ÉVALUATION DE LA THROMBOPROPHYLAXIE

COMME MESURE D'INTERVENTION PÉRIOPÉRATOIRE

LORS D'UNE CHIRURGIE ONCOLOGIQUE ABDOMINALE OU PELVIENNE

Rapport d'évaluation 01-13

Unité d'évaluation des technologies
et des modes d'intervention en santé
(UETMIS)

Mars 2013

Unité d'évaluation des technologies
et des modes d'intervention en santé
UETMIS

Évaluation de la thromboprophylaxie comme mesure d'intervention périopératoire lors d'une chirurgie oncologique abdominale ou pelvienne

Rapport d'évaluation

01-13

préparé par

Martin Bussières[1], B.Sc.

Marc Lagacé[2], M.D., FRCSC

Martin Coulombe[1], M.Sc., MAP

Marc Rhainds[1], M.D., M.Sc., FRCPC

UETMIS du CHU de Québec

[2] chirurgien général, Hôpital régional de Campbellton (Nouveau-Brunswick), candidat à la maîtrise ULYSSE

Mars 2013

Direction de l'évaluation, de la qualité et de la planification stratégique

www.chuq.qc.ca/fr/evaluation

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec.

COORDINATION

Dr Marc Rhainds, cogestionnaire médical et scientifique, UETMIS, CHU de Québec
Martin Coulombe, adjoint au directeur – module Évaluation, Direction de l'évaluation, de la qualité et de la planification stratégique (DEQPS), CHU de Québec

SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGE

Madame Francine Daudelin, technicienne en administration, module Évaluation, DEQPS, CHU de Québec

CONCEPTION GRAPHIQUE DE LA PAGE COUVERTURE

Madame Marjolaine Rondeau, graphiste, Direction des communications et du rayonnement, CHU de Québec

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de l'UETMIS, s'adresser à :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
Hôpital Saint-François-d'Assise du CHU de Québec
10, rue de l'Espinay
Québec (Québec) G1L 3L5
Téléphone : 418 525-4444 poste 54682
Courriel : francine.daudelin@chuq.qc.ca

Comment citer ce document :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHU de Québec (UETMIS-CHU de Québec). Évaluation de la thromboprophylaxie comme mesure d'intervention périopératoire lors d'une chirurgie oncologique abdominale ou pelvienne – Rapport d'évaluation préparé par Martin Bussières, Marc Lagacé, Martin Coulombe et Marc Rhainds (UETMIS 01-13) Québec, 2013, XII- 59 p.

Dans ce document, l'emploi du masculin pour désigner des personnes n'a d'autres fins que celle d'alléger le texte.

Les photos et images utilisées dans ce document sont libres de droits d'auteur.

Copyright © 2013 UETMIS - CHU de Québec.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à des fins non commerciales, à condition que la source soit mentionnée.

REMERCIEMENTS

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec remercie les personnes qui ont collaboré à la préparation de ce rapport d'évaluation en apportant leur expertise et leur point de vue.

LES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Dr Vincent Fradet, uro-oncologue, CHU de Québec
Dr Yves Fradet, uro-oncologue, CHU de Québec
Dr Louis Lacombe, uro-oncologue, CHU de Québec

AUTRES COLLABORATEURS

M. François Brouillette, pharmacien, CHU de Québec
Dre Nadine Martel, hématologue-oncologue, CHU de Québec

FINANCEMENT
Ce projet a été financé à même le budget de fonctionnement de l'UETMIS.

AVANT-PROPOS

L'UETMIS du CHU de Québec a pour mission de soutenir et de conseiller les décideurs (gestionnaires, médecins et professionnels) dans la prise de décision relative à la meilleure allocation de ressources visant l'implantation d'une technologie ou d'un mode d'intervention en santé ou la révision d'une pratique existante.

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE DE L'UETMIS

Mme Nathalie Boissonneault, représentante du Conseil des infirmières et infirmiers
Mme Katia Boivin, représentante du Conseil multidisciplinaire
Mme Rose-Anne Buteau, représentante de la Direction des soins infirmiers
M. Robert J. Côté, représentant du Comité des usagers
Mme Marie-Pierre Gagnon, chercheure de l'Axe de Santé publique et pratiques optimales en santé
Mme Martine Lachance, directrice, Direction clientèle - Médecine
M. Daniel La Roche, directeur, Direction de l'évaluation, de la qualité et de la planification stratégique
Dre Isabelle Marc, représentante du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens
Mme Marie-Claude Michel, pharmacienne coordonnatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments
M. Mario Regnière, représentant de la Direction des services multidisciplinaires
Mme Michèle Touzin, représentante du Service des technologies biomédicales
Mme Karen Samson, représentante du Service des technologies biomédicales

L'ÉQUIPE DE L'UETMIS

Mme Geneviève Asselin, agente de recherche
Mme Mélissa Blouin, agente de recherche
M. Martin Bussières, agent de recherche
M. Martin Coulombe, adjoint au directeur – module Évaluation, DEQPS
Mme Francine Daudelin, technicienne en administration – module Évaluation, DEQPS
Mme Brigitte Larocque, agente de recherche
M. Sylvain L'Espérance, agent de recherche
Dr Marc Rhainds, cogestionnaire médical et scientifique des activités d'ETMIS

Ce document présente les informations répertoriées au 29 janvier 2013 pour les volets efficacité et innocuité selon la méthodologie de recherche documentaire développée. Ces informations ne remplacent pas le jugement du clinicien. Elles ne constituent pas une approbation ou un désaveu du mode d'intervention ou de l'utilisation de la technologie en cause.

Ce document n'engage d'aucune façon la responsabilité du CHU de Québec, de son personnel et des professionnels à l'égard des informations transmises. En conséquence, les auteurs, le CHU de Québec, les membres du groupe de travail de même que les membres du Conseil scientifique de l'UETMIS ne pourront être tenus responsables en aucun cas de tout dommage de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation ou de l'interprétation de ces informations.

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit d'intérêts n'a été rapporté.

SOMMAIRE

L'UETMIS a été sollicitée par les uro-oncologues du CHUQ pour réviser les données probantes sur l'utilisation périopératoire des mesures de thromboprophylaxie lors d'une cystectomie radicale. Une revue systématique de la littérature a été effectuée concernant l'utilisation de mesures de thromboprophylaxie en uro-oncologie. La recherche documentaire a été élargie à la chirurgie abdominale, pelvienne, colorectale et gynécologique étant donné l'absence de données spécifiques à la cystectomie radicale.

Dans l'ensemble, les données suggèrent que l'utilisation en chirurgie de méthodes pharmacologiques (p.ex. héparine) et mécaniques (p.ex. bas compressifs gradués) serait préférable à aucune prophylaxie pour la prévention des évènements thromboemboliques. Toutefois, les résultats disponibles ne permettent pas de déterminer si l'administration de l'une ou l'autre des formes d'héparine (de faible poids moléculaire et non fractionnée) est préférable pour la prévention des évènements thromboemboliques en chirurgie. La combinaison d'un agent anticoagulant à une méthode mécanique aurait une efficacité supérieure à l'usage en monothérapie d'une mesure de thromboprophylaxie. L'examen de la preuve ne permet pas d'établir si la prolongation de la thromboprophylaxie jusqu'à un mois après une chirurgie est une pratique à encourager dans les milieux cliniques. L'analyse des données sur l'innocuité et la sécurité des mesures de thromboprophylaxie montre que l'utilisation des mesures de thromboprophylaxie pharmacologique et mécanique est relativement sécuritaire chez les patients à faible risque de complications hémorragiques.

L'UETMIS conclut que les mesures de thromboprophylaxie pharmacologique et mécanique pour la cystectomie radicale devraient être maintenues dans la pratique des uro-oncologues lorsque l'évaluation suggère un faible risque d'hémorragie chez les patients. Selon la mobilité du patient et le jugement clinique, la durée de traitement prophylactique pourrait s'étendre jusqu'à une période de 10 jours après la chirurgie. À la lumière des données probantes, la pratique de prolonger de manière systématique la thromboprophylaxie pharmacologique jusqu'à un mois après une cystectomie radicale n'est pas encouragée au CHU de Québec.

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES

ACCP	*American College of Chest Physicians*
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ASCO	*American Society of Clinical Oncology*
AUA	*American Urological Association*
BCG	Bas compressifs gradués
CHU	Centre hospitalier universitaire
CPI	Compression pneumatique intermittente
CRD	*Center for Reviews and Dissemination*
ECR	Essai clinique randomisé
EP	Embolie pulmonaire
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FDA	*Food and Drug Administration*
HFPM	Héparine de faible poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
ICSI	*Institute for Clinical Systems Improvement*
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*
NHMRC	*National Health and Medical Research Council*
NICE	*National Institute for Health and Clinical Excellence*
RR	Risque relatif
SAGES	*Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons*
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SIGN	*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
TBP	Thromboprophylaxie
TEV	Thromboembolie veineuse
TVP	Thrombose veineuse profonde
UETMIS	Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
UI	Unité internationale

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Le CHU de Québec est le principal centre de référence en urologie pour la clientèle de l'Est du Québec. Une révision de la prise en charge interdisciplinaire de la trajectoire de soins des patients ayant un cancer infiltrant de la vessie a été initiée afin d'établir les meilleures pratiques périopératoires lors d'une cystectomie radicale. L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec a été sollicitée par les uro-oncologues afin de réviser les preuves scientifiques relatives à certaines pratiques périopératoires lors d'une cystectomie radicale. Le présent rapport d'évaluation porte sur les mesures préventives visant à réduire les risques thromboemboliques associés à une cystectomie radicale.

QUESTION DÉSICIONNELLE

Quelles sont les mesures de thromboprophylaxie mécanique et pharmacologique nécessaires pour réduire les risques d'évènements thromboemboliques associés à la cystectomie radicale chez les adultes atteints d'un cancer infiltrant de la vessie?

QUESTIONS D'ÉVALUATION

I- Thromboprophylaxie mécanique (TBP mécanique)

- Quelle est l'efficacité clinique d'une TBP mécanique utilisée en phase préopératoire ou postopératoire d'une cystectomie radicale chez des adultes atteints d'un cancer infiltrant de la vessie?
- Quels sont les effets indésirables associés à la TBP mécanique dans ce même contexte clinique?

II- Thromboprophylaxie pharmacologique (TBP pharmacologique)

- Quelle est l'efficacité clinique d'une TBP pharmacologique administrée seule ou en combinaison avec une TBP mécanique en phase périopératoire ou postopératoire d'une cystectomie radicale chez des adultes atteints d'un cancer infiltrant de la vessie?
- Quels sont les effets indésirables associés à la TBP pharmacologique seule ou en combinaison avec une TBP mécanique dans ce même contexte clinique?

<table>
<tr><th>Indicateurs</th><th>Innocuité</th><th>Efficacité</th></tr>
<tr><td>TBP pharmacologique</td><td>Fréquence d'hémorragies majeures
- hémorragies fatales
- hémorragies symptomatiques dans une zone critique (cerveau, colonne vertébrale, intraoculaire, etc.)
- réopérations
- transfusions de plus de deux unités de cellules sanguines
Fréquence de thrombocytopénies</td><td rowspan="2">Primaires
- Fréquence de thromboses veineuses profondes
- Fréquence d'embolies pulmonaires
- Nombre de décès dus à un évènement thromboembolique

Secondaire
- Nombre de décès postopératoires (toutes causes)</td></tr>
<tr><td>TBP mécanique</td><td>Fréquence de syndromes compartimentaux
Fréquence d'ischémies
Fréquence de neuropathies du nerf péronier
Fréquence de décès</td></tr>
</table>

MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

Une recherche documentaire a été réalisée dans les bases de données spécialisées PubMed, Embase, *The Cochrane Library* et dans la littérature grise afin de répertorier des études de tous types portant sur l'administration d'une TBP pour la prévention des évènements thromboemboliques lors d'une cystectomie radicale et, plus largement, en uro-oncologie. Les documents publiés en français ou en anglais entre le 1er janvier 2000 et le 29 janvier 2013 ont été considérés. Une recherche complémentaire a été effectuée sur des sites Internet d'organismes d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS), de recommandations de pratique clinique et d'associations professionnelles. En raison du peu de données disponibles, la population étudiée a été élargie aux patients ayant subi une chirurgie pour le cancer à la région abdominale (incluant colorectale), pelvienne et gynécologique. Les données concernant la chirurgie orthopédique ont également été considérées pour la TBP mécanique. Les bibliographies des articles consultés ont aussi été examinées pour relever d'autres références pertinentes. L'évaluation de la sécurité et de l'innocuité des méthodes de thromboprophylaxie a été effectuée à partir des bases de données Medline et Embase, de la littérature grise et des études retenues dans le volet efficacité. Les bases de données MAUDE de la *Food and Drug Administration* américaine (FDA) et MedEffet[MC] de Santé Canada ont également été interrogées pour compléter la recherche. Deux évaluateurs ont effectué de façon indépendante la sélection et l'évaluation de la qualité des documents. L'extraction des données a été réalisée par un seul évaluateur et validée par un deuxième. Un groupe d'experts en uro-oncologie du CHU de Québec a aussi été consulté. Le rapport a été révisé par les membres du groupe de travail ainsi que par un pharmacien et une hématologue. Il a été révisé et adopté par le Conseil scientifique de l'UETMIS.

RÉSULTATS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ

Aucune étude portant spécifiquement sur la prophylaxie de la thrombose veineuse chez les patients subissant une cystectomie radicale n'a été retracée. Au total, après avoir élargie la population étudiée, 116 publications ont été sélectionnées et évaluées pour leur éligibilité. Sept revues systématiques et quatre guides de pratique fondés sur des données probantes ont été retenus suite à l'évaluation de la qualité.

Chirurgie colorectale

L'efficacité de la thromboprophylaxie pharmacologique à prévenir en postopératoire les évènements thromboemboliques lors d'une chirurgie colorectale pour le cancer ou pour une pathologie bénigne abdominale a été évalué dans le cadre d'une revue systématique. Au total, 19 essais clinique randomisés (ECR) ont été retenues dont trois portaient exclusivement sur des populations en lien avec la chirurgie colorectale. Les résultats de la méta-analyse suggèrent que l'administration d'une héparine de faible poids moléculaire (HFPM) ou d'une héparine non fractionnée (HNF) diminuerait l'incidence de thromboses veineuses profondes comparativement à un placebo ou à aucun traitement suite à une chirurgie colorectale. Toutefois, la faible qualité et le petit nombre d'études ayant porté exclusivement sur l'évaluation de ce type de chirurgie réduisent la force de la preuve et la possibilité de généraliser cette conclusion à cette population spécifique de patients.

Thromboprophylaxie prolongée

Deux revues systématiques ont porté sur l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de prolonger au-delà d'une semaine en postopératoire l'administration d'une TBP pharmacologique pour la prévention des thromboembolies veineuses. Les données de trois ECR et d'un abrégé d'une étude ont été utilisées pour effectuer la méta-analyse. Selon les auteurs, l'administration d'une HFPM sur une période de quatre semaines après une chirurgie abdominale ou pelvienne, comparativement à une semaine, serait associée à une incidence plus faible d'évènements thromboemboliques. En prenant en considération le petit nombre d'études incluses et leur faible qualité méthodologique, le petit nombre de participants pour deux d'entre elles, et la possibilité d'un conflit d'intérêts, les résultats de cette méta-analyse soulèvent un questionnement quant à la réelle signification des effets observés sur la prévention des évènements thromboemboliques et leur application en milieu clinique. À la lumière de la qualité des données probantes disponibles, cette pratique en milieu clinique chirurgical devrait être évaluée en fonction, des risques de complications hémorragiques encourus pour les patients.

Chirurgie oncologique

Une revue systématique a porté sur l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'administration d'une HFPM en comparaison avec une HNF lors d'une chirurgie pour le cancer. La revue a inclus 16 ECR pour un total de 11 847 patients. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes pour ce qui est du taux de mortalité et de la fréquence d'embolie pulmonaire. Selon les auteurs, ces résultats ne démontrent pas de manière évidente une supériorité de l'un ou l'autre des agents (HFPM, HNF) utilisés en thromboprophylaxie pendant la période périopératoire. Les données ne permettent pas de déterminer si les HFPM ont une efficacité supérieure aux HNF pour prévenir les évènements thromboemboliques lors de la préparation d'un patient en vue d'une chirurgie majeure pour un cancer. Au mieux, il s'avère que leur efficacité pourrait être équivalente.

Thromboprophylaxie mécanique

Trois revues systématiques ont été incluses à propos de l'utilisation de méthodes mécaniques combinées ou non avec un agent pharmacologique pour prévenir les évènements thromboemboliques soit une sur la compression pneumatique intermittente et deux sur les bas compressifs gradués.

Six ECR et cinq essais cliniques contrôlés ont été inclus dans la revue sur la compression pneumatique intermittente. L'intervention dans les études originales se composait d'une mesure de compression pneumatique intermittente combinée avec un anticoagulant (HFPM ou HNF). En plus de la compression pneumatique intermittente, les groupes de comparaison pouvaient également inclure l'utilisation d'héparine ou de bas compressifs gradués. Les types d'interventions pratiquées dans les études ont inclus des chirurgies cardiaques, abdominales, orthopédiques (six ECR), gynécologiques et vasculaires. Les résultats de la méta-analyse indiquent que la combinaison d'une méthode mécanique (compression pneumatique intermittente, bas compressifs gradués) avec un anticoagulant serait supérieure à l'effet d'une méthode mécanique en monothérapie pour prévenir les évènements thromboemboliques suite à une chirurgie.

La prévention de thromboses veineuses profondes associée au port de bas compressifs gradués a été évaluée auprès de populations en chirurgie générale ou orthopédique. Un premier ensemble de huit ECR ont été regroupé pour évaluer l'effet de bas compressifs à celui d'un groupe témoin sans bas compressifs. Le risque de thrombose veineuse profonde était significativement plus élevé dans les groupes de patients sans bas compressifs gradués. Aucune différence n'a été observée entre le port ou non de bas compressifs gradués au regard de la fréquence d'embolie pulmonaire. Le second totalise 10 ECR dans lesquels une autre méthode de TBP mécanique ou pharmacologique, a été ajoutée au groupe d'intervention et de comparaison. Les analyses effectuées dans ce groupe de comparaison semblent indiquer une supériorité des bas compressifs gradués combinés à une autre méthode de TBP à réduire la fréquence de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires. Malgré les faiblesses méthodologiques, les résultats de cette méta-analyse suggèrent que l'efficacité en monothérapie de bas compressifs gradués chez les patients hospitalisés pour une chirurgie serait supérieure à aucune mesure pour prévenir les thromboses veineuses profondes. Les données probantes semblent également indiquer que la combinaison de bas compressifs gradués jumelée avec une autre méthode de TBP (p.ex. aspirine, héparine) serait préférable à l'usage d'une méthode unique de TBP.

