

# Prévention de la thrombose veineuse chez les patients obèses en réanimation

## Thromboprophylaxis for Overweight Critically Ill Patients

B. Planquette · A. Ferre · G. Mourin · G. Meyer · O. Sanchez

Reçu le 14 novembre 2014 ; accepté le 22 décembre 2014  
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

**Résumé** Le plus souvent asymptomatique, la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est fréquente (9 %) en réanimation et altère le pronostic des patients. Le risque de MVTE en réanimation est multifactoriel et inclut l'obésité. Plus de la moitié des patients de réanimation sont en surpoids et un quart est obèse (index de masse corporelle [IMC]>30 kg/m<sup>2</sup>). La thromboprophylaxie de ces patients est donc un problème quotidien.

Aucune recommandation spécifique n'existe à ce jour, essentiellement du fait de l'absence d'études randomisées conduites dans cette population. Ces patients sont à haut risque de MVTE en réanimation et doivent, sauf contre-indication, bénéficier d'une prophylaxie pharmacologique. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont les anticoagulants les mieux documentés chez le patient obèse. Il n'a été prouvé, ni en réanimation ni en chirurgie bariatrique, de bénéfice à l'adaptation de la posologie au poids. La surveillance de l'activité anti-Xa n'a pas été étudiée en réanimation. Les moyens de prévention mécanique, bas de contention veineuse ou compression pneumatique intermittente, n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques chez le patient obèse en réanimation et sont souvent sous-utilisés.

Faute d'essai clinique ayant inclus des patients obèses en réanimation et comparant plusieurs modalités de prévention, il semble aujourd'hui logique de suivre les recommandations de l'American College of Chest Physicians en proposant une prophylaxie pharmacologique par HBPM. L'association

d'une prévention mécanique systématique aux membres inférieurs ne peut être recommandée.

**Mots clés** Maladie thromboembolique · Obésité · Prévention · Héparines de bas poids moléculaire · Réanimation

**Abstract** Venous thromboembolism (VTE) affects about 9% of ICU patients but is frequently asymptomatic. VTE increases ventilation duration, length of stay and mortality in intensive care unit (ICU) patients. Risk factors for VTE in critically ill patients are multiple, including obesity (body mass index [BMI]>30 kg/m<sup>2</sup>). As obesity concerns about 25% of ICU patients, VTE prophylaxis for ICU obese patients (OP) remains an important issue.

Because of lack of large randomized and adequately powered trials, no specific guidelines are available in ICU OP. As those patients have an increased VTE risk, pharmacological prophylaxis is necessary. Using low molecular weight heparin (LWMHs) is logical, because LWMHs remain the best-documented anticoagulant class in OP. Benefit of weight based dosing regimens for LMWH in VTE prevention is not proven for OP in ICU or in bariatric surgery. Pharmacodynamic approach using anti-Xa monitoring has not been studied in ICU OP. Mechanical methods, such as graduated compression stockings or intermittent pneumatic compression devices, have not been sufficiently studied but remain underused in potentially suitable patients.

In the absence of specific clinical trial about VTE prophylaxis in overweight patients, we suggest to follow the 9<sup>th</sup> American College of Chest Physicians guidelines by using LWMHs with standard dose. The routine association of mechanical methods cannot be recommended.

**Keywords** Venous thromboembolism · Obesity · Prophylaxis · Low-molecular weight-mass Heparin · Critically ill patients

B. Planquette (✉) · A. Ferre · G. Mourin · G. Meyer · O. Sanchez  
Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité,  
service de pneumologie et de soins intensifs,  
hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP,  
20 rue Leblanc, F-75015 Paris  
e-mail : benjamin.planquette@egp.aphp.fr

B. Planquette · G. Meyer · O. Sanchez  
Inserm UMR 970, PARCC, Paris-France

## Introduction

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est fréquente chez les patients hospitalisés. Elle regroupe les thromboses veineuses (TV) et les embolies pulmonaires (EP). En réanimation, l'incidence de la TV, symptomatique ou non, varie de 9 à 40 % selon les études proposant un dépistage systématique [1]. Récemment, Minet et al. ont retrouvé une embolie pulmonaire (EP), en grande majorité non suspectée, chez 18,7 % des 176 patients hospitalisés en réanimation et sous ventilation mécanique [2]. La MVTE est une source non négligeable de morbidité et de mortalité hospitalières. Des séries autopsiques ont montré que 10 à 15 % de la mortalité hospitalière serait attribuable à une EP [3]. Une étude a retrouvé que près de 75 % de la mortalité par MVTE était causée par des épisodes acquis à l'hôpital [4]. La MVTE est cependant accessible à une prévention efficace. Ainsi, 24 % des cas de MVTE acquis à l'hôpital paraissent évitables [5], mais près de 40 % des patients hospitalisés pour une affection médicale ne bénéficient pas d'une prévention adaptée. Enfin, il a été rapporté une augmentation significative de la mortalité en réanimation en cas d'omission de la thromboprophylaxie dans les 24 heures suivant l'admission [6].

Les patients avec des poids extrêmes, soit obèses (index de masse corporelle [IMC]>30 kg/m<sup>2</sup> chez l'homme et 28,6 kg/m<sup>2</sup> chez la femme) soit dénutris (IMC<18,5 kg/m<sup>2</sup> avant 70 ans ou <20 kg/m<sup>2</sup> après 70 ans), sont de plus en plus fréquents en réanimation [7]. S'il existe un « paradoxe obésité » sur le pronostic de ces patients en réanimation [8,9], il n'y a aucun doute sur la majoration du risque de MVTE chez les patients obèses [10,11]. Les réanimateurs sont donc fréquemment confrontés au problème de thromboprophylaxie chez ces patients à la pharmacocinétique complexe [12]. Cet article a pour objectif de faire une revue de la littérature en s'intéressant à l'obésité en tant que facteur de risque de MVTE et aux différentes stratégies de prévention chez ces patients en réanimation.

