

## Prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients devant subir une chirurgie orthopédique

Josée Martineau, William Semchuk

### Résumé

**Objectifs** : Discuter des choix de traitement dans la prévention des thromboembolies chez les patients devant subir une chirurgie orthopédique en fonction des nouvelles recommandations du 8<sup>e</sup> consensus de l'American College of Chest Physicians.

**Source des données** : Nous avons effectué une revue de la littérature scientifique en consultant Pubmed et procédé à l'analyse des études cliniques et des méta-analyses ainsi que des nouvelles lignes directrices relatives à la prévention de la thromboembolie veineuse.

**Analyse des données** : La thromboembolie veineuse est une complication fréquente dans le cadre des chirurgies orthopédiques. Les lignes directrices guident les cliniciens quant à la façon, au moment et à la raison d'instaurer le traitement prophylactique, ainsi qu'au choix des candidats et traitements appropriés. Le dabigatran-étexilate et le rivaroxaban ont été évalués comme moyens préventifs de la thromboembolie veineuse de patients soumis à une arthroplastie totale de la hanche ou du genou et ont été comparés à l'énoxaparine. Les résultats montrent généralement la non-infériorité de ces agents par rapport à l'énoxaparine et leur équivalence sur le plan de l'innocuité.

**Conclusion** : Les patients qui doivent subir une chirurgie orthopédique sont exposés à un risque élevé de thromboembolie veineuse. Avec l'arrivée sur le marché de nouveaux agents administrés par voie orale, dont l'efficacité et l'innocuité ont été établies dans la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique, les cliniciens seront appelés à interpréter les données afin de déterminer si ces nouveaux agents peuvent s'inscrire dans leurs schémas thérapeutiques.

**Mots-clés** : thromboprophylaxie, chirurgie orthopédique, héparine de faible poids moléculaire, héparine, warfarine, fondaparinux, dabigatran-étexilate, rivaroxaban

### Introduction

Le risque de thromboembolie veineuse (TEV), dont les manifestations peuvent inclure la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), est élevé

chez les patients hospitalisés. En effet, presque tous ces patients présentent au moins un facteur de risque de TEV et jusqu'à 40 % en ont au moins trois<sup>1-3</sup>. La chirurgie orthopédique est un facteur important, contribuant à l'apparition de la TEV. Faute de thromboprophylaxie, le taux de TVP confirmée objectivement atteint de 40 % à 60 %<sup>4</sup>. La TEV étant la cause de mortalité hospitalière que l'on peut le mieux éviter, la thromboprophylaxie constitue la principale stratégie visant à assurer la sécurité des patients hospitalisés<sup>5</sup>. Dans son 8<sup>e</sup> consensus publié récemment, l'American College of Chest Physicians (ACCP) a formulé des lignes directrices de pratique clinique fondées sur la médecine factuelle, relatives à la prévention de la TEV. Par ailleurs, au moins deux nouveaux antithrombotiques ont été mis sur le marché au Canada pour la prévention de la TEV à la suite d'une arthroplastie totale de la hanche ou du genou non urgente. Le présent article a pour but de souligner l'importance de prévenir la TEV chez les patients hospitalisés, de passer en revue les lignes directrices actuelles de l'ACCP relatives à la prévention de la TEV dans le cadre de la chirurgie orthopédique, de décrire les données sur l'efficacité et l'innocuité des deux agents antithrombotiques nouvellement offerts et de guider les cliniciens dans leurs prises de décision pour une prise en charge optimale des patients exposés à un risque de TEV, qui doivent subir une chirurgie orthopédique.

Le 8<sup>e</sup> consensus de l'ACCP sur le traitement antithrombotique et thrombolytique fournit aux cliniciens des recommandations fondées sur la médecine factuelle en ce qui a trait à la prise en charge des patients ayant subi un événement thrombotique ou exposés à un risque d'événements thrombotiques. Ces recommandations factuelles sont cotées en fonction de la qualité des données appuyant les recommandations<sup>7</sup>. En général, des recommandations de niveau 1A sont basées sur des preuves très rigoureuses tirées d'études comparatives à réparti-

---

*Josée Martineau, B.Pharm., M.Sc., BCPS, est pharmacienne au Centre de santé et de services sociaux de Laval (Site Hôpital-Cité-de-la-Santé)*

*William Semchuk, BSP, M.Sc., Pharm.D., FCSHP, est manager au département de pharmacie clinique (Clinical Pharmacy Services) à Regina Qu'Appelle Health Region*

tion aléatoire, qui démontrent que les effets souhaitables l'emportent manifestement sur les effets indésirables ou vice versa. Les recommandations de niveau 1B sont de fortes recommandations fondées sur des données de qualité modérée (études comparatives à répartition aléatoire, comportant des limitations importantes, ou études d'observation). Les recommandations de niveau 1C sont de fortes recommandations basées sur des données de faible ou de très faible qualité, souvent tirées d'études d'observation, de séries de cas ou d'études comparatives à répartition aléatoire, recelant de sérieuses lacunes. Les recommandations de niveau 2 sont de faibles recommandations, qui montrent généralement que les effets souhaitables et les effets indésirables sont étroitement équilibrés. À la différence des recommandations de niveau 1, lesquelles peuvent s'appliquer à un vaste éventail de patients, les recommandations de niveau 2 sont plus ambiguës et demandent que les médecins prennent en considération les circonstances cliniques, ainsi que les valeurs du patient ou de la société. Les recommandations de niveau 2 sont divisées en trois degrés de qualité de preuves, soit A, B et C, la qualité des preuves diminuant de A à C<sup>7</sup>.

Comme il est reconnu que les chirurgies orthopédiques sont associées à des taux élevés de TEV, la thromboprophylaxie est devenue la norme des soins au cours des 20 dernières années<sup>8</sup>. Les taux d'EP et de TVP qui se manifestent de sept à quatorze jours après une chirurgie orthopédique majeure en l'absence de thromboprophylaxie sont illustrés au tableau I<sup>6</sup>.

L'emploi courant de la thromboprophylaxie a considérablement réduit la fréquence des embolies pulmonaires et des TEV symptomatiques jusqu'à des taux de 1,3 % à 10 % dans les trois mois qui suivent la chirurgie<sup>9-11</sup>. La majorité des TEV surviennent après le congé de l'hôpital, le risque étant plus élevé au cours des deux mois qui suivent l'intervention chirurgicale<sup>12</sup>.

De nombreuses études cliniques portant sur la thromboprophylaxie à la suite d'une arthroplastie totale de la hanche et du genou, et d'une chirurgie pour une fracture de la hanche, ont été réalisées dans le but de déterminer quelles sont les stratégies prophylactiques optimales. Divers médicaments et schémas thérapeutiques ont été évalués, ainsi que d'importantes variables, dont le médi-

cament, la dose, la durée du traitement et le moment de l'instauration de la prophylaxie par rapport au moment de la chirurgie.

### ***Héparine de bas poids moléculaire (inhibiteur des facteurs Xa et IIa)***

Depuis 20 ans, l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est couramment employée dans le cadre de la chirurgie orthopédique. Étant donné que les patients qui subissent une arthroplastie du genou ou de la hanche, ou encore une chirurgie pour une fracture de la hanche, courent un risque élevé de thromboembolie, la prophylaxie par l'HBPM à doses élevées est recommandée (soit > 4000 unités internationales (UI) par jour). Il existe plusieurs HBPM sur le marché, et chacune s'est révélée efficace pour réduire la TVP asymptomatique. L'énoxaparine a été largement étudiée et est considérée comme la norme thérapeutique. Ce médicament est le comparateur le plus souvent utilisé dans les nouveaux programmes d'études cliniques. Les pratiques européennes et nord-américaines diffèrent en ce qui a trait à l'administration de l'énoxaparine. À titre d'exemple, en Europe, l'administration d'énoxaparine est amorcée avant la chirurgie à une dose de 40 mg par jour. Par contre, en Amérique du Nord, le schéma thérapeutique consiste en une dose de 30 mg sous-cutanée deux fois par jour, après la chirurgie, puis le traitement est prolongé à des fins prophylactiques à raison de 40 mg par jour.