Par ailleurs, les données ne permettent pas de statuer si la longueur du bas compressif gradué a un quelconque effet pour prévenir les thromboses veineuses profondes chez les patients hospitalisés pour une chirurgie.

Guides de pratique

Quatre guides de pratique fondés sur des données probantes concernant l'utilisation de la thromboprophylaxie ont été retenus après évaluation de l'éligibilité. Il s'agit des guides de l'*American Society of Clinical Oncology, du National Health and Medical Research Council, de* NICE et de l'*American College of Chest Physicians.* En général, il existe une certaine cohérence et convergence entre les guides au regard de plusieurs des recommandations visant à prévenir les évènements thromboemboliques lors d'une chirurgie abdominale ou pelvienne. Bien que ces recommandations soient basées sur une majorité d'ECR qui comporte des lacunes méthodologiques, l'examen des données probantes suggère qu'une TBP mécanique ou pharmacologique serait préférable à aucune prophylaxie pour les patients qui doivent subir une chirurgie majeure. Par ailleurs, les auteurs des guides de pratique ne statuent pas sur la supériorité ou la non-infériorité de l'un ou l'autre des agents anticoagulants (HFPM, HNF) comme mesure de TBP pharmacologique. Selon l'information contenue dans les guides de pratique, l'utilisation d'une TBP mécanique en monothérapie serait préférable à aucune prophylaxie lorsque l'administration d'une TBP pharmacologique est contre-indiquée. Cependant, la démonstration

appuyant l'efficacité des méthodes mécaniques seules en prophylaxie est de faible qualité. Pour les patients à risque élevé, l'ensemble des guides suggère la prolongation jusqu'à 28 jours de la TBP pharmacologique avec une HFPM lors d'une chirurgie majeure pour un cancer. Cependant, cette recommandation est celle qui est la moins bien appuyée par les données probantes dans ces guides.

RÉSULTATS SUR L'INNOCUITÉ ET LA SÉCURITÉ

Les résultats sur l'innocuité et la sécurité des mesures de TBP liées à la chirurgie, issue de la recherche dans les bases de données indexées, couvrent les sept études de synthèse de la section sur l'évaluation de l'efficacité de même que trois ECR et une méta-analyse spécifique à ce sujet. Une recherche complémentaire a été effectuée dans des bases de données gouvernementales sur des effets indésirables. Aucune étude portant sur l'innocuité et la sécurité de la TBP chez des patients ayant subi une cystectomie radicale n'a été retracée. Dans l'ensemble, les données probantes disponibles montrent que la fréquence d'évènements indésirables reliés aux anticoagulants donnés en thromboprophylaxie lors d'une chirurgie demeure relativement faible dans l'ensemble des études incluses. Toutefois, l'administration d'une TBP pharmacologique comporte des risques de complication hémorragique majeure qui doivent être pris en considération et bien évalués lors de la préparation d'un patient en vue d'une chirurgie. À la lumière des données disponibles, il semble que l'utilisation de méthodes mécaniques pour prévenir des évènements thromboemboliques soit relativement sécuritaire. Ce sujet a cependant été très peu étudié dans les études originales. L'information disponible ne permet pas d'évaluer spécifiquement l'innocuité et la sécurité des méthodes mécaniques de TBP dans le contexte particulier de la chirurgie et encore moins pour celui de la chirurgie oncologique. Par conséquent, l'utilisation en thromboprophylaxie de bas compressifs gradués ou d'une compression pneumatique intermittente lors d'une chirurgie doit s'inscrire dans une pratique de gestion des risques et de sécurité des soins pour les patients.

DISCUSSION

Dans le cadre d'une révision de la prise en charge interdisciplinaire de la trajectoire de soins des patients ayant un cancer infiltrant de la vessie, l'UETMIS a été sollicitée afin de réviser les preuves scientifiques au regard de certaines pratiques périopératoires utilisées lors d'une cystectomie radicale. Les procédures chirurgicales invasives pour un cancer, dont la cystectomie radicale, sont associées à un risque accru d'évènements thromboemboliques. Ce risque pour les patients est amplifié en présence d'autres facteurs de vulnérabilité tels qu'un âge avancé, une mobilité réduite ou des antécédents d'évènements thromboembolique veineux. Le présent rapport visait à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la sécurité de mesures de TBP pharmacologique et mécanique utilisées seules ou en combinaison lors d'une cystectomie radicale chez les patients atteints d'un cancer infiltrant de la vessie. L'examen de la preuve a été élargi à l'analyse des données probantes portant sur la chirurgie abdominale, colorectale et gynécologique en raison de l'insuffisance des données à propos de la cystectomie radicale. Il se dégage de cette analyse de la preuve et des discussions avec les membres du groupe de travail les constats suivants :

- Le choix de la thrombose veineuse profonde asymptomatique comme mesure de l'efficacité de la thromboprophylaxie est à reconsidérer.
- L'administration d'une TBP pharmacologique est une mesure indiquée pour la préparation d'une chirurgie pour un cancer par voie abdominale ou pelvienne.
- Un faible niveau de preuve d'efficacité pour soutenir la prolongation d'une thromboprophylaxie pharmacologique après une chirurgie abdominale ou pelvienne ouverte pour le cancer.
- Des données additionnelles sont requises pour appuyer l'utilisation en monothérapie des bas compressifs gradués pour prévenir les évènements thromboemboliques.
- Des preuves qui sont en faveur d'une utilisation combinée de la TBP pharmacologique et mécanique plutôt qu'en monothérapie.
- La thromboprophylaxie est une mesure qui demeure sécuritaire chez les patients à faible risque d'hémorragie.

RECOMMANDATIONS

Recommandation 1

Considérant, à la lumière des données probantes disponibles, que l'usage de l'héparine (HFPM, HNF) chez les patients hospitalisés aurait une efficacité supérieure à aucun traitement dans la prévention des évènements thromboemboliques suite à une chirurgie majeure abdominale ou pelvienne pour le cancer sans toutefois pouvoir statuer sur la supériorité de l'un ou l'autre des types d'héparine, que l'utilisation de bas compressifs gradués (BCG) en monothérapie chez les patients hospitalisés pourrait avoir une efficacité supérieure à aucun traitement pour prévenir les thromboses veineuses profondes lors d'une chirurgie générale et que les BCG serait une mesure à considérer chez les patients hospitalisés à risque élevé d'hémorragie, que la combinaison d'une méthode pharmacologique (principalement HFPM et HNF) à une méthode mécanique (compression pneumatique intermittente, bas compressifs graduées) pourrait avoir une efficacité supérieure à une méthode mécanique seule pour la prévention des évènements thromboemboliques suite à une chirurgie, que les études originales sur lesquelles s'appuient ces conclusions sont non homogènes et de qualité variable au plan méthodologique.

Il est recommandé aux uro-oncologues du CHU de Québec de continuer à recourir à des mesures de thromboprophylaxie lors d'une cystectomie radicale pour un cancer infiltrant de la vessie en privilégiant, selon l'évaluation du risque de complication hémorragique du patient,

- La combinaison d'une méthode mécanique (bas compressifs gradués ou compression pneumatique intermittente) et d'un agent anticoagulant (HNF ou HFPM). La durée du traitement prophylactique doit être ajustée selon la mobilité du patient et peut s'étendre jusqu'à une période de 10 jours après la chirurgie selon le jugement du clinicien.
- Une méthode mécanique en monothérapie plutôt qu'aucun traitement chez les patients dont le risque de complication hémorragique est élevé.

Recommandation 2

Considérant la faible qualité des études originales sur lesquelles s'appuient la recommandation de prolonger la thromboprophylaxie jusqu'à 28 jours après une chirurgie abdominale ou pelvienne, que la prolongation d'une thromboprophylaxie pharmacologique suite à une chirurgie peut accroître le risque de complication hémorragique pour les patients,

Il est recommandé aux uro-oncologues du CHU de Québec de ne pas introduire de manière systématique dans le cadre de leur pratique la prolongation de la thromboprophylaxie avec l'une ou l'autre des catégories d'héparine lors d'une cystectomie radicale pour un cancer infiltrant de la vessie. La décision clinique de prolonger jusqu'à 28 jours la thromboprophylaxie pharmacologique doit dans un tel cas reposer sur une évaluation rigoureuse des risques et des bénéfices de prescrire une telle mesure pour le patient. La prolongation pourrait être considérée dans certaines situations cliniques particulières où il y a un risque accru de thromboembolie veineuse, comme par exemple, chez les patients qui ont des antécédants de thromboembolie veineuse ou de thrombophilie, de l'obésité, et une mobilité réduite ou retardée.

CONCLUSIONS

Les données probantes disponibles confirment la place des agents anticoagulants, principalement les HFPM et les HNF, dans l'arsenal des mesures préventives disponibles à utiliser en chirurgie pour réduire les risques de complications thromboemboliques chez les patients hospitalisés. Bien que les méthodes mécaniques de thromboprophylaxie soient recommandées dans les guides de pratique et en usage courant dans les milieux cliniques, des interrogations persistent quant à la preuve de leur utilisation en monothérapie considérant la qualité des études. Il ressort de cette analyse que les pratiques cliniques de thromboprophylaxie en chirurgie, et en particulier pour la cystectomie radicale, gagneraient à être alimentées par de nouvelles études afin de préciser encore l'utilisation de ces méthodes pour assurer la sécurité des patients.

1. INTRODUCTION

Le CHU de Québec est le principal centre de référence en urologie pour la clientèle de l'Est du Québec. Dans le cadre d'une révision de la prise en charge interdisciplinaire de la trajectoire de soins des patients ayant un cancer infiltrant de la vessie, les uro-oncologues cherchent à établir les meilleures pratiques quant aux mesures périopératoires à appliquer en prévision d'une cystectomie radicale. L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a été sollicitée par les uro-oncologues afin de réviser les preuves scientifiques relatives à certaines pratiques périopératoires lors d'une cystectomie radicale chez les adultes atteints d'un cancer infiltrant de la vessie. Un premier rapport portant sur la préparation mécanique de l'intestin et l'antibioprophylaxie a été publié en juillet 2012 [1]. Le présent rapport d'évaluation porte sur les mesures préventives visant à réduire les risques thromboemboliques associés à une cystectomie radicale.

Il est bien documenté que la fréquence d'évènements thromboemboliques est plus élevée chez les patients qui ont eu une intervention chirurgicale majeure et, en particulier, chez ceux atteints d'un cancer. L'administration d'un anticoagulant est une mesure préventive qui peut aider à diminuer ce risque, mais qui est également associée à un risque accru de complications hémorragiques. Des méthodes dites mécaniques, pour lesquelles il n'y a pas de risque de complications hémorragiques, sont aussi disponibles pour la prévention des évènements thromboemboliques. Malgré la disponibilité de ces mesures et des guides de pratique clinique, l'application de la thromboprophylaxie pharmacologique et mécanique n'est pas uniforme dans les milieux de soins et son utilisation pourrait être non optimale.

2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION

2.1 Question décisionnelle

Quelles sont les mesures de thromboprophylaxie mécanique et pharmacologique nécessaires pour réduire les risques d'évènements thromboemboliques associés à la cystectomie radicale chez les adultes atteints d'un cancer infiltrant de la vessie?

2.2 Questions d'évaluation

III- Thromboprophylaxie mécanique (TBP mécanique)

- Quelle est l'efficacité clinique d'une TBP mécanique utilisée en phase préopératoire ou postopératoire d'une cystectomie radicale chez des adultes atteints d'un cancer infiltrant de la vessie?

- Quels sont les effets indésirables associés à la TBP mécanique dans ce même contexte clinique?

IV- Thromboprophylaxie pharmacologique (TBP pharmacologique)

- Quelle est l'efficacité clinique d'une TBP pharmacologique administrée seule ou en combinaison avec une TBP mécanique en phase périopératoire ou postopératoire d'une cystectomie radicale chez des adultes atteints d'un cancer infiltrant de la vessie?

- Quels sont les effets indésirables associés à la TBP pharmacologique seule ou en combinaison avec une TBP mécanique dans ce même contexte clinique?

3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

3.1 Évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de la sécurité

3.1.1 Recherche documentaire

Le Tableau 1 résume les critères qui ont été utilisés pour effectuer la recherche documentaire afin de répondre aux questions d'évaluation. Une recension des publications scientifiques a été effectuée à partir des bases de données Medline (PubMed), Embase et de la littérature grise. Une recherche a été effectuée afin d'identifier les études de synthèse, les études originales (essais cliniques randomisés (ECR), études non randomisées) et les guides de pratique. Les sites internet d'organismes en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) ont été consultés afin de rechercher des rapports d'évaluation pertinents. La liste des organismes et des bases de données considérés est présentée à l'Annexe 1. Les bibliographies des articles consultés ont aussi été examinées pour relever d'autres références pertinentes. La recherche de protocoles d'études de synthèse en cours de réalisation a été effectuée dans la bibliothèque Cochrane et dans la base de données PROSPERO du *Center for Reviews and Dissemination* (*The University of York, National Institute for Health Research*; www.crd.york.ac.uk/prospero/). Les sites www.clinicaltrials.gov des *U.S. National Institutes of Health* et *Current Controlled Trials Ltd*. de *Springer Science+Business Media* (*BioMed Central*, www.controlled-trials.com) ont été consultés pour retracer les ECR en cours. Les résultats de cette recherche sont présentés à l'Annexe 2.

Une évaluation de la sécurité et de l'innocuité a été effectuée à partir des études retenues portant sur le volet de l'efficacité et d'une recherche complémentaire dans les bases de données Medline (PubMed) et Embase ainsi que dans la littérature grise. Les études observationnelles et les séries de cas ont également été considérées pour l'évaluation de la sécurité et de l'innocuité. De plus, les bases de données MAUDE (*Manufacturer and User Facility Device Experience*) de la *Food and Drug Administration* américaine (FDA) et MedEffet[MC] de Santé Canada ont été interrogées pour compléter la recherche sur l'innocuité et la sécurité.

Les stratégies de recherche utilisées pour l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de l'innocuité sont présentées à l'Annexe 3. Les indicateurs retenus pour l'évaluation des résultats sont présentés au Tableau 1. La période de la recherche documentaire a été déterminée en accord avec les membres du groupe de travail.

3.1.2 Sélection des études

Suivant l'application de la stratégie de recherche, une présélection des documents a été effectuée de manière indépendante par deux évaluateurs (M.B. et M.L.) à partir du titre, du résumé et, au besoin, du texte original de l'article. La vérification de la conformité aux critères d'éligibilité a par la suite été effectuée par ces deux mêmes évaluateurs. L'avis d'un troisième évaluateur (M.R. ou M.C.) était également sollicité en cas de désaccord afin de parvenir à un consensus.

3.1.3 Évaluation de la qualité et extraction des données

La qualité des études a d'abord été évaluée de manière indépendante par deux évaluateurs (M.B. et M.L.) pour être mise par la suite en commun. L'évaluation des revues systématiques ainsi que des guides de pratique a été réalisée à l'aide des grilles AMSTAR [2] et AGREE II [3], respectivement. La qualité des autres types de publications a été évaluée avec les grilles d'analyse adaptées du « Guide méthodologique de recherche et analyse documentaire de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé » [4]. L'avis d'un troisième évaluateur (M.R. ou M.C.) était sollicité lors d'un désaccord afin de parvenir à un consensus. L'extraction des données a été effectuée par un seul évaluateur (M.B.) à l'aide d'une grille spécifique à ce projet. Les données extraites ont été validées par un second évaluateur (M.L.). Les études évaluées et retenues sont présentées à la section 5.1 pour le volet efficacité et à la section 5.2 pour le volet innocuité et sécurité. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 4.

Tableau 1. Critères d'éligibilité et limites

TYPES D'ÉTUDES	
Rapports d'évaluation Guides de pratique fondés sur des données probantes Revues systématiques Méta-analyses Essais cliniques randomisés	<u>S'ajoutent pour l'innocuité si nécessaire</u> : Études prospectives non randomisées Études observationnelles Séries de cas
PARTICIPANTS	Adultes atteints d'un cancer infiltrant de la vessie en préparation d'une cystectomie radicale. • *S'il n'y a pas suffisamment de données pour la cystectomie, le groupe de participants sera élargi à la chirurgie colorectale, abdominale, pelvienne et gynécologique.* • *La chirurgie orthopédique pourrait également être considérée pour les mesures de TBP mécanique.*
INTERVENTION	• Tout agent pharmacologique sans restriction pour la posologie : héparine de faible poids moléculaire (HFPM), héparine non fractionnée (HNF) • Mesures mécaniques : bas compressifs gradués (BCG), compression pneumatique intermittente (CPI) • Combinaison pharmacologique et mécanique
COMPARATEURS	• Autre agent pharmacologique sans restriction pour la posologie • Même agent pharmacologique avec autre posologie • Aucun agent pharmacologique • Mesure mécanique • Placebo
RÉSULTATS - EFFICACITÉ	
<u>Indicateurs primaires</u> • Fréquence de thromboses veineuses profondes • Fréquence d'embolies pulmonaires • Nombre de décès dus à un évènement thromboembolique <u>Indicateur secondaire</u> • Nombre de décès postopératoires (toutes causes)	
RÉSULTATS - INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ	

<u>TBP mécanique</u>
• Fréquence de syndromes compartimentaux
• Fréquence d'ischémies
• Fréquence de neuropathies du nerf péronier
• Nombre de décès
<u>TBP pharmacologique</u>
• Fréquence d'hémorragies majeures
  • Fréquence d'hémorragies fatales
  • Fréquence d'hémorragies symptomatiques dans une zone critique (cerveau, colonne vertébrale, intraoculaire, etc.)
  • Fréquence de réopérations
  • Fréquence de transfusions de plus de deux unités de cellules sanguines
• Fréquence de thrombocytopénies	

LIMITES	
Sujets humains Langue : Publications en anglais et en français Période (efficacité) : 1er janvier 2000 au 29 janvier 2013 Période (innocuité) : Du début des bases de données jusqu'au 29 janvier 2013 <u>Critères d'exclusion</u> : • Patients ayant souffert d'un accident vasculaire cérébral • Patients souffrant d'un syndrome post-thrombotique	

3.2 Contextualisation

La démarche d'évaluation a été réalisée en collaboration avec des uro-oncologues et un pharmacien du CHU de Québec. Ils ont participé à l'identification des enjeux et des dimensions à considérer pour la recherche d'informations ainsi qu'à l'analyse de la synthèse des connaissances issues de la démarche d'évaluation réalisée par l'équipe de l'UETMIS. Ces échanges ont contribué à la compréhension du contexte de l'établissement, à l'identification des aspects organisationnels à considérer, à l'élaboration de la discussion et des constats.