## Risque thromboembolique en réanimation

### Situation générale

La survenue d'une TV et/ou d'une EP concerne 9 % à 40 % des patients en réanimation [1,13,14], mais ces événements sont fréquemment asymptomatiques et les incidences les plus élevées ont été rapportées dans des études qui ont réalisé un dépistage systématique des TV. Une étude a montré que six des sept cas de TV survenaient sur le site d'insertion d'un cathéter veineux central fémoral [15]. La MVTE est une complication plus fréquente en réanimation que dans les secteurs médicaux conventionnels. Dans l'étude PROTECT [13], qui a comparé la daltéparine à l'héparine non

fractionnée (HNF) chez près de 3 800 patients en réanimation, 229 des 272 événements thromboemboliques (84 %) étaient diagnostiqués pendant le séjour en réanimation. Le risque de MVTE est multifactoriel et augmente avec la gravité et l'âge des patients admis en réanimation. Ces patients cumulent souvent les facteurs de risque de MVTE : pathologies chroniques décompensées (insuffisances cardiaque, respiratoire, cancer...), immobilisation prolongée et soins invasifs (ventilation mécanique, cathéters centraux). Cook et al. ont identifié chez 261 patients de réanimation quatre facteurs de risques indépendants de thrombose : antécédent de MVTE, insuffisance rénale terminale, transfusion plaquettaire et utilisation de drogues vasoactives [1]. Dans cette étude, l'obésité ne semblait pas être associée à une majoration du risque de MVTE. Il n'existe pas à ce jour de règle, ni de score prédictif spécifique à la réanimation afin de stratifier le risque de MVTE chez les patients médicaux. Cependant, pour les patients en postopératoire hospitalisés en réanimation, il est recommandé d'utiliser le score de Caprini (Tableau 1) afin d'évaluer le risque de MVTE.

### Situation des patients obèses

Une étude a montré que les patients en surpoids (25 kg/m<sup>2</sup><IMC<29,9 kg/m<sup>2</sup>) et les obèses (IMC>30 kg/m<sup>2</sup>) représentaient respectivement 33,7 % et 23,8 % des patients de réanimation avec un sepsis sévère [9]. Chez les polytraumatisés, la prévalence de l'obésité est proche de 26 % [16]. Les comorbidités plus importantes (hypertension artérielle, diabète, syndrome d'apnée du sommeil), les perturbations métaboliques (état pro-inflammatoire, insulino-résistance) et les altérations pharmacocinétiques compliquent la stratégie de thromboprophylaxie chez ces patients au risque thromboembolique majoré [17]. Un état procoagulant et une inhibition la fibrinolyse physiologique ont été observés chez les malades obèses et augmenterait le risque de MVTE (Tableau 2) [10,18]. La leptine, adipokine sécrétée par les adipocytes, augmente proportionnellement avec l'IMC, favorise l'agrégation plaquettaire [19] et modifie le taux sérique d'activateur tissulaire du plasminogène [20].

Une étude récente chez 176 patients ventilés artificiellement retrouvait le sexe masculin, l'obésité, les antécédents de MVTE, le cancer, le coma et la thrombocytose comme facteurs de risque indépendants d'EP [2]. Toutefois, l'obésité n'augmentait que très modérément le risque d'EP (odds ratio (OR) 1,082 (intervalle de confiance [IC] à 95 % 1,003-1,116) [2]. Ces résultats discordants avec ceux de Cook [1] sont possiblement expliqués par les caractéristiques différentes des populations étudiées, notamment pour le BMI et la proportion de patients recevant une anticoagulation prophylactique (65 % dans l'étude de Minet [2] contre 93 % dans l'étude de Cook [1]).

<b>Tableau 1</b> Évaluation du risque de MVTE en milieu chirurgical par le score de Caprini (recommandations ACCP, Gould et al. [33]).			
<b>Score de Caprini</b>			
<b>1 point</b>	<b>2 points</b>	<b>3 points</b>	<b>5 points</b>
Âge 41-60 ans	Âge 61-74 ans	Âge > 75 ans	AVC (< 1 mois)
Chirurgie mineure	Arthroscopie	Antécédent de MVTE	Arthroplastie
IMC>25 kg/m <sup>2</sup>	Chirurgie laparoscopique (>45 minutes)	Antécédent familial de MVTE	Fracture du bassin, du col fémoral ou de la jambe
Œdèmes des membres inférieurs	Cancer	Mutation du facteur V Leiden	Pathologie de la moelle épinière aiguë (< 1 mois)
Varices	Alitement continu >72 heures	Anticoagulant lupique	
Grossesse ou post-partum	Immobilisation par botte plâtrée	Anticorps anticardioliopine	
Fausse couches à répétition	Voie veineuse centrale	Hyperhomocystéinémie	
Contraception orale ou traitement hormonal substitutif		Thrombopénie induite par l'héparine	
Sepsis (<1 mois)		Autre thrombophilie congénitale ou acquise	
Pathologie pulmonaire sévère (incluant les pneumonies infectieuses)			
Fonction pulmonaire altérée			
Infarctus du myocarde			
Insuffisance cardiaque			
Pathologie inflammatoire chronique de la moelle hématopoïétique			
Patient médical alité			
Risque de MVTE selon le score de Caprini : 0-1 : faible risque ; 2 : risque modéré ; 3-4 : haut risque et 5 : très fort risque			