Plusieurs études à répartition aléatoire ont comparé l'HBPM à un placebo. Une méta-analyse de 15 études à répartition aléatoire, réalisée par Zufferey et coll., a démontré que l'HBPM réduit le risque total de TVP asymptomatique de 49 % comparativement au placebo, et le risque de TVP proximale asymptomatique de 65 %, sans augmentation importante du risque d'hémorragie<sup>13</sup>. Cette méta-analyse a également examiné l'administration de l'HBPM avant et après une chirurgie orthopédique. Les auteurs ont conclu que l'instauration de doses d'HBPM supérieures à 4000 UI anti-Xa avant l'arthroplastie du genou ou de la hanche (à l'exception des chirurgies pour une fracture de la hanche) n'est pas plus efficace pour prévenir la TVP asymptomatique que l'administration postopératoire<sup>13</sup>. En ce qui concerne la dose efficace pour prévenir l'ensemble des cas de TVP asymptoma-

**Tableau I :** Taux de thrombose veineuse profonde proximale et phlébographique après une chirurgie orthopédique majeure en l'absence de thromboprophylaxie<sup>6</sup>

Type d'intervention chirurgicale	Thromboses veineuses profondes (%)		Embolies pulmonaires (%)	
	Ensemble des cas (%)	Proximale (%)	Ensemble des cas (%)	Mortelle (%)
Arthroplastie de la hanche	42-57	18-36	0,9-28	0,1-2,0
Arthroplastie du genou	41-85	5-22	1,5-10	0,1-1,7
Intervention pour une fracture de la hanche	46-60	23-30	3-11	0,3-7,5

tique et les cas de TVP proximale asymptomatique, les résultats semblent favoriser une dose prophylactique élevée – soit une dose supérieure à 4000 UI par jour. Un modèle de régression a établi une corrélation entre la dose d'HBPM et le risque relatif de TVP proximale asymptomatique. Par exemple, une dose de 3000 UI d'HBPM serait associée à un risque relatif de TVP proximale asymptomatique de 0,69 comparativement à 0,19 pour une dose de 6000 UI<sup>13</sup>.

### Antivitamines K

Les antivitamines K, comme la warfarine, sont des agents souvent employés en Amérique du Nord (faible fréquence d'emploi en Europe) pour la thromboprophylaxie dans l'arthroplastie du genou et de la hanche ou la chirurgie pour une fracture de la hanche<sup>6</sup>. L'avantage des antivitamines K tient à leur administration orale quotidienne et à leur début d'action plus lent (ce qui permet d'obtenir une hémostase postopératoire adéquate). En dépit de leur efficacité, elles sont moins efficaces que l'HBPM et sont associées à un risque élevé d'hémorragie de la plaie opératoire<sup>6</sup>. De plus, elles possèdent un index thérapeutique étroit, ce qui nécessite une surveillance accrue et des ajustements posologiques fréquents. Les effets des antivitamines K sont imprévisibles, et un délai de plus de quatre jours peut être nécessaire pour obtenir un taux d'anticoagulation adéquat. L'administration de ces agents peut donc être amorcée le jour précédant la chirurgie sans risque d'augmentation d'hémorragie<sup>6</sup>. Même si les antivitamines K font partie intégrante des recommandations de 2008, leurs effets hémorragiques importants, les difficultés liées à la surveillance et les nombreuses interactions alimentaires et médicamenteuses font de ces médicaments un traitement de deuxième intention dans la thromboprophylaxie orthopédique.

### Fondaparinux (inhibiteur du facteur Xa)

Au cours d'un certain nombre d'études cliniques, l'administration du fondaparinux à 2,5 mg a été amorcée par voie sous-cutanée six heures après l'arthroplastie du genou ou de la hanche, ou encore la chirurgie de la hanche. Quatre études à répartition aléatoire menées à double

insu (*Pentasaccharide in Major Knee Surgery (PENTAMAKS)*), (*PENTATHLON 2000*), *The PENTasaccharide in Hip FRActure (PENTHIFRA)* et *European Pentasaccharide Hip Elective Surgery Study (EPHESUS)*) ont comparé l'efficacité du fondaparinux à celle de l'HBPM dans ces indications auprès de 7344 patients<sup>14-18</sup>. Les études PENTAMAKS et PENTATHLON 2000 ont comparé le traitement par le fondaparinux à 2,5 mg sous-cutané une fois par jour, instauré six heures après la chirurgie, au traitement par l'énoxaparine à 30 mg sous-cutané deux fois par jour, administré 12 à 24 heures après la chirurgie (schéma thérapeutique nord-américain). Dans le cadre des études PENTHIFRA et EPHESUS, le fondaparinux à 2,5 mg sous-cutané une fois par jour, administré six heures après la chirurgie a été comparé à l'énoxaparine à 40 mg sous-cutané une fois par jour, la première dose ayant été donnée douze heures avant la chirurgie et la deuxième, dans les 12 à 24 heures après la chirurgie (schéma thérapeutique européen). Les résultats de ces quatre études ont permis de conclure qu'au 11<sup>e</sup> jour, le fondaparinux était significativement plus efficace que l'énoxaparine pour réduire l'incidence des événements thromboemboliques, définis comme une TVP, une EP ou les deux (6,8 % pour le fondaparinux versus 13,7 % pour l'énoxaparine, soit une diminution de 55,2 %). Toutefois, les hémorragies majeures ont été plus fréquentes dans les groupes traités par le fondaparinux (2,7 %) que dans les groupes sous énoxaparine (1,7 %) ( $p = 0,008$ ). Aucune différence significative n'est ressortie entre les deux groupes quant au risque clinique d'hémorragie (mortelle, touchant un organe vital ou nécessitant une nouvelle intervention chirurgicale)<sup>14-18</sup>. Certains facteurs pouvant contribuer à la supériorité du fondaparinux ont été relevés, notamment le mécanisme d'action du médicament, la demi-vie prolongée et l'administration postopératoire plus hâtive<sup>18</sup>.

Le 8<sup>e</sup> consensus de l'ACCP fournit des recommandations factuelles cotées relativement aux agents, aux doses et à la durée du traitement pour diverses chirurgies orthopédiques. Ces lignes directrices sont présentées ci-dessous en fonction de chaque type de chirurgie<sup>6</sup>. Le tableau II résume les recommandations pour une arthroplastie de la hanche et du genou non urgente.

**Tableau II : Lignes directrices relatives à la thromboprophylaxie chez les patients devant subir une arthroplastie de la hanche et du genou non urgente (recommandations 1A)<sup>6</sup>**

Médicament	Début de traitement
HBPM (à la dose habituelle recommandée pour les sujets présentant un risque élevé, soit > 4000 UI/jour)	Administration amorcée 12 heures avant la chirurgie ou 12 à 24 heures après la chirurgie, ou 4 à 6 heures après la chirurgie à la moitié de la dose préconisée pour les patients exposés à un risque élevé, puis suivie par la dose habituellement employée pour les malades de cette catégorie de risque le jour suivant
Fondaparinux 2,5 mg	De 6 à 24 heures après la chirurgie
Antivitamines K avec ajustement de la dose pour un RNI cible et de 2,5; compris entre 2,0 et 3,0	Début de l'administration en traitement préopératoire ou le soir de la chirurgie

HBPM : héparine de bas poids moléculaire; RNI : ratio normalisé international; UI : unités internationales

À noter que les mesures suivantes ne sont pas recommandées comme seules méthodes thromboprophylactiques (niveau 1A) : acide acétylsalicylique (AAS), dextran, héparine non fractionnée (HNF) à faible dose, bas à compression progressive ou compression mécanique (CPM)<sup>6</sup>. Pour les patients exposés à un risque élevé d'hémorragie, l'utilisation optimale de la thromboprophylaxie mécanique au moyen de la CPM ou de la compression pneumatique intermittente (CPI) est recommandée (niveau 1A). Lorsque le risque d'hémorragie est réduit, on recommande de substituer ou d'ajouter la thromboprophylaxie pharmacologique à la thromboprophylaxie mécanique (niveau 1C)<sup>6</sup>. Par contre, lors d'une arthroplastie non urgente du genou, l'usage optimal de la CPI est une option de rechange à l'anticoagulation en prophylaxie (niveau 1B).