3.3 Révision

Le rapport d'évaluation a été révisé par des uro-oncologues, une hématologue et un pharmacien (voir la section « Remerciements »). Il a été révisé et adopté par le Conseil scientifique de l'UETMIS lors de sa réunion du 18 février 2013.

4. INFORMATIONS GÉNÉRALES

4.1 Facteurs de risque d'évènements thromboemboliques

L'incidence d'évènements thromboemboliques est influencée par plusieurs facteurs dont certains sont propres aux individus, incluant l'âge, le poids et les antécédents de thromboses veineuses [5]. Le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire est également plus élevé en présence d'un cancer et chez les patients hospitalisés en général. Les patients ayant un cancer auraient jusqu'à six à sept fois plus de risque de développer une thromboembolie veineuse [6], en particulier ceux ayant un cancer métastatique localisé au pancréas, à l'estomac ou à la vessie [7]. Le risque d'un tel évènement chez des patients ayant un cancer varie selon le type histologique, le siège tumoral primaire, le stade d'évolution et le temps écoulé depuis le diagnostic initial. La chirurgie est un autre facteur de risque important, lequel varie en fonction du site anatomique et du type de procédure chirurgicale effectuée. Les chirurgies ouvertes abdominales et pelviennes sont particulièrement associées à un risque élevé de thromboembolie veineuse [8-11]. Le cumul de facteurs de risque accroît la probabilité de développer un évènement thromboembolique. Par exemple, la fréquence de thrombose veineuse profonde proximale chez les patients qui ont subi une chirurgie pour un cancer varierait entre 10 et 20 % [12].

4.2 Mobilisation des patients

Selon les experts, la mobilisation précoce des patients après une chirurgie serait la pratique clinique la plus significative pour réduire les complications postopératoires [13]. Parmi les bénéfices rapportés avec la mobilisation précoce, mentionnons la diminution de la stase veineuse, la stimulation de la circulation sanguine ainsi que la prévention des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires [13]. De plus, le séjour hospitalier serait également réduit avec cette intervention. Des mesures de thromboprophylaxie mécanique et pharmacologique peuvent être ajoutées à la mobilisation précoce des patients pour prévenir les évènements thromboemboliques.

4.3 Thromboprophylaxie mécanique

Les mesures de TBP mécanique se divisent en trois catégories : les bas compressifs gradués, la compression pneumatique intermittente et les systèmes de compression aux pieds (*foot pumps*). La compression pneumatique intermittente peut être appliquée aux membres inférieurs de façon séquentielle ou uniforme [14]. Ces différentes méthodes visent à réduire la stagnation veineuse dans les membres inférieurs et, par conséquent, à augmenter la circulation du sang dans les veines [15]. La TBP mécanique est une option intéressante pour les chirurgiens puisqu'elle n'augmente pas le risque de complication hémorragique chez les patients [5]. Toutefois, bien que l'utilisation des mesures de TBP mécanique ait été associée à une diminution du risque de thrombose veineuse profonde, les données disponibles n'ont pas la puissance nécessaire pour déterminer si ces mesures peuvent réduire la fréquence d'embolie pulmonaire ou de décès [16].

4.4 Thromboprophylaxie pharmacologique

La mesure pharmacologique pour prévenir la formation de thrombus veineux consiste en l'utilisation de molécules qui agissent au niveau des mécanismes de l'hémostase, d'où leur potentiel de risque de complication hémorragique. Les anticoagulants les plus couramment utilisés sont l'héparine non fractionnée (HNF) et les héparines de faible poids moléculaire (HFPM) qui sont administrées par voie sous-cutanée [5]. D'autres agents anticoagulants présentant des mécanismes d'action différents des héparines peuvent être utilisés par voie orale ou sous-cutanée pour diminuer les risques de thromboembolie veineuse chez les patients, comme les antagonistes de la vitamine K, le fondaparinux, les inhibiteurs de la thrombine et les anti-Xa [17]. Le risque accru d'hémorragie chez les patients ayant subi une chirurgie majeure pour un cancer serait l'une des raisons soulevées par certains auteurs pour expliquer la moins grande popularité de la TBP pharmacologique auprès des cliniciens [17]. De plus, le moment idéal pour administrer la TBP pharmacologique diffère selon l'anticoagulant utilisé mais également en fonction des écoles médicales de pensée. Par exemple, un anticoagulant est généralement donné 12 à 24 heures avant la chirurgie dans les milieux cliniques européens alors qu'en Amérique du Nord, une pratique répandue est de l'administrer 12 à 24 heures après la chirurgie [16]. Il n'y a pas de consensus présentement entre les experts à ce sujet.

4.5 Description des mesures de thromboprophylaxie utilisées au CHU de Québec lors d'une cystectomie radicale

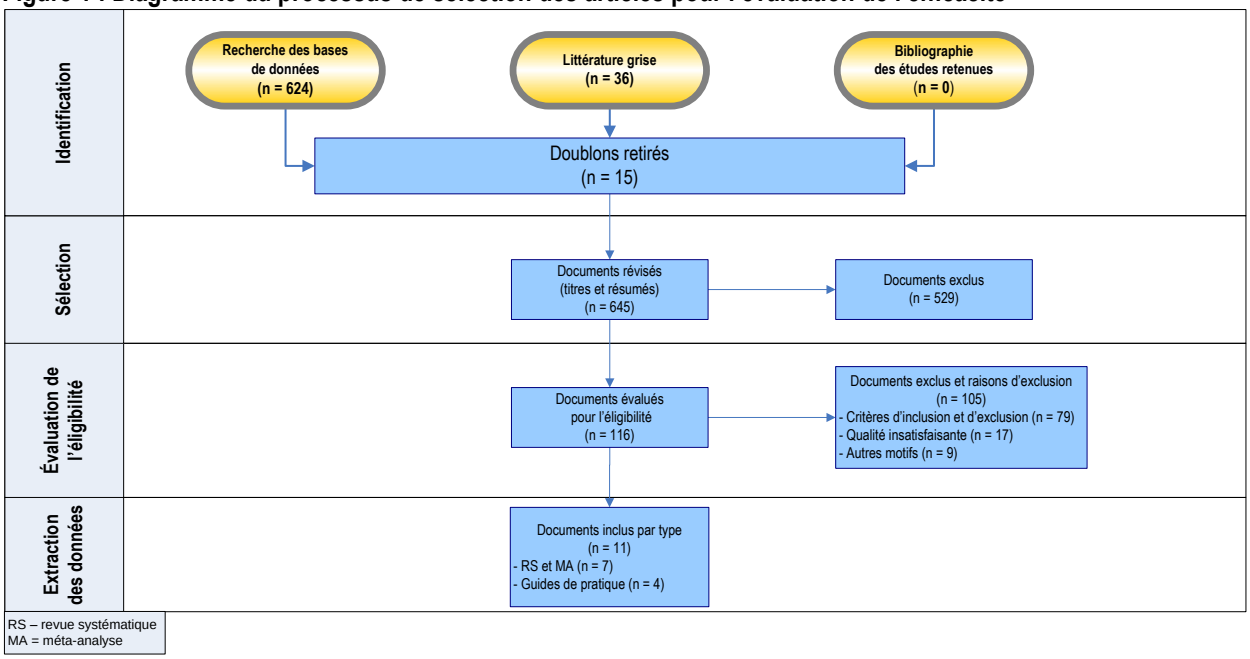
Selon l'information recueillie, la préparation des patients en vue d'une cystectomie radicale pour un cancer infiltrant de la vessie inclut systématiquement la prescription d'une compression pneumatique intermittente et/ou de bas compressifs gradués. L'utilisation des bas compressifs gradués est poursuivie dans la phase postopératoire pour une durée minimale de 10 jours. L'ajout d'un agent anticoagulant aux méthodes mécaniques de TBP en phase postopératoire d'une chirurgie pour une cystectomie radicale n'est pas prévu sur une base systématique pour tous les patients. La décision d'introduire une TBP pharmacologique repose sur le jugement clinique du chirurgien en fonction de l'évaluation du risque de complication hémorragique du patient. Lorsqu'une TBP pharmacologique est jugée appropriée, on administre une HNF par voie sous-cutanée (5000 UI) aux huit à 12 heures, et ce, jusqu'au départ du patient de l'établissement.

5. RÉSULTATS

5.1 Efficacité de la thromboprophylaxie comme mesure d'intervention périopératoire de la cystectomie radicale

Aucune étude portant spécifiquement sur la prophylaxie de la thrombose veineuse chez les patients subissant une cystectomie radicale n'a été retracée. La recherche documentaire a par conséquent été élargie à la chirurgie colorectale, abdominale, pelvienne et gynécologique et 645 documents ont été identifiés. Au total, 116 publications ont été sélectionnées et évaluées pour leur éligibilité. Onze études rencontraient les critères de sélection et de qualité établis a priori dans le plan d'évaluation, soit sept revues systématiques avec ou sans méta-analyse [18-24] et quatre guides de pratique fondés sur des données probantes [25-28]. Le diagramme du processus de sélection des articles pour l'évaluation de l'efficacité est présenté à la Figure 1 et la liste des études rejetées avec les raisons d'exclusion, à l'Annexe 4.

Figure 1 : Diagramme du processus de sélection des articles pour l'évaluation de l'efficacité



5.1.1 Revues systématiques et méta-analyses

Toutes les revues systématiques retenues ont inclus au moins une étude dans laquelle une combinaison de mesures était comparée à une mesure unique. La liste des études originales incluses dans chacune des revues systématiques est présentée à l'Annexe 5.

5.1.1.1 Chirurgie colorectale

Wille-Jorgensen et al., 2003

Cette méta-analyse publiée par la collaboration Cochrane avait pour objectif de comparer, en fonction du type de thromboprophylaxie, l'incidence d'évènements thromboemboliques durant la phase postopératoire de chirurgies colorectales pour le cancer ou des pathologies bénignes [18]. Les mesures prophylactiques administrées seules ou en combinaison comptaient divers types d'héparine (HNF, HFPM) et des méthodes mécaniques. Les indicateurs d'efficacité mesurés à une période postopératoire standardisée incluaient la fréquence de thrombose veineuse profonde (sept à 14 jours), d'embolie pulmonaire fatale ou non (sept à 14 jours) et de décès toutes causes (jusqu'à 30 jours). La veinographie, le fibrinogène marqué à l'iode 125, l'échographie doppler, la scintigraphie pulmonaire et l'autopsie étaient des méthodes acceptées par les auteurs pour confirmer le diagnostic d'évènement thromboembolique. La recherche documentaire a été effectuée dans plusieurs bases de données sur une période se terminant en mai 2003. Comme la plupart des études portaient sur la chirurgie générale, les auteurs des études primaires et les compagnies

pharmaceutiques ayant financé ces projets ont été contactés par les responsables de la revue systématique (66 communications) afin d'obtenir les résultats spécifiques à la sous-population de la chirurgie colorectale. Cette démarche a connu peu de succès puisque seulement quatre réponses furent reçues. Au total, 19 études ont été retenues suite à l'évaluation de l'éligibilité. Parmi ces études, trois portaient en totalité sur une population de chirurgie colorectale [29-31] et trois autres exclusivement sur des patients ayant un cancer [32-34]. Les résultats présentés suggèrent que l'HFPM et l'HNF diminueraient l'incidence de thromboses veineuses profondes comparativement à un placebo ou à aucun traitement (rapport de cotes de Peto (RC) : 0,33 [intervalle de confiance à 95% (IC à 95%) : 0,20 à 0,56]). En ce qui concerne les embolies pulmonaires, aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour l'ensemble des comparaisons évaluées. La conclusion des auteurs indique que l'une ou l'autre des héparines (HNF, HFPM) peut être utilisée en prophylaxie pour diminuer le risque de complications thromboemboliques en phase postopératoire d'une chirurgie colorectale. Les auteurs indiquent que leur protocole primaire a été enfreint à plusieurs reprises, soulevant un doute quant à la validité de leur étude de synthèse. Selon les auteurs, neuf des 19 études incluses auraient été exclues si les critères d'inclusion originaux avaient été respectés, et ce, sans impact subséquent sur les résultats et les conclusions.

Cette revue systématique comporte de nombreuses faiblesses méthodologiques qui limitent la portée des résultats. Tout d'abord, les sujets inclus dans les études originales étaient en majorité des cas liés à la chirurgie générale, incluant la chirurgie abdominale, alors que la population ciblée au départ par les auteurs de la revue systématique était uniquement des cas de chirurgie colorectale. Pour pallier à cette lacune, les auteurs ont analysé les résultats se rapportant aux sous-échantillons de cas de chirurgie colorectale de chacune des études originales. L'agrégation de tels résultats est une limite importante de cette revue puisque la population dans ces études n'a pas été initialement randomisée sur la base de cette caractéristique. Un biais de sélection est toujours possible avec ce type d'analyse puisque rien ne peut garantir après la randomisation que les caractéristiques des patients des sous-groupes intervention et contrôle soient demeurées semblables. Cette méthodologie soulève donc un questionnement quant à la validité des résultats. De plus, les sous-groupes comptent peu de sujets et les analyses réalisées portent souvent sur un petit nombre d'études et même, dans certains cas, une seule. Plusieurs études n'ont d'ailleurs pas rapporté d'évènement thromboembolique, en particulier pour l'embolie pulmonaire, ce qui questionne la puissance statistique de même que la pertinence d'avoir agrégé les résultats dans une méta-analyse.

Bien que les données suggèrent que l'administration d'un anticoagulant (HFPM, HNF), comparativement à un placebo ou à aucun traitement, pourrait réduire l'incidence de thrombose veineuse profonde suite à une chirurgie colorectale, la faible qualité et le petit nombre d'études ayant porté exclusivement sur l'évaluation de ce type de chirurgie réduit la force de la preuve et la possibilité de généraliser cette conclusion à cette population spécifique de patients.

5.1.1.2 Thromboprophylaxie prolongée

Rasmussen et al., 2009

L'objectif de cette revue systématique de la collaboration Cochrane était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de prolonger au-delà d'une semaine l'administration d'une TBP pharmacologique postopératoire pour la prévention des thromboembolies veineuses [20]. Les auteurs ont retenu trois ECR et un résumé d'une méta-analyse de données non publiées pour un total de 901 patients. Les HFPM évaluées dans trois de ces quatre ECR étaient différentes (enoxaparine 40 mg id, tinzaparine 3500 UI id, dalteparine 5000 UI id). L'administration de l'HFPM était comparée à un placebo ou à aucun traitement pharmacologique. Deux études ont porté sur une population en chirurgie générale, dont plus de la moitié des patients avaient un cancer [35, 36]. Le port de bas compressifs gradués était également au nombre des mesures de prévention recensées dans les groupes contrôle et d'intervention de ces études. La totalité des patients inclus dans les deux autres études avait un cancer localisé à la région abdominale ou pelvienne [37, 38]. Le port de bas compressifs gradués n'était pas rapporté par ces auteurs. Le principal indicateur d'efficacité mesuré quatre semaines après la chirurgie était la fréquence de thromboembolies veineuses. Les examens retenus par les auteurs de la revue systématique pour confirmer le diagnostic incluaient la veinographie, l'échographie doppler, la scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion, la tomodensitométrie et l'autopsie. Les résultats de la méta-analyse suggèrent que l'administration après une chirurgie d'une HFPM sur une période de quatre semaines plutôt qu'une semaine serait associée à une incidence plus faible d'évènements thromboemboliques (RC : 0,41 [IC à 95% : 0,26 à 0,63]). Selon les auteurs, ces résultats demeurent inchangés en excluant des analyses les données non publiées de Jorgensen (2002) [38]. Les auteurs concluent que l'administration d'une HFPM durant quatre semaines après une

chirurgie majeure abdominale ou pelvienne, comparativement à un régime de cinq à sept jours, réduit significativement l'incidence de thromboembolies veineuses sans compromettre la sécurité des patients.

La portée réelle de ces résultats pour les milieux cliniques doit être regardée à la lumière des faiblesses identifiées dans chacune des études originales. Les méthodes de randomisation et de dissimulation de l'attribution des traitements sont bien décrites dans seulement deux des études [35, 36]. Les manquements à cette étape de la méthodologie sont toujours susceptibles d'entraîner un biais dans la sélection des sujets et, par le fait même, dans les résultats observés. On note également que l'intervention n'a pas été dissimulée aux participants dans les études de Lausen *et al.* (1998) et Rasmussen *et al.* (2006) [35, 36]. Les populations étudiées dans ces études ne présentent pas le même niveau de risque de développer un évènement thromboembolique. En effet, une étude a inclus uniquement des patients atteints d'un cancer à la région abdominale [38] alors que les trois autres portent sur des populations mixtes ayant subi une chirurgie pour des maladies malignes ou bénignes. L'influence de ce facteur sur les résultats est inconnue puisqu'aucune sous-analyse n'a été effectuée par les auteurs de la revue systématique. Un autre facteur préoccupant, notamment pour la puissance statistique, est la perte de sujets lors des analyses suite à l'interprétation de l'examen de veinographie qui était utilisé pour confirmer le diagnostic de thrombose veineuse. Ainsi, les résultats de 20 à 33 % des patients n'ont pas été inclus dans les analyses d'efficacité en raison de l'incapacité à réaliser ou interpréter adéquatement la veinographie. Une des études a également été arrêtée prématurément en raison d'insuffisance de fonds, pouvant ainsi affecter la puissance statistique [35]. La grande majorité des analyses présentées dans l'étude de synthèse reposent sur la fréquence de thrombose veineuse asymptomatique. Le recours à cet indicateur peut conduire à une surestimation de l'efficacité du traitement puisqu'une proportion non négligeable des thromboses asymptomatiques se résorbe d'elles-mêmes. La signification au plan clinique des résultats de cette méta-analyse est aussi remise en cause par certains experts qui suggèrent dorénavant le développement d'un devis d'étude multicentrique basé sur la détection de symptômes reliés à la thrombose veineuse. D'ailleurs, une seule analyse portant sur la fréquence de thromboembolies veineuses symptomatiques confirmées à partir d'un test objectif est présentée dans la méta-analyse. Les résultats montrent qu'un très faible nombre d'évènements a été observé et que, dans plusieurs groupes, aucun cas n'a été détecté.

