



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Thromboprophylaxie pharmacologique chez les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë

Pharmacological Thromboprophylaxis in Acutely Ill Hospitalized Medical Patients

B. Kantor, G. Poënou, L. Plaisance, E. Toledano, Y. Mekhloufi, H. Helfer, S. Djennaoui, I. Mahé*

Inserm UMR_S1140, Innovative Therapies in Haemostasis, université de Paris, hôpital Louis-Mourier, AP-HP, Colombes, 75006 Paris, France

INFORMATION

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Thromboprophylaxie
Pathologie médicale aiguë
Héparines de bas poids moléculaires
Anticoagulants oraux directs
Maladie veineuse thromboembolique

Keywords:

Thromboprophylaxis
Acute medical disease
Low molecular weight heparins
Direct oral anticoagulants
Thromboembolic venous disease

RÉSUMÉ

Les événements thromboemboliques veineux (ETE) surviennent dans environ 50 % des cas au décours ou à la suite d'une hospitalisation, et sont une cause majeure de morbi-mortalité. Une thromboprophylaxie pendant 6 à 14 jours par traitement héparinique ou fondaparinux a démontré son efficacité dans la réduction du risque de survenue d'un ETE chez les patients hospitalisés pour pathologie médicale aiguë avec réduction de mobilité. Néanmoins, la recommandation de son utilisation a été progressivement rétrogradée, son bénéfice ayant été démontré principalement sur des événements dépistés par imagerie systématique. Par ailleurs, l'intérêt de la thromboprophylaxie prolongée après la sortie d'hospitalisation reste à démontrer. Les anticoagulants oraux directs n'ont été évalués que dans le cadre d'une thromboprophylaxie prolongée et n'ont pas de place actuellement dans la thromboprophylaxie en milieu médical. En pratique, l'évaluation du risque d'ETE et de saignement chez les patients en milieu médical est complexe. Des scores d'évaluation du risque d'ETE et de saignement ont été construits, et sont à ce jour non validés. Afin d'améliorer l'adéquation de la prescription de thromboprophylaxie, l'impact des différentes interventions a fait l'objet de plusieurs études avec des résultats variables. Le but de cette revue est de faire le point sur les indications de la thromboprophylaxie en milieu médical, avec les dernières données disponibles.

© 2021 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Venous thromboembolic events (VTE) occur in approximately 50% of cases during or following hospitalization; VTE are a major cause of morbidity and mortality. Thromboprophylaxis for 6 to 14 days with heparins or fondaparinux has been demonstrated to be effective in VTE prevention in patients hospitalized for acute medical illnesses and reduced mobility. Nevertheless, the level of recommendation has been gradually downgraded as the benefit has been mainly demonstrated on the basis of systematic imaging diagnosed events. Direct oral anticoagulants have been assessed only as an extended prophylaxis, and are currently not recommended in medical thromboprophylaxis. Assessing the risk of VTE and bleeding in medical patients is complex. VTE and bleeding risk assessment scores were constructed but have not been validated. In order to improve the adequacy of prescriptions for thromboprophylaxis, the impact of different interventions has been the subject of several studies but these yielded varying results. The aim of this review is to analyze the indications for thromboprophylaxis in a medical setting with the latest available data.

© 2021 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant. 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes, France.
Adresse e-mail : isabelle.mahe@aphp.fr (I. Mahé).

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.03.323>

0248-8663/© 2021 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Les événements thromboemboliques veineux (ETEVE) sont une cause majeure de morbi-mortalité chez le patient hospitalisé. Ils comprennent la thrombose veineuse profonde (TVP), et l'embolie pulmonaire (EP), qui peuvent se compliquer d'incapacité fonctionnelle et de décès [1]. L'incidence des ETEVE en France en 2013 était estimée à 1,57 cas pour 1000 habitants (IC 95 %, 1,44–1,69) selon l'étude prospective EPI-GETBO portant sur 367 911 patients [1]. Environ 50 % des ETEVE surviennent en lien avec une hospitalisation en cours ou récente [2]. Sur le plan de la mortalité, 15 % des personnes avec ETEVE décèdent dans les 3 mois suivant le diagnostic, avec un taux de décès lié à un ETEVE estimé à 8,1 pour 100 000 personnes en 2010 [3,4]. En terme de complications, la moitié des patients avec TVP développe un syndrome post-thrombotique [5] alors que pour les patients avec EP, l'incidence cumulée sur deux ans d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique est estimée à 0,1–9,1 % [6]. Bien que l'ETEVE soit souvent considéré comme étant une complication survenant chez des patients en milieu chirurgical, 50 à 70 % des ETEVE symptomatiques et 70 à 80 % des EP fatales surviennent chez les patients non chirurgicaux [7]. Presque tous les patients hospitalisés en milieu médical ont au moins un facteur de risque d'ETEVE et 40 % ont ≥ 3 facteurs de risque [8]. L'hospitalisation pour une affection médicale aiguë augmente d'un facteur 8 le risque relatif d'ETEVE [7].

Dans ce contexte, la question de l'intérêt de thromboprophylaxie chez les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë se pose [9]. Ainsi, le but de cette revue est de faire le point sur les indications à une thromboprophylaxie en milieu médical, et d'en questionner l'importance clinique dans notre pratique de médecine interne.

2. Historique de la thromboprophylaxie en milieu médical

2.1. Des héparines au fondaparinux

Dans la famille des héparines, on distingue deux entités : l'héparine non fractionnée (HNF) et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM). Le fondaparinux, qui est un pentasaccharide de synthèse dérivé, est souvent présenté comme un apparenté.

L'HNF est la première molécule à avoir été évaluée dans la thromboprophylaxie en milieu médical, dès les années 2000, avec un schéma posologique allant de deux à trois injections par jour. Une méta-analyse de quatorze études comparant l'HNF vs placebo rapporte une réduction significative du risque de survenue de TVP (RR 0,33, IC 95 %, 0,26–0,42, $p < 0,001$) et d'EP (RR 0,64, IC 95 %, 0,50–0,82, $p < 0,001$), sans différence de mortalité (RR 0,95, IC 95 %, 0,88–1,02, $p = 0,14$). Par rapport au placebo, l'HNF était associée à un risque accru du risque de saignement total (majeurs, mineurs et fatals) (RR 3,11, IC 95 %, 2,44–3,96, $p < 0,001$) [10].

L'HNF en trois injections quotidiennes s'est montrée plus efficace que le placebo (RR 0,52, IC 95 %, 0,28–0,96, $p = 0,04$) pour prévenir la TVP et plus efficace que l'utilisation en deux injections quotidiennes (RR 0,27, IC 95 %, 0,20–0,36, $p < 0,001$) vs [10]. Néanmoins le schéma en trois injections par jour était associé dans une autre étude à un risque d'hémorragie majeure significativement plus élevé, avec respectivement 0,33 saignement pour 1000 patients-jours (IC 95 %, 0,14–0,52) et 0,73 saignement pour 1000 patients-jours (IC 95 %, 0,20–1,27, $p < 0,001$) [11].