Concernant les lignes directrices relatives à la thromboprophylaxie chez les patients devant subir une chirurgie pour une fracture de la hanche, les recommandations sont relativement les mêmes à l'exception que le fondaparinux est de niveau 1A et les HBPM, les antivitamines K et l'HNF à faible dose sont de niveau 1B<sup>6</sup>. L'AAS seul n'est pas recommandé (niveau 1A), et si la chirurgie est susceptible d'être retardée, la thromboprophylaxie par l'HBPM ou l'HNF à faible dose est recommandée pendant la période qui s'étend de l'admission à l'hôpital à la chirurgie (niveau 1C). Chez les sujets présentant un risque élevé d'hémorragie, il est recommandé d'instaurer une prophylaxie mécanique optimale (niveau 1A), et lorsque le risque d'hémorragie est réduit, on recommande de substituer ou d'ajouter la thromboprophylaxie pharmacologique à la thromboprophylaxie mécanique (niveau 1C).

Outre les lignes directrices fournies aux cliniciens quant à la thromboprophylaxie à utiliser en fonction de la population de patients, les recommandations abordent également deux aspects importants : le moment propice de l'instauration de la thromboprophylaxie et la durée de la thromboprophylaxie. Le moment propice pour l'administration de la dose initiale de thromboprophylaxie par rapport au moment de la chirurgie est un facteur important à prendre en considération et demande que les cliniciens étudient attentivement les résultats des essais cliniques. Étant donné que la TEV peut survenir durant la chirurgie, la mise en œuvre de la thromboprophylaxie avant la chirurgie semble être une stratégie raisonnable. Traditionnellement, la pratique européenne est d'instaurer l'HBPM de 10 à 12 heures avant la chirurgie, alors qu'en Amérique du Nord, la pratique consiste à amorcer l'HBPM de 12 à 14 heures après la chirurgie. Ces pratiques sont reflétées dans un certain nombre d'études cliniques et doivent donc être prises en compte dans l'analyse de la documentation clinique. L'étude NAFT (*North American Fragmin Trial*) n'a fait ressortir aucune différence dans les événements phlébographiques avant la sortie de l'hôpital chez les patients ayant reçu

l'HBPM avant la chirurgie et ceux ayant suivi une thromboprophylaxie après la chirurgie<sup>19</sup>. On a noté une hausse non significative des hémorragies après l'administration préopératoire par rapport à l'administration postopératoire de la thromboprophylaxie. Les données sur le fondaparinux, l'hirudine et le mélagatran/ximélagatran favorisent également l'instauration du traitement dans un intervalle rapproché de la chirurgie orthopédique afin de maximiser l'efficacité du médicament. Les événements hémorragiques se sont révélés être nettement plus fréquents chez les patients recevant le fondaparinux dans les six heures qui suivaient la suture finale (3,2 %) que chez ceux ayant reçu la première dose au-delà de six heures après la suture finale (2,1 %) <sup>20-22</sup>. Les recommandations suivantes de l'ACCP concernent le moment propice pour le démarrage de la thromboprophylaxie dans le cadre de la chirurgie orthopédique :

- Pour les patients recevant une HBPM en thromboprophylaxie en prévision d'une chirurgie orthopédique majeure, on recommande d'amorcer la thromboprophylaxie soit avant ou après la chirurgie (niveau 1A).
- Pour les patients recevant le fondaparinux en thromboprophylaxie en prévision d'une chirurgie orthopédique majeure, on recommande d'instaurer la thromboprophylaxie de six à huit heures après la chirurgie ou le jour suivant (niveau 1A).

Le second point important concernant la thromboprophylaxie dans la chirurgie orthopédique majeure est la durée d'un tel traitement. L'activation de la coagulation se poursuit pendant au moins quatre semaines après une arthroplastie de la hanche, et le risque accru d'une TEV persiste jusqu'à trois mois après une arthroplastie de la hanche<sup>12, 23, 24</sup>.

Un certain nombre d'études cliniques, de revues systématiques et de méta-analyses ont mis en évidence la pertinence de poursuivre la thromboprophylaxie après le séjour initial à l'hôpital chez les patients soumis à une intervention orthopédique majeure. En 2001, Comp et coll. ont publié des données portant sur 968 patients ayant subi une arthroplastie du genou ou de la hanche. Ces sujets ont été répartis au hasard en vue de recevoir l'énoxaparine à 30 mg sous-cutanée deux fois par jour, pendant sept à dix jours ou l'énoxaparine à 40 mg sous-cutanée une fois par jour, pendant trois semaines ou encore un placebo. Le principal objectif visait à comparer la fréquence des TEV et des EP symptomatiques objectivement confirmées. Les résultats ont montré que l'administration prolongée d'énoxaparine aux patients subissant une arthroplastie de la hanche offrait un bienfait thérapeutique, en diminuant la fréquence des TEV sans augmenter le risque d'hémorragie. Cependant, aucune différence significative n'a été notée dans le groupe soumis à une arthroplastie du genou<sup>25</sup>. Depuis 2004, les recommandations de l'ACCP précisent que la thrombopro-

phylaxie devrait être administrée pendant au moins dix jours (plutôt que sept jours, comme le préconisaient les recommandations de 2001) et pourrait durer jusqu'à 28 et même 35 jours chez les patients devant subir une arthroplastie totale de la hanche<sup>6</sup>. Ces recommandations signifient que la thromboprophylaxie doit être poursuivie après le congé de l'hôpital dans la plupart des cas. Comparativement à l'usage des antivitamines K, dont la dose est ajustée pour obtenir un ratio normalisé international (RNI) de 2 à 3, aucune autre méthode ne permet de déterminer l'observance du traitement ou de s'assurer que le patient suit bien la thromboprophylaxie recommandée<sup>26</sup>. Le tableau III présente les recommandations actuelles relatives à la durée de la prophylaxie établie par consensus<sup>6</sup>.

### **Dabigatran-étexilate (inhibiteur de la thrombine)**

Trois études cliniques majeures (REMODEL, REMOBI-LIZE et RENOVATE) ont évalué l'emploi du dabigatran-étexilate dans la thromboprophylaxie orthopédique<sup>27-29</sup>.

L'étude REMODEL (étude de non-infériorité) a été réalisée en Europe, en Afrique du Sud et en Australie auprès de 2076 patients devant subir une arthroplastie élective du genou. Les patients ont été répartis au hasard en vue de recevoir des doses orales de 150 mg ou de 220 mg de dabigatran-étexilate une fois par jour (demi-dose admi-

nistrée une à quatre heures en traitement postopéatoire), ou une dose de 40 mg d'énoxaparine administrée par voie sous-cutanée une fois par jour (à partir de 12 heures avant la chirurgie). Les patients ont été traités pendant une période de six à dix jours, puis ont été suivis pendant trois mois<sup>27</sup>. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était un paramètre combiné comprenant l'ensemble des TEV (phlébographiques ou symptomatiques) et le décès toutes causes confondues durant le traitement. L'incidence des événements hémorragiques constituait le principal paramètre d'évaluation de l'innocuité<sup>27</sup>.