Un autre point à souligner dans le cadre de cette méta-analyse concerne le conflit d'intérêts potentiel des auteurs face aux conclusions. L'auteur principal de la méta-analyse est un des coauteurs de trois des quatre études incluses dans cette revue [35, 36, 38], dont une pour laquelle il est chercheur principal [36]. De plus, trois des ECR inclus ont été financés par des compagnies pharmaceutiques qui fournissaient l'HFPM étudiée [35-37]. L'implication de l'industrie pharmaceutique est particulièrement préoccupante dans l'étude de Bergqvist *et al.* [37]. En effet, on dénombre parmi la liste des auteurs deux employés de la compagnie pharmaceutique soit un ayant participé à l'analyse des données et l'autre à la rédaction du manuscrit final. Les autres auteurs de l'étude ont également reçu une compensation financière pour leur engagement, mais ces derniers n'auraient aucun intérêt avec la compagnie pharmaceutique.

En prenant en considération l'ensemble de ces éléments incluant le petit nombre d'études incluses et le faible nombre de participants pour deux d'entre elles, les résultats de cette méta-analyse soulèvent un questionnement quant à la réelle signification des effets observés sur la prévention des évènements thromboemboliques et leur application en milieu clinique.

ACMTS, 2011

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a publié en 2011 un rapport d'examen rapide portant sur la TBP pour les chirurgies générales majeures [21]. Les objectifs de ce rapport étaient d'évaluer l'efficacité clinique et la sécurité de l'administration d'une TBP pour la prévention des thromboembolies veineuses après le congé de l'hôpital de patients ayant subi une chirurgie ainsi que de recenser les guides de pratique fondés sur des données probantes portant sur le sujet. Ce produit de l'ACMTS ne constitue pas une revue systématique exhaustive de la littérature, mais représente plutôt une recherche documentaire limitée à quelques bases de données pour la période de janvier 2006 à mai 2011. Les types de publications recherchées étaient des rapports d'évaluation d'agences, des revues systématiques, des méta-analyses, des ECR et des guides de pratique. Un seul évaluateur a procédé à la sélection des documents à partir des titres et des résumés ainsi qu'à l'évaluation de leur éligibilité. L'intervention dans les études incluses consistait en tout agent utilisé comme TBP pour prévenir les thromboembolies veineuses comparativement à un placebo ou aux standards de soins. Deux revues systématiques, soit celle de Rasmussen *et al.* (2009) décrite précédemment [20] et celle de Bottaro *et al*. (2008) [39], rejetée du présent rapport car ses résultats avaient été inclus

dans Rasmussen *et al.,* un ECR [40] et cinq guides de pratique [16, 26, 28, 41, 42] répondaient aux critères d'inclusion préétablis. Aucun rapport d'évaluation n'a été recensé. Les résultats des revues systématiques montrent que l'incidence totale de thromboembolies veineuses après une chirurgie majeure abdominale ou pelvienne était réduite de manière statistiquement significative chez les patients qui recevaient une HFPM jusqu'à quatre semaines après le départ de l'hôpital comparativement à une prophylaxie administrée pendant une durée standard d'une semaine [20, 39]. La TBP prolongée a été associée à une réduction statistiquement significative de l'incidence de thromboembolies veineuses symptomatiques chez les patients ayant reçu une HFPM [20]. Une fréquence plus élevée d'embolie pulmonaire aurait été rapportée dans le groupe de patients n'ayant pas reçu de TBP prolongée [39]. Aucune différence au niveau de la mortalité n'a été observée entre les groupes dans les deux revues systématiques [20, 39]. Les résultats présentés dans l'ECR montrent que l'administration prolongée de la bémiparine, un agent non disponible au Canada pour la thromboprophylaxie, n'a pas eu d'effet sur les indicateurs primaires d'efficacité [40]. L'ensemble des guides de pratique inclus indique qu'une TBP prolongée pourrait être considérée chez certains patients à risque élevé de thromboembolie veineuse, incluant ceux ayant subi une intervention pour une chirurgie majeure abdominale ou pelvienne. La conclusion du rapport d'examen rapide indique qu'une TBP prolongée jusqu'à quatre semaines après la chirurgie avec la tinzaparine, la dalteparine, l'enoxaparine ou la bémiparine chez les patients ayant subi une chirurgie abdominale ou pelvienne majeure pourrait réduire l'incidence de thromboembolies veineuses sans augmenter l'incidence de complications hémorragiques. Cependant, ils mentionnent que les preuves sont limitées et de faible qualité. D'autres limites ont été identifiées par les auteurs, dont leur recherche de la littérature qui n'a pas inclus les études non randomisées.

Dans l'ensemble, l'examen de la preuve montre que la conclusion à l'effet de prolonger l'administration d'une TBP pharmacologique jusqu'à une période de 28 jours suite à une chirurgie abdominale ou pelvienne s'appuie sur un petit nombre d'études de faible qualité méthodologique. À la lumière de la qualité des données probantes disponibles, cette pratique en milieu clinique chirurgical devrait être questionnée quant à sa pertinence comme méthode de prévention des évènements thromboemboliques incluant les risques de complication hémorragique encourus par les patients.

5.1.1.3 Chirurgie oncologique

Akl et al., 2011

La revue systématique de la collaboration Cochrane réalisée par Akl *et al.* (2011) visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'administration d'HFPM en comparaison avec l'HNF chez des patients atteints d'un cancer devant subir une chirurgie [19]. La période couverte par la recherche documentaire dans les bases de données s'étend jusqu'à février 2010. La revue a inclus 16 ECR pour un total de 11 847 patients. La prophylaxie était amorcée dans la phase préopératoire de la chirurgie pour l'ensemble des patients. L'utilisation de toute autre co-intervention devait avoir été prévue dans le protocole pour être administrée de façon similaire entre les deux groupes à l'étude. L'indicateur primaire d'efficacité évalué dans la revue est le nombre de décès toutes causes alors que les thromboses veineuses profondes (asymptomatiques ou non) et les embolies pulmonaires étaient des indicateurs secondaires. Plusieurs catégories d'anticoagulants (HFPM : dalteparine, fraxiparine, enoxaparine, nadroxiparine, ardeparine, certoparine; danaparoïde) ont été évaluées dans les études originales, et ce, à des doses variables. Divers régimes posologiques ont également été étudiés pour l'HNF, le plus fréquent étant une dose de 5000 unités administrée deux à trois fois par jour pendant une période qui pouvait s'étendre jusqu'à 10 jours après la chirurgie. Les principaux résultats de la méta-analyse sont présentés au Tableau 4. Un seul résultat en faveur des HFPM était statistiquement significatif, soit celui portant sur la fréquence de thromboses veineuses profondes asymptomatiques.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes pour ce qui est du taux de mortalité et de la fréquence d'embolie pulmonaire. Selon les auteurs, ces résultats ne démontrent pas de manière évidente une supériorité de l'un ou l'autre des agents (HFPM, HNF) utilisés en thromboprophylaxie pendant la période périopératoire. Ils indiquent également que l'applicabilité de ces résultats pour des agents administrés en phase postopératoire est incertaine. Différentes hypothèses sont avancées par les auteurs pour expliquer les résultats obtenus. La puissance statistique des études pourrait être insuffisante selon eux pour détecter des différences entre les deux types d'agents anticoagulants. Le très faible taux d'évènements thromboemboliques observés dans les études originales pourrait aussi avoir accentué le problème de puissance statistique. Selon les auteurs, une sous-estimation des cas d'embolie pulmonaire pourrait également survenir dans les études où on l'évalue conjointement à l'incidence des thromboses veineuses profondes. En effet, les patients ayant une thrombose veineuse profonde sont habituellement retirés des études pour recevoir un traitement avec un anticoagulant afin de prévenir la progression de la maladie.

Bien que la revue systématique soit de bonne qualité méthodologique, les études originales incluses comportent plusieurs lacunes qui doivent être prises en considération dans l'interprétation des résultats. On observe en premier lieu que l'information concernant la méthode de répartition aléatoire de même que la stratégie de dissimulation de l'attribution aux traitements ne sont pas rapportée dans plusieurs des études originales, augmentant ainsi la probabilité que des patients pouvant bénéficier de l'intervention soient sélectionnés. De l'hétérogénéité est également présente entre les études originales au regard des types de cancer, des procédures chirurgicales, du régime thérapeutique des anticoagulants (agent, dose et durée) et de la durée du suivi des patients. Les définitions de cas de thromboembolie veineuse, de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire sont rarement rapportées dans les études originales.

Les résultats de cette revue systématique ont été agrégés pour chacun des indicateurs d'efficacité en regroupant des populations non homogènes quant au type et à la localisation du cancer. Il n'est donc pas possible à partir de ces résultats de porter un regard critique sur l'efficacité des interventions étudiées par type de cancer. De plus, le type de chirurgie pratiquée n'a pas été précisé dans deux des études originales [43, 44] alors que l'une d'entre elles [43] représentait 52 % du total des patients inclus dans la méta-analyse. Il est bien connu que le risque d'évènement thromboembolique varie en fonction du type de procédure chirurgicale pratiquée et de la localisation anatomique de la tumeur.

Tableau 4. Synthèse des résultats agrégés du risque relatif d'évènement thromboembolique périopératoire associé aux HFPM et à l'HNF chez des patients atteints d'un cancer

Indicateurs	Études (n)	Participants (n)		Incidence d'évènements		RR (IC à 95%)
		HFPM	HNF	HFPM (%)	HNF (%)	
Mortalité	9	5243	5240	164 (3,1)	182 (3,5)	0,90 (0,73 à 1,10)
Thrombose veineuse profonde symptomatique	6	499	516	5 (1,0)	7 (1,4)	0,73 (0,23 à 2,28)
Thrombose veineuse profonde asymptomatique	11	2793	2540	155 (5,5)	193 (7,6)	0,80 (0,65 à 0,99)
Embolie pulmonaire	13	3074	2826	12 (0,4)	21 (0,7)	0,59 (0,25 à 1,41)

Adapté de la méta-analyse d'Akl *et al.* (2011)[19]; RR : risque relatif

Les données issues de cette revue systématique ne permettent pas de déterminer si les héparines de faible poids moléculaire ont une efficacité supérieure à l'héparine non fractionnée pour prévenir les évènements thromboemboliques lors de la préparation d'un patient en vue d'une chirurgie majeure pour un cancer. Au mieux, il s'avère que leur efficacité pourrait être équivalente.

5.1.1.4 Thromboprophylaxie mécanique

Trois revues systématiques portant sur l'utilisation de méthodes mécaniques combinées ou non avec un agent pharmacologique pour prévenir les évènements thromboemboliques ont été incluses. L'une d'entre elles porte sur la compression pneumatique intermittente [22] alors que les deux autres concernent l'utilisation des bas compressifs gradués [23, 24].

Kakkos et al., 2008

L'objectif de cette revue systématique de la collaboration Cochrane était d'évaluer chez des patients à risque élevé l'efficacité d'une compression pneumatique intermittente combinée à un agent pharmacologique pour la prévention des thromboembolies veineuses [22]. La recherche documentaire effectuée dans plusieurs bases de données couvrait une période allant jusqu'en juillet 2007 et incluait les essais cliniques contrôlés (ECC) et les ECR. Deux évaluateurs ont réalisé de manière indépendante les étapes de sélection, d'évaluation de la qualité et d'extraction des données. Les deux indicateurs d'efficacité mesurés étaient la fréquence de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires. Six ECR et cinq ECC ont été inclus dans la revue systématique. L'intervention dans chacune des études originales se composait d'une mesure de compression pneumatique intermittente combinée avec un anticoagulant (HFPM ou HNF). Quant aux groupes témoins, ils consistaient soit en l'administration d'un anticoagulant, soit au recours à la compression pneumatique intermittente seule ou combinée avec de l'aspirine. La description des principales caractéristiques des études est présentée à l'Annexe 6. Les principaux résultats de la méta-analyse en fonction des différentes combinaisons d'interventions et des comparateurs sont résumés au Tableau 5. Les résultats qui, dans l'ensemble sont statistiquement

significatifs indiquent un effet favorable de l'intervention évaluée. Les auteurs concluent à partir de ces résultats que la combinaison de méthodes mécanique et pharmacologique serait plus efficace pour prévenir les thromboembolies veineuses que l'usage unique de l'une ou l'autre de ces modalités.

Les études originales incluses comportent cependant des faiblesses méthodologiques qui incitent à une certaine prudence dans la généralisation des résultats. Tout d'abord, il y a une grande variabilité entre les types d'interventions pratiquées dans les études, incluant des chirurgies cardiaques, abdominales, orthopédiques (six ECR), gynécologiques et vasculaires. Ces différentes populations étudiées représentent des catégories de patients qui n'ont pas tous le même risque de développer une thromboembolie veineuse. On remarque également de l'hétérogénéité entre les études originales quant au type d'anticoagulant utilisé, à la dose administrée de même qu'à la durée et à la fréquence d'administration. La méthode de randomisation de même que la stratégie de dissimulation de l'attribution au groupe de traitements ne sont pas explicitement décrites dans respectivement trois et quatre des ECR inclus dans la revue systématique. Dans ce contexte, un risque élevé de biais de sélection est présent et encore plus en raison de l'inclusion de cinq études à devis non randomisés dans cette méta-analyse. Les traitements attribués au groupe de comparaison à l'intérieur des regroupements effectués par les auteurs pour agréger les résultats ne sont pas homogènes. Par exemple, dans l'analyse qui porte sur la comparaison de l'incidence d'embolie pulmonaire avec la compression pneumatique intermittente seule, trois ECR sur les six inclus ont effectivement évalué ce traitement (Annexe 6). Les groupes de comparaison et d'intervention dans les autres ECR incluent, en plus de la compression pneumatique intermittente, l'utilisation d'héparine ou de bas compressifs gradués. On note également qu'un petit nombre de patients a été inclus dans plusieurs études et que certains résultats agrégés de la méta-analyse sont basés sur moins de trois études. Par exemple, le résultat d'une analyse basée sur les données de trois études indique un avantage en faveur de l'intervention comparativement à la combinaison de l'aspirine avec la compression pneumatique intermittente. Toutefois, seulement deux évènements au total ont été observés dans le groupe témoin alors qu'aucun n'a été rapporté parmi les patients ayant reçu l'intervention. Un nombre élevé d'analyses dans cette revue systématique n'ont pas la puissance statistique requise pour détecter des différences entre les groupes, surtout pour un évènement rare comme l'embolie pulmonaire. À l'exception d'une étude, le nombre total de cas recensés d'embolie pulmonaire dans les groupes intervention et comparaison est inférieur à six cas. L'ensemble de ces limites combinées avec l'hétérogénéité observée au niveau des interventions utilisées dans ces six études questionne la validité des résultats rapportés.

Tableau 5. Synthèse des résultats agrégés du risque relatif d'évènement thromboembolique périopératoire associé à la compression pneumatique intermittente combinée à un anticoagulant pour divers types d'interventions chirurgicales

Catégories de traitement de TBP selon le type d'évènements thromboemboliques	Études (n)	Participants (n)		Incidence d'évènements		RC (IC à 95 %)
		I	T	I (%)	T (%)	
CPI + anticoagulant vs CPI						
Embolie pulmonaire	6	2648	2107	28 (1,1)	56 (2,7)	0,39 (0,25 à 0,63)
Thrombose veineuse profonde	4	1261	875	20 (1,6)	35 (4,0)	0,43 (0,24 à 0,76)
CPI + anticoagulant vs anticoagulant						
Embolie pulmonaire	3	337	268	0	2 (0,7)	0,33 (0,03 à 3,19)
Thrombose veineuse profonde	4	1077	1116	7 (0,6)	47 (4,2)	0,16 (0,07 à 0,34)
CPI + anticoagulant vs CPI + aspirine						
Embolie pulmonaire	3	2060	1918	23 (1,1)	52 (2,7)	0,39 (0,24 à 0,64)
Thrombose veineuse profonde	3	337	268	30 (8,9)	32 (11,9)	0,83 (0,48 à 1,42)

Adapté de la méta-analyse de Kakkos *et al.* (2008) [22]; RC : rapport de cotes

Les présents résultats semblent indiquer que la combinaison d'une méthode mécanique (compression pneumatique intermittente, bas compressifs gradués) avec un anticoagulant serait supérieure à l'effet d'une méthode mécanique en monothérapie pour prévenir les évènements thromboemboliques suite à une chirurgie. Les limites des études originales et

la diversité des populations étudiées affaiblissent considérablement la preuve et ne permettent pas d'étendre ces conclusions, comme l'ont fait les auteurs, à la comparaison de l'effet de la compression pneumatique intermittente seule. Les autres comparaisons établies dans cette méta-analyse ne peuvent être transposées, en raison de la faiblesse de la preuve, dans la pratique clinique courante.