Par la suite, les HBPM, ont été évaluées chez les patients hospitalisés pour une pathologie médicale aiguë. Deux essais prospectifs randomisés en double aveugle de grande envergure ont évalué l'efficacité de deux HBPM vs placebo : l'étude MEDENOX évaluant l'énoxaparine 4000 UI et l'énoxaparine 2000 UI pour une durée de 6 à 14 jours et l'étude PREVENT évaluant la daltéparine 5000 UI pour

une durée de 14 jours [12] [13] (Tableau 1). Ces deux études ont montré une réduction significative du risque de survenue d'ETEVE diagnostiqués par une imagerie systématique dans le bras traitement (énoxaparine 4000 UI et daltéparine 5000 UI) par rapport au placebo, sans différence statistiquement significative sur le risque d'hémorragie majeure. La dose d'énoxaparine 2000 UI dans l'étude MEDENOX n'a pas démontré d'efficacité sur le risque d'ETEVE par rapport au placebo (15 % d'ETEVE dans les deux bras) [12].

Une méta-analyse de Mismetti et al. comprenant 4669 patients a montré que, tout en offrant une efficacité similaire, l'usage des HBPM réduisait le risque relatif d'hémorragie majeure de 52 % (RR 0,48, IC 95 % 0,23–1,00, $p = 0,049$) par rapport à l'HNF. Aucune différence significative entre les HBPM et l'HNF n'a été observée concernant le risque de survenue de TVP (RR 0,83, IC 95 % 0,56–1,24, $p = 0,37$), d'EP symptomatique (RR 0,74, IC 95 % 0,29–1,88, $p = 0,52$), et de mortalité (RR 1,07, IC 95 % 0,79–1,45, $p = 0,66$) [14]. Enfin, l'étude ARTEMIS, évaluant prospectivement le fondaparinux à la posologie de 2,5 mg par jour vs placebo, administrés pendant 6 à 14 jours, a objectivé des résultats concordants avec un taux d'ETEVE à 5,6 % dans le bras fondaparinux et 10,5 % dans le bras placebo (RR 46,7 %, IC 95 %, 7,7 %–69,3 %, $p = 0,029$), sans augmentation du risque de saignements majeurs (0,2 % dans les deux bras) [15] (Tableau 1).

Ces résultats ont conduit aux recommandations internationales dont la dernière version est celle l'*American Society of Hematology* (ASH) de 2018 (Fig. 1–4), en faveur de l'utilisation d'une thromboprophylaxie par l'HNF, l'HBPM ou le fondaparinux (grade 2 C) en milieu médical chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë et réduction de mobilité. Parmi ces anticoagulants, il est suggéré d'utiliser HBPM (grade 2 C) ou le fondaparinux (grade 2D) plutôt que l'HNF (grade 2). [16].

2.2. Vers un questionnement de la pertinence clinique d'une thromboprophylaxie en milieu médical

Jusqu'en 2008, dans les recommandations de l'*American College of Chest Physicians* (ACCP), la thromboprophylaxie en milieu hospitalier était recommandée avec un grade élevé (grade 1A). Par la suite, la thromboprophylaxie a été rétrogradée, avec un grade 1B dans la neuvième édition des recommandations de l'ACCP, et avec un grade 2 C dans les recommandations de l'ASH de 2018 [16,17,18] (Fig. 1 et 2). La principale explication tient aux modalités de la démonstration de l'efficacité du traitement. Les études pivot d'évaluation des HBPM et fondaparinux ont fait le choix d'un critère principal reposant sur une recherche systématique d'ETEVE par imagerie, y compris en l'absence de symptômes : phlébographie dans les études MEDENOX et ARTEMIS, et échographie-doppler veineux dans l'étude PREVENT [12,13,15] (Tableau 1). Dans ces études les ETEVE étaient asymptomatiques dans plus de 70 % des cas [19].

Il a été démontré qu'il existe une association entre TVP proximale asymptomatique et risque accru de mortalité (HR 7,63, IC 95 %, 3,8–15,3, $p < 0,0001$ à j90), mais la relevance clinique des TVP distales asymptomatiques reste discutée [20]. En effet, leur extension au réseau proximal est estimée à 3,1 % à trois mois de suivi, et elles n'ont pas d'impact démontré sur la mortalité (HR 1,36, IC 95 %, 0,41–4,45 à j90) [20,21].

Concernant la mortalité, les études MEDENOX et ARTEMIS ont rapporté sur un critère secondaire une réduction non-significative de la mortalité globale dans le bras traitement actif ($p = 0,31$ et $p = 0,06$ respectivement) [12,15]. Par la suite, l'étude prospective contrôlée randomisée LIFENOX a posé la question de l'efficacité de thromboprophylaxie en milieu médical sur un critère clinique principal de mortalité [22] (Tableau 1). Elle a comparé l'énoxaparine 4000 UI vs placebo pendant 10 ± 4 jours chez 8307 patients. Aucune différence de mortalité toute cause à j30 n'a été observée dans le

Tableau 1
Études sur les HBPM.