Les résultats ont démontré que le dabigatran-étexilate, administré à des doses de 150 mg et de 220 mg, était aussi sûr et efficace que l'énoxaparine à 40 mg administrée une fois par jour, pour prévenir la TEV et le décès toutes causes confondues à la suite d'une arthroplastie totale du genou. Les taux de TEV et de décès étaient de 40,5 % et de 36,4 % dans les groupes recevant le dabigatran-étexilate à 150 mg et à 220 mg, respectivement, et de 37,7 % dans le groupe traité par l'énoxaparine. Du point de vue de l'innocuité, aucune différence significative n'a été notée quant au taux d'hémorragie majeure : 1,3 % et 1,5 % dans les groupes sous dabigatran-étexilate à 150 mg et à 220 mg, respectivement, et 1,3 % dans le groupe sous énoxaparine à 40 mg<sup>27</sup>. Les taux d'hémorragie majeure et

**Tableau III : Recommandations actuelles relatives à la durée de la prophylaxie établies par consensus<sup>6</sup>**

Type de chirurgie	Durée de traitement
Arthroplastie totale de la hanche ou du genou, ou chirurgie pour une fracture de la hanche	Poursuivre la thromboprophylaxie pendant au moins 10 jours (niveau 1A).
Arthroplastie totale de la hanche	Poursuivre la thromboprophylaxie pendant plus de 10 jours et jusqu'à 35 jours après la chirurgie (niveau 1A).  Les options recommandées pour la thromboprophylaxie prolongée dans l'arthroplastie totale de la hanche incluent l'HBPM (niveau 1B) et le fondaparinux (niveau 1C).
Arthroplastie totale du genou	Poursuivre la thromboprophylaxie pendant plus de 10 jours et jusqu'à 35 jours après la chirurgie (niveau 2B).  Les options recommandées pour la thromboprophylaxie prolongée dans l'arthroplastie totale du genou incluent l'HBPM (niveau 1C), l'antivitamine K (niveau 1C) ou le fondaparinux (niveau 1C).
Chirurgie réparatrice pour fracture de hanche	Poursuivre la thromboprophylaxie pendant plus de 10 jours et jusqu'à 35 jours après la chirurgie (niveau 1A).  Les options recommandées pour la thromboprophylaxie prolongée incluent le fondaparinux (niveau 1A), l'HBPM (niveau 1C) ou l'antivitamine K (niveau 1C).

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

mineure avec facteur résultant clinique étaient de 7,1 % et de 7,4 % pour le dabigatran-étexilate à 150 mg et à 220 mg, respectivement, et de 6,6 % pour l'énoxaparine à 40 mg<sup>27</sup>. Aucune de ces différences n'était statistiquement significative. Par ailleurs, on n'a observé aucune différence entre les trois groupes relativement à l'incidence des élévations des taux d'aminotransférase (supérieures à trois fois les valeurs normales) et l'augmentation des événements coronariens aigus<sup>27</sup>. Par conséquent, les deux posologies du dabigatran-étexilate ont répondu aux critères de non-infériorité par rapport à l'énoxaparine<sup>27</sup>.

L'étude REMOBILIZE, similaire à l'étude REMODEL, avait pour objectif d'évaluer la non-infériorité chez 2176 Nord-Américains devant subir une arthroplastie totale du genou. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était un paramètre combiné, comprenant l'ensemble des TEV (phlébographiques ou symptomatiques) et le décès toutes causes confondues durant le traitement. L'incidence des événements hémorragiques durant le traitement constituait le principal paramètre d'évaluation de l'innocuité<sup>28</sup>. Les patients ont été répartis au hasard en vue de recevoir le dabigatran-étexilate par voie orale à raison de 150 mg ou de 220 mg une fois par jour, ou l'énoxaparine par voie sous-cutanée à raison de 30 mg deux fois par jour, à partir de 12 à 24 heures après la chirurgie. Le jour de la chirurgie, les patients ont reçu une demi-dose de dabigatran-étexilate six à douze heures après la chirurgie. Le traitement durait de douze à quinze jours; une phlébographie bilatérale de suivi a été effectuée dans les douze heures qui ont suivi la dernière administration du médicament<sup>28</sup>. Les auteurs ont eu recours à une analyse de non-infériorité, mais ont été incapables de répondre à l'objectif principal, qui consistait à démontrer la non-infériorité du dabigatran-étexilate par rapport à l'énoxaparine administrée deux fois par jour, en se fondant sur le paramètre combiné de l'incidence des TEV (symptomatiques et phlébographiques) et des décès durant le traitement<sup>28</sup>. Les taux d'événements majeurs de TEV ont été semblables dans tous les groupes thérapeutiques. L'incidence des hémorragies majeures (soit le paramètre principal d'évaluation de l'innocuité) n'a pas été statistiquement significative dans les trois groupes et aucun cas d'hémorragies fatales n'a été observé<sup>28</sup>. Conséquemment, bien que le profil d'innocuité du dabigatran-étexilate soit similaire à celui de l'énoxaparine, le principal objectif d'évaluation de non infériorité n'a pas été atteint dans cette étude<sup>28</sup>. Les auteurs mentionnent certains facteurs pouvant expliquer cet échec, notamment la dose d'énoxaparine, qui était 50 % plus élevée dans l'étude REMODEL, et le début d'administration du traitement six à douze heures après la chirurgie, comparativement à une à quatre heures dans l'étude REMODEL. Ainsi, le délai moyen d'administration de la première dose était de dix heures lors de cette étude, contre quatre heures lors de l'étude REMODEL<sup>28</sup>. Puisque les nouvelles recommandations préconisent une thrombo-

prophylaxie prolongée, 70 % de la population à l'étude a été traitée ambulatoirement; les investigateurs ont classé l'observance thérapeutique comme étant bonne, avec un profil d'effets indésirables satisfaisant<sup>28</sup>.

L'étude de non-infériorité RENOVATE, menée en Europe, en Afrique du Sud et en Australie, englobait 3494 patients devant subir une arthroplastie totale de la hanche. Les patients ont été répartis aléatoirement en vue de recevoir le dabigatran-étexilate par voie orale à raison de 150 mg ou de 220 mg, une fois par jour, ou l'énoxaparine par voie sous-cutanée à raison de 40 mg une fois par jour, pendant 28 à 35 jours, à partir de 12 heures avant la chirurgie<sup>29</sup>. Le jour de la chirurgie, les patients ont reçu la moitié de la dose de dabigatran-étexilate une à quatre heures après la chirurgie<sup>29</sup>. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était un paramètre combiné, comprenant l'ensemble des TEV (phlébographiques ou symptomatiques) et le décès toutes causes confondues durant le traitement. Le principal paramètre d'évaluation de l'innocuité était la survenue des événements hémorragiques durant le traitement<sup>29</sup>. Le principal paramètre d'efficacité a été observé chez 8,6 % et 6,0 % des sujets traités par le dabigatran-étexilate à 150 mg et à 220 mg, respectivement, et chez 6,7 % des patients recevant l'énoxaparine à 40 mg. Les taux d'hémorragies majeures ont été de 1,3 % et de 2,0 % avec le dabigatran-étexilate à 150 mg et à 220 mg, respectivement, et de 1,6 % avec l'énoxaparine à 40 mg. Dans ce cas aussi, les différences n'étaient pas significatives sur le plan statistique. Il en était de même pour l'élévation des enzymes hépatiques et la fréquence des événements coronariens aigus<sup>29</sup>.