Sachdeva et al., 2010

L'objectif de la méta-analyse de Sachdeva *et al*. était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du port de bas compressifs gradués pour la prévention de thromboses veineuses profondes [23]. Cette étude est une mise à jour de la recherche documentaire effectuée en 2003 par ce groupe de la collaboration Cochrane. La présente recherche, qui s'étend jusqu'en janvier 2010, a permis d'ajouter deux ECR aux 16 déjà répertoriés. Les populations étudiées pouvaient inclure des hommes et des femmes de tout âge hospitalisés pour une condition médicale autre qu'un accident vasculaire cérébral et pour lesquels des bas compressifs gradués étaient utilisés pour prévenir les thromboses veineuses profondes. La majorité des études incluses ont porté sur des populations de chirurgie générale ou orthopédique. Les études originales dont la stratégie de dissimulation de l'attribution des traitements était inadéquate ou inutilisée ont été exclues. Les analyses effectuées pour évaluer l'efficacité des bas compressifs gradués ont été séparées en deux grands groupes. Le premier est composé d'un noyau de huit études dans lesquels l'effet était comparé à celui observé chez un groupe témoin sans bas compressif. Le second totalise 10 ECR dans lesquels une autre méthode de TBP, mécanique (une compression pneumatique intermittente) ou pharmacologique (dextran 70; aspirine; HNF : 5000 IU bid; HFPM : enoxaparine 40 mg bid), a été ajoutée dans les groupes intervention et contrôle. Un des indicateurs primaires étudiés était l'efficacité des bas compressifs gradués pour prévenir les thromboses veineuses profondes. La fréquence d'embolies pulmonaires et les complications relatives à l'usage des bas compressifs gradués ont été identifiées comme indicateurs secondaires. Les résultats dans le premier groupe montrent que deux fois plus de patients sans bas compressifs gradués ont développé une thrombose veineuse profonde, cette différence étant statistiquement significative (RC : 0,35 [IC à 95% : 0,26 à 0,47]). Aucune différence n'a été observée entre le port ou non de bas compressif gradué au regard de la fréquence d'embolies pulmonaires. Les analyses effectuées dans le deuxième groupe de comparaison semblent indiquer une supériorité des bas compressifs gradués combinés à une autre méthode de TBP à réduire la fréquence de thromboses veineuses profondes (RC : 0,25 [IC à 95% : 0,17 à 0,36]) et d'embolies pulmonaires (RC : 0,36 [IC à 95% : 0,13 à 0,99]). Les auteurs ont conclu que l'utilisation de bas compressifs gradués chez des patients hospitalisés diminuerait le risque de thromboses veineuses profondes. Ils ajoutent que la combinaison de bas compressifs gradués avec une autre méthode de TBP (pharmacologique ou mécanique) serait supérieure à l'utilisation d'une seule méthode de TBP.

L'examen des études originales incluses dans cette méta-analyse révèle certaines faiblesses méthodologiques qui pourraient limiter la portée de ces résultats. Bien qu'une stratégie adéquate de dissimulation de l'attribution des traitements a été un des critères d'inclusion des auteurs, 13 des 16 études incluses ne répondent pas à cette exigence. L'inclusion dans les analyses d'études ayant ces caractéristiques accroît le risque d'introduire un biais de sélection affaiblissant ainsi la démonstration de la preuve. Une des lacunes identifiées par les auteurs concerne l'utilisation comme témoin de la jambe controlatérale à celle où un bas compressif gradué est installé. Cette procédure, qui a été appliquée dans six études, ne prend pas en compte la possibilité que les bas compressifs gradués puissent avoir un effet sur la jambe servant de témoin. Toutefois, l'impact réel de cette procédure sur la mesure d'effet demeure inconnu. Les résultats sur la fréquence de thromboses veineuses profondes proviennent de l'agrégation de plusieurs études qui portent sur divers types de chirurgie et même de méthodes de TBP pharmacologique dans des analyses du second groupe. Les auteurs ont procédé à des sous-analyses pour évaluer les effets de ces facteurs, mais plusieurs d'entre elles comptent moins de quatre études, un faible nombre de patients et d'évènements thromboemboliques. Un questionnement semblable se pose aussi quant à la fiabilité des résultats portant sur la fréquence d'embolies pulmonaires. À titre d'exemple, le résultat pour le premier groupe est basé sur une seule étude ayant recensé un seul cas parmi les 47 patients sans bas compressif gradué. Les analyses pour le deuxième groupe s'appuient sur trois études qui comptent peu de patients. Ces analyses soulèvent des préoccupations au regard de la puissance statistique requise pour détecter une différence entre les patients ayant bénéficié de l'intervention, en particulier lors de l'évaluation d'évènements rares comme les embolies pulmonaires.

Malgré les faiblesses méthodologiques, les résultats de cette méta-analyse suggèrent que l'efficacité en monothérapie de bas compressifs gradués chez les patients hospitalisés pour une chirurgie serait supérieure à aucune mesure pour prévenir les thromboses veineuses profondes. Les données probantes semblent également indiquer que la combinaison

de bas compressifs gradués jumelée avec une autre méthode de TBP (p.ex. aspirine, héparine) serait préférable à l'usage d'une méthode unique de TBP.

Sajid et al., 2012

Cette revue systématique de la collaboration Cochrane avait comme objectif de comparer l'efficacité de la longueur des bas compressifs gradués (hauteur du genou comparativement à la cuisse) en prophylaxie postopératoire [24]. Une recherche documentaire exhaustive a été effectuée dans plusieurs bases de données électroniques couvrant une période se terminant en février 2012. Les étapes de sélection des études, d'évaluation de la qualité et de l'extraction des données ont été réalisées de manière indépendante par deux évaluateurs. Trois ECR ont finalement été retenus. L'indicateur primaire était la fréquence de thromboses veineuses profondes. Le diagnostic devait avoir été confirmé par une technique utilisant des ultrasons ou à l'aide du fibrinogène marqué à l'iode 125. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour la fréquence de thromboses veineuses profondes entre les deux types de bas compressifs gradués. Les auteurs ont conclu que des données probantes de bonne qualité sont requises pour déterminer quel type de bas compressifs gradués est le plus efficace pour la prévention des thromboses veineuses profondes chez des patients hospitalisés. Le type de bas compressifs gradués à privilégier doit, dans ce contexte, reposer sur la facilité d'utilisation, les préférences du patient de même que les coûts associés.

Dans l'ensemble, la conception de la revue systématique est de bonne qualité au plan méthodologique à l'exception du risque de biais de publication qui n'a pas été évalué. Les études originales incluses comptent cependant de nombreuses faiblesses. Tout d'abord, les méthodes de randomisation étaient peu décrites et les stratégies de dissimulation de l'attribution des traitements étaient toutes indéterminées. De plus, aucune étude n'a fait d'analyse en intention de traiter ni rapporté avoir réalisé l'intervention à l'insu des participants. On note également que le risque de développer une thrombose veineuse profonde était variable entre les études en raison des différentes populations étudiées. Par exemple, la population d'une des trois études incluses dans la méta-analyse compte plusieurs types d'interventions chirurgicales, notamment abdominales, neurologiques et oto-rhino laryngologiques. Aucune sous-analyse n'a été effectuée pour tenir compte de ce facteur et son impact sur les résultats est inconnu. Une autre limite observée concerne les co-interventions dans les groupes étudiés, soit l'administration concomitante d'HFPM dans deux ECR de même que l'usage de physiothérapie dans un autre. Ces facteurs confondants représentent une source potentielle de biais qui peut limiter la possibilité d'isoler l'effet attribuable aux bas compressifs gradués. La faible puissance statistique en raison du petit nombre d'études et de sujets étudiés dans cette méta-analyse doit également être mentionnée.

Les données probantes disponibles ne permettent pas de statuer si la longueur du bas compressif gradué ajusté à la hauteur de la cuisse ou du genou a un quelconque effet pour prévenir les thromboses veineuses profondes chez les patients hospitalisés pour une chirurgie.

5.1.2 Guides de pratique

Quatre guides de pratique fondés sur des données probantes concernant l'utilisation de la thromboprophylaxie ont été retenus après l'évaluation de l'éligibilité. Une synthèse portant sur les préoccupations soulevées dans ce rapport est présentée ci-dessous pour chacun des guides [25-28].

ASCO, 2007

Le guide de pratique de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) avait pour objectif de développer des recommandations concernant l'utilisation d'agents anticoagulants pour la prévention et le traitement de thromboembolies veineuses chez des patients ayant un cancer, incluant un volet spécifique à la chirurgie oncologique [26]. Une recherche exhaustive de la littérature a été effectuée dans plusieurs bases de données pour une période se terminant à la fin de l'année 2006. Un groupe de travail composé de cliniciens, de chercheurs académiques et d'un représentant de patients s'est réuni à deux reprises pour l'élaboration du guide de pratique. Les auteurs ont inclus, suivant un processus d'évaluation de la qualité, des ECR dans lesquels des adultes ayant un cancer étaient assignés aléatoirement à l'un ou l'autre des groupes pour recevoir un anticoagulant, un placebo ou une autre intervention appropriée au groupe contrôle. Les agents anticoagulants évalués incluaient les HFPM, l'HNF et les antagonistes de la vitamine K administrés par voie orale. Les études incluses devaient également avoir a priori comme indicateurs d'efficacité (primaires ou secondaires) l'incidence des thromboembolies veineuses ou de décès.

La liste des recommandations concernant la thromboprophylaxie lors d'une intervention chirurgicale est présentée ici-bas :

(1) Tous les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure pour un cancer devraient être considérés pour recevoir une TBP;

(2) Les patients subissant une laparotomie, une laparoscopie ou une thoracotomie de plus de 30 minutes devraient recevoir une TBP pharmacologique avec une faible dose d'HNF ou avec une HFPM, à moins de contre-indications causées par un risque élevé d'hémorragie ou par une hémorragie active;

(3) La TBP devrait être amorcée en phase préopératoire ou le plus tôt possible dans la phase postopératoire;

(4) Une TBP mécanique pourrait être ajoutée à une TBP pharmacologique pour la prévention des thromboembolies veineuses, mais elle ne devrait pas être utilisée en monothérapie à moins que la TBP pharmacologique soit contre-indiquée à cause d'une hémorragie active;

(5) La combinaison d'une TBP mécanique avec une TBP pharmacologique pourrait améliorer l'efficacité, spécialement chez les patients à risque élevé;

(6) La TBP devrait être poursuivie pour au moins sept à 10 jours en phase postopératoire. Une TBP prolongée pour une période pouvant atteindre quatre semaines pourrait être considérée chez les patients devant subir une chirurgie abdominale ou pelvienne pour un cancer et qui ont un risque élevé (p.ex. présence de tissu tumoral résiduel après une opération, les patients obèses et ceux ayant des antécédents de thromboembolies veineuses).

Sur le plan des lacunes méthodologiques, mentionnons qu'aucune échelle de niveau de preuve n'a été utilisée pour hiérarchiser les recommandations. De plus, les utilisateurs visés par ce guide de pratique ne sont pas clairement définis. Les recommandations ne semblent pas non plus avoir été testées auprès des utilisateurs potentiels avant la publication du guide. L'information est également manquante quant aux barrières et facilitateurs pouvant être rencontrés lors de la mise en œuvre des recommandations et des ressources nécessaires pour leur implantation. Enfin, les auteurs du guide ne suggèrent pas de critère d'évaluation pour le suivi des recommandations.

Les recommandations de l'ASCO sur la thromboprophylaxie en chirurgie s'appuient sur les données de plusieurs des études originales incluses dans les revues systématiques présentées précédemment [18-20]. Tel que mentionné, la majorité de ces études originales comportent des lacunes méthodologiques, dont l'absence de description des méthodes de randomisation et de dissimulation de l'attribution des traitements. Les populations étudiées sont également hétérogènes au regard du type de cancer, des procédures chirurgicales, du choix d'héparine, de la dose et de la durée d'administration. Quant à la recommandation de prolonger jusqu'à quatre semaines la TBP, les auteurs se sont appuyés sur les résultats de deux ECR de petites tailles d'échantillon qui en plus n'ont pas évalué le même agent anticoagulant [36, 37]. Les limites de ces études ont été étayées dans la section 5.1.1.2. Cette recommandation repose donc sur des preuves issues d'études de faible qualité méthodologique.

NHMRC, 2009

Le *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) a préparé un guide pour baliser les meilleures pratiques en matière de prévention des thromboembolies veineuses chez les patients adultes admis dans les établissements de santé australiens [27]. Les utilisateurs ciblés par ce guide sont les médecins, les infirmières, les pharmaciens et les patients. Un groupe multidisciplinaire formé de plusieurs cliniciens ayant différentes expertises, de chercheurs et de spécialistes en méthodologie s'est réuni à plusieurs reprises entre juin 2008 et juin 2009 pour formuler les questions cliniques et les recommandations. La recherche documentaire a révélé qu'il existait déjà plusieurs guides de pratique fondés sur des données probantes portant sur la prévention des thromboembolies veineuses. Le NHMRC a décidé d'adapter les guides de pratique existants en utilisant la méthodologie structurée d'adaptation de guides de pratique connue sous le nom ADAPTE [45]. Suite à l'évaluation des guides de pratique répertoriés, c'est celui de NICE [46] qui répondait le mieux aux critères de qualité élevée. Cependant, une adaptation directe de ce guide de pratique n'a pas été possible puisque sa structure ne répondait pas aux besoins du groupe de travail du NHMRC. Pour effectuer sa recherche documentaire, le groupe d'experts s'est basé sur celle du guide de NICE et d'une recherche complémentaire dans Medline et Cochrane pour la période d'avril 2006 à janvier 2009. Les publications recherchées étaient des revues systématiques et des ECR. L'Annexe 7 présente le système de hiérarchisation de la preuve qui a été utilisé par les auteurs pour classifier leurs recommandations. Plusieurs des recommandations présentées dans ce rapport s'appuient sur un consensus du comité d'experts et de représentants du comité des bonnes pratiques (*Good Practice Points*) puisque les preuves étaient inapplicables ou ne pouvaient pas être adaptées au contexte australien de soins de santé. L'absence de données sur les bénéfices et les risques liés à des procédures chirurgicales en urologie n'a pas permis, selon les auteurs, d'émettre de

recommandations sur la TBP. Les recommandations concernant plus spécifiquement la TBP lors d'interventions chirurgicales pour le cancer sont les suivantes :

(1) Considérer une TBP pour les patients admis à l'hôpital pour une chirurgie urologique basée sur l'évaluation du risque de thromboembolie veineuse et d'hémorragie chez le patient;

(2) Utiliser une TBP pour tous les patients ayant un cancer qui doivent subir une chirurgie générale, incluant les chirurgies abdominales, pelviennes et neurochirurgicales lorsqu'aucune contre-indication n'est présente;

Lorsqu'une TBP est appropriée et n'est pas contre-indiquée, utiliser l'un des agents suivants et le poursuivre pour au moins 10 jours suite à une chirurgie générale majeure pour un cancer : HFPM ou HNF;

(3) Considérer l'utilisation d'une TBP prolongée avec une HFPM pour une période pouvant aller jusqu'à 28 jours après une chirurgie abdominale ou pelvienne majeure pour un cancer, spécifiquement chez les patients qui sont obèses, lents à se mobiliser ou qui ont des antécédents de thromboembolie veineuse;

(4) Utiliser des bas compressifs gradués lorsqu'une TBP pharmacologique est contre-indiquée.

Les auteurs n'ont pas identifié de limite particulière à la conception de leur guide de pratique. On note cependant que, selon l'information disponible, le guide ne semble pas avoir été révisé par des experts externes avant sa publication. De plus, les éléments facilitant ou faisant obstacle à l'implantation des recommandations, de même que les répercussions potentielles de leur application sur les ressources sont peu ou pas discutés.

Tout comme pour les précédents guides de pratique, la recommandation de prolonger la TBP jusqu'à quatre semaines s'appuie sur les résultats des études de Bergqvist *et al.* (2002) et Rasmussen *et al.* (2006) [36, 37] dont les limites ont déjà été discutées.

NICE, 2010

NICE a confié au *National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions* le mandat de développer un guide de pratique portant sur la réduction des risques de thromboembolie veineuse chez les patients adultes admis à l'hôpital [28]. Une recherche documentaire exhaustive dans plusieurs bases de données a été réalisée. La littérature grise et les données non publiées n'ont pas fait partie de la recherche systématique. Un groupe de travail multidisciplinaire a été formé de professionnels de diverses spécialités médicales de même que des représentants de patients. Les indicateurs d'efficacité et de sécurité examinés sont la mortalité toute cause, l'incidence de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires ainsi que les hémorragies majeures. Les principaux résultats sur la fréquence de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires sont présentés au Tableau 6. Plusieurs autres sous-analyses ont été effectuées par les auteurs pour chacun des indicateurs d'efficacité, mais la plupart de ces résultats sont basés sur un faible nombre d'études. Les résultats de la méta-analyse suggèrent que l'administration d'une HNF serait plus efficace qu'aucun traitement pour prévenir les thromboses veineuses profondes ainsi que les embolies pulmonaires. Il en est de même pour la synthèse des données sur les études qui ont comparé les HFPM à aucun traitement. Ces résultats s'appuient cependant sur un petit nombre d'études (Tableau 6). Les auteurs de la revue n'ont pas rapporté de différence significative relativement à l'efficacité de la thromboprophylaxie lorsque les HFPM sont comparées à l'HNF.