<b>Tableau 2</b> Mécanismes pouvant conduire à un état prothrombotique chez le patient obèse, d'après Freeman et al [18]	
Activation plaquettaire	Leptine Insulinorésistance Inflammation chronique Stase veineuse
Activation de la coagulation	Augmentation du facteur tissulaire Augmentation du fibrinogène, des facteurs VII et VIII Activation de la prothrombine
« Inhibition » de la fibrinolyse	Augmentation de PAI et de TAFI
Activation endothéliale	Hypoxie tissulaire Leptine
PAI : inhibiteur de l'activateur du plasminogène ; TAFI : <i>thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor</i>	

Le risque de MVTE d'un patient obèse est 2 à 2,5 fois supérieur à celui des patients de poids normal et augmente proportionnellement avec l'IMC [11]. Cette augmentation multifactorielle est plus marquée avant 40 ans. Chez

la femme, le risque d'EP est multiplié par six pour un IMC>35 kg/m<sup>2</sup> [21]. Plusieurs études ont montré que l'obésité majorait nettement le risque de MVTE en présence d'un autre facteur de risque connu. Ainsi, le risque de MVTE associé à la présence d'une mutation Leiden du facteur V, d'une mutation du facteur II ou à la prise d'une contraception œstroprogestative est multiplié respectivement par 2, 4 et 3 en cas d'obésité [22]. L'obésité favorise aussi l'immobilité et l'alitement prolongés en réanimation, deux facteurs de risque de MVTE. Il a été montré que la réduction de la force musculaire doublait le risque de MVTE chez les patients obèses [23]. Les patients obèses ont une augmentation chronique de la pression intra-abdominale, qui favorise une baisse du flux veineux fémoral [24] et la stase veineuse [25].

### Risque hémorragique en réanimation

Si les patients de réanimation ont un risque accru de MVTE, ils ont aussi un risque hémorragique majoré, dont les causes sont multiples : gestes invasifs répétés, thrombopénies, troubles de l'hémostase, ventilation mécanique et ulcères digestifs plus fréquents [26]. Ainsi, près de 90 % des patients en

réanimation présentent un accident hémorragique en très grande majorité (95 %) sans gravité [27].

Néanmoins, la thromboprophylaxie médicamenteuse ne semble pas majorer le risque hémorragique. Dans une étude randomisée en double aveugle, qui comparait l'héparine non fractionnée à un placebo chez 221 de réanimation, l'incidence des accidents hémorragiques graves (5,5 %) et non graves (13 %) étaient similaires dans chacun des deux bras de l'essai [28]. Des incidences similaires ont été retrouvées dans l'étude PROTECT, comparant la daltéparine à l'HNF chez 3 746 patients de réanimation [13]. Une analyse ancillaire de cette étude chez les patients insuffisants rénaux (clairance < 30 ml/min) a conclu que le risque hémorragique dans cette population était associé aux comorbidités et aux traitements, notamment antiagrégants, plutôt qu'à une thromboprophylaxie inadéquate ou surdosée [29].

### Bénéfice de la thromboprophylaxie en réanimation

Malgré un risque hémorragique majoré chez les patients de réanimation, le bénéfice d'une prévention de la MVTE a été démontré dans plusieurs études. D'une part, les accidents hémorragiques sévères ne sont pas significativement augmentés dans deux études randomisées comparant une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à un placebo [28] ou à l'héparine non fractionnée [13]. D'autre part, Cook et al. ont montré une augmentation significative des durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation chez les patients qui présentaient une phlébite documentée [1]. Enfin, Kwok et al. ont montré une augmentation de la mortalité chez les malades qui ne recevaient pas de prophylaxie anti-thrombotique dans les 24 heures suivant l'admission en réanimation, notamment en cas de risque élevé de MVTE [6]. Enfin, une enquête conduite dans 271 réanimations aux États-Unis entre 2008 et 2010 et incluant près de 300 000 patients a montré que la prophylaxie par des anticoagulants réduisait significativement la mortalité (OR 0,81, IC95 %, 0,79-0,84 ;  $p < 0,0001$ ) [30].

### Recommandations de l'American College of Chest Physicians

En réanimation, l'American College of Chest Physicians (ACCP) recommande la prescription d'une prophylaxie par une HBPM ou de l'HNF (Tableau 3) [31]. Le niveau de preuve reste faible (grade 2C), car ces recommandations ne reposent que sur cinq études randomisées (Tableau 4). Aucune précision n'est apportée pour les patients obèses et une revue récente n'évoque pas non plus la situation de ces patients [32].

**Tableau 3** Prévention de la MVTE en réanimation d'après les 9<sup>es</sup> recommandations de l'ACCP, d'après Kahn et al [31]

Recommandations	Niveau de recommandation
3.2. Chez le patient de réanimation, nous proposons de ne pas réaliser de dépistage systématique des TV par échographie des membres inférieurs	2C
3.4.3. Chez le patient de réanimation, nous proposons l'utilisation d'HBPM ou d'HNF en prophylaxie plutôt que l'absence de prophylaxie	2C
3.4.4. Chez le patient de réanimation à haut risque hémorragique ou présentant une hémorragie active, nous proposons une prophylaxie mécanique par des bas de contention ou des dispositifs de compression pneumatique intermittente, tant que le risque persiste, plutôt que l'absence de prophylaxie. Dès que le risque hémorragique diminue, nous suggérons de substituer la prophylaxie mécanique pour une prophylaxie pharmacologique	2C

Il existe des recommandations ACCP pour la prévention en milieu chirurgical, qui intègrent les quelques études randomisées disponibles chez le patient obèse en chirurgie bariatrique [33]. Dans cette situation, elles proposent une évaluation du risque de MVTE en postopératoire par le score de Caprini (Tableau 3). Si on applique ce score à tous les patients obèses en réanimation, ceux-ci ont au minimum un risque modéré de thrombose (trois points). La prévention recommandée est alors une anticoagulation par HBPM ou HNF. Aucune précision n'est donnée sur la posologie d'HBPM ou d'HNF, ni sur l'intérêt d'un monitoring de l'activité anti-Xa (aXa) chez ces patients.