Étude	Intervention	Critères d'inclusion	Critères principaux d'efficacité	Critères principaux de sécurité	Données d'efficacité	Données de sécurité
MEDENOX (n = 1102) [12]	Énoxaparine 4000 UI 1×/j ou 2000 UI 1×/j vs placébo pendant 6–14 jours	Âge ≥ 40 ans Durée d'hospitalisation prévisible ≥ 6 jours Immobilisation ≤ 3 jours Insuffisance cardiaque NYHA III/IV Insuffisance respiratoire aiguë Infection aiguë, affection rhumatologique aiguë, poussée inflammatoire de maladie chronique de l'intestin, en présence d'au moins un facteur de risque d'EDEV supplémentaire	À j14 TVP proximale ou distale dépistée par phlébographie ou échographie veineuse systématique EP symptomatique	Saignement majeur à j14 Mortalité à j10	Énoxaparine 4000 UI : 5,5 % vs placébo : 14,9 %, (RR 0,37, IC 95 %, 0,22–0,63, p < 0,001) Énoxaparine 2000 UI : 15,0 % vs placébo : 14,9 %, (p = 0,90)	Saignement majeur Énoxaparine 4000 UI : 1,7 % Placébo : 1,1 % Énoxaparine 2000 UI : 0,3 % Mortalité Énoxaparine 4000 UI : 11,4 % vs placébo : 13,9 % (RR 0,83, IC 95 %, 0,56–1,21 ; p = 0,31) Énoxaparine 2000 UI : 14,7 % vs placébo : 13,9 %, (RR 1,05, IC 95 %, 0,71–1,56, p = 0,80)
PREVENT (n = 3706) [13]	Daltéparine 5 000 UI 1×/j vs placébo pendant 14 jours	Âge ≥ 40 ans Durée d'hospitalisation ≥ 6 jours Immobilisation récente ≤ 3 jours Insuffisance cardiaque NYHA III/IV Insuffisance respiratoire aiguë Infection aiguë, affection rhumatologique aiguë, poussée inflammatoire de maladie chronique de l'intestin, en présence d'au moins un facteur de risque supplémentaire	À j21 TVP proximale dépistée par échographie de compression bilatérale systématique TVP et EP symptomatique	Saignement majeur à j21 Mortalité à j90	Daltéparine : 2,77 % Placébo : 4,96 % (RR 0,55, IC 95 %, 0,38–0,80, p = 0,0015)	Saignement majeur Daltéparine : 0,49 % Placébo : 0,16 % (p = 0,15) Mortalité Placébo : 6,01 % Daltéparine : 6,12 % (RR 1,02, IC 95 %, 0,78–1,33)
ARTEMIS (n = 849) [15]	Fondaparinux 2,5 mg 1×/j vs placébo pendant 6–14 jours	Âge ≥ 60 Alitement prévisible ≥ 4 jours Insuffisance cardiaque NYHA III/IV Insuffisance respiratoire aiguë chez les patients avec maladie pulmonaire chronique Infection aiguë Poussée d'une maladie inflammatoire Un des critères d'exclusion était une créatininémie supérieure à 180 µmol/L en l'absence de déshydratation	À j15 TVP proximale ou distale dépistée par phlébographie systématique entre j6 et 15 TVP et EP symptomatique	Saignement majeur pendant le traitement et 2 jours après la fin du traitement	Fondaparinux : 5,6 % Placébo 10,5 % (RRR 46,7 %, IC 95 %, 7,7–69,3, p = 0,029)	Saignement majeur Les deux bras : 0,2 %
EXCLAIM (n = 5963) [24]	Énoxaparine 4000 UI 1×/j pendant 10 ± 4 jours, puis énoxaparine 4000 UI 1×/j vs placébo pendant 28 ± 4 jours	Âge ≥ 40 ans Espérance de vie ≥ 6 mois Mobilité réduite ≤ 3 jours de grade 1 (alitement, sédentarité) et au moins une des conditions suivantes : insuffisance cardiaque NYHA III/IV, insuffisance respiratoire aiguë, AVC ischémique, infection aiguë, affection rhumatologique aiguë, poussée inflammatoire de maladie chronique de l'intestin, cancer actif Mobilité réduite ≤ 3 jours de grade 2 (utilisation de la salle de bains) et au moins l'un des conditions suivantes : âge > 75 ans, âge ≥ 40 ans et antécédents d'EDEV, âge ≥ 40 ans et cancer actif ou antécédents de cancer)	À j28 ± 4 TVP proximale symptomatique TVP proximale asymptomatique détectée par échographie de compression bilatérale ou par phlébographie EP symptomatique EP fatale	Saignement majeur pendant le traitement et 48 h après la fin du traitement	Énoxaparine : 2,5 % Placébo : 4 % (RA - 1,53 %, IC 95 %, -2,54 à -0,52, p = 0,0011)	Énoxaparine : 0,8 % Placébo : 0,3 % (RR 0,51 %, IC 95 %, 0,12–0,89, p = 0,019)
LIFENOX (n = 8307) [22]	Énoxaparine 4000 UI 1×/j vs placébo, 10 ± 4 jours chez les patients portant de bas de compression élastique gradués	Âge ≥ 40 ans Hospitalisation 48 h avant la randomisation Durée d'hospitalisation prévisible ≥ 6 jours Décompensation cardiaque aiguë Infection sévère en présence d'au moins un facteur de risque d'EDEV supplémentaire Cancer actif avec <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> performance status ≤ 2 <i>American Society of Anesthesiologists</i> status score ≤ 3	À j30 Mortalité Pas de recherche de TVP asymptomatique	À j10 ± 4 Saignement majeur	Énoxaparine : 4,9 % Placébo : 4,8 % (RR 1,0, IC 95 %, 0,8–1,2, p = 0,83)	Énoxaparine : 0,4 % Placébo : 0,3 % (RR 1,4, IC 95 %, 0,7–3,1, p = 0,35)

AVC : accident vasculaire cérébral ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; EP : embolie pulmonaire ; EDEV : événements thromboemboliques veineux ; HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; j : jour ; n : nombre des patients ; NYHA : classification de New York Heart Association ; p : degré de signification ; RA : risque absolu ; RR : risque relatif ; RRR : réduction du risque relatif ; TVP : thrombose veineuse profonde ; UI : unités internationales.

Recommandations	Classe	Niveau
Thromboprophylaxie pharmacologique chez les patients avec affection médicale aiguë*		
Il est suggéré d'utiliser l'HNF, l'HBPM ou le fondaparinux plutôt que pas d'anticoagulant parentéral.	2	C
Parmi ces anticoagulants, il est suggéré d'utiliser HBPM,	2	C
ou fondaparinux,	2	D
plutôt que l'HNF.	2	
Thromboprophylaxie mécanique vs combinaison de thromboprophylaxie pharmacologique et mécanique ou thromboprophylaxie pharmacologique seule		
Il est suggéré utiliser une thromboprophylaxie pharmacologique plutôt que mécanique.	2	D
Il est suggéré utiliser une thromboprophylaxie mécanique plutôt que pas de thromboprophylaxie chez les patients qui ne reçoivent pas de thromboprophylaxie pharmacologique.	2	B
Il est suggéré utiliser une thromboprophylaxie pharmacologique ou mécanique seules plutôt que mécanique combinée avec pharmacologique.	2	D
AOD vs HBPM		
Il est recommandé utiliser HBPM plutôt qu'AOD pour la prophylaxie de l'EVEV	1	B
Il est recommandé utiliser une thromboprophylaxie pendant la durée de l'hospitalisation par HBPM, plutôt que thromboprophylaxie pendant l'hospitalisation et prolongée après la sortie par AOD.	1	B
Remarque : Si les patients sont sous AOD pour un autre motif, cette recommandation ne s'applique pas.		

Fig. 1. Recommandations de l'ASH de 2018 sur la thromboprophylaxie en milieu médical (16). *affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque en stade III ou IV de la NYHA, insuffisance respiratoire aiguë, pathologie inflammatoire en poussée. **Facteurs de risque d'EVEV mineurs : chirurgie avec anesthésie générale < 30 min dans les 2 derniers mois, traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite \geq 3 jours, immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois, voyage > 6 h, maladies inflammatoires chroniques digestives (maladie de Crohn, recto-colite hémorragique) ou articulaires [56] ***Facteur de risque d'EVEV majeur : par ex. chirurgie récente, antécédents d'EVEV, post-partum, cancer actif, ou \geq 2 facteurs de risque, inclus la combinaison de mentionnés ci-dessus avec traitement hormonal substitutif, obésité, ou grossesse. AOD : anticoagulants oraux directs ; EVEV : événements thromboemboliques veineux ; HBPM : héparines de bas poids moléculaire ; HNF : héparines non fractionnées.

