pr J-L Diehl

Université Paris Descartes, Faculté de Médecine

Réanimation médicale,

Hôpital Européen Georges Pompidou

INSERM U765



déclaration de conflits d'intérêt



honoraires de colloques



congrès
association



congrès

Qu'est-ce qu'un patient de réanimation ?

Décret n° 2002-465 du 05/04/2002:

- plusieurs défaillances viscérales aiguës
- engagement du pronostic vital
- utilisation de méthodes de suppléance

épidémiologie en réanimation

incidence sans prophylaxie: 25 à 32 %

incidence avec prophylaxie: 10 à 18 %

mais:

populations hétérogènes

prophylaxies hétérogènes

critères de MTE hétérogènes

Cook DJ J Crit Care 2005; 20: 309-13.

exemple: prophylaxie par héparines:
études randomisées contre placebo en réanimation

étude	test	n	Placebo % TVP	TAC % TVP
Cade (réa poly)	fibrinogène marqué	60	29	13 (HNF)
Kapoor (réa med.)	échographie	390	31	11 (HNF)
Fraisse (BPCO)	phlébographie	85	28	15 (HBPM)

Cade JF. Crit Care Med 1982; 10: 448-450

Kapoor M. Crit Care Med 1999; 27S: A69.

Fraisse F et al.

Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1109-14

étude multicentrique

223 patients de plus de 40 ans, BPCO, intubés et ventilés
nadroparine versus placebo

suivi: échographie doppler hebdomadaire, phlébographie

165 patients en ITT	placebo	Nadroparine (3800 ou 5700 UI/J)
Phlébo +	28,2 %	15,5 % *
Hémorragies (majeures)	18 % (3%)	25 % (6%)
thrombopénies	7 %	10%

* DS

études observationnelles récentes (avec prophylaxie):

Ibrahim EH Crit Care Med 2002; 30: 771-4

échographie-doppler systématique 2 fois par semaine
incidence cumulée de 27 % pendant le séjour en
réanimation

Cook DJ Crit Care Med 2005; 33: 1565-71

261 patients, Apache II: 26 ± 8
prévalence à l'admission: 3%
incidence cumulée de 10 %

principaux facteurs de risque

FDR acquis

- age
- antécédents de MTEV
- immobilisation
- chirurgie
- cancer
- traitement hormonal
- syndrome des antiphospholipides
- syndromes myéloprolifératifs

FDR génétiques

- déficit en antithrombine
- déficit en protéine C
- déficit en protéine S
- facteur V Leiden
- facteur II G20210A
- dysfibrinogénémie
- groupe sanguin non O

FDR mixtes

- hyperhomocystéinémie
- taux élevés de fibrinogène
- taux élevés de facteur VIII
- taux élevés de Facteur XI
- taux élevés de facteur IX

facteurs de risque chirurgicaux

FDR chirurgicaux	incidence de MTEV (sans prophylaxie)	niveau d'évidence
orthopédique	35-50 %	1a
urologique	30 %	1a
générale	10-30 %	1a
gynécologique bénigne	10 %	1a
gynécologique maligne	30 %	1a
neurochirurgie	25-40 %	1a

FDR médicaux acquis (hors cancers):

FDR	fréquence de MTEV (sans prophylaxie)	niveau d'évidence
AVC	30-50 %	1a
immobilisation prolongée	15-80 %	2a
contraception orale	RR x 3-4	2a
traitement hormonal substitutif	RR x 2-3	1a
grossesse :	RR x 5-10	3a
• ante-partum	0,05-1,8 %	3a
• ante et post-partum	0,08-1,2 %	3a
maladie inflammatoire digestive	RR x 3	2a

principaux FDR acquis (hors cancer)

voyages: ? risque très probable (quoique restant faible) en cas de voyage aérien de plus de 5 heures (3b)

syndrome des antiphospholipides (3a): thrombose veineuse ou artérielle associée à un anticorps antiphospholipides (anticoagulant circulant lupique et/ou anticardiolipines)

autres: syndrome néphrotique, antipsychotiques, Chlamydia pneumoniae, maladie de Behcet, maladie de Marchiafava-Micheli.

administration du facteur rVIIa ???

cancers et hémopathies

description princeps de Trousseau (1865)