### État des lieux de la prévention de la maladie veineuse thromboembolique en réanimation

Une enquête internationale a montré que chez les patients hospitalisés l'admission en réanimation, la ventilation mécanique et la présence d'un cathéter central étaient associées à la prescription d'une prophylaxie [34]. Cependant, la pratique de la thromboprophylaxie reste imparfaite. En Espagne, une enquête de pratique multicentrique (PROF-ETEV) a montré

**Tableau 4** Études randomisées sur la prophylaxie de la MVTE en réanimation

Référence	Méthodologie	Critères d'inclusion et de non-inclusion	Intervention	Critère de jugement	Patients	Résultats principaux
Fraisse et al. 2000 [28]	Prospective Randomisée multicentrique 34 réanimations médicales	BPCO sous VM <i>Non-inclusion</i> : TV < 6 mois ou à l'admission	Nadroparine adaptée au poids vs placebo	Veinographie bilatérale à l'extubation	223	Pas de différence d'incidence des TV Pas de différence du taux de mortalité Pas de différence des accidents hémorragiques
Protect study, 2010 [13]	Prospective randomisée internationale	Patients de réanimation Séjour > 3 jours <i>Non-inclusion</i> : <i>polytraumatisés, neurochirurgie</i>	Daltéparine 5 000 UI/jour vs HNF 5 000 UI x 2/jour	TV proximale après le deuxième dépitée par échographie des membres inférieurs	3764	Pas de différence d'incidence des TV (5,1 % vs 5,8 %) Réduction significative des EP (1,3 % vs 2,3 %) dans le groupe daltéparine (HR 0,51 ; 95 % CI, 0,30 to 0,88 ; P=0,01) Pas de différence du taux de mortalité Pas de différence des accidents hémorragiques
De et al. 2010 [60]	Prospective randomisée monocentrique	Réanimation chirurgicale : soins péri-interventionnels de chirurgie programmée	Énoxaparine 4 000 UI/jour vs HNF 5 000 UI x 2/jour	TV proximale dépitée par échographie des membres inférieurs	156	Pas de différence d'incidence des TV Pas de différence du taux de mortalité Pas de différence des accidents hémorragiques
Shorr et al. 2009 [14]	Prospective Multicentrique, randomisée ouverte, (analyse ancillaire étude X-PRESS)	Sepsis sévère	Énoxaparine 4 000 UI/jour vs HNF 5 000 UI x 2/jour vs placebo	TV dépitée par échographie des membres inférieurs entre les 4 <sup>e</sup> et 6 <sup>e</sup> jours après la randomisation	1935	Pas de différence entre les groupes héparine (HNF et HBPM) et le groupe placebo
Cade, 1982 [61]	Prospective, randomisée (double aveugle), monocentrique	Patients de réanimation	HNF 5000 UI x 2/jour vs placebo	Thrombose veineuse détectée par une scintigraphie au FGN marquée à l'iode 125	119	Réduction significative des TV (13 % vs 29 %) TV associée aux défaillances circulatoire et respiratoire

HNF : héparine non fractionnée ; FGN : fibrinogène ; TV : thrombose veineuse ; EP : embolie pulmonaire

que 19 % des 777 patients de réanimation inclus ne recevaient aucune prévention de la MVTE, alors que 83 % d'entre eux étaient à haut risque [35]. La prévention pharmacologique était prescrite chez 63 % des patients, les préventions mécanique ou combinée l'étaient respectivement chez 12 % et 6 % des patients. La prévention était inappropriée chez 23 % des patients de réanimation médicale et 70 % des patients de réanimation chirurgicale.

## Prévention pharmacologique de la thrombose chez le patient obèse en réanimation

### Données sur les héparines de bas poids moléculaire

#### *Approche pharmacocinétique*

Le dosage de l'activité anti-Xa (aXA) n'est pas recommandé chez les malades recevant une HBPM à dose préventive ou curative car leur pharmacocinétique est prédictible et reproductible. Toutefois, il pourrait exister un bénéfice théorique à ce dosage en réanimation chez les obèses, chez qui la pharmacocinétique est complexe et plus variable dans le temps [36]. Il a été montré qu'une posologie de 40 mg d'énoxaparine ne permettait pas d'obtenir une aXA satisfaisante chez l'obèse [37]. La principale limite est l'absence d'un index thérapeutique (IT) documenté et validé pour les HBPM à dose prophylactique. Certains auteurs suggèrent d'utiliser des valeurs comprises entre 0,2 et 0,5 UI [38,39]. En effet, les patients obèses ont une augmentation du volume de distribution des drogues lipophiles liée à l'augmentation du pourcentage de graisse par kilogramme de poids total. Il existe donc un risque théorique de surdosage, en particulier si la posologie est adaptée au poids total [12,40,40]. Une étude a comparé pendant cinq jours la pharmacodynamie de l'énoxaparine (40 mg par jour) chez des patients sans insuffisance rénale hospitalisés en réanimation ou en secteur médical conventionnel [41] : l'aXA était systématiquement diminuée chez les malades de réanimation. Indépendamment du poids et de façon inattendue, l'aXA était inversement corrélée à l'IMC. Ce résultat n'a pas été confirmé dans l'étude BAFLUX, qui a comparé la pharmacocinétique par mesure de l'aXA de deux posologies d'une HBPM (parnaparine) chez 66 malades en postopératoire de chirurgie bariatrique [42]. L'aXA restait dans l'index thérapeutique (IT) de 0,1 à 0,4 UI chez 98,5 % des patients recevant la plus faible posologie (4250 UI/jour) et 62,5 % des patients avec la forte posologie (6 400 UI/jour) avaient une aXA au-delà de l'IT défini. En chirurgie bariatrique, la plupart des études de pharmacocinétique conduites avec l'énoxaparine ont montré qu'une posologie adaptée au poids permettait d'obtenir plus fréquemment une aXA dans l'IT [40] sans générer de surdosage [43]. Les schémas posologiques étudiés pour l'énoxa-