Thromboprophylaxie prolongée ambulatoire vs thromboprophylaxie uniquement pendant l'hospitalisation		
Il est recommandé d'utiliser une thromboprophylaxie pendant l'hospitalisation plutôt que thromboprophylaxie pendant l'hospitalisation en combinaison avec une thromboprophylaxie prolongée ambulatoire après la sortie de l'hospitalisation.	1	B
Patients avec affection médicale chronique et les patients en soins de longue durée		
Il est suggéré de ne pas utiliser de thromboprophylaxie. Si le patient devient aigu, cette recommandation ne s'applique pas.	2	D
Patients ambulatoires avec facteurs de risque d'EVEV mineurs**		
Il est suggéré ne pas utiliser de thromboprophylaxie.	2	D
Voyage à longue distance		
Chez les voyageurs à longue distance (> 4 heures), qui n'ont pas de facteur de risque d'EVEV, il est suggéré de ne pas utiliser de thromboprophylaxie, de bas de contention gradués, d'HBPM, ou d'aspirine en tant que thromboprophylaxie.	2	D
Chez les personnes avec un facteur de risque d'EVEV majeur***, il est suggéré d'utiliser les bas de contention ou l'HBPM à dose prophylactique pour les voyages à longue distance (> 4 heures).	2	D
Chez les personnes avec un facteur de risque d'EVEV majeur***, et chez qui l'HBPM ou les bas de contention gradués ne sont pas réalisables (par exemple, une limitation des ressources ou une contre-indication pour les autres anticoagulants indiqués), il est suggéré d'utiliser de l'aspirine plutôt que pas de thromboprophylaxie.	2	D

Fig. 2. Recommandations de l'ASH de 2018 sur la thromboprophylaxie en milieu médical (16). *affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque en stade III ou IV de la NYHA, insuffisance respiratoire aiguë, pathologie inflammatoire en poussée. **Facteurs de risque d'EVEV mineurs : chirurgie avec anesthésie générale < 30 min dans les 2 derniers mois, traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite \geq 3 jours, immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois, voyage > 6 h, maladies inflammatoires chroniques digestives (maladie de Crohn, recto-colite hémorragique) ou articulaires [56] ***Facteur de risque d'EVEV majeur : par ex. chirurgie récente, ATCD d'EVEV, post-partum, cancer actif, ou \geq 2 facteurs de risque, inclus la combinaison de mentionnés ci-dessus avec traitement hormonal substitutif, obésité, ou grossesse. EVEV : événements thromboemboliques veineux ; HBPM : héparines de bas poids moléculaire ; NYHA : classification de New York Heart Association.

Classes de recommandation	Définition	Suggestion de termes à utiliser
Classe I	Preuve et/ou accord général sur le fait qu'un traitement ou une procédure sont bénéfiques, utiles, efficaces.	Est recommandé(e)/ est indiqué(e)
Classe II	Preuve d'un conflit et/ou une divergence d'opinions sur l'utilité/efficacité du traitement ou de la procédure en question.	
Classe IIa	Le poids de la preuve/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité.	Devrait être considéré(e).
Classe IIb	L'utilité/efficacité est moins bien établie par la preuve/opinion.	Peut être considéré(e).
Classe III	Preuve ou accord général sur le fait que le traitement ou la procédure en question n'est pas utile/efficace, et peut être nuisible dans certains cas.	N'est pas recommandé(e).

Fig. 3. Classes de recommandation [57].

Niveau de preuve A	Données issues de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta-analyses.
Niveau de preuve B	Données issues d'une seule étude clinique randomisée ou de grandes études non randomisées.
Niveau de preuve C	Consensus de l'opinion des experts et/ou petites études, études rétrospectives, registres.

Fig. 4. Niveaux de preuve des recommandations [57].

bras énoxaparine vs placebo (4,9 % vs 4,8 %, RR 1,0, IC 95 %, 0,8–1,2, $p=0,83$).

3. Questions non résolues

3.1. La place de la thromboprophylaxie prolongée

Près de 70 % des ETEV acquis pendant l'hospitalisation surviennent dans les 4 premières semaines après la sortie. Se pose donc la question de l'intérêt du maintien d'une thromboprophylaxie après la sortie du service hospitalier [23].

L'étude EXCLAIM a évalué l'intérêt de la poursuite de 28 ± 4 jours de l'énoxaparine 4000 UI vs placebo après une thromboprophylaxie initiale de 10 ± 4 jours par l'énoxaparine [24] (Tableau 1). Après une modification majeure des critères d'inclusion au cours de l'étude, pour inclure des patients à risque plus élevé d'ETEV qui a eu pour conséquence de rendre les résultats difficiles à interpréter, cette étude a montré un taux d'ETEV significativement plus bas avec une thromboprophylaxie prolongée par énoxaparine que sous placebo (2,5 % vs 4 % $p=0,0011$), au prix d'un risque de saignements majeurs significativement plus élevé à j30 (énoxaparine : 0,8 %, placebo : 0,3 %, $p=0,019$). Le bénéfice clinique net de thromboprophylaxie prolongée par énoxaparine dans cette étude existe, en particulier chez les patients à immobilité sévère, âgés de plus de 75 ans et de sexe féminin.

De ce fait, il n'est pas actuellement recommandé de poursuivre systématiquement la thromboprophylaxie à la sortie de l'hospitalisation ; la thromboprophylaxie jusqu'à ce que la mobilité totale soit rétablie ou jusqu'à la sortie de l'hôpital reste le standard [16,18,25].

3.2. Qu'en est-il des anticoagulants oraux directs ?

En milieu médical, les anticoagulants oraux directs (AOD) ont été évalués par rapport au traitement de référence (énoxaparine 4000 UI) chez les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë dans trois grands essais cliniques prospectifs randomisés : l'étude ADOPT avec l'apixaban, l'étude MAGELLAN avec le rivaroxaban, et l'étude APEX avec le betrixaban [26–28] (Tableau 2).

L'effet d'une thromboprophylaxie prolongée pendant 30 à 45 jours vs énoxaparine 4000 UI pendant 10 ± 4 jours a été évalué avec un critère d'évaluation par imagerie systématique à j30 dans l'étude de supériorité ADOPT, à j10 sur le volet de non-infériorité de l'étude et à j35 sur le volet de supériorité dans l'étude MAGELLAN, et entre j32 et j47 dans l'étude de supériorité APEX.

L'essai ADOPT n'a pas atteint son objectif principal portant sur l'efficacité, et a montré un taux significativement plus élevé des saignements majeurs dans le bras apixaban par rapport au comparateur [26]. Dans l'essai MAGELLAN, lors l'évaluation à j10, le rivaroxaban s'est montré non inférieur à l'énoxaparine ; lors l'évaluation à j35, l'essai a montré une réduction significative du risque d'ETEV au prix d'une augmentation de près de 3 fois du risque de saignements majeurs [27]. Dans l'essai APEX, la thromboprophylaxie prolongée avec le betrixaban ne s'est pas montrée supérieure à une thromboprophylaxie plus courte avec l'énoxaparine en termes de réduction d'ETEV. En revanche, il est important de noter qu'il n'y a pas eu d'augmentation significative du risque de saignements majeurs ou non majeurs cliniquement pertinents dans le bras betrixaban [28] (Tableau 2).

Selon une méta-analyse de ces trois études [29], l'évaluation à 10 ± 4 jours n'a mis en évidence aucune différence entre le bras AOD et HBPM sur l'incidence d'EP (RR 1,01, IC 95 %, 0,29–3,53) ou de TVP symptomatique (RR 1,03, IC 95 %, 0,34–3,08). Le taux des saignements majeurs sous AOD était augmenté de façon significative (RR 1,70, IC 95 %, 1,02–2,82). Avec une évaluation entre 30 à 47 jours, un traitement prolongé par AOD vs HBPM de durée plus courte (10 ± 4 jours) n'a pas montré de réduction significative du risque d'EP (RR 0,67, IC 95 %, 0,41–1,09) et de TVP symptomatique (RR 0,62, IC 95 %, 0,36–1,05) ; dans le même temps, le risque de saignement majeur était augmenté significativement (RR 1,99, IC 95 %, 1,08–3,65). En considérant uniquement les événements symptomatiques, la thromboprophylaxie prolongée par AOD vs énoxaparine 4000 UI à 10 ± 4 jours n'était pas associée à un bénéfice global (RR 1,04, IC 95 %, 0,67–1,60) [29].