Tableau 6. Synthèse des résultats agrégés comparant différentes interventions de TBP en fonction du risque relatif d'évènement thromboembolique périopératoire chez des patients hospitalisés

Comparaison	Études (n)	Participants (n) I/T	Incidence d'évènements I (%)	T (%)	RR (IC à 95%)
Thrombose veineuse profonde					
HNF vs aucune TBP	21	1729/1586	170 (9,8)	342 (21,6)	0,45 (0,36 à 0,56)
HFPM vs aucune TBP	4	219/214	6 (2,7)	28 (13,1)	0,22 (0,10 à 0,51)
HFPM vs HNF	35	7436/7152	338 (4,5)	385 (5,4)	0,89 (0,77 à 1,03)
Embolie pulmonaire					
HNF vs aucune TBP	10	645/630	26 (4,0)	48 (7,6)	0,52 (0,30 à 0,90)
HFPM vs aucune TBP	5	2551/2583	2 (0,07)	13 (0,5)	0,22 (0,006 à 0,78)
HFPM vs HNF	18	4352/4343	18 (0,4)	22 (0,5)	0,95 (0,49 à 1,84)

Adapté du guide de pratique de NICE (2010) [28]; RR : risque relatif

Le groupe de travail de NICE a formulé les recommandations suivantes pour la prévention des évènements thromboemboliques chez les patients qui subiront une chirurgie gynécologique, urologique ou thoracique :

(1) Chez les patients admis en milieu hospitalier pour une des chirurgies mentionnées ci-dessus et dont l'évaluation indique un risque élevé de thromboembolie :

(1) La TBP mécanique avec l'une des mesures suivantes devrait être amorcée à l'admission et poursuivie, jusqu'à ce que le patient recouvre sa mobilité :
- Bas compressifs gradués (longueur au genou ou à la cuisse)
- Dispositif à impulsion au pied (*foot impulse devices*)
- Compression pneumatique intermittente (longueur au genou ou à la cuisse)

(2) Ajouter un anticoagulant parmi les agents suivants aux patients ayant un faible risque d'hémorragie majeure, basé sur le jugement clinique de sa condition, et poursuivre le traitement jusqu'à ce que le patient recouvre sa mobilité (généralement entre cinq et sept jours) :
- HFPM
- HNF pour les patients souffrant d'insuffisance rénale

(2) Prolonger la TBP pharmacologique jusqu'à 28 jours en phase postopératoire chez les patients ayant subi une chirurgie majeure abdominale ou pelvienne pour un cancer.

Sur le plan de la méthodologie de réalisation du guide pratique, les auteurs n'ont pas défini clairement les utilisateurs cibles de même que les obstacles organisationnels potentiels au processus de mise en œuvre des recommandations.

Les ECR inclus dans les revues systématiques et dans les méta-analyses qui ont été décrites à la section 5.1.1 se retrouvent également dans la bibliographie du guide de pratique de NICE. Plusieurs lacunes méthodologiques propres à ces ECR ont déjà été exposées précédemment. Malgré un certain niveau d'incertitude, une tendance semble se dégager de l'ensemble de ces résultats à l'effet que l'administration d'une TBP pharmacologique serait supérieure à aucun traitement pour réduire l'incidence d'évènements thromboemboliques suite à une chirurgie majeure abdominale ou pelvienne. De plus, l'efficacité à prévenir les évènements thromboemboliques ne semble pas influencée par le choix de l'héparine, qu'elle soit non fractionnée ou de faible poids moléculaire. Enfin, quant à la recommandation de prolonger la TBP en phase postopératoire, cette dernière s'appuie sur les mêmes études de faible qualité qui ont été discutées précédemment [35-38].

ACCP, 2012

La neuvième édition du guide de pratique *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis* de l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) a été publiée en 2012 [25]. Une orientation différente des versions précédentes du guide a été adoptée dans cette réédition en confiant à des méthodologistes-cliniciens, exempts de conflit d'intérêts, la responsabilité des différents chapitres du guide. Cette approche avait pour but de réduire le poids de l'opinion des experts dans les décisions finales au regard de la qualité de la preuve et de la force des recommandations. Ces changements ont mené à une vision davantage critique de la preuve disponible et au constat que la qualité de certaines données qui avaient été auparavant jugées de niveau élevé étaient plutôt faible. Par conséquent, des recommandations avec de faibles niveaux de preuve ont remplacé des recommandations de niveau élevé présentées dans la version 2008 du guide de l'ACCP. De plus, contrairement aux versions antérieures, l'édition 2012 tient compte dans l'analyse de la preuve de la validité moindre reliée à l'indicateur intermédiaire grandement utilisé dans les études originales portant sur la prévention des évènements thromboemboliques, soit la thrombose veineuse profonde asymptomatique. Ce chapitre du guide porte spécifiquement sur la prévention des thromboembolies veineuses pour les chirurgies non orthopédiques. Les auteurs ont recherché prioritairement les études dans lesquelles une ou plusieurs méthodes de TBP étaient comparées à toute alternative, incluant un placebo ou aucun traitement. Les recommandations dans l'édition 2012 sont présentées en sous-groupes plutôt que par type de chirurgie. Par conséquent, les recommandations présentées ci-dessous regroupent plus précisément la chirurgie générale, urologique, gastro-intestinale, bariatrique, vasculaire, gynécologique et plastique. Les principaux indicateurs recherchés dans les publications étaient la mortalité toutes causes, les embolies pulmonaires symptomatiques (confirmées par une méthode objective) ou fatales, les thromboembolies veineuses, les hémorragies majeures et mortelles ou encore celles nécessitant une réopération. L'*Oregon Evidence-based Practice Center* a procédé à la mise à jour de la dernière recherche documentaire du guide de pratique de l'ACCP [16]. Cette recherche a été effectuée dans Medline et Cochrane pour la période du 1er janvier 2005 au 4 novembre 2009. Les types d'études recherchées étaient des revues systématiques, des ECR et des études observationnelles. Une recherche additionnelle dans d'autres sources électroniques a été réalisée jusqu'au 31 décembre 2010. L'échelle utilisée par les auteurs pour catégoriser les recommandations en fonction du niveau de preuve est reproduite à l'Annexe 8. Les recommandations de l'ACCP sont les suivantes :

<u>Patients à faible risque de thromboembolie veineuse</u>

(1) Suggère l'utilisation d'une méthode mécanique de TBP, de préférence un dispositif de compression pneumatique intermittente, plutôt qu'aucune prophylaxie (Grade 2C).

<u>Patients à risque modéré de thromboembolie veineuse</u>

(1) Suggère l'administration d'une HFPM (Grade 2B), d'une HNF à faible dose (Grade 2B) ou d'une méthode mécanique de TBP, de préférence un dispositif de compression pneumatique intermittente (Grade 2C), plutôt qu'aucune prophylaxie pour les patients qui ne sont pas à risque élevé de complication hémorragique.
(2) Suggère l'administration d'une méthode mécanique de TBP, de préférence un dispositif de compression pneumatique intermittente, plutôt qu'aucune prophylaxie pour les patients à risque modéré de thromboembolie veineuse, mais qui ont un risque élevé de complication hémorragique (Grade 2C).

<u>Patients à risque élevé de thromboembolie veineuse</u>

(1) Recommande l'administration d'une TBP pharmacologique avec une HFPM ou une HNF plutôt qu'aucune prophylaxie pour les patients à faible risque de complication hémorragique majeure (Grade 1B).
    - Suggère d'ajouter une TBP mécanique (bas compressifs gradués ou compression pneumatique intermittente) à la TBP pharmacologique (Grade 2C).
(2) Recommande qu'une TBP pharmacologique soit prolongée, chez les patients ayant subi une chirurgie abdominale ou pelvienne pour un cancer, jusqu'à quatre semaines avec une HFPM plutôt qu'aucune prophylaxie lorsque le risque de complication hémorragique majeure est faible (Grade 1B).
(3) Suggère l'utilisation d'une méthode mécanique de TBP, de préférence un dispositif de compression pneumatique intermittente, plutôt qu'aucune prophylaxie pour les patients à risque élevé de complication hémorragique majeure. La TBP mécanique devrait être poursuivie jusqu'à ce que le risque d'hémorragie diminue et qu'une TBP pharmacologique puisse alors être initiée (Grade 2C).

(4) Suggère une TBP mécanique, de préférence un dispositif de compression pneumatique intermittente, plutôt qu'aucune prophylaxie lorsque l'usage d'une HFPM et d'une HNF est contre-indiqué pour les patients à faible risque de complication hémorragique (Grade 2C).

La méthodologie utilisée pour développer ce guide de pratique est relativement exhaustive. Parmi les limites observées, mentionnons qu'aucun représentant de groupe de patients n'a été impliqué dans le développement du guide de pratique et que les points de vue et les préférences des patients n'ont pu être considérés lors de l'élaboration des recommandations. Les auteurs discutent peu des éléments facilitants et des obstacles à l'application du guide de pratique. Enfin, on ne retrouve pas de critère de suivi ou de vérification suggéré pour l'implantation des recommandations.

Tableau 7. Résumé des recommandations émises dans les guides de pratique.

Recommandations	ASCO, 2007[26]	NHMRC, 2009[27]	NICE, 2010[28]	ACCP, 2012[25]
TBP devrait être considérée chez les patients devant subir une chirurgie majeure pour un cancer	x			
Administrer une TBP (HFPM ou HNF) aux patients devant subir une chirurgie abdominale ou pelvienne pour un cancer jusqu'à 7 à 10 jours en phase postopératoire		x		
Administrer une TBP mécanique à l'admission d'un patient devant subir une chirurgie urologique jusqu'au retour de sa mobilité • Ajouter une TBP pharmacologique (HFPM ou HNF) aux patients à faible risque d'hémorragie (5 à 7 jours)			x	
Patients devant subir une chirurgie abdominale ou pelvienne qui ont un faible risque d'hémorragie : TBP pharmacologique (HFPM ou HNF) plutôt qu'aucune mesure de TBP • Suggère l'ajout d'une TBP mécanique (BCG ou CPI)				x
TBP prolongée (28 jours) chez les patients à risque élevé lors d'une chirurgie abdominale ou pelvienne pour un cancer	x	x	x	x

BCG : bas compressifs gradués; CPI : compression pneumatique intermittente

5.1.2.1 Synthèse des guides de pratique

Une synthèse des principales recommandations émises par les auteurs des guides de pratique est présentée au Tableau 7. En général, on observe une certaine cohérence et convergence entre les guides pour plusieurs des recommandations visant à prévenir les évènements thromboemboliques lors d'une chirurgie abdominale ou pelvienne. Bien que ces recommandations soient basées sur une majorité d'ECR qui comporte des lacunes méthodologiques, l'examen des données probantes suggère qu'une TBP mécanique ou pharmacologique serait préférable à aucune prophylaxie pour les patients qui doivent subir une chirurgie majeure. Par ailleurs, les auteurs des guides de pratique ne statuent pas sur la supériorité ou la non-infériorité de l'un ou l'autre des agents anticoagulants comme mesure de TBP pharmacologique. Les études sur lesquelles ils s'appuient pour émettre leurs recommandations indiquent que l'efficacité de l'HNF et des HFPM serait équivalente. Toutefois, un certain degré d'incertitude demeure à ce sujet puisque plusieurs des études originales ayant servi à élaborer cette recommandation présentent des faiblesses méthodologiques et de l'hétérogénéité au regard des catégories d'héparine et du régime thérapeutique évalués de même que des populations étudiées. Selon les guides de pratique, l'utilisation d'une TBP mécanique en monothérapie serait préférable à aucune prophylaxie lorsque l'administration d'une TBP pharmacologique est contre-indiquée. Cependant, la démonstration appuyant l'efficacité des méthodes mécaniques seules en prophylaxie est de faible qualité. Il est commun d'un guide à l'autre de suggérer, pour les patients à risque élevé, la prolongation de la TBP pharmacologique avec une HFPM lors

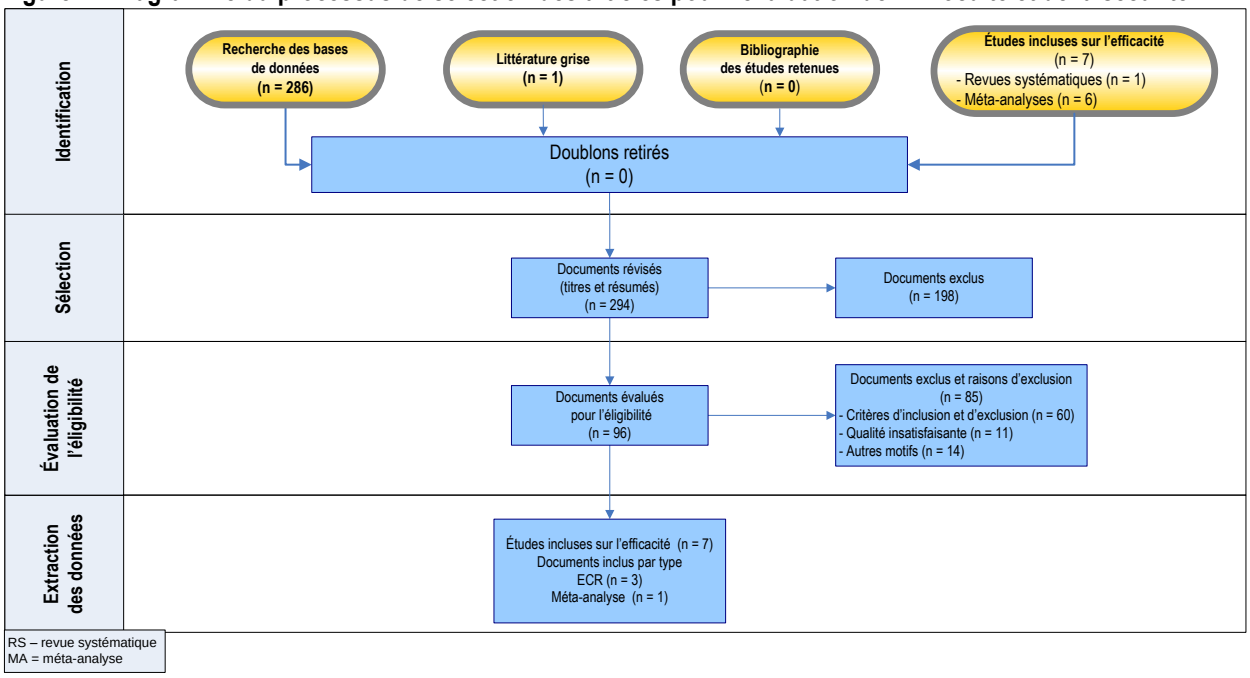
d'une chirurgie majeure pour un cancer. Cette recommandation est celle qui est la moins appuyée par des données probantes dans ces guides et pour laquelle persiste un haut niveau d'incertitude pour son application en milieu clinique.

5.2 Innocuité et sécurité

Cette section cible les évènements hémorragiques majeurs reliés à l'utilisation de méthodes de thromboprophylaxie mécanique et pharmacologique. Au total, la stratégie de recherche portant sur l'innocuité et la sécurité des mesures de TBP liées à la chirurgie a permis de retracer 286 publications. À ce nombre sont ajoutées les sept études incluses dans la section précédente sur l'évaluation de l'efficacité [18-24]. Au total, 96 documents ont été analysés pour en vérifier la conformité avec les critères d'éligibilité. Finalement, les sept études de synthèse déjà présentées, trois ECR [47-49] et une méta-analyse [50] ont été retenus suite à l'évaluation de la qualité. Cette section présente également de l'information issue des bases de données gouvernementales en santé compilant des effets indésirables survenus en pratique clinique. Le diagramme du processus de sélection est présenté à la Figure 2.

Un comité de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) a proposé à partir de critères objectifs d'établir des définitions pour standardiser la collecte de données dans les études sur les hémorragies majeures. Selon les auteurs, une hémorragie majeure peut causer chez les patients la mort ou des séquelles chroniques, mettre leur vie en danger ou nécessiter l'apport de ressources importantes en soins de santé. Le comité a également proposé une série de recommandations pour encadrer plus particulièrement les critères utilisés pour définir les hémorragies majeures dans les études en chirurgie. Ainsi, les hémorragies majeures ne se limitent pas aux hémorragies fatales et incluent les hémorragies symptomatiques situées dans des zones critiques comme le cerveau ou la colonne vertébrale, les réopérations de même que les pertes sanguines ayant nécessité des transfusions de plus de deux unités de cellules sanguines [51].

Figure 2 : Diagramme du processus de sélection des articles pour l'évaluation de l'innocuité et de la sécurité



5.2.1 Recherche dans les bases de données indexées

Parmi les revues systématiques incluses dans le volet efficacité, deux ont rapporté des données en lien avec des indicateurs d'innocuité et de sécurité recherchés [19, 20]. Les auteurs de la revue de synthèse ayant porté sur la chirurgie colorectale n'ont pas présenté de données sur les complications hémorragiques. Selon eux, les variations observées dans la description des cas recensés d'hémorragies ne permettaient pas d'établir de lien avec le type de chirurgie pratiquée et encore moins avec la chirurgie colorectale [18]. Une revue systématique a été repérée sur l'incidence des cas de thrombocytopénie induite par l'héparine [50].

Trois ECR ont également été inclus dans la mise à jour pour compléter l'évaluation de l'innocuité et de la sécurité des mesures de TBP. L'objet de ces études se rapporte à la prévention des évènements thromboemboliques chez des patients ayant subi une chirurgie colorectale [49] ou abdominale [47, 48]. Aucune étude portant sur l'innocuité et la sécurité de la TBP chez des patients ayant subi une cystectomie radicale n'a été retracée.

5.2.1.1 TBP pharmacologique

Études de synthèse

Les auteurs de la revue systématique de Rasmussen *et al*. n'ont pas observé de différence statistiquement significative pour la fréquence d'hémorragies majeures reliées à l'administration d'une HFPM comparativement à un placebo ou à aucun traitement [20]. De plus, aucune différence n'a pu être montrée dans une autre analyse par Akl *et al*. de l'incidence d'hémorragies majeures lorsque l'HFPM était comparée avec une HNF [19]. Le même résultat a été observé pour l'incidence de réopération causée par une hémorragie de même que pour la fréquence de thrombocytopénie [19]. Par ailleurs, Il est à noter que Wille-Jorgensen *et al*. (2003) n'ont pas présenté dans leur revue systématique sur le cancer colorectal de données sur les complications hémorragiques affirmant que les variations observées dans la description des cas d'hémorragies ne permettait pas d'établir de lien avec les patients ayant subi une chirurgie colorectale [18].