TVP « idiopathique »: 10% de cancers dans l'année qui suit
(RR multiplié par 3-4 / population générale)

TVP secondaire: 2-3%

mécanismes responsables de l'association:

- anomalies des fonctions plaquettaires
- sécrétion tumorale de substances pro-coagulantes:
 - facteur tissulaire
 - cystéine-protéase
 - synthèse d'anticoagulants circulants
- compression veineuse d'origine tumorale

FDR spécifiquement étudiés en réanimation:

Rôle du cathétérisme veineux central:

risque relatif de 1,04 par jour de cathéter veineux central

Ibrahim EH Crit Care med 2002; 30: 771-4

autres facteurs de risque:

ATCD personnel ou familial de MTE (OR: 3,9)

insuffisance rénale terminale (OR: 3,7)

transfusion de plaquettes (OR: 3,2)

vasopresseurs (OR: 2,8)

Cook DJ Crit Care Med 2005; 33: 1565-71

prophylaxie médicamenteuse

pour qui ?

rapport bénéfice/risque

- réduction de l'incidence de la MTE
- risque hémorragique (contexte chirurgical, thrombopénies, gestes invasifs, ...)

et par quel moyen ?:

- HNF ?
- HBPM ?
- Fondaparinux ?

Recommandations d'experts (SRLF/SFAR) 2001 patients médicaux

La prophylaxie médicamenteuse est recommandée, en l'absence de contre-indication (*renvoi implicite aux dossiers d'AMM*)

La prophylaxie médicamenteuse n'est pas recommandée en présence des anomalies biologiques suivantes:

- plaquettes $< 50\ 000 /\text{mm}^3$
- TP $< 30\ %$

accident vasculaire cérébral: contre-indication initiale à la prophylaxie médicamenteuse

HNF plus qu' HBPM en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine $< 30\ \text{mL}/\text{min}$.

Recommandations d'experts (SRLF) patients chirurgicaux ou traumatisés

La prophylaxie de la MTEV doit être systématique

Les héparines sont transitoirement contre-indiqués en cas de:

- lésions intracrâniennes
- lésions rachidiennes incomplètes avec hématorachis
- saignement non contrôlé (hématome rétropéritonéal, lésion splénique)

Les HBPM sont plus efficaces que l'HNF en traumatologie (risque élevé) et sont donc préférentiellement recommandées

Les moyens mécaniques sont recommandés, en particulier en cas de contre-indication aux héparines. Ils comprennent la contention élastique graduée et la compression pneumatique intermittente (séquentielle du mollet et/ou de la cuisse, pompe plantaire)

recommandations d'experts (SRLF)

pédiatrie

la prophylaxie médicamenteuse est recommandée chez les enfants à haut-risque de MTEV (*situation rare*)

la prophylaxie médicamenteuse est recommandée chez les enfants hospitalisés en réanimation et porteurs d'un cathéter central

HBPM: contre-indications (AMM)

hypersensibilité aux héparines

ATCD de TIH grave de type II

manifestations ou tendances hémorragiques graves liées à des troubles de l'hémostase (à l'exception possible de la CIVD)

lésion susceptible de saigner

enfant de moins de 3 ans

HBPM: contre-indications relatives (AMM)

insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min. selon la formule de Cockcroft)

dans les 24 heures suivant une hémorragie intracérébrale

patient de plus de 65 ans sous traitement par:

- aspirine à dose antalgique
- antipyrétiques
- anti-inflammatoires
- AINS par voie générale
- Dextran 40 par voie intraveineuse

HNF versus HBPM

étude PROTECT (Canada, australie):