L'étude MARINER parue en 2018 a évalué le rivaroxaban administré pendant 45 jours en relais de l'énoxaparine 4000 UI à la sortie de l'hospitalisation vs placebo chez 12 019 patients, avec un critère d'évaluation uniquement clinique. Le rivaroxaban était administré à une dose adaptée à la fonction rénale : 10 mg aux patients avec clairance de la créatinine (ClCr) ≥ 50 mL/min, et à une dose de 7,5 mg aux patients avec insuffisance rénale modérée avec ClCr ≥ 30 mL/min et < 50 mL/min. La thromboprophylaxie par rivaroxaban n'était pas associée à une réduction significative des ETEV symptomatiques et des décès liés à l'ETEV (0,83 % dans le bras rivaroxaban, 1,10 % dans le bras placebo, HR 0,76, IC 95 %, 0,52–1,09, $p=0,14$), le taux de saignements majeurs était de 0,28 % dans le bras rivaroxaban et de 0,15 % dans le bras placebo (HR 1,88, IC 95 % : 0,84–4,23). Dans l'analyse en sous-groupes prévue a priori dans le protocole initial, la dose de rivaroxaban de 7,5 mg administrée aux 1098 patients avec insuffisance rénale modérée s'est révélée inefficace en termes de prévention du risque d'ETEV (1,64 % dans les deux bras), contrairement à la dose de 10 mg (4909 patients), qui a démontré une réduction significative de 28 % des ETEV symptomatiques et de décès liés à l'ETEV (1,28 % dans le bras rivaroxaban, 1,77 % dans le bras placebo, HR 0,72, IC 95 %, 0,52–1,00, $p=0,049$) sans augmentation significative des saignements majeurs (0,27 % dans le bras rivaroxaban vs 0,18 % dans le bras placebo, HR 1,44, IC 95 %, 0,62–3,37, $p=0,398$) [30,31] (Tableau 2).

Sur la base de données observées dans l'étude l'APEX et MARINER, et d'un bénéfice clinique net favorable trouvé dans l'étude MAGELLAN, le betrixaban, et plus récemment le rivaroxaban ont été approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour respectivement la thromboprophylaxie chez les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë ainsi que pour une thromboprophylaxie prolongée après la sortie de l'hôpital [32–34].

À ce jour aucune étude n'a évalué un traitement par AOD vs énoxaparine avec un critère principal d'évaluation à j14 dans la thromboprophylaxie en milieu médical, que ce soit en utilisation courte de 14 jours pendant l'hospitalisation ou en utilisation prolongée après la sortie de l'hôpital ; l'utilisation des AOD en Europe n'est pas recommandée dans cette indication [16].

4. Les recommandations actuelles

Plusieurs recommandations sur la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en milieu médical sont disponibles : les dernières recommandations de l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) de 2012 [18], la mise à jour de 2013 des recom-

Tableau 2

Études sur les AOD.

Étude	Intervention	Critères d'inclusion	Critères principaux d'efficacité	Critères principaux de sécurité	Données d'efficacité	Données de sécurité
ADOPT (n = 6528) [55]	Apixaban 2,5 mg 2×/j pendant 30 jours vs énoxaparine 4000 UI 1×/j pendant 6-14 jours	Âge ≥ 40 ans Durée d'hospitalisation prévisible ≥ 3 jours Réduction de mobilité Insuffisance cardiaque Insuffisance respiratoire aiguë Infection Affection rhumatologique aiguë Maladie inflammatoire chronique de l'intestin Et au moins 1 facteur de risque d'ETEV supplémentaire (sauf pour insuffisance cardiaque congestive et insuffisance respiratoire aiguë)	À j30 Mortalité EP symptomatique TVP symptomatique TVP proximale asymptomatique détectée par échographie systématique à la sortie de l'hospitalisation et à j30	À j30 Saignement majeur Saignement mineur cliniquement significatif Tous les saignements	Apixaban : 2,71 % Énoxaparine : 3,06 % (RR apixaban, 0,87, IC 95 %, 0,62-1,23, p = 0,44)	Saignement majeur Apixaban : 0,47 % Énoxaparine : 0,19 % (RR 2,58, IC 95 %, 1,02-7,24, p = 0,04) Saignement majeur et mineur cliniquement significatif Apixaban : 2,67 % Énoxaparine : 2,08 % (RR 1,28, IC 95 %, 0,93-1,76, p = 0,12) Tous les saignements Apixaban : 7,73 % Énoxaparine : 6,81 % (RR 1,13, IC 95 %, 0,95-1,34, p = 0,18)
MAGELLAN (n = 8101) [27]	Rivaroxaban 10 mg 1×/j pendant 35 ± 4 jours vs énoxaparine 4000 UI 1×/j pendant 10 ± 4 jours	Âge ≥ 40 ans Hospitalisation ≤ 3 jours avant la randomisation Alitement prévisible ≥ 4 jours Réduction de mobilité Insuffisance cardiaque NYHA III/IV Cancer actif Accident vasculaire cérébral ischémique Infection aiguë Poussée d'une maladie inflammatoire Insuffisance respiratoire aiguë Et un facteur de risque d'ETEV supplémentaire (sauf pour insuffisance cardiaque NYHA III/IV, cancer actif, AVC ischémique avec parésie ou paralysie des membres inférieurs)	À j10 (test de non-infériorité) et à j35 (test de supériorité) TVP proximale asymptomatique détectée par échographie à j10 ± 4 et j35 ± 4	Pendant et jusqu'à 2 jours après la fin du traitement : Saignement majeur Saignement mineur cliniquement significatif	À j10 Les deux bras : 2,7 % (RR rivaroxaban 0,97, IC 95 %, 0,71-1,31, p = 0,003) À j35 Rivaroxaban : 4,4 % Énoxaparine : 5,7 % (RR 0,77, IC 95 %, 0,62-0,96, p = 0,02)	Saignement majeur et mineur cliniquement significatif À j10 : Rivaroxaban : 2,8 % Énoxaparine : 1,2 % (RR 2,3, IC 95 %, 1,63-3,17, p < 0,001) À j35 : Rivaroxaban : 4,1 % Énoxaparine : 1,7 % (RR 2,5, IC 95 %, 1,85-3,25, p < 0,001)
APEX (n = 7513) [28]	Betrixaban 80 mg 1x/j pendant 35-42 jours vs énoxaparine 4000 UI 1×/j pendant 10 ± 4 jours	Âge ≥ 40 ans Hospitalisation ≤ 96 h Durée prévisible d'hospitalisation ≥ 3 jours Réduction de mobilité Décompensation cardiaque Insuffisance respiratoire aiguë Infection aiguë Poussée d'une maladie rhumatologique Accident vasculaire cérébral ischémique Et un autre facteur de risque d'ETEV supplémentaire	Entre j32 et j47 TVP proximale asymptomatique détectée par échographie systématique Entre j1 et j42 ETEVE symptomatique (TVP proximale ou distale symptomatique, EP symptomatique non-fatale) Mortalité liée à l'ETEVE	Saignement majeur jusqu'à 7 jours après la fin du traitement	Cohorte 1 (patients avec un taux de D-dimère élevés) : Betrixaban : 6,9 % Énoxaparine : 8,5 % (RR betrixaban 0,81, IC 95 %, 0,65-1,00, p = 0,054) Cohorte 2 (patients avec un taux de D-dimère élevés ou l'âge ≥ 75 ans) : Betrixaban : 5,6 % Énoxaparine : 7,1 % (RR 0,80, IC 95 %, 0,66-0,98, p = 0,03) Cohorte 3 (tous les patients) : Betrixaban : 5,3 % Énoxaparine : 7,0 % (RR 0,76, IC 95 %, 0,63-0,92, p = 0,006)	Cohorte 1 : Betrixaban : 0,6 % Énoxaparine : 0,7 % (RR 0,88, IC 95 %, 0,44-1,76, p = 0,72) Cohorte 2 : Betrixaban : 0,7 % Énoxaparine : 0,6 % (RR 1,19, IC 95 %, 0,66-2,11, p = 0,56) Cohorte 3 : Betrixaban : 0,7 % Énoxaparine : 0,6 % (RR 1,19, IC 95 %, 0,67-2,12, p = 0,55)
MARINER (n = 12019) [30]	Rivaroxaban 10 mg 1×/j (CrCl ≥ 50 mL/min), 7,5 mg 1×/j si CrCl ≥ 30 et < 50 mL/min vs placebo pendant 45 jours	Âge ≥ 40 ans Hospitalisation ≥ 3 et < 10 jours Insuffisance cardiaque avec FEV _G ≤ 45 % Insuffisance respiratoire aiguë Exacerbation BPCO AVC ischémique Infection aiguë Affection inflammatoire aiguë Et facteurs de risque d'ETEV supplémentaires pour un score IMPROVE modifié ≥ 4 ou score 2 ou 3 et taux de D-dimères plasmatiques au moins 2× supérieur à la normale	À j45 : ETEVE symptomatique Mortalité liée à l'ETEVE	Saignement majeur pendant jusqu'à 2 jours après la fin du traitement	Placebo : 1,10 % (HR 0,76, IC 95 %, 0,52-1,09, p = 0,13)	Rivaroxaban : 0,28 % Placebo : 0,15 % (HR 1,88, IC 95 %, 0,84-4,23, p = 0,12)