Dans le cadre des deux études REMODEL et RENOVATE, le dabigatran-étexilate à 150 mg ou à 220 mg, administré une fois par jour, s'est révélé aussi sûr et efficace que l'énoxaparine à 40 mg administrée une fois par jour pour la prévention de la TEV et le décès toutes causes confondues à la suite d'une arthroplastie totale de la hanche ou du genou<sup>27,29</sup>. Toutefois, lors de l'étude REMOBILIZE, on n'a pu montrer la non-infériorité du dabigatran-étexilate par rapport à l'énoxaparine à 30 mg administrée deux fois par jour<sup>28</sup>.

### **Rivaroxaban (inhibiteur du facteur Xa)**

L'étude *Regulation of Coagulation in Major Orthopaedic Surgery reducing the Risk of DVT and PE (RECORD 1)*, menée auprès de 4541 patients, visait à comparer l'innocuité et l'efficacité du rivaroxaban, administré par voie orale à raison de 10 mg une fois par jour, de six à huit heures après la chirurgie, à celles de l'énoxaparine, administrée par voie sous-cutanée à raison de 40 mg une fois par jour, à partir de douze heures avant la chirurgie, puis de six à huit heures après l'intervention, chez des patients subissant une arthroplastie totale de la hanche<sup>30</sup>. Le principal paramètre d'évaluation de l'effica-

cité était un paramètre combiné comprenant tous types de thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire non mortelle et le décès toutes causes confondues, survenant jusqu'à 36 jours après l'intervention. Le principal paramètre d'évaluation de l'innocuité était l'incidence des hémorragies majeures, soit les hémorragies mortelles, les hémorragies d'un organe vital (hémorragies rétro-péritonéales, intracrâniennes, intraoculaires et intrarachidiennes), les hémorragies nécessitant une nouvelle opération ou encore les hémorragies autres que de la plaie opératoire, manifestes sur le plan clinique et associées à une chute de 2 g/dl ou plus du taux d'hémoglobine ou nécessitant la transfusion d'au moins deux unités de sang total ou de concentré globulaire. L'hémorragie devait survenir à la suite de l'administration de la première dose du médicament à l'étude et jusqu'à deux jours après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude (période de traitement actif)<sup>30</sup>.

Les résultats de cette étude ont indiqué que l'incidence des événements liés au principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était de 1,1 % dans le groupe ayant reçu le rivaroxaban comparativement à 3,7 % dans le groupe ayant reçu l'énoxaparine ( $p < 0,001$ ). L'incidence des événements thromboemboliques majeurs s'est chiffrée, pour sa part, à 0,2 % dans le groupe sous rivaroxaban et à 2,0 % dans le groupe sous énoxaparine ( $p < 0,001$ ). On n'a constaté aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui a trait à l'incidence des hémorragies majeures, qui était de 0,3 % dans le groupe traité par le rivaroxaban et de 0,1 % dans le groupe traité par l'énoxaparine ( $p = 0,18$ ). Les auteurs ont ainsi conclu que l'administration orale de 10 mg par jour de rivaroxaban était d'une efficacité supérieure à l'administration sous-cutanée de 40 mg par jour d'énoxaparine chez les patients subissant une arthroplastie totale de la hanche et qu'en outre, les deux médicaments présentaient un profil d'innocuité comparable<sup>30</sup>. Les auteurs ont par ailleurs mentionné que le nombre d'hémorragies majeures survenues dans le cadre de cette étude était beaucoup plus faible que celui qui avait été rapporté lors de plusieurs autres études cliniques, cette baisse pouvant être attribuable aux définitions différentes des hémorragies qui ont été utilisées au cours des autres études et qui comprenaient, pour la plupart, les hémorragies majeures de la plaie opératoire. Près de la moitié des patients qui subissent ce type d'intervention chirurgicale doivent recevoir la transfusion d'au moins deux unités de sang. Lors de cette étude, l'inclusion d'un paramètre d'évaluation secondaire lié aux hémorragies, soit les complications hémorragiques de la plaie (lesquelles englobent les hémorragies de la plaie opératoire et les hématomes graves de la plaie opératoire) a fait en sorte que de tels événements pouvaient être rapportés. On n'a ainsi constaté aucune différence significative entre les deux groupes lorsqu'on a comparé les résultats se rapportant aux hémorragies<sup>30</sup>. De même, en ce qui a trait à l'élévation des taux d'en-

zymes hépatiques et à la survenue des événements coronariens aigus, aucune différence significative n'a été notée entre les groupes<sup>30</sup>.

Une deuxième étude, RECORD 2, visait à comparer un traitement de longue durée par le rivaroxaban, administré par voie orale à raison de 10 mg une fois par jour, pendant 31 à 39 jours, à un traitement de courte durée par l'énoxaparine, administrée par voie sous-cutanée à raison de 40 mg sous-cutané une fois par jour, pendant 10 à 14 jours<sup>31</sup>. Au départ, un total de 2509 patients ont été répartis au hasard. Toutefois, pour permettre l'atteinte du paramètre d'évaluation principal, les chercheurs ont dû transformer l'étude en une analyse en intention de traiter au cours de laquelle 864 patients ont reçu du rivaroxaban et 869 patients, de l'énoxaparine à la suite de la répartition au hasard. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité regroupait la thrombose veineuse profonde (symptomatique ou non, devant être confirmée par une phlébographie bilatérale), l'embolie pulmonaire non mortelle et le décès toutes causes confondues, survenant jusqu'à 30 à 42 jours après l'intervention<sup>31</sup>.

Les résultats de cette étude ont indiqué que l'incidence des événements liés au paramètre principal était de 2,9 % dans le groupe ayant reçu le rivaroxaban comparativement à 9,3 % dans le groupe ayant reçu l'énoxaparine ( $p < 0,0001$ ). On n'a constaté aucune différence significative quant à l'incidence des hémorragies de toutes sortes, soit 6,6 % dans le groupe sous rivaroxaban comparativement à 5,5 % dans le groupe sous énoxaparine ( $p = 0,25$ )<sup>31</sup>. L'étude RECORD 2 a permis de confirmer, une fois de plus, l'efficacité supérieure de la thromboprophylaxie prolongée comparativement au traitement de courte durée chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique. Toutefois, selon les auteurs, l'une des faiblesses de cette étude réside dans le fait qu'un échantillon d'environ 2500 patients avait été prévu au départ afin de permettre l'obtention d'un taux invalide de phlébographie de 25 %. Or, ce taux s'est chiffré à 28 % et à 27 % chez les patients recevant le rivaroxaban ou l'énoxaparine, respectivement<sup>31</sup>. En outre, le faible taux d'hémorragies majeures a pu être attribuable, du moins en partie, à la définition des événements hémorragiques, qui excluait les hémorragies de la plaie opératoire, à moins que ces dernières aient nécessité une nouvelle intervention chirurgicale ou aient été mortelles<sup>31</sup>. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée en ce qui a trait à l'élévation des taux d'enzymes hépatiques et à la survenue des événements coronariens aigus<sup>31</sup>.

Une troisième étude, RECORD 3, a permis de comparer l'emploi du rivaroxaban, administré par voie orale à raison de 10 mg une fois par jour, de six à huit heures après la chirurgie, à celui de l'énoxaparine, administrée par voie sous-cutanée à raison de 40 mg une fois par jour, et dont l'administration a été amorcée douze heures

avant l'intervention, chez 2531 patients devant subir une arthroplastie totale du genou<sup>32</sup>. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était un paramètre combiné comprenant tous types de thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire non mortelle et le décès toutes causes confondues, survenant dans les 13 à 17 jours après l'intervention. Les paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité comprenaient les événements thromboemboliques veineux majeurs (thrombose veineuse profonde proximale, embolie pulmonaire non mortelle ou décès attribuable à la thromboembolie veineuse) ainsi que les événements thromboemboliques veineux symptomatiques. Le principal paramètre d'évaluation de l'innocuité était l'incidence des hémorragies majeures, soit les hémorragies mortelles, les hémorragies d'un organe vital, les hémorragies nécessitant une nouvelle opération ou encore les hémorragies autres que de la plaie opératoire, manifestes sur le plan clinique et associées à une chute de 2 g/dl ou plus du taux d'hémoglobine et nécessitant la transfusion d'au moins deux unités de sang<sup>32</sup>.