parine étaient très variés : 40 mg ou 60 mg deux fois par jour [44] ou 40 mg x 2/jour si  $40 < \text{IMC} < 49$ , 50 mg x 2/jour si  $50 < \text{IMC} < 59$  et 60 mg x 2/jour si  $\text{IMC} > 60$ . Freeman et al. ont inclus 31 patients avec une obésité morbide ( $\text{IMC} > 40$ ) et comparé trois doses prophylactiques d'énoxaparine (40 mg/jour, 0,4 mg/kg/jour et 0,5 mg/kg/jour) [45]. Une posologie de 0,5 mg/kg/jour permettait d'obtenir 100 % d'aXA dans l'IT (0,2-0,5 UI), alors que 82 % des patients du groupe conventionnel (40 mg/jour) et 60 % du groupe intermédiaire (0,4 mg/kg) avaient une aXA en dessous de l'IT [45]. L'aXA pourrait être proposée à l'initiation du traitement et contrôlée en fonction de critères prédictifs de variation importante de la pharmacocinétique du patient : défaillance multiviscérale ou défaillance rénale. Cependant, en l'absence de consensus définissant un IT pour les HBPM à dose prophylactique et de données robustes sur le bénéfice clinique du dosage de l'aXA en termes de prévention de la MVTE et sur le risque hémorragique, il n'est pas recommandé de la doser chez les patients obèses en réanimation.

#### *Approche clinique*

Des études ont évalué différents régimes d'HBPM (posologie adaptée au poids, dose fixe en deux injections par jour) en prévention de la MVTE. L'essai MEDENOX évaluait l'efficacité et la tolérance de l'énoxaparine (20 mg/j ou 40 mg/j) comparée à un placebo chez des patients âgés de plus de 40 ans hospitalisés (très rarement en réanimation) pour une affection médicale aiguë [46]. Comparativement au placebo, seule l'énoxaparine (40 mg/j) réduisait significativement le taux d'événements thromboemboliques, symptomatiques ou non, détectés à 14 jours sans augmentation du risque hémorragique. Dans cet essai, les obèses représentaient 20 % des 1102 patients inclus. Ces résultats plaident donc pour une posologie fixe (énoxaparine 40 mg/j) non adaptée au poids, bien qu'aucune analyse de sous-groupe n'ait été réalisée. L'analyse du sous-groupe de l'essai PREVENT, qui comparait la daltéparine (5 000 UI/jour) à un placebo en prévention de la MVTE chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, a montré chez 1 118 patients obèses (IMC moyen  $34 \pm 4$ ) que l'incidence du critère de jugement principal (TV symptomatique ou asymptomatique, EP fatale ou mort subite à J21) était de 2,8 % dans le bras daltéparine et de 4,3 % dans le bras placebo (risque relatif 0,64 [IC à 95 %, 0,32-1,28]) [47]. Dans l'essai BAFLUX, l'efficacité de deux régimes de parnaparine évaluée par le même critère de jugement que dans l'étude PREVENT était identique dans chacun des groupes : 1,5 % et 0,8 % respectivement pour les groupes 4 500 UI/jour et 6 400 UI/jour [48]. Les résultats des essais comparant plusieurs régimes d'énoxaparine en chirurgie bariatrique sont discordants sur le critère d'efficacité (survenue d'un épisode de MVTE), mais concordants sur la tolérance avec l'absence de majoration du risque hémorragique

[40]. Enfin, une enquête de pratique menée en Allemagne entre 2005 et 2010 chez près de 12 000 obèses opérés d'une chirurgie bariatrique a montré que les HBPM étaient prescrites chez 98,5 % des patients. D'autre part, l'adaptation de la posologie à l'IMC proposant des schémas avec deux injections quotidiennes augmentait sur la période analysée : les patients traités avec deux injections par jour avaient un IMC significativement supérieur à ceux bénéficiant d'un schéma avec une injection (51,5 kg/m<sup>2</sup> versus 48,5 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ) [49]. Au total, aucune étude évaluant plusieurs posologies d'HBPM n'est disponible en réanimation chez le patient obèse et il est impossible de recommander un ajustement de posologie faute de schéma précis et de preuves. La prévention utilisant une posologie fixe, de 40 mg/jour d'énoxaparine, est à ce jour la stratégie la plus documentée.