AVC : accident vasculaire cérébral ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; EP : embolie pulmonaire ; ETEV : événements thromboemboliques veineux ; HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; j : jour ; n : nombre des patients ; NYHA : classification de New York Heart Association ; p : degré de signification ; RA : risque absolu ; RR : risque relatif ; RRR : réduction du risque relatif ; TVP : thrombose veineuse profonde ; UI : unités internationales.

mandations de l'*International Union of Angiology* (IUA) [25], la mise à jour de 2017 de l'*Asian Venous Thrombosis Forum* (AVTF) [35], et les recommandations de *National Institute for Health and Excellence* (NICE) de 2018 [8].

Les dernières recommandations sur la thromboprophylaxie en milieu médical ont été publiées en 2018 par l'*American Society of Hematology* (ASH) [16]. Dans ces recommandations l'utilisation de thromboprophylaxie avec HBPM (grade 2 C) ou le fondaparinux (grade 2D) plutôt qu'avec l'HNF (grade 2) est recommandée chez les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë. La thromboprophylaxie avec HBPM uniquement pendant la période d'hospitalisation est recommandée (grade 1B), plutôt que par AOD pendant et après la sortie de l'hospitalisation (grade 1B) [16]. Si la FDA a approuvé le betrixaban et le rivaroxaban, ces recommandations estiment qu'il n'est pas possible d'établir s'il existe un bénéfice clinique net en faveur d'une thromboprophylaxie prolongée en se basant sur les résultats des études en sous-groupes de patients à faible risque de saignement des études MAGELLAN, MARINER et APEX [16,32,33].

5. La pratique

Malgré des traitements avec une efficacité démontrée dans la thromboprophylaxie en milieu médical qui font l'objet des recommandations depuis 1992, et malgré le fait qu'une grande proportion des patients hospitalisés sont à risque d'EVEV, le taux de prescription de thromboprophylaxie appropriée aux recommandations est faible [36,37].

Plusieurs études montrent une utilisation insuffisante de la thromboprophylaxie chez les patients médicaux. Les études observationnelles multinationales ENDORSE et IMPROVE ont montré que, si une grande proportion des patients hospitalisés est à risque d'EVEV, uniquement 39,5 % et 60 % respectivement ont reçu une thromboprophylaxie appropriée par rapport aux recommandations [37,38]. L'étude nationale multicentrique CURVE, réalisée sur les dossiers médicaux dans 29 hôpitaux canadiens, quant à elle, a montré que 90 % des patients avec une affection médicale aiguë avaient une indication de prophylaxie. Cependant, parmi ces patients seulement 16 % ont reçu une prophylaxie appropriée [39].

La sous-utilisation de la prophylaxie en milieu médical pourrait résulter de plusieurs facteurs. Premièrement, l'efficacité de la prophylaxie en milieu chirurgical est reconnue depuis de nombreuses années, alors que les études chez les patients médicaux sont plus récentes [37,40]. De plus, il existe une grande hétérogénéité des patients en milieu médical dont l'évaluation du risque d'EVEV est complexe. En effet, le risque d'EVEV dépend non seulement de la pathologie aiguë en cours, mais également du terrain, avec des patients qui ont tendance à être plus âgés et souffrent de multiples comorbidités, et de la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque d'EVEV [41]. La perception du risque de saignement plus élevé ou d'EVEV plus faible par des cliniciens que celui rapporté dans les essais cliniques joue également un rôle dans la décision de prescrire une thromboprophylaxie appropriée [37].

La raison de sur-utilisation d'une thromboprophylaxie chez les patients à bas risque d'EVEV n'est pas clairement identifiée. Elle pourrait être en partie expliquée par l'administration systématique de thromboprophylaxie en raison des anciennes recommandations de l'ACCP de 2008, qui préconisaient l'utilisation large d'une thromboprophylaxie chez les patients médicaux, avec un grade 1A [17] ou par une mauvaise évaluation des facteurs de risque d'EVEV et du risque d'EVEV [42], alors que la présence d'une thrombopénie ou un saignement actif à l'admission sont les raisons invoquées pour ne pas prescrire de thromboprophylaxie chez les patients à haut risque d'EVEV [43].

De plus, les recommandations actuelles sont principalement basées sur le diagnostic, qui peut être incertain au moment de l'admission et la définition de réduction de mobilité peut varier d'un médecin à l'autre [44].