L'incidence de thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) chez des patients ayant subi une chirurgie a été évaluée dans le cadre d'une méta-analyse de la collaboration Cochrane [50]. Deux ECR (n = 923 patients) dans le cadre desquels l'HNF a été comparée à une HFPM (certoparine, enoxaparine) ont été inclus. L'enoxaparine était débutée 12 à 24 heures suivant la chirurgie puis administrée pour une durée de 14 jours ou jusqu'au départ du patient. Dans le cas de la certoparine, l'administration était amorcée immédiatement après la chirurgie et poursuivie pendant 10 jours ou jusqu'au départ du patient. Les résultats indiquent un taux plus faible de TIH avec les HFPM comparativement à l'HNF (enoxaparine : 2 sur 170 (1,2 %) comparativement à 10 sur 192 (5,2 %); certoparine : 1 sur 272 (0,4 %) comparativement à 4 sur 289 (1,4 %)). Les résultats de la méta-analyse vont dans la même direction (RR : 0,22 [IC à 95% : 0,06 à 0,75]). La portée de ces résultats est limitée en raison de plusieurs lacunes méthodologiques comme le soulignent les auteurs de la revue. Les deux études ont été financées par l'industrie pharmaceutique, ce qui représente un risque élevé de biais. La méthode de randomisation n'était pas bien décrite dans les deux ECR et plusieurs des biais suivants étaient présents dans l'une ou l'autre des études : sélection, performance, détection et déclaration (*reporting*). Par ailleurs, la méta-analyse compte peu d'études et les analyses effectuées n'ont pas la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence entre les deux anticoagulants évalués pour la fréquence de TIH. Ainsi, les auteurs affirment qu'ils ne peuvent pas appuyer une conclusion définitive qui favoriserait l'HFPM sur la base uniquement des effets secondaires liés à la TIH.

Études originales

L'étude de Sakon *et al.* (2010) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'enoxaparine (HFPM) pour la prévention des thromboembolies veineuses lors d'une chirurgie abdominale et pelvienne pour le cancer [48]. Les patients ont été randomisés dans un ratio de trois pour un en vue de recevoir l'anticoagulant (n = 113) ou une compression pneumatique intermittente (n = 38). Les analyses sur les effets indésirables ont cependant porté sur 147 patients puisque quatre n'ont pas reçu le traitement. L'ECR de Simoneau *et al.* (2006) visait à comparer deux types d'HFPM en prévention des thromboembolies veineuses au regard de l'efficacité et de la sécurité dans une population de chirurgie colorectale pour le cancer [49]. Au total, 635 patients ont été attribués au groupe de l'enoxaparine et 653 au groupe de la nadroparine. L'objectif de l'étude de Kakkar *et al.* (1993) était d'évaluer la sécurité d'une HFPM (Fragmin; n = 1894) comparativement à une HNF (n = 1915) pour la prévention des évènements thromboemboliques suite à une chirurgie abdominale majeure [47].

Hémorragie majeure

Des données sur l'incidence d'hémorragies majeures sont présentées dans chacun des ECR. L'incidence d'hémorragies majeures dans l'étude de Sakon *et al*. (2010) était de 4,6 % (5 sur 109) dans le groupe ayant reçu une HFPM comparativement à 2,6 % (1 sur 38) dans le groupe traité à l'aide d'une compression pneumatique intermittente [48]. La comparaison des deux types d'HFPM montre une incidence plus faible d'hémorragies majeures avec la nadroparine (7,3 %; 47 sur 643) qu'avec l'enoxaparine (11,5 %; 72 sur 628) [49]. La différence observée était statistiquement significative (RR : 0,64 [IC à 95% : 0,45 à 0,91]; p = 0,012). Par ailleurs, aucune différence

significative (RR : 0,77 [IC à 95% : 0,56 à 1,04]; p = 0,10) n'a été observée entre l'HFPM et l'HNF au regard du taux d'hémorragies majeures, soit 3,6 % (69 sur 1894) et 4,8 % (91 sur1915), respectivement [47].

Hémorragie fatale
Des résultats portant sur les hémorragies fatales ont été rapportés dans une seule étude [49]. Deux cas ont été recensés dans le groupe qui avait reçu de la nadroparine et aucun dans l'autre (enoxaparine). Cette différence n'était pas statistiquement significative.

Réopération
Dans l'étude de Sakon *et al.,* un patient avec une compression pneumatique intermittente a dû être réopéré au site original de la chirurgie [49]. Le taux de réopération observé dans l'étude de Kakkar *et al*. était plus élevé avec l'HNF (1,9 %; 36 sur 1915) qu'avec l'HFPM (0,9 %; 18 sur 1894). La différence atteignait tout juste le seuil de signification statistique (RR : 0,55 [IC à 95% : 0,31 à 0,98]; *p* = 0,05)) [47].
Transfusion
La fréquence de transfusions a été regardée dans une seule étude qui montre une proportion plus élevée de cas, soit 3,8 % (24 sur 628) dans le groupe qui a reçu l'enoxaparine comparativement à 1,6 % (10 sur 643) avec la nadroparine [49]. La différence n'était pas statistiquement significative.

Thrombocytopénie
Peu de données sont disponibles à ce sujet. Simoneau *et al.* n'ont observé aucune différence significative entre les deux type d'HFPM quant à la fréquence de thrombocytopénie (nadroparine : 1,4 %; enoxaparine : 1,3%) [49].

5.2.1.2 TBP mécanique

Études de synthèse incluses sur l'efficacité
Aucun effet indésirable associé à l'administration d'une TBP mécanique, selon les indicateurs d'innocuité et de sécurité qui étaient recherchés dans le cadre du présent travail, n'a été rapporté dans les études incluses pour l'évaluation de l'efficacité [18-24].

Études originales
Aucune étude n'a été répertoriée dans les bases de données indexées au sujet des effets indésirables reliés à l'utilisation d'une méthode mécanique de thromboprophylaxie.

5.2.2 Bases de données gouvernementales

5.2.2.1 MAUDE
Une recherche couvrant la période de 1970 à 2012 a été effectuée dans la base de données MAUDE de la FDA. Les incidents rapportés lors de l'utilisation d'une méthode de TBP mécanique ont été recherchés en ciblant plus particulièrement la chirurgie urologique, abdominale, pelvienne ou colorectale pour la résection d'une tumeur cancéreuse. La recherche a permis de recenser 45 incidents dont 42 liés à l'usage de bas compressifs gradués, deux à une méthode de compression pneumatique et un seul à la combinaison des deux méthodes. Parmi les incidents rapportés, il a été possible d'identifier deux cas d'utilisation d'une méthode mécanique en prophylaxie pour une chirurgie abdominale. Dans l'ensemble, la nature des évènements rapportés est mineure et plus fréquemment en lien avec le port de bas compressifs gradués. Il s'agit habituellement d'abrasions, d'ecchymoses, de l'œdème, de rougeurs et des réactions allergiques aux membres inférieurs. Parmi les incidents plus graves, mentionnons un cas de syndrome compartimental et deux cas de décès dont la cause de l'un d'eux n'a toutefois pas été attribuée au port des bas compressifs gradués. L'autre cas de décès est survenu en phase postopératoire à domicile des suites de brûlures graves aux jambes causées par une maladresse du patient qui a conduit à enflammer les bas compressifs. La liste complète des incidents rapportés dans la base de données MAUDE est présentée au Tableau 8.

Tableau 8. Effets indésirables rapportés dans MAUDE en lien avec l'utilisation d'une TBP mécanique

Effets indésirables (site anatomique)	n cas	Type de TBP mécanique	Détails supplémentaires
Abrasions (chevilles et talons)	13	BCG	Débridement nécessaire (n = 12)
Douleur, œdème, rougeur (chevilles, pieds)	6	BCG	BCG hauteur cuisse (n=3), BCG hauteur genou (n=1), BCG hauteur non rapportée (n = 2)
Réactions allergiques (jambes)	4	BCG	Ampoules, rougeurs, points rouge, essoufflements, démangeaisons, urticaire. Allergie connue au latex (n = 2)
Ecchymoses bilatérales (jambes, mollets)	3	BCG	À l'emplacement des BCG
Engourdissements (jambes)	2	BCG	Insertion cathéter urologique (n=1), chirurgie non identifiée (n=1)
Ulcères (talons)	2	BCG	Problème avec les BCG lors d'une fusion rachidienne postérieure
Décès (N/AP)	2	BCG	Chirurgie vessie (n=1), chirurgie abdominale (n=1)
Ulcères (pieds)	1	BCG	Pression attribuée aux BCG
Syndrome compartimental (jambe)	1	BCG	Mauvaise circulation sanguine causée par BCG trop serrés
Ecchymose et saignement interne (mollet)	1	BCG pour traiter	Thrombose dans la veine du mollet gauche
Ecchymose (jambes)	1	BCG	Près de la cheville
Ampoules (jambe)	1	BCG	Au site de la bande élastique, nécrose nécessitant un débridement
Plaies de pression (talons)	1	BCG	Opération : décompression et fusion lombaire
Rupture de varices (jambes)	1	BCG	Suite au port de BCG
Stase (cuisse)	1	BCG	BCG trop long, mauvais ajustement
Lésion tissulaire (cuisse)	1	BCG en prophylaxie	Au site de la bande élastique
Blessures tissus profonds (pied)	1	BCG	Suite au port de BCG
Incapacité de mouvoir (pied)	1	BCG+CPI en prophylaxie	Neuropraxie possible du nerf fibulaire commun gauche
Ecchymose (jambe)	1	CPI	Problème avec le système de compression
Brûlures (jambes, pieds)	1	CPI	Contact entre la peau et le fil d'un cordon d'alimentation défectueux

BCG : bas compressifs gradués; CPI : compression pneumatique intermittente; N/AP : ne s'applique pas

5.2.2.2 MedEffet[MC]

MedEffet[MC] Canada est un système de déclaration spontanée mis à la disposition des consommateurs, des patients et des professionnels de la santé par Santé Canada pour la déclaration d'effets indésirables ou secondaires survenus suite à l'administration d'un médicament. Cette base de données permet également l'obtention de nouvelles informations sur l'innocuité de médicaments et autres produits de santé.

Une recherche a été effectuée dans cette base de données en septembre 2012 afin de recenser les effets indésirables rapportés en lien avec l'administration d'HFPM ou d'HNF. Un nombre élevé d'effets indésirables associés à l'administration d'une héparine a été déclaré. Toutefois, il n'a pas été possible de déterminer, à partir de l'information disponible sur les cas, si l'anticoagulant avait été donné en prophylaxie. De plus, l'analyse des circonstances et des

causes des incidents était difficilement interprétable puisque dans la majorité des cas l'héparine était administrée de façon concomitante avec d'autres médicaments. Ainsi, les données disponibles ne permettaient pas d'établir avec un minimum de certitude de lien de causalité entre l'effet indésirable observé et l'usage de l'héparine. Par conséquent, les cas rapportés dans la base de données *MedEffet*^{MC} n'ont pas été retenus dans l'analyse des effets reliés à l'innocuité et la sécurité de la TBP pharmacologique.

5.2.2.3 Limites des bases de données gouvernementales

La recherche d'effets indésirables dans les bases de données MAUDE et *MedEffet*^{MC} comporte certaines limites qu'il importe de prendre en considération dans l'interprétation des résultats. Ce type de système de surveillance est toujours sujet à un biais de sous-déclaration notamment lorsque la déclaration des incidents s'effectue sur une base volontaire. De plus, tel que mentionné, il est généralement difficile d'établir avec les renseignements disponibles si les incidents rapportés sont survenus dans un contexte d'une procédure chirurgicale. Un autre élément à signaler est l'absence d'une méthode standardisée pour rapporter les cas d'incidents dans la base de données MAUDE. Les données disponibles ne permettent pas d'établir un taux d'évènements indésirables puisque le dénominateur, qui représente dans le cas présent le nombre total de patients chez qui une TBP mécanique a été utilisée, est inconnu.

5.2.3 Synthèse sur l'innocuité et la sécurité

Dans l'ensemble, les données probantes disponibles montrent que la fréquence d'évènements indésirables reliés aux anticoagulants donnés en thromboprophylaxie lors d'une chirurgie demeure relativement faible dans l'ensemble des études incluses dans le présent rapport. Toutefois, l'administration d'une TBP pharmacologique comporte des risques de complication hémorragique majeure qui doivent être pris en considération et bien évalués lors de la préparation d'un patient en vue d'une chirurgie.

À la lumière des données disponibles, il semble que l'utilisation de méthodes mécaniques (bas compressifs gradués, compression pneumatique intermittente) en prophylaxie des évènements thromboemboliques soit relativement sécuritaire. Ce sujet a cependant été très peu étudié dans les études originales et les effets indésirables rapportés dans les bases de données à déclaration volontaire sont somme toute en majorité de nature mineure. L'information disponible ne permet pas d'évaluer spécifiquement l'innocuité et la sécurité des méthodes mécaniques de TBP dans le contexte particulier de la chirurgie et encore moins pour celui de la chirurgie oncologique. Malgré son caractère en apparence inoffensif, l'utilisation en thromboprophylaxie de bas compressifs gradués ou d'une compression pneumatique intermittente lors d'une chirurgie doit s'inscrire dans une pratique de gestion des risques et de sécurité des soins pour les patients.

5.3 Études en cours

Un essai clinique randomisé de type pilote, sous la gouverne de l'organisme *U.S. National Institute for Health Research,* s'est déroulé entre juin 2009 et septembre 2010. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'une thromboprophylaxie prolongée sur une période de quatre semaines avec la tinzaparine. La population à l'étude est composée d'adultes devant subir une chirurgie pour un cancer du côlon. Aucun résulat n'a été publié à ce jour.

6. DISCUSSION

Dans le cadre d'une révision de la prise en charge interdisciplinaire de la trajectoire de soins des patients ayant un cancer infiltrant de la vessie, l'UETMIS a été sollicitée afin de réviser les preuves scientifiques au regard de certaines pratiques périopératoires utilisées lors d'une cystectomie radicale. Les procédures chirurgicales invasives pour un cancer, dont la cystectomie radicale, sont associées à un risque accru d'évènements thromboemboliques. Ce risque pour les patients est amplifié en présence d'autres facteurs de vulnérabilité tels qu'un âge avancé, une mobilité réduite ou des antécédents d'évènements thromboemboliques veineux. Le présent rapport visait à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la sécurité de mesures de TBP pharmacologiques et mécaniques utilisées seules ou en combinaison lors d'une cystectomie radicale chez les patients atteints d'un cancer infiltrant de la vessie. L'examen de la preuve a été élargi à l'analyse des données probantes portant sur la chirurgie abdominale, pelvienne, colorectale et gynécologique en raison de l'insuffisance de données spécifiques à la cystectomie radicale. Il se dégage de cette analyse de la preuve scientifique et des discussions avec les membres du groupe de travail les constats suivants :

6.1 La thrombose veineuse profonde asymptomatique : un indicateur de choix pour évaluer l'efficacité de la thromboprophylaxie ?

La thrombose veineuse profonde asymptomatique est parmi les indicateurs celui qui est le plus fréquemment évalué dans les études originales sur l'efficacité des méthodes de thromboprophylaxie. Pourtant, les mécanismes sous-jacents à l'évolution naturelle d'une thrombose veineuse profonde asymptomatique ne sont pas encore bien compris [52, 53]. Selon certains auteurs, la thrombose veineuse profonde asymptomatique ne serait pas au plan clinique le meilleur indicateur pour observer l'effet clinique relié à une intervention en thromboprophylaxie [54, 55]. On a documenté dans le cas des thromboses veineuses profondes asymptomatiques, un taux élevé de résorption spontanée des caillots dans les 72 heures suivant une procédure chirurgicale [56]. Des auteurs considèrent la thrombose veineuse profonde asymptomatique comme une mesure d'effet intermédiaire d'une TBP. Parmi les avantages liés à l'utilisation de ce type d'indicateur, mentionnons la réduction des coûts [54] et de la durée des études cliniques [54, 57], de même que la réduction de la taille de l'échantillon [57]. Toutefois, l'effet observé à partir d'un indicateur secondaire peut fournir des preuves ambigües ou carrément ne pas être relié aux résultats initialement recherchés [57]. Ces différents éléments soulèvent un questionnement quant à la valeur prédictive de cet indicateur au regard du risque pour les patients de développer un évènement thromboembolique ayant des répercussions significatives sur leur santé. Ainsi, la réduction de la fréquence des évènements thromboemboliques observée dans les études pourrait être en partie attribuable à l'effet de l'évolution naturelle de la thrombose veineuse asymptomatique plutôt qu'à l'effet même d'une méthode de thromboprophylaxie.

La sensibilité élevée de la veinographie pour détecter les thromboses veineuses profondes asymptomatiques aux membres inférieurs en a fait une méthode de choix utilisée dans le contexte de la recherche clinique [58]. Bien que la veinographie ait déjà été considérée dans le passé comme une valeur de référence aux méthodes non invasives pour confirmer le diagnostic d'une thrombose veineuse profonde, cette technique est plus fréquemment utilisée de nos jours dans des environnements de recherche qu'en pratique clinique. Les méthodes diagnostiques non invasives qui sont davantage privilégiées en clinique pour objectiver la présence d'une thrombose veineuse profonde incluent l'échographie à ultrasons doppler, le fibrinogène marqué à l'iode 125 et la pléthysmographie. L'usage de la veinographie serait restreint en clinique en raison du risque de développer une phlébite, de l'hypersensibilité, de la douleur ou une réaction toxique à la solution de contraste [59]. La veinographie pourrait également être à l'origine de cas de thrombose veineuse profonde. Des problèmes reliés au refus des patients de subir un examen de veinographie ont d'ailleurs été observés dans plusieurs des études en raison de son caractère invasif qui nécessite l'injection d'une substance de contraste, et de l'inconfort ressenti par les patients menant ainsi au retrait d'une proportion importante des sujets dans les analyses. Certains auteurs soutiennent que le diagnostic de thromboses veineuses profondes par la méthode de veinographie serait peu reproductible dû à une grande variabilité observée entre les évaluateurs [55]. Dans la majorité des études, la veinographie est réalisée entre le septième et le quatorzième jour après la chirurgie soit une période correspondant à la durée du séjour hospitalier. Par contre, il semble que la répétition de la veinographie dans la phase postopératoire d'une chirurgie serait la procédure à adopter pour optimiser la détection des évènements thromboemboliques. D'ailleurs, certains auteurs suggèrent de poursuivre le suivi des patients avec un examen de veinographie jusqu'à trois mois après la chirurgie [60]. Une sous-estimation de la fréquence réelle des évènements thromboemboliques survenus causée par la non-conformité de l'examen de veinographie ou la non-observance des patients à ce test est en conséquence possible dans ce contexte.

L'ensemble de ces informations questionne la fiabilité des données tirées des méta-analyses basées à la fois sur les résultats de la veinographie et de l'utilisation de la thrombose veineuse profonde asymptomatique comme indicateur d'efficacité.