### Données sur le fondaparinux (Arixtra®)

Le fondaparinux n'a pas été évalué chez les patients de réanimation en dehors d'une étude observationnelle pharmacocinétique menée chez 40 patients recevant 2,5 mg de fondaparinux quotidiennement. L'activité anti-Xa était dans l'index thérapeutique chez les patients recevant des vasopresseurs et infrathérapeutique chez les patients sans état de choc. Aucune donnée n'est disponible chez le patient obèse [50]. Par ailleurs, le fondaparinux est contre-indiqué chez le patient insuffisant rénal et aucun antidote n'est disponible, ce qui peut être problématique chez le malade de réanimation.

### Données sur l'héparine non fractionnée (HNF)

Les données concernant l'HNF sont peu nombreuses. La biodisponibilité et la pharmacocinétique de l'HNF sont très variables et aucun IT n'a été validé pour les régimes prophylactiques. Toutefois, contrairement aux HBPM et au fondaparinux, l'HNF peut être prescrite en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min). La posologie recommandée est 5 000 UI/12 h par voie sous-cutanée. Il semble que celle-ci soit insuffisante chez le patient obèse. Une étude ayant inclus 700 patients en postopératoire d'une chirurgie bariatrique a montré qu'une posologie de 8 000 UI/12 h était nécessaire pour obtenir une aXA satisfaisante [51]. D'autres auteurs ont proposé une perfusion continue (400 UI/h) avec des résultats cliniques satisfaisants dans une cohorte descriptive de 822 patients : incidence des TV symptomatiques 0,12 % et des accidents hémorragiques 1,35 % [52]. Les résultats de l'étude PROTECT [13], qui a comparé l'HNF à la daltéparine chez plus de 3 600 patients de réanimation, n'a pas mis en évidence de différence en termes de survenue des épisodes de TV (5,8 % et 5,1 % respectivement) ou de majoration du risque hémorragique (hazard ratio : 1,00 ; 95 % CI, 0,75-1,34 ;  $p = 0,98$ ). Aucune donnée utilisant l'héparine calcique par voie sous-cutanée n'est disponible chez le patient obèse de réanimation.

Au total, il nous paraît raisonnable de réserver l'HNF aux patients ayant une contre-indication rénale aux HBPM ou à très fort risque hémorragique, car l'efficacité de la protamine est supérieure avec l'HNF par rapport aux HBPM.

### Autres anticoagulants

Les anticoagulants oraux directs (inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur Xa) n'ont fait l'objet d'aucune étude spécifique en réanimation. Ces molécules sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère et l'absence d'antidote rend leur maniement difficile chez les malades à risque hémorragique élevé. Chez les malades hospitalisés pour une raison médicale, une thromboprophylaxie prolongée jusqu'à 35 jours par apixaban [53] ou rivaroxaban [54] est associée à une réduction du risque de MTEV comparativement à l'énoxaparine, au prix d'une majoration des complications hémorragiques. Ces molécules ne sont donc pas indiquées en prophylaxie en milieu médical.

### Prévention mécanique de la thrombose veineuse chez le patient obèse en réanimation

Les moyens de prévention mécanique de la MVTE regroupent les bas ou les chaussettes de contention veineuse (BCV) et les systèmes de compression pneumatique intermittente (CPI). Les recommandations de l'ACCP (Tableau 3) en milieu de réanimation se sont positionnées contre l'utilisation isolée des moyens de prévention mécanique et les proposent aux patients à haut risque de thrombose présentant une contre-indication aux anticoagulants. Dans ce sens, une méta-analyse avait conclu à l'absence de bénéfice des moyens de prévention mécanique en réanimation, mais soulignait surtout l'absence de données issues d'essais méthodologiquement valables tant sur le plan du bénéfice thérapeutique que sur celui de la tolérance [55]. Enfin, une étude épidémiologique récente regroupant près de 300 000 patients de réanimation a montré que la prévention mécanique de la MVTE n'améliorait pas la mortalité contrairement aux stratégies pharmacologiques [30]. Une enquête récente a montré que la prévention isolée par des moyens mécaniques, essentiellement des CPI, concernait 12 % des patients en réanimation, majoritairement des polytraumatisés, et que cette méthode de prévention était sous-utilisée : seuls 39 % des patients chez qui la prévention mécanique était indiquée en bénéficiaient [35]. Ce résultat souligne le peu de crédit accordé aux moyens mécaniques en prévention de la MVTE. Néanmoins, leur bénéfice, et tout particulièrement pour les CPI, a été démontré chez des patients à haut risque de MVTE. L'essai CLOTS-3 [56] a inclus 2 876 patients présentant un accident vasculaire cérébral, alités et âgés en moyenne de 76 ans, a montré une réduction

significative de la survenue des TV proximales asymptomatiques ou de toutes TV symptomatiques dans les 30 jours après la randomisation dans le groupe de patients recevant une HBPM et des CPI par rapport aux patients ne recevant qu'une HBPM. Un essai randomisé multicentrique (Cirea 1) a comparé chez 363 patients de réanimation présentant une contre-indication aux anticoagulants deux stratégies de prévention mécanique : BCV seuls contre BCV associés à une CPI [57]. Il n'existait aucune différence d'incidence des épisodes de MVTE, TV symptomatiques ou asymptomatiques et EP au 6<sup>e</sup> jour (2,2 % dans chaque groupe). Aucun effet secondaire grave n'a été mis en évidence. Dans l'enquête PROF-EDEV décrivant la pratique de la thromboprophylaxie chez 777 patients de réanimation un jour donné en Espagne [35], seuls 4,6 % des patients présentaient une contre-indication aux CPI. Ces études ne ciblaient pas les patients obèses et les données sont peu nombreuses pour cette population. En chirurgie bariatrique ou en milieu médical, les préventions mécaniques chez l'obèse ont été employées en association avec les HBPM [18]. La qualité méthodologique de ces essais n'est souvent pas satisfaisante et ne permet ni de conclure, ni de proposer les méthodes mécaniques comme seul moyen de prévention chez ces patients [18]. Par ailleurs, la taille des BCV doit être adaptée au mollet et/ou à la cuisse des patients, ce qui est rarement le cas chez les obèses.