Pour faciliter la mise en œuvre des recommandations et contribuer à promouvoir l'utilisation appropriée de la thromboprophylaxie chez les patients avec affection médicale aiguë, plusieurs scores d'évaluation du risque d'EVEV ont été construits. Les scores les plus étudiés, et qui ont été validés en externe sont le score Padoue, le score IMPROVE VTE, et le Geneva Risk Score [45–47]. En complément, l'IMPROVE *Bleeding Risk Score* évalue le risque de saignement, frein dans la prescription non pris en compte dans les autres scores [48]. Leur application reste néanmoins peu utilisée dans la pratique clinique courante du fait de leur complexité [17].

Dans l'optimisation de la mise en place d'une thromboprophylaxie, l'impact d'outils informatiques a fait l'objet de plusieurs études. L'efficacité et la sécurité d'une application d'aide à la décision informatisée ont été testées dans une étude de cohorte observationnelle. Le taux de prophylaxie pharmacologique adéquate de l'EVEV a augmenté de façon significative de 59,0 % à 74,5 % ($p < 0,001$). Le taux des EVEV cliniques acquis à l'hôpital a diminué de manière significative, passant de 0,65 % à 0,42 % ($p = 0,008$). Concernant le profil de sécurité, le taux de saignement est passé de 2,9 % à 4,0 % ($p < 0,001$) [49]. L'utilisation d'un programme d'alerte informatique a été également évalué dans plusieurs études, et donne des résultats contradictoires. Dans une première étude interventionnelle, le taux d'EVEV à j90 chez les patients hospitalisés à haut risque d'EVEV a diminué de façon significative de 41 % (HR 0,59, IC 95 %, 0,43–0,81, $p = 0,001$) [50]. A contrario, dans une autre étude interventionnelle, la combinaison d'un outil informatique et du score de Genève informatisé n'a pas amélioré le taux de prescriptions adaptées pour la prophylaxie de l'EVEV [51]. Les facteurs associés à cet échec étaient l'absence de prise en compte des alertes et l'absence de réalisation du score de risque par le médecin responsable. La thromboprophylaxie appropriée a été moins souvent administrée aux patients sans score ou avec un score incohérent que chez les patients avec un score calculé compatible avec les informations du dossier médical du patient (62,6 % vs 71,8 %). La thromboprophylaxie a été sous-utilisée chez 16,8 % des patients : 17,7 % dans le groupe alerte et 15,8 % dans le groupe témoin ($p = 0,33$). De même, la thromboprophylaxie a été sur-utilisée chez 16,6 % des patients : 15,7 % dans le groupe alerte et 17,5 % dans le groupe témoin ($p = 0,33$) [51].

Il existe également des raisons non médicales à la sous-utilisation de thromboprophylaxie médicamenteuse comme le refus du patient, comme cela a été démontré dans une étude de cohorte prospective, où jusqu'à 15 % des doses de thromboprophylaxie prescrites par le clinicien n'étaient pas administrées [52]. Le refus des patients a représenté près de 43,7 % des doses omises. Cette étude a montré qu'un programme d'éducation des patients avec des séances de formation individualisées dirigées par des pharmaciens ont été associées à une plus grande adhésion à la thromboprophylaxie pharmacologique prescrite par le clinicien et à une réduction du refus des patients à 29,3 % ($p = 0,001$) [52].

Le bénéfice clinique d'une intervention multimodale visant à mettre en œuvre les recommandations actuelles sur la thromboprophylaxie pour les patients médicaux a été évalué dans une étude prospective randomisée par grappes [44]. Les interventions qui ont inclus des conférences éducatives, affiches, fiches de poche, systèmes informatisés d'aide à la décision clinique et, si possible, rappels électroniques n'ont ni amélioré le taux d'adéquation de la prophylaxie ni réduit les taux d'événements cliniques. Un EVEV symptomatique ou un saignement majeur est survenu à 3 mois chez 3,1 % et 3,2 % des patients dans les groupes d'intervention et de contrôle respectivement (OR 1,02, IC 95 %, 0,78–1,34). Les taux d'EVEV (1,9 % vs 1,9 %), de saignements majeurs (1,2 % vs

1,3 %) et de mortalité (11,3 % vs 11,1 %) ne différaient pas entre les groupes d'intervention et de contrôle respectivement. Entre les périodes de pré-intervention et d'intervention, la proportion de patients ayant reçu un traitement anticoagulant prophylactique a augmenté plus fortement dans le groupe d'intervention (de 35,0 % à 48,2 % : + 13,2 %) que dans le groupe témoin (40,7 % à 44,1 % : + 3,4 %), tandis que le taux de thromboprophylaxie adéquate est resté stable dans les deux groupes (52,4 % à 50,9 % : -1,5 % ; 49,1 % à 48,8 % : -0,3 %). Plusieurs explications pourraient expliquer ces résultats. Premièrement, la mise en œuvre correcte de toutes les composantes de l'intervention n'était pas possible dans tous les centres. Ce résultat souligne que les interventions complexes basées sur des systèmes et équipements informatiques restent difficiles à généraliser. Deuxièmement, l'intervention n'a pas augmenté le taux de prophylaxie adéquate. Bien qu'une augmentation du taux de prophylaxie ait été observée dans le groupe intervention, ce résultat s'explique en partie par un traitement des patients qui n'étaient pas à risque d'ETEV (augmentation de 13,1 % à 16,2 % vs 16,5 % à 15,6 % dans le groupe témoin, $p=0,17$), ainsi qu'une augmentation du traitement inapproprié chez les autres (de 47,6 à 49,1 % vs 50,9 % à 51,2 % dans le groupe témoin). Troisièmement, comme il a été cité ci-dessus, l'évaluation du risque d'ETEV chez les patients médicaux n'est pas toujours simple [44].

Parmi les patients recevant une thromboprophylaxie, il existe parfois une sur-prescription, qui expose à un risque d'hémorragie iatrogène [53]. L'utilisation des formulaires de prescription spécifiques a démontré une réduction des sur-prescriptions dans une seule étude portant sur 1469 patients. Ainsi, il a été observé une réduction significative de la sur-prescription de 25 % à 14 % chez les patients ne relevant pas de thromboprophylaxie. En revanche, cela n'a pas amélioré la sous-prescription : la proportion de patients recevant une thromboprophylaxie parmi ceux en relevant était de 60 % [54].

6. Conclusion

Au cours d'une affection médicale aiguë, chez un patient avec réduction de mobilité, la thromboprophylaxie par anticoagulant injectable, notamment par HBPM a démontré son efficacité dans la thromboprophylaxie en milieu médical. Par la suite, le bénéfice de la thromboprophylaxie a été questionné, du fait que le bénéfice repose sur la réduction d'événements diagnostiqués par imagerie systématique et non critère clinique. À ce jour, les AOD n'ont pas de place dans cette indication.