6.2 L'administration d'une TBP pharmacologique : une mesure indiquée pour la préparation d'une chirurgie abdominale ou pelvienne pour le cancer.

Malgré les lacunes observées dans les études originales, l'administration d'une TBP pharmacologique dans un contexte de chirurgie abdominale ou pelvienne pour le cancer semble préférable à aucun traitement, et ce, en particulier lorsque le risque hémorragique est faible chez le patient. C'est ce qui semble se dégager des analyses de deux revues systématiques [18, 19] et de l'examen des guides de pratique [25-28]. La portée de ces conclusions est toutefois empreinte d'incertitude quant à la possibilité de statuer sur l'efficacité de la thromboprophylaxie au regard de la prévention de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde en raison du petit nombre d'évènements détectés et de la faible puissance des études originales.

L'ensemble des données recueillies suggère également que l'efficacité d'une HNF en prophylaxie des évènements thromboemboliques pour la chirurgie oncologique serait équivalente à celle d'une HFPM [18, 19]. Toutefois, tel que mentionné précédemment, ce constat s'appuie sur les résultats d'études qui ne sont pas homogènes au regard du devis méthodologique, de la population étudiée, des chirurgies pratiquées, du type d'anticoagulant utilisé et du régime thérapeutique évalué. En considérant ces limites, il n'est pas possible de déterminer dans le contexte particulier de la prophylaxie pour une cystectomie radicale, si une héparine non fractionnée est équivalente aux héparines de faible poids moléculaire, pas plus qu'il n'est possible de statuer sur le type de HFPM à privilégier, de même que la dose et la durée de l'administration. D'autres facteurs que l'efficacité peuvent cependant guider la décision clinique en faveur de l'un ou l'autre des types d'héparines [61]. Par exemple, l'HNF nécessite une administration par voie intraveineuse alors que l'HFPM peut-être donnée par voie sous-cutanée [61]. Le suivi des patients en mode ambulatoire est plus facile avec l'HFPM puisque ce traitement ne requiert pas d'ajustement à partir d'un test de laboratoire. Par contre, de multiples injections sont nécessaires avec l'HFPM, ce qui peut mener à de l'inconfort chez le patient et parfois même à la formation d'hématome au site d'injection [62].

6.3 L'efficacité d'une thromboprophylaxie pharmacologique prolongée après une chirurgie abdominale ou pelvienne ouverte pour le cancer : un faible niveau de preuve

Les données issues de deux revues systématiques et de l'ensemble des guides de pratique répertoriés sont en faveur de la prolongation de la thromboprophylaxie jusqu'à 28 jours après la sortie de l'hôpital lors d'une chirurgie abdominale ou pelvienne pour un cancer, et ce, en particulier chez les patients à risque élevé de thromboembolie veineuse [20, 21, 25 28]. L'examen de la preuve montre toutefois que les données sur lesquelles s'appuient les auteurs pour formuler cette recommandation sont issues d'un petit nombre d'études (n = 4), hétérogènes entre elles et de faible qualité méthodologique. Il s'agit d'études non randomisées dont la nature active ou non du traitement n'a pas été dissimulée aux participants dans la moitié des études et dans lesquelles des patients à faible risque de développer un évènement thromboembolique ont été inclus. Les auteurs de l'ACMTS dans leur conclusion sont d'avis que la preuve qui supporte une TBP prolongée suivant une chirurgie générale majeure est limitée et de faible qualité [21]. Ils ajoutent également que cette mesure est faiblement recommandée dans la majorité des guides de pratique.

L'analyse des données probantes disponibles indique que davantage de recherche devrait être effectuée à ce sujet avant de recommander l'administration systématique en pratique clinique d'une TBP prolongée suite à chirurgie abdominale ou pelvienne pour un cancer. L'utilisation d'une TBP pharmacologique d'une durée de cinq à 10 jours, lorsque le risque de complications hémorragiques est faible, serait une pratique à privilégier dans un contexte de chirurgie abdominale ou pelvienne pour le cancer, incluant la cystectomie radicale.

6.4 L'utilisation en monothérapie de bas compressifs gradués pour prévenir les évènements thromboemboliques : des données additionnelles sont requises

Une seule revue systématique a évalué l'usage d'une mesure de TBP mécanique seule comparativement à aucune TBP chez des patients devant subir une chirurgie [23]. Les résultats de cette étude suggèrent que le port de bas compressifs gradués diminuerait significativement l'incidence de thromboses veineuses, mais pas celle des embolies pulmonaires. L'utilisation de bas compressifs gradués seuls plutôt qu'aucun traitement est également une mesure de prophylaxie préconisée par les auteurs de plusieurs des guides de pratique particulièrement chez les patients ayant un risque élevé de

complications hémorragiques [25, 26, 28]. Pourtant, la qualité des données disponibles pour soutenir une telle conclusion ou recommandation est faible et questionne la force de la preuve pour en systématiser l'implantation en milieu clinique. Dans un contexte de chirurgie, incluant la cystectomie radicale, l'utilisation de bas compressifs en monothérapie devrait s'appuyer sur une bonne évaluation du risque de complication hémorragique et être réservée aux patients à risque élevé.

L'effet de la longueur de bas compressifs gradués pour la prévention de thromboembolies veineuses a été regardé dans une seule revue systématique [24]. Les auteurs ont conclu que la qualité des données probantes était insatisfaisante et ne permettait pas d'établir une efficacité supérieure de l'un ou l'autre des deux types de bas compressifs étudiés. La qualité de la preuve disponible ne permet pas d'orienter la décision clinique au regard du choix de la longueur des bas compressifs gradués. À défaut de pouvoir statuer sur l'efficacité de l'une ou l'autre de ces méthodes, la décision d'ajuster un bas compressif à la hauteur du genou ou de la cuisse repose alors plutôt sur des critères subjectifs de confort pour les patients.

6.5 La thromboprophylaxie pharmacologique et mécanique : des preuves en faveur d'une utilisation combinée plutôt qu'en monothérapie

La combinaison de méthodes de TBP mécanique et pharmacologique serait associée à de meilleurs résultats pour prévenir les évènements thromboemboliques lors d'une chirurgie comme le suggèrent les auteurs de deux revues systématiques [22, 23]. Un constat semblable se dégage des recommandations émises dans les guides de pratique de l'ACCP [25] et de NICE [28] principalement pour les patients ayant un faible risque de complication hémorragique. L'ensemble de ces résultats, bien qu'intéressant, ne permet pas de déterminer si une combinaison particulière est supérieure à l'autre, la durée optimale de la prophylaxie et à quel(s) type(s) de population chirurgicale elles s'appliquent. Doit-on associer une HFPM à l'usage de bas compressifs gradués ou encore une HNF à une compression pneumatique intermittente? Ces questions utiles pour la pratique clinique ne trouvent pas de réponse actuellement à partir des données probantes disponibles. Les limites méthodologiques des études originales et l'hétérogénéité des populations étudiées ainsi que des agents pharmacologiques administrés ajoutent de l'incertitude quant aux meilleures pratiques à adopter en TBP. À défaut de pouvoir être plus précis, les enseignements issus de l'analyse des données probantes conduisent au constat que la combinaison de l'héparine à une méthode mécanique de TBP (compression pneumatique intermittente, bas compressifs gradués) est une pratique à encourager pour la prévention des évènements thromboemboliques lors d'une chirurgie majeure. L'application de ces mesures doit s'inscrire dans un processus systématique d'évaluation du risque de complication hémorragique des patients.

6.6 La thromboprophylaxie : une mesure qui demeure sécuritaire chez les patients à faible risque d'hémorragie

Comme le suggèrent les données probantes répertoriées, une faible fréquence d'effets indésirables serait associée à l'administration d'anticoagulants (HFPM, HNF) en TBP lors d'une chirurgie chez des patients à faible risque de complication hémorragique. Toutefois, le manque d'uniformité dans les définitions utilisées pour caractériser les complications hémorragiques dans les études originales affaiblit la preuve disponible puisque son impact sur les résultats observés pourrait se traduire par une sous-estimation ou une surestimation de la fréquence réelle d'évènements indésirables. La décision pour le clinicien d'administrer une TBP pharmacologique doit reposer sur une analyse des bénéfices et des risques, et ce, particulièrement lors de la planification d'une chirurgie abdominale majeure pour le cancer. Ce groupe de patients est particulièrement vulnérable en raison du cumul de facteurs de risque de développer un évènement thromboembolique, mais également des complications hémorragiques. Les guides de pratique de l'ACCP [25] et de NICE [28] recommandent d'ailleurs d'utiliser la TBP pharmacologique pour les patients à faible risque de développer des complications hémorragiques.

À la lumière des données disponibles, il semble que l'utilisation d'une méthode mécanique (bas compressifs gradués, compression pneumatique intermittente) en prophylaxie des évènements thromboemboliques soit un mode d'intervention relativement sécuritaire. Les bases de données à déclaration volontaire, malgré leurs limites, suggèrent également que les effets indésirables associés aux méthodes mécaniques seraient davantage de nature mineure. Cependant, il s'agit d'un sujet très peu étudié dans la littérature. La preuve de l'innocuité et de la sécurité des méthodes mécaniques de TBP dans le contexte particulier de la chirurgie et plus spécifiquement pour celui de la chirurgie oncologique est à documenter en raison de la pauvreté des données sur le sujet. Malgré le caractère en apparence inoffensif des bas compressifs gradués et de la compression pneumatique intermittente, leur utilisation en thromboprophylaxie lors d'une chirurgie doit s'inscrire dans une pratique de gestion des risques et de sécurité des soins pour les patients.

RECOMMANDATIONS

Recommandation 1

Considérant, à la lumière des données probantes disponibles :

- que l'usage de l'héparine (HFPM, HNF) chez les patients hospitalisés aurait une efficacité supérieure à aucun traitement dans la prévention des évènements thromboemboliques suite à une chirurgie majeure abdominale ou pelvienne pour le cancer;
- qu'il n'est pas possible de statuer sur la supériorité de l'un ou l'autre des types d'héparine (HNF, HFPM) pour son usage en thromboprophylaxie pharmacologique lors d'une chirurgie majeure abdominale ou pelvienne pour le cancer;
- que l'utilisation de bas compressifs gradués en monothérapie chez les patients hospitalisés pourrait avoir une efficacité supérieure à aucun traitement pour prévenir les thromboses veineuses profondes lors d'une chirurgie générale;
- que l'utilisation de bas compressifs gradués en monothérapie serait une mesure à considérer chez les patients hospitalisés à risque élevée d'hémorragie
- que la combinaison d'une méthode pharmacologique (principalement HFPM et HNF) à une méthode mécanique (compression pneumatique intermittente, bas compressifs graduées) pourrait avoir une efficacité supérieure à une méthode mécanique seule pour la prévention des évènements thromboemboliques suite à une chirurgie;
- que la prolongation d'une thromboprophylaxie pharmacologique jusqu'à 28 jours après une chirurgie pourrait accroître le risque de complication hémorragique pour les patients;
- que les études originales sur lesquelles s'appuient ces conclusions sont de qualité variable au plan méthodologique et qu'elles ne sont pas homogènes notamment quant à la population étudiée, au type d'héparine utilisée (incluant la dose et la durée d'administration) et aux méthodes diagnostiques pour détecter les évènements thromboemboliques;
- que l'utilisation de l'incidence de thromboses veineuses asymptomatiques comme indicateur d'efficacité pourrait surestimer l'effet attribuable aux méthodes de prévention des évènements thromboemboliques.

Il est recommandé aux uro-oncologues du CHU de Québec de poursuivre dans le cadre de leur pratique l'introduction de mesures de thromboprophylaxie lors d'une cystectomie radicale pour un cancer infiltrant de la vessie en privilégiant, selon l'évaluation du risque de complications hémorragiques du patient :

- La combinaison d'une méthode mécanique (bas compressifs gradués ou compression pneumatique intermittente) et d'un agent anticoagulant (HNF ou HFPM). La durée du traitement prophylactique doit être ajustée selon la mobilité du patient et peut s'étendre jusqu'à une période de 10 jours après la chirurgie selon le jugement du clinicien.
- Une méthode mécanique en monothérapie plutôt qu'aucun traitement chez les patients dont le risque de complication hémorragique est élevé.

Recommandation 2

Considérant, à la lumière des données probantes :

- la faible qualité des études originales sur lesquelles s'appuient la recommandation de prolonger la thromboprophylaxie jusqu'à 28 jours après une chirurgie abdominale ou pelvienne;
- que la prolongation d'une thromboprophylaxie pharmacologique suite à une chirurgie peut accroître le risque de complication hémorragique pour les patients;

Il est recommandé aux uro-oncologues du CHU de Québec de ne pas introduire de manière systématique dans le cadre de leur pratique la prolongation de la thromboprophylaxie avec l'une ou l'autre des catégories d'héparine lors d'une cystectomie radicale pour un cancer infiltrant de la vessie.

La décision clinique de prolonger jusqu'à 28 jours la thromboprophylaxie pharmacologique doit dans un tel cas reposer sur une évaluation rigoureuse des risques et des bénéfices de prescrire une telle mesure pour le patient. La prolongation pourrait être considérée dans certaines situations cliniques particulières où il y a un risque accru de thromboembolie veineuse, comme par exemple, chez les patients qui ont des antécédents de thromboembolie veineuse ou de thrombophilie, de l'obésité et une mobilité réduite ou retardée.

CONCLUSION

Le présent travail visait à réviser les mesures de thromboprophylaxie à préconiser pour réduire les risques d'évènements thromboemboliques associés à la cystectomie radicale chez les adultes atteints d'un cancer infiltrant de la vessie. La recherche d'information sur la thromboprophylaxie qui a été élargie à la chirurgie abdominale, pelvienne, colorectale et gynécologique en oncologie, faute de données disponibles sur la cystectomie radicale, a permis de tirer des constats qui sont applicables à ce champ spécifique de l'uro-oncologie.

Les données probantes disponibles confirment la place des agents anticoagulants, principalement les HFPM et les HNF, dans l'arsenal des mesures préventives disponibles à utiliser en chirurgie pour réduire les risques de complications thromboemboliques chez les patients hospitalisés. Bien que les méthodes mécaniques de thromboprophylaxie soient recommandées dans les guides de pratique et en usage courant dans les milieux cliniques, des interrogations persistent quant à la preuve de leur utilisation en monothérapie considérant la qualité des études d'où sont issues les données probantes. Les preuves disponibles et le profil de sécurité des méthodes mécaniques conduisent à adopter une approche prudente et d'en recommander tout de même leur usage lors d'une intervention chirurgicale chez un patient pour qui la thromboprophylaxie pharmacologique est contre-indiquée, plutôt que de ne pas administrer de mesure de thromboprophylaxie. La recommandation de l'usage combiné de méthodes pharmacologiques et mécaniques suit ces mêmes règles de prudence même si les éléments qui en supportent la preuve demandent à être précisés pour le futur. Il ressort de cette analyse que les pratiques cliniques de thromboprophylaxie en chirurgie, et en particulier pour la cystectomie radicale, gagneraient à être alimentées par de nouvelles études afin de préciser encore l'utilisation de ces méthodes pour assurer la sécurité des patients.

ANNEXES

ANNEXE 1 – RÉSULTATS DE LA RECHERCHE DANS LA LITTÉRATURE GRISE

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche (n, [réf.])
Bases de données et moteurs de recherche ***Mots-clés*** **:** *Thromboprophylaxis, thromboprophylaxis* AND *prevention, thromboprophylaxis* AND *surgery, thromboprophylaxis* AND *pulmonary embolism, thromboprophylaxis* AND *thrombosis, thromboprophylaxis* AND *cystectomy*				
CRD	*Center for Reviews and Dissemination*	Royaume-Uni	www.crd.york.ac.uk/crdweb	9 [18, 20, 21, 39, 63-67]
Cochrane	*The Cochrane Library*	International	www.thecochranelibrary.com	8 [18, 20, 39, 50, 63, 64, 66, 67]
NGC	*National Guidelines Clearinghouse*	États-Unis	http://www.guidelines.gov/	5 [16, 26, 42, 68, 69]
EuroScan	*EuroScan*	Europe	http ://www.euroscan.org.uk	0
Sites Internet généraux visités				
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé	Canada	http ://www.cadth.ca/fr	2 [21, 70]
AFSSPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	France	www.afssaps.fr/	0
AHRQ	*Agency for Healthcare Research and Quality*	États-Unis	http ://www.ahrq.gov/	0
ASERNIP-S	*Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical*	Australie	http://www.surgeons.org/racs/research-and-audit/asernip-s	1 [71]
AHTA	*Adelaïde Health Technology Assessment*	Australie	http://www.adelaide.edu.au/ahta/	0
CEBM	*Center for Evidence-based Medicine*	Royaume-Uni	http://www.cebm.net/	0
CEDIT	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques	France	http ://cedit.aphp.fr/	0
DACEHTA	*Danish Centre for Health Technology Assessment*	Danemark	http://www.sst.dk/English.aspx	0
DETMIS-CHUM	Direction de l'ETMIS du CHU de Montréal	Canada (Québec)	http://www.chumtl.qc.ca/notre-equipe/directions/detmis/mission.fr.html	0
HAS	Haute Autorité de Santé	France	http ://www.has-sante.fr/	0
HIQA	*Health Information and Quality Authority*	Irlande	http://www.hiqa.ie/	0
HSAC	*Health Services Assessment Collaboration*	Nouvelle-Zélande	http://www.healthsac.net/aboutus/aboutus.htm	0
FINOHTA	*Finnish Office for Health Technology Assessment*	Finlande	http://finohta.stakes.fi/EN/publications/reports/index.htm	0
ICER	*Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*	États-Unis	www.icer-review.org	0
ICES	*Institute for Clinical Evaluative Sciences*	Canada (Ontario)	http://www.ices.on.ca/	0
IHE	*Institute for Health Economics*	Canada (Alberta)	http://www.ihe.ca/	0
INESSS	Institut national d'excellence en	Canada	http://www.inesss.qc.ca/	0

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche (n, [réf.])
	santé et en services sociaux	(Québec)		
IQWiG	*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*	Allemagne	www.iqwig.de	0
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé	Belgique	http ://www.kce.fgov.be/	0
MHRA	*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*	Royaume-Uni	www