En l'absence de données publiées chez le patient obèse en réanimation, la mise en place d'un filtre cave temporaire n'est pas recommandée en prophylaxie de la MVTE. De plus, cette procédure n'est pas dénuée de risque : nécessité de déplacer le patient, caractère invasif, migration et/ou thrombose de filtre et risque infectieux. Une méta-analyse, regroupant 11 études, a évalué l'efficacité du filtre cave en prévention de la MVTE en chirurgie bariatrique [58]. Elle conclut, en l'absence d'essais randomisés, que l'utilisation des filtres cave ne peut être recommandée comme thromboprophylaxie primaire en chirurgie bariatrique. Les recommandations de l'ACCP ne considèrent pas le filtre cave temporaire comme un moyen de prophylaxie primaire en milieu médical [31]. Les deux seules indications reconnues des filtres caves sont les contre-indications au traitement anticoagulant curatif d'une MVTE et les récurrences de MVTE objectivement confirmées sous anticoagulant bien conduit [59].

## Conclusion

La thromboprophylaxie des patients présentant des poids extrêmes en réanimation est une préoccupation clinique quotidienne. Très peu de données sont disponibles pour ces patients. La majoration du risque de thrombose veineuse concerne avant tout les patients obèses. Il semble nécessaire pour ces patients de maintenir un degré de vigilance accru

## Synthèse

Le risque de MVTE est majoré chez le patient obèse et augmente avec l'IMC.

Les HBPM sont les anticoagulants, dont l'utilisation est la plus documentée chez les patients obèses.

Les patients obèses hospitalisés en réanimation ont un risque accru de sous-dosage en anticoagulant mais l'absence de définition consensuelle d'un index thérapeutique pour les posologies préventives limitent l'interprétation de ces résultats.

Une adaptation de la posologie d'HBPM au poids semble associée à une meilleure activité anticoagulante mesurée par l'activité anti-XA sans majoration du risque hémorragique en chirurgie bariatrique.

En l'absence d'essai randomisé évaluant le bénéfice et la tolérance des HBPM adaptées au poids chez les patients obèses en réanimation, une posologie de 40 mg/jour sans monitoring de l'activité anti-Xa est aujourd'hui recommandée.

Les données sur la prévention mécanique associée aux HBPM sont peu nombreuses. Bien que plusieurs études aient montré une observance et une tolérance satisfaisantes des BCV et des CPI en réanimation, l'absence de données spécifiques chez les obèses n'autorise pas sa généralisation.

sur la thromboprophylaxie en les considérant systématiquement à fort risque de thrombose. Par conséquent, une prophylaxie par HBPM s'impose chez ces patients. Le schéma posologique et le bénéfice du contrôle de l'activité anti-Xa dans cette population nécessitent des essais complémentaires. En l'absence de telles études, un schéma à posologie fixe doit être proposé.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarant ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Cook D, Crowther M, Meade M, et al (2005) Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 33:1565-71
2. Minet C, Lugosi M, Savoye PY, et al (2012) Pulmonary embolism in mechanically ventilated patients requiring computed tomography: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med* 40:3202-8
3. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al (1991) A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 151:933-8
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al (2007) Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 98:756-64
5. Ma KA, Cohen E, Kahn SR (2014) Venous thromboembolism in hospitalized patients: An updated analysis of missed opportunities