Contribution

Les auteurs ont contribué à parts égales à la conception, au concept et à la rédaction de ce manuscrit. Tous les auteurs ont lu et accepté la version publiée du manuscrit.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, Gouillou M, Paleiron N, Bressollette L, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2016;116(11):967-74.
- [2] Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162(11):1245-8.
- [3] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353(9162):1386-9.
- [4] Olie V, Chin F, De Peretti C. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. *J Mal Vasc* 2013;38(5):308.
- [5] Kahn SR, Ducruet T, Lamping DL, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1173-8.
- [6] Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX-J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013;41(2):462-8.
- [7] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
- [8] National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism; 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89/resources/venous-thromboembolism-in-over-16s-reducing-the-risk-of-hospital-acquired-deep-vein-thrombosis-or-pulmonary-embolism-pdf-1837703092165>.
- [9] Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing Venous Thromboembolism in Medical Patients. *Circulation* 2004;110(24_suppl.1) [IV-13-IV-19].
- [10] Wein L. Pharmacological Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2007;167(14):1476.
- [11] King CS, Holley AB, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Twice vs Three Times Daily Heparin Dosing for Thromboembolism Prophylaxis in the General Medical Population. *Chest* 2007;131(2):507-16.
- [12] Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(11):793-800.
- [13] Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson C-G, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dalteparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. *Circulation* 2004;110(7):874-9.
- [14] Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D, et al. Prevention of Venous Thromboembolism in Internal Medicine with Unfractionated or Low-molecular-weight Heparins: A Meta-analysis of Randomised Clinical Trials. *Thromb Haemost* 2000;83(01):14-9.
- [15] Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332(7537):325-9.
- [16] Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2018;2(22):3198-225.
- [17] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
- [18] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl), e195S-e226S.
- [19] Francis CW. Prophylaxis for Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *N Engl J Med* 2007;356:1348-444.
- [20] Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson C-G, Goldhaber SZ, et al. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005;93(1):76-9.
- [21] Palareti G, Cosmi B, Lessiani G, Roderigo G, Guazzaloca G, Brusi C, et al. Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: The blind, prospective CALTHRO study. *Thromb Haemost* 2010;104(11):1063-70.
- [22] Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, Parakh R, Wang C. Low-Molecular-Weight Heparin and Mortality in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* 2011;365(26):2463-72.
- [23] Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007;167(14):1471-5.
- [24] Hull RD. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2010;153(1):8.
- [25] Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism-International Consensus Statement. *Int Angiol J Int Union Angiol* 2013;32(2):111-260.
- [26] Goldhaber S, Leizorovicz A, Kakkar A, Haas S, Merli G, Knabb R, et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *N Engl J Med* 2011;365:2167-77.
- [27] Cohen A, Spiro T, Büller H, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-23.
- [28] Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* 2016;375(6):534-44.
- [29] Neumann I, Izcovich A, Zhang Y, Rada G, Kahn SR, Spencer F, et al. DOACs vs LMWHs in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis that informed 2018 ASH guidelines. *Blood Adv* 2020;4(7):1512-7.

- [30] Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med* 2018;379(12):1118–27.
- [31] Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, et al. Post-Discharge Prophylaxis With Rivaroxaban Reduces Fatal and Major Thromboembolic Events in Medically Ill Patients. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(25):3140–7.
- [32] The U.S. Food and Drug Administration. FDA approved betrixaban (BEVYXXA, Portola) for the prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in adult patients. FDA; 2018 <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approved-betrixaban-bevyxxa-portola-prophylaxis-venous-thromboembolism-vte-adult-patients>.
- [33] Johnson JPC. U.S. FDA Approves Xarelto (Rivaroxaban) to Help Prevent Blood Clots in Acutely Ill Medical Patients. *Cath Lab Digest*; 2019 <https://www.cathlabdigest.com/content/us-fda-approves-xarelto-rivaroxaban-help-prevent-blood-clots-acutely-ill-medical-patients>.
- [34] MacDougall K, Spyropoulos AC. New Paradigms of Extended Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *J Clin Med* 2020;9(4):1002.
- [35] Liew NC, Alemany GV, Angchaisuksiri P, Bang SM, Choi G, Silva DAD, et al. Asian venous thromboembolism guidelines: updated recommendations for the prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol* 2017;36(1):1–20.
- [36] Clagett GP, Anderson FA, Levine MN, Salzman EW, Wheeler HB. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 1992;102(4):391S–407S.
- [37] Cohen A, Tapson V, Bergmann J, Goldhaber S, Kakkar A, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;(371):387–94.
- [38] Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Hospitalized Medical Patients. *Chest* 2007;132(3):936–45.
- [39] Kahn SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Turpie AGG, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res* 2007;119(2):145–55.
- [40] Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006;133(1):19–34.
- [41] Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost JTH* 2004;2(12):2156–61.
- [42] Thériault T, Touchette M, Goupil V, Echenberg D, Lanthier L. Thromboprophylaxis adherence to the ninth edition of American college of chest physicians antithrombotic guidelines in a tertiary care centre: a cross-sectional study: Thromboprophylaxis in a tertiary centre. *J Eval Clin Pract* 2016;22(6):956–61.
- [43] Spirk D, Nendaz M, Aujesky D, Hayoz D, Beer JH, Husmann M, et al. Predictors of thromboprophylaxis in hospitalised medical patients: Explicit Assessment of Thromboembolic Risk and Prophylaxis for Medical Patients in Switzerland (ESTIMATE). *Thromb Haemost* 2015;113(05):1127–34.
- [44] Roy P-M, Rachas A, Meyer G, Le Gal G, Durieux P, El Kouri D, et al. Multifaceted Intervention to Prevent Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized for Acute Medical Illness: A Multicenter Cluster-Randomized Trial. *ten Cate H, éditeur. PLOS ONE* 2016;11(5):e0154832.
- [45] Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost JTH* 2010;8(11):2450–7.
- [46] Spyropoulos AC, Anderson FA, 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(3):706–14.
- [47] Chopard P, Spirk D, Bounameaux H. Identifying acutely ill medical patients requiring thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2006;4(4):915–6.
- [48] Decousus H, Tapson V, Bergmann J, Chong B, Froelich J, Kakkar A, et al. Factors at Admission Associated With Bleeding Risk in Medical Patients: Findings From the IMPROVE Investigators. *Chest* 2011;139:69–79.
- [49] Bhalla R, Berger MA, Reissman SH, Yongue BC, Adelman JS, Jacobs LG, et al. Improving hospital venous thromboembolism prophylaxis with electronic decision support. *J Hosp Med* 2013;8(3):115–20.
- [50] Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alert to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005;352(10):969–77.
- [51] Spirk D, Stuck AK, Hager A, Engelberger RP, Aujesky D, Kucher N. Electronic alert system for improving appropriate thromboprophylaxis in hospitalized medical patients: a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2017;15(11):2138–46.
- [52] Piazza G, Rosenbaum EJ, Pendergast W, Jacobson JO, Pendleton RC, McLaren GD, et al. Physician alerts to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation* 2009;119(16):2196–201.
- [53] Spyropoulos AC, Raskob GE. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thromb Haemost* 2017;117(09):1662–70.
- [54] Fontaine A, Mahé I, Bergmann JF, Fiessinger JN, Dhote R, Cohen P, et al. Effectiveness of written guidelines on the appropriateness of thromboprophylaxis prescriptions for medical patients: a prospective randomized study. *J Intern Med* 2006;260(4):369–76.
- [55] Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *N Engl J Med* 2011;365(23):2167–77.
- [56] Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommendations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Rev Mal Respir* 2019;36(2):249–83.
- [57] Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology (ESC). Recommendations for Guidelines Production. A document for Task Force Members Responsible for the Production and Updating of ESC Guidelines; 2010 <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Guidelines/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202010.pdf>.