Les résultats de cette étude ont permis d'établir que le rivaroxaban présentait une efficacité supérieure à celle de l'énoxaparine, l'incidence des événements liés au principal paramètre d'efficacité étant de 9,6 % chez les patients ayant reçu le rivaroxaban comparativement à 18,9 % chez ceux ayant reçu l'énoxaparine ( $p < 0,0001$ ). L'incidence des événements thromboemboliques veineux majeurs s'est chiffrée à 1,0 % dans le groupe sous rivaroxaban, tandis qu'elle était de 2,6 % dans le groupe sous énoxaparine ( $p = 0,01$ ). On n'a observé aucune différence significative entre les groupes sur le plan des hémorragies majeures, celles-ci étant survenues chez 0,6 % des patients traités par le rivaroxaban et chez 0,5 % de ceux traités par l'énoxaparine<sup>32</sup>. Les auteurs ont donc conclu que le rivaroxaban était supérieur à l'énoxaparine lorsqu'il était utilisé en thromboprophylaxie chez des patients ayant subi une arthroplastie totale du genou et qu'en outre, il n'entraînait pas plus d'hémorragies. Tout comme pour l'étude RECORD 2, la population utilisée aux fins de l'analyse d'efficacité ne comprenait pas les patients chez qui l'évaluation phlébographique visant à confirmer la présence ou l'absence d'une thrombose veineuse profonde s'était révélée non valide. Lors de cette étude, 67 % des patients qui avaient été répartis au hasard ont été inclus dans la population en intention de traiter<sup>32</sup>. Par ailleurs, en ce qui a trait à l'élévation des taux d'enzymes hépatiques et à la survenue d'événements coronariens aigus, aucune différence significative n'a été observée<sup>32</sup>.

L'étude RECORD 4 est l'étude la plus récente à ce jour. Cette quatrième étude vise à comparer l'administration par voie orale de 10 mg de rivaroxaban, une fois par jour, à l'administration par voie sous-cutanée de 30 mg d'énoxaparine deux fois par jour, à la suite d'une arthroplastie totale du genou. Au total, 3148 patients ont été répartis au hasard en vue de recevoir le rivaroxaban de six à huit heures après la chirurgie, ou l'énoxaparine de

12 à 24 heures après l'intervention. Les deux traitements se sont poursuivis pendant 10 à 14 jours. Les patients ont été suivis pendant 40 jours, après quoi une phlébographie des membres inférieurs et supérieurs était réalisée. Le principal paramètre de l'étude, soit l'ensemble des événements thromboemboliques veineux (paramètre combiné comprenant la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire non mortelle et le décès toutes causes confondues), est survenu à une fréquence significativement moindre dans le groupe ayant reçu le rivaroxaban (6,9 %) que dans celui ayant reçu l'énoxaparine (10,1 %) ( $p = 0,012$ ). On n'a constaté aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui a trait aux événements thromboemboliques veineux majeurs (2 % dans le groupe sous énoxaparine et 1,2 % dans le groupe sous rivaroxaban;  $p = 0,124$ ). Bien qu'un nombre plus élevé de patients traités par le rivaroxaban ait présenté des hémorragies majeures (principal paramètre d'évaluation de l'innocuité), ce résultat n'était pas significatif sur le plan statistique (0,7 % pour le rivaroxaban comparativement à 0,3 % pour l'énoxaparine). Le profil d'innocuité du rivaroxaban s'est révélé comparable à celui de l'énoxaparine; aucun signe de toxicité hépatique n'a été observé<sup>33</sup>.

### ***Les nouveaux agents antithrombotiques par voie orale : quelle place occuperont-ils dans les stratégies thromboprophylactiques utilisées en chirurgie orthopédique?***

Le dabigatran-étexilate et le rivaroxaban sont de nouveaux agents antithrombotiques prometteurs, administrés par voie orale, qui permettront d'optimiser les soins des patients devant subir une chirurgie orthopédique. Leurs indications actuelles sont limitées à l'orthopédie, mais à mesure que les nouvelles données seront diffusées, ces agents pourraient jouer un rôle dans la prise en charge non seulement des patients atteints de fibrillation auriculaire et d'un syndrome coronarien aigu, mais également des patients qui souffrent de thromboembolie veineuse – bien qu'à ce stade-ci, les données prouvant leur efficacité et leur innocuité chez ces groupes de patients ne soient pas encore disponibles. Parce qu'ils sont pris par voie orale, ces agents constituent des solutions de remplacement attrayantes, facilitant la prise en charge de la prophylaxie, puisque le besoin de mise au courant du mode d'administration est moindre pour les patients (aucune formation sur l'auto-injection n'est nécessaire). De plus, ils peuvent être plus faciles à utiliser, en raison de la prise de doses unquotidiennes ou biquotidiennes standards, et plus faciles à accepter pour les patients. Même si les données actuelles concernant leur utilisation sont encourageantes, la place exacte de ces agents dépendra non seulement des données issues des essais cliniques démontrant leur efficacité et leur innocuité comparativement aux comparateurs de référence, mais aussi des données sur leur efficacité et leur innocuité en situation réelle d'utilisation. Elle sera également tribu-

taire d'autres facteurs, tels que leur coût, leur remboursement par les régimes d'assurance publics et privés, les préférences des médecins et des patients, des questions d'ordre pratique, comme leur utilisation auprès de populations vulnérables (par exemple : patients âgés, patients obèses ou insuffisants rénaux), de même que des enjeux liés au système de santé et autres considérations.

### **Limites de ces données :**

Jusqu'à présent, les résultats des études RECORD 1, RECORD 2, RECORD 3 et RECORD 4 ayant comparé le rivaroxaban à l'énoxaparine ont été publiés. Les résultats des essais RENOVATE, REMODEL et REMOBILIZE, comparant le dabigatran-étexilate à l'énoxaparine, ont aussi fait l'objet de publications. Comme on l'a vu précédemment, ces essais ont permis de démontrer la non-infériorité et la non-atteinte du seuil de non-infériorité pour le dabigatran-étexilate et la supériorité du rivaroxaban par rapport au comparateur, l'énoxaparine. En outre, diverses stratégies ont été utilisées dans le cadre de ces essais : médicament administré avant l'intervention chirurgicale (stratégie européenne) ou après l'intervention (stratégie nord-américaine). Des doses d'énoxaparine, le comparateur de 40 mg une fois par jour lors d'une arthroplastie totale de la hanche ou du genou, et de 30 mg deux fois par jour lors d'une arthroplastie totale du genou, ont été évaluées. Ainsi, lors de l'étude REMOBILIZE, menée auprès de patients ayant subi une arthroplastie totale du genou, le dabigatran-étexilate n'a pas atteint la marge de non-infériorité, qui avait été définie par rapport à l'énoxaparine administrée à raison de 30 mg deux fois par jour, alors que pour l'étude RECORD 4, le rivaroxaban s'est révélé supérieur à l'énoxaparine administrée à la dose de 30 mg deux fois par jour.

Pour une interprétation correcte de ces données, il est important de noter que différents centres de recherche ont évalué les thromboembolies veineuses par phlébographie. Les événements thromboemboliques phlébographiques ont fait l'objet d'évaluations au Canada dans le cadre des études RECORD, ainsi qu'en Suède au cours des études sur le dabigatran-étexilate. De façon générale, différents taux d'évaluation ont été utilisés par les deux centres. De plus, les hémorragies ont été définies différemment d'un groupe d'études à l'autre, les études sur le dabigatran-étexilate ayant inclus les hémorragies opératoires dans leurs données alors que les études sur le rivaroxaban les ont exclues<sup>27-32</sup>. Dans le cadre des études RECORD, les auteurs ont indiqué que la définition des hémorragies majeures variait entre les études, que la classification de ces événements avait été déterminée d'avance à la suite d'une analyse en collaboration avec les autorités réglementaires concernées et qu'elle était la même pour l'ensemble des études RECORD<sup>31</sup>. Toutefois, contrairement à ce que recommande l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Evaluation Agency) dans ses lignes directrices, la défini-

tion des hémorragies utilisée dans le cadre des essais cliniques de phase III inclut les hémorragies de la plaie opératoire dans la définition des hémorragies majeures<sup>34</sup>.

Il convient également de mentionner que l'on dispose de peu de données sur les populations admises à ces essais. La moyenne d'âge des patients était d'environ 60 à 65 ans, ce qui pourrait différer de ce que l'on rencontre plus fréquemment dans la pratique clinique. Au cours des études de phase III sur le rivaroxaban, seulement 15 % des patients étaient âgés de plus de 75 ans, selon la monographie de ce produit. La monographie du dabigatran-étexilate indique, quant à elle, que l'emploi de cet agent devrait se faire avec prudence chez les patients âgés de plus de 75 ans et qu'une dose de 150 mg par jour devrait être considérée en raison du déclin de la fonction rénale associé au vieillissement<sup>35,36</sup>. Lors d'une étude rétrospective menée récemment auprès d'une cohorte de 10 744 patients ayant subi une chirurgie de remplacement de la hanche ou du genou au Québec, la moyenne d'âge des patients était de 75,4 ans<sup>37</sup>. Les médecins doivent donc prendre en compte le principe de généralisation lorsqu'ils envisagent d'appliquer ces données à leurs patients.

Le poids moyen des patients ayant participé aux six essais cliniques de phase III variait entre 70 et 80 kg<sup>28-35</sup>. Au Canada, les données indiquent qu'en 2004, 23 % des adultes étaient considérés comme obèses, leur indice de masse corporelle étant supérieur ou égal à 30 kg/mètre carré<sup>38</sup>. Par conséquent, des données supplémentaires tirées des études et de l'expérience clinique pourraient être nécessaires pour fournir des renseignements sur les effets de ces agents sur les patients de divers poids corporels.

### **Instauration précoce du traitement**

Au Canada, un traitement par une HBPM à la suite d'une chirurgie orthopédique est généralement amorcé, comme le recommande l'étude NAFTA, par une demi-dose administrée de six à huit heures après l'intervention, ou par une dose entière administrée le lendemain matin. Dans la monographie du dabigatran-étexilate, on recommande d'instaurer le traitement dans les quatre premières heures qui suivent la fin de la chirurgie, une fois l'hémostase établie, selon les données cliniques disponibles. La monographie du rivaroxaban, quant à elle, indique que le premier comprimé doit être pris de six à dix heures après la chirurgie, à condition que l'hémostase ait été établie. Or, une administration par voie orale précoce pourrait être problématique chez un nombre considérable de patients, étant donné que des nausées et vomissements postopératoires surviennent dans environ 25 % des cas<sup>39</sup>. Les recommandations portant sur l'instauration du traitement devront toutefois être examinées à fond en fonction des données actuelles provenant des essais cliniques, des enjeux liés au système de santé, du recours à l'analgésie péridurale et de la prise en compte des nausées et vomissements. En ce qui concerne le sys-

tème de santé, des protocoles devront être élaborés, et les médecins, les chirurgiens, le personnel infirmier et le personnel en pharmacie devront recevoir la formation nécessaire sur la dose initiale et le moment appropriés pour instaurer le traitement. La pratique traditionnelle, qui consiste à administrer en entier la première dose du médicament le matin qui suit la chirurgie, pourrait être appelée à changer à la lumière des données cliniques.

On recommande de retarder de 24 heures l'administration du rivaroxaban à la suite d'une ponction péridurale traumatique ; le cathéter péridural ne doit pas être retiré moins de 18 heures après la dernière prise du rivaroxaban, et le médicament ne doit pas être administré moins de six heures après le retrait du cathéter. On peut lire dans la monographie du dabigatran-étexilate que, dans le cadre d'une intervention péri-rachidienne, l'administration de la première dose du dabigatran-étexilate devrait se faire une fois l'hémostase établie, et pas moins de deux heures après la ponction ou le retrait des cathéters propres à ces interventions. Plus loin, on précise que son administration n'est pas recommandée aux patients qui doivent subir une anesthésie avec cathéters périduraux à demeure. Lorsqu'on envisage d'utiliser ces agents, il est essentiel d'en discuter avec le personnel du service d'anesthésie, car leur utilisation dépendra des méthodes d'anesthésie qui seront utilisées<sup>35,36</sup>. À l'heure actuelle, les lignes directrices de pratique clinique sont à la disposition des médecins pour les guider dans la prise en charge des cathéters périduraux lors de l'administration d'une HBPM avant ou après l'opération et la prise d'une antivitamine K par voie orale<sup>40</sup>. En outre, les cliniciens connaissent de mieux en mieux les stratégies de traitement en vigueur localement. À mesure que ces nouveaux agents feront leur apparition dans les hôpitaux, on sollicitera la collaboration du personnel du service d'anesthésie afin d'assurer le confort et la sécurité des patients.

### **Durée du traitement**

Selon les lignes directrices de l'ACCP, le traitement par les agents antithrombotiques doit durer au moins dix jours, et peut se prolonger jusqu'à 35 jours, à la suite d'une arthroplastie totale de la hanche, d'une arthroplastie totale du genou ou d'une chirurgie pour une fracture de la hanche<sup>6</sup>. L'emploi des deux nouveaux agents est indiqué pendant 35 jours chez les patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche et pendant quatorze jours chez ceux ayant subi une arthroplastie totale du genou. Les personnes chargées de l'élaboration d'algorithmes de traitement seront obligées de statuer sur les durées de traitement et de choisir entre celles qui ont été éprouvées lors des essais cliniques, celles qui sont recommandées dans les lignes directrices de l'ACCP et celles qui ont cours dans leurs établissements de santé respectifs. Un traitement de plus longue durée pourrait nuire à son observance par les patients.

### **Interactions médicamenteuses**

Les nouveaux agents administrés par voie orale sont plus susceptibles d'entraîner des interactions médica-

menteuses que les HBPM<sup>35,36</sup>. L'emploi du rivaroxaban est contre-indiqué pour les patients qui reçoivent, par voie générale, un traitement concomitant par un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 ainsi que de la glycoprotéine P, telle que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, ou le ritonavir. Ces médicaments peuvent accroître de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, ce qui peut augmenter le risque d'hémorragie. Le dabigatran-étexilate n'est pas métabolisé par le système du cytochrome P450. Toutefois, comme le dabigatran-étexilate est un substrat ayant une affinité modérée pour le transporteur de la P-glycoprotéine (P-gp), la prise de puissants inducteurs (rifampicine et millepertuis) ou inhibiteurs (vérapamil, clarithromycine, quinidine) de la P-gp en concomitance pourrait modifier les concentrations sériques de dabigatran-étexilate<sup>35,36</sup>.

### **Conclusion**

La thromboembolie veineuse constitue une cause à la fois importante et fréquente de maladie iatrogénique. Sa prévention figurait en tête de liste des objectifs relatifs à la sécurité des patients en 2001. Les patients qui doivent subir une chirurgie orthopédique sont exposés à un risque élevé de thromboembolie veineuse et, au cours des 30 dernières années, une multitude de données ont été publiées afin d'aider les cliniciens à prévenir cette complication. Récemment, de nouvelles recommandations issues de consensus ont fourni aux médecins et aux établissements de santé des lignes directrices fondées sur des données cliniques, avec niveaux de preuve, permettant la mise en place de stratégies efficaces pour réduire le risque de thromboembolie veineuse. Les pharmaciens peuvent jouer un rôle important en assurant la prise en charge adéquate des patients, selon ces lignes directrices, afin de diminuer ce risque de complication. Avec l'arrivée sur le marché de deux nouveaux agents administrés par voie orale, dont l'efficacité et l'innocuité ont été établies dans la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique, les cliniciens et les établissements de santé seront appelés à interpréter les données afin de déterminer si ces nouveaux agents peuvent s'inscrire dans leurs schémas thérapeutiques. La revue de ces données révèle qu'elles présentent néanmoins plusieurs limites et qu'il est important d'établir si ces nouvelles options sont indiquées pour certaines populations de patients.

Pour toute correspondance :

Josée Martineau

Centre de santé et de services sociaux de Laval

(Site Hôpital-Cité-de-la-Santé)

1755, rue René-Laennec, RC-80

Laval (Québec) H7M 3L9

Téléphone : 450 975-5503

Télécopieur : 450 975-5354

Courriel : Jmartineau.csssl@ssss.gouv.qc.ca

## Abstract

**Objective:** To discuss the choice of treatment for the prevention of thromboembolic events in patients undergoing orthopedic surgery, as a function of new recommendations from the American College of Chest Physicians (8th edition).

**Data source:** A review of the scientific literature was done using PubMed. Clinical studies and meta-analyses were examined in addition to new guidelines for the prevention of venous thromboembolism.

**Data analysis:** Venous thromboembolism is a frequent complication of orthopedic surgeries. Guidelines are available to help the clinician determine how, when, why, and on whom to start appropriate prophylactic treatment. Dabigatran etexilate and rivaroxaban have been compared to enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in patients having undergone total hip or knee arthroplasty. Results have shown these agents to be generally non-inferior and to have equivalent safety as compared to enoxaparin.

**Conclusion:** Patients undergoing orthopedic surgery are at a high risk of developing venous thromboembolism. With the arrival of new oral agents on the market, agents in which safety and efficacy have been established in the prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery patients, clinicians will have to interpret the data to determine if these new agents can fit into their therapeutic schemas.

**Key words:** thromboprophylaxis, orthopedic surgery, low molecular weight heparin, heparin, warfarin, fondaparinux, dabigatran etexilate, rivaroxaban

## Références

1. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1660-4.
2. Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ, for the DVT free steering committee. Risk factors associated with symptomatic pulmonary embolism in a large cohort of deep vein thrombosis patients. *Thromb Haemost* 2005;93:494-8.
3. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, Wakefield TW, Khuri S. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2007;45:335-42.
4. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:338S-400S.
5. Maynard G. Preventing hospital-acquired venous thromboembolism. A guide for effective quality improvement. *AHRQ Publication* 2008;1-50.
6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et coll. Prevention of venous thromboembolism: the eighth ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2008;133:381S-453S.
7. Guyatt G, Cook D, Jaeschke R, Pauker SG, Schunemann SD. Grades of recommendation for antithrombotic agents. American College of Chest Physicians. Evidence based clinical practice guidelines (8th ed). *Chest* 2008;133:123S-31S.
8. National Institutes of Health Consensus Conference. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA* 1986;256:744-9.
9. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003;90:446-55.
10. Lieberman JR, Wollaefer J, Dorey F, Thomas BJ, Kilgus DJ, Grecula MJ. The efficacy of prophylaxis with low-dose warfarin for prevention of pulmonary embolism following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:319-25.
11. Leclerc JR, Gent M, Hirsh J, Geerts WH, Ginsberg JS. The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: a multi-institutional cohort study of patients who underwent hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998;158:873-8.
12. White RH, Romano PS, Zhou H, Romano J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998;158:1525-31.

13. Zufferey P, Laporte S, Quenet S, Molliex S, Auboyer C, Decousus H et coll. Optimal low-molecular-weight heparin regimen in major orthopaedic surgery. *Thromb Haemost* 2003;90:654-61.
14. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG, for the steering committee of the pentasaccharide in major knee surgery study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10.
15. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, for the PENTATHLON 2000 study steering committee. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;359:1721-6.
16. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG, for the 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.
17. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG, for the European Pentasaccharide Hip Elective Surgery Study (EPHESUS) steering committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002;359:1715-20.
18. Turpie AG, Bauer KA, Erikson BI, Lassen MR, for the steering committees of the pentasaccharide orthopaedic prophylaxis studies. Fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopaedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002;162:1833-40.
19. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K et coll. Low-molecular weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *Arch Intern Med* 2000;160:2199-207.
20. Turpie A, Bauer K, Eriksson B, Lassen M. Efficacy and safety of fondaparinux in major orthopaedic surgery according to the timing of its first administration. *Thromb Haemost* 2003;90:364-6.
21. Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kalebo P, Mouret P, Rosencher N, Bosch P et coll. A comparison based on the clinical data available comparing recombinant hirudin with a low-molecular weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997;337:1329-35.
22. Cohen AT, Hirst C, Sherrill B, Holmes P, Fidan D. Meta-analysis of trials comparing ximelagatran with low molecular weight heparin to prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Br J Surg* 2005;92:1335-44.
23. Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H, Seljeglør I, Kierulf Ruyter R, Lyberg T. Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thromb Res* 1995;80:299-306.
24. Arnesen H, Dahl OE, Aspelin T. Sustained prothrombotic profile after hip replacement surgery: the influence of prolonged prophylaxis with dalteparin. *J Thromb Haemost* 2003;1:971-5.
25. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, Whitsett TL. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83A:336-45.
26. Warwick D, Friedman RJ, Agnelli G, Gil-Garay K, Johnson G. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events. Findings from the global orthopaedic registry. *J Bone Joint Surg* 2007;89B:799-807.
27. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk, CN et coll. 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.
28. Ginsberg JS, Davidson MD, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH et coll. for the RE-MOBILIZE writing committee. The oral thrombin inhibitor dabigatran-etexilate vs the North American enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1-9.
29. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Niek van Dijk C, Frostick SP et coll. 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.
30. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar Ak et coll. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
31. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J et coll. 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;25:1-9.
32. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher MD, Bandel TJ et coll. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.
33. Turpie A, Lassen MR, Davidson B, Bauer KA, Gent M, Kwong LM et coll. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4) : a randomized study. *Lancet* 2009; 373:1673-80.
34. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk. [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/70798en\\_fin.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/70798en_fin.pdf) (site visité le 29 juin 2009).
35. Boehringer I. Monographie du dabigatran (Pradax), Burlington, Ontario. Mars 2009.
36. Bayer. Monographie du rivaroxaban (Xarelto), Toronto, Ontario. Septembre 2008.
37. Rahme E, Dasgupta K, Burman M. Postdischarge thromboprophylaxis and mortality risk after hip or knee replacement surgery. *CMAJ* 2008;178:1545-54.
38. Statistique Canada. Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes : Obésité chez les enfants et les adultes, 2004. [http://www.statcan.gc.ca/imdb/bmd/document/3226\\_DLI\\_D23\\_T22\\_V1-fra.pdf](http://www.statcan.gc.ca/imdb/bmd/document/3226_DLI_D23_T22_V1-fra.pdf) (site visité le 29 juin 2009).
39. Borgeat A, Ekatothramis G, Schenker C. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia. *Anesthesiology* 2003;98:530-47.
40. Horlocker T, Wedel D, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA et coll. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA consensus conference on neuraxial anesthesia and anticoagulation). *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2003;28:172-97.