- for thromboprophylaxis at a university-affiliated tertiary care center. *Vasc Med* 19:385-91
6. Ho KM, Chavan S, Pilcher D (2011) Omission of early thromboprophylaxis and mortality in critically ill patients: a multicenter registry study. *Chest* 140:1436-46
  7. Hogue CW, Stearns JD, Colantuoni E, et al (2009) The impact of obesity on outcomes after critical illness: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 35:1152-70
  8. Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA (2008) Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis. *Crit Care Med* 36:151-8
  9. Prescott HC, Chang VW, O'Brien JM, et al (2014) Obesity and 1-year outcomes in older Americans with severe sepsis. *Crit Care Med* 42:1766-74
  10. Blokhin IO, Lentz SR (2013) Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol* 20:437-44
  11. Braekkan SK, Siegerink B, Lijfering WM, et al (2013) Role of obesity in the etiology of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: current epidemiological insights. *Semin Thromb Hemost* 39:533-40
  12. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ (2010) Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 49:71-87
  13. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Cook D, Meade M, et al (2011) Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 364:1305-14
  14. Shorr AF, Williams MD (2009) Venous thromboembolism in critically ill patients. Observations from a randomized trial in sepsis. *Thromb Haemost* 101:139-44
  15. Douketis J, Cook D, Meade M, et al (2008) Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med* 168:1805-12
  16. Pieracci FM, Barie PS, Pomp A (2006) Critical care of the bariatric patient. *Crit Care Med* 34:1796-804
  17. Stein PD, Beemath A, Olson RE (2005) Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 118:978-80
  18. Freeman AL, Pendleton RC, Rondina MT (2010) Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 8:1711-21
  19. Dellas C, Schäfer K, Rohm I, et al (2008) Absence of leptin resistance in platelets from morbidly obese individuals may contribute to the increased thrombosis risk in obesity. *Thromb Haemost* 100:1123-9
  20. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, et al (2001) Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis* 157:495-503
  21. Kabrhel C, Varraso R, Goldhaber SZ, et al (2009) Prospective study of BMI and the risk of pulmonary embolism in women. *Obes Silver Spring Md* 17:2040-6
  22. Severinsen MT, Overvad K, Johnsen SP, et al (2010) Genetic susceptibility, smoking, obesity and risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 149:273-9
  23. Di Nisio M, Di Iorio A, Porreca E, et al (2011) Obesity, poor muscle strength, and venous thromboembolism in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66:320-5
  24. Allman-Farinelli MA (2011) Obesity and venous thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost* 37:903-7
  25. López JA, Chen J (2009) Pathophysiology of venous thrombosis. *Thromb Res* 123(Suppl 4):S30-4
  26. Bardou M, Barkun AN (2013) Stress ulcer prophylaxis in the ICU: who, when, and how? *Crit Care Med* 41:906-7
  27. Arnold DM, Donahoe L, Clarke FJ, et al (2007) Bleeding during critical illness: a prospective cohort study using a new measurement tool. *Clin Investig Med Médecine Clin Exp* 30:E93-102
  28. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al (2000) Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 161(4 Pt 1):1109-14
  29. Cook D, Douketis J, Meade M, et al (2008) Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care Lond Engl* 12:R32
  30. Lilly CM, Liu X, Badawi O, et al (2014) Thrombosis prophylaxis and mortality risk among critically ill adults. *Chest* 146:51-7
  31. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al (2012) 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* 141(2 Suppl):e195S-226S
  32. Cook DJ, Crowther MA (2010) Thromboprophylaxis in the intensive care unit: focus on medical-surgical patients. *Crit Care Med* 38(2 Suppl):S76-82
  33. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al (2012) Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e227S-77S
  34. Bergmann J-F, Cohen AT, Tapson VF, et al (2010) Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. The ENDORSE Global Survey. *Thromb Haemost* 103:736-48
  35. García-Olivares P, Guerrero JE, Galdos P, et al (2014) PROF-ETEV study: prophylaxis of venous thromboembolic disease in critical care units in Spain. *Intensive Care Med* 40:1698-708
  36. Erstad BL (2004) Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med* 30:18-32
  37. Singh K, Podolsky ER, Um S, et al (2012) Evaluating the safety and efficacy of BMI-based preoperative administration of low-molecular-weight heparin in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 22:47-51
  38. Bounameaux H, de Moerloose P (2004) Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? No. *J Thromb Haemost JTH* 2:551-4
  39. Lim W (2010) Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb Thrombolysis* 29:233-40
  40. Bakirhan K, Strakhan M (2013) Pharmacologic prevention of venous thromboembolism in obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 36:247-57
  41. Priglinger U, Delle Karth G, Geppert A, et al (2003) Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: Is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med* 31:1405-9
  42. Imberti D, Legnani C, Baldini E, et al (2009) Pharmacodynamics of low molecular weight heparin in patients undergoing bariatric surgery: a prospective, randomised study comparing two doses of parnaparin (BAFLUX study). *Thromb Res* 124:667-71
  43. Rowan BO, Kuhl DA, Lee MD, et al (2008) Anti-Xa levels in bariatric surgery patients receiving prophylactic enoxaparin. *Obes Surg* 18:162-6
  44. Simone EP, Madan AK, Tichansky DS, et al (2008) Comparison of two low-molecular-weight heparin dosing regimens for patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc* 22:2392-5
  45. Freeman A, Horner T, Pendleton RC, Rondina MT (2012) Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity. *Am J Hematol* 87:740-3

46. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al (1999) 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* 341:793–800
47. Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, et al (2005) Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial. *Arch Intern Med* 165:341–5
48. Imberti D, Baldini E, Pierfranceschi MG, et al (2014) Prophylaxis of venous thromboembolism with low molecular weight heparin in bariatric surgery: a prospective, randomised pilot study evaluating two doses of parnaparin (BAFLUX Study). *Obes Surg* 24:284–91
49. Stroh C, Luderer D, Weiner R, et al (2012) Actual situation of thromboembolic prophylaxis in obesity surgery: data of quality assurance in bariatric surgery in Germany. *Thrombosis* 2012: 209052
50. Cumbo-Nacheli G, Samavati L, Guzman JA (2011) Bioavailability of fondaparinux to critically ill patients. *J Crit Care* 26:342–6
51. Shepherd MF, Rosborough TK, Schwartz ML (2003) Heparin thromboprophylaxis in gastric bypass surgery. *Obes Surg* 13: 249–53
52. Quebbemann B, Akhondzadeh M, Dallal R (2005) Continuous intravenous heparin infusion prevents peri-operative thromboembolic events in bariatric surgery patients. *Obes Surg* 15:1221–4
53. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al (2011) Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 365:2167–77
54. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al (2013) Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 368:513–23
55. Limpus A, Chaboyer W, McDonald E, Thalib L (2006) Mechanical thromboprophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses* 15:402–10
56. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration, Dennis M, Sandercocock P, et al (2013) Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 382:516–24
57. Vignon P, Dequin PF, Renault A, et al (2013) Intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in patients with high risk of bleeding hospitalized in intensive care units: the CIREA1 randomized trial. *Intensive Care Med* 39:872–80
58. Rajasekhar A, Streiff MB (2013) Vena cava filters for management of venous thromboembolism: a clinical review. *Blood Rev* 27:225–41
59. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al (2014) 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 35:3033–69
60. De A, Roy P, Garg VK, Pandey NK (2010) Low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients undergoing major surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb* 21:57–61
61. Cade JF (1982) High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 10:448–50