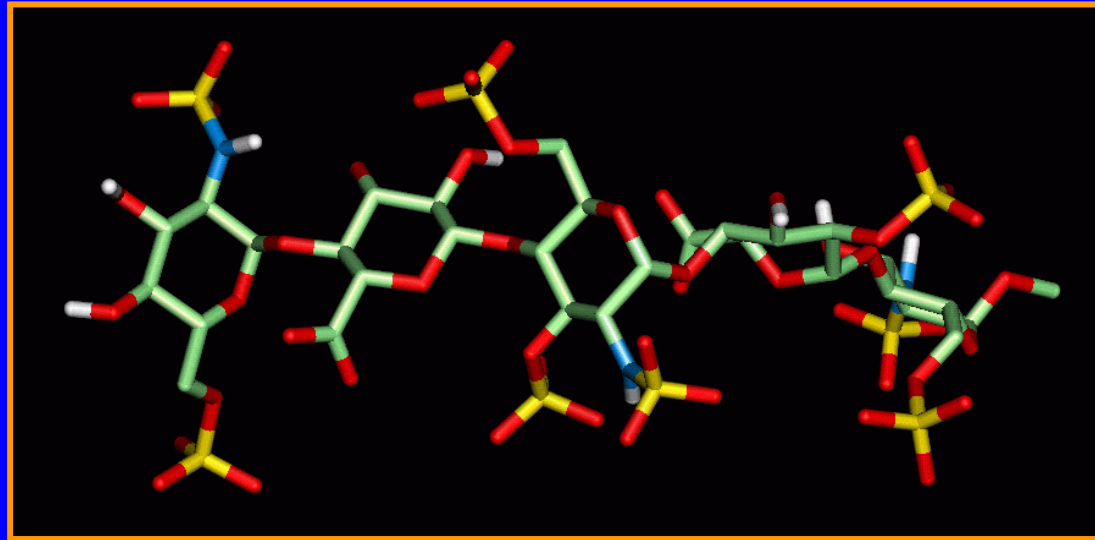
dalteparine 5000 UI/J versus HNF 5000 UI x 2/J SC

échographie doppler des membres inférieurs:

- initiale: 48H post-admission
- x2 / semaine
- 7J après sortie de réanimation

fondaparinux

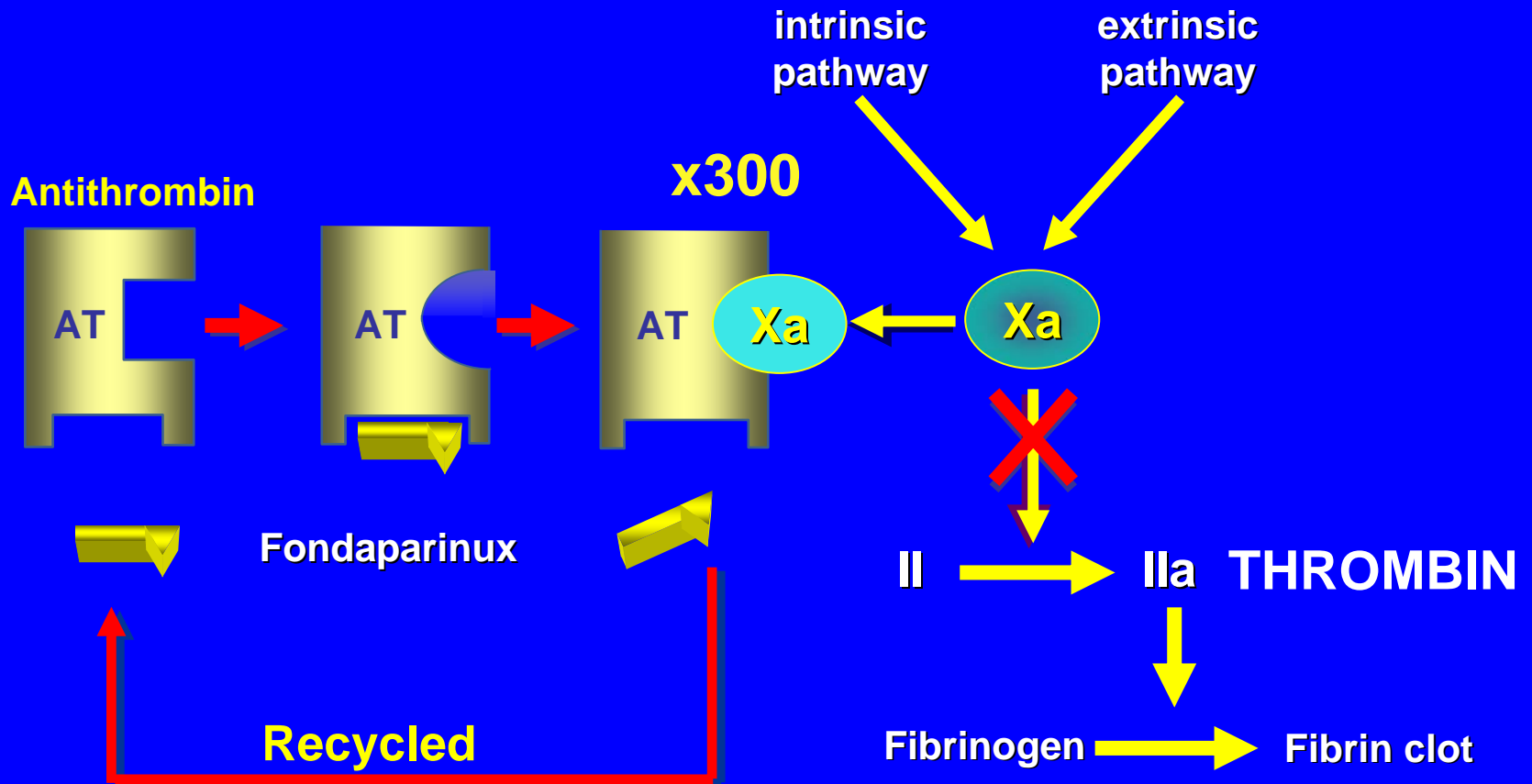
a synthetic inhibitor of factor Xa



- single chemical entity
- no risk of pathogen contamination
- highly selective for its target
- once-daily administration
- rapid onset ($C_{max/2}$ =25 min)
- no liver metabolism
- no protein binding (other than AT)
- no reported case of HIT
- no dose adjustment necessary in the elderly

Herbert et al. *Cardiovasc Drug Rev* 1997;15:1-26
van Boeckel et al. *Angew Chem [Int Ed Engl]* 1993;32: 1671-90

fondaparinux targeted mechanism of action



Olson et al. J Biol Chem 1992;267:12528-38
Turpie et al. N Engl J Med 2001;344:619-25

**prevention
of VTE**

Orthopedic Surgery

PENTATHLON

PENTHIFRA

PENTAMAKS

EPHESUS

PENTATHLON 2000

PENTHIFRA-PLUS

Abdominal Surgery

PEGASUS

APOLLO

Medical Patients

ARTEMIS

**treatment
of VTE**

REMBRANDT

MATISSE DVT

MATISSE PE

**treatment
of ACS**

PENTALYSE

PENTUA

ASPIRE

OASIS 5

OASIS 6

fondaparinux ?

mais ...

- aucune étude spécifiquement dédiée à la réanimation
- pas d'antidote disponible

prophylaxie mécanique:

contention élastique graduée: simplicité mais efficacité modérée

compression mécanique intermittente

compression plantaire

Compression mécanique intermittente projets CIREA 1 et 2 (PHRC national 2005)

Dr Lacut K

essais randomisés, ouverts, multicentriques, en groupes parallèles, évaluant:

1) la compression pneumatique intermittente des membres inférieurs comparée à la contention veineuse seule chez les patients à risque hémorragique élevé (CIREA 1) (n = 600)

2) la compression pneumatique intermittente des membres inférieurs associée au traitement anticoagulant prophylactique comparée au traitement anticoagulant seul chez les patients sans risque hémorragique élevé (CIREA 2) (n = 1600)

Critères d'évaluation et objectif principal

Critère combiné:

- évènement thromboembolique veineux symptomatique, non fatal, survenu entre J1 et J6 confirmé par un examen objectif,
- décès survenu entre J1 et J6 rapporté à une embolie pulmonaire authentifiée
- TVP proximale asymptomatique détectée par une échographie Doppler réalisée à J6

Objectifs: démontrer une réduction significative d'incidence de 60 % dans le groupe d'intervention, en supposant une incidence « basale » de la MTE de:

10 % pour CIREA 1

5 % pour CIREA 2

Essais CIREA: objectifs secondaires

étude pharmacodynamique chez les patients traités par HBPM

(CIREA 2)

moins bonne biodisponibilité des HBPM en réanimation ?

influence du facteur V Leiden dans ce contexte

conclusions

L'hospitalisation en réanimation correspond généralement à une situation à haut-risque thrombotique, mais aussi hémorragique

beaucoup de raisonnements par extrapolation

mais, heureusement, des études prospectives spécifiques en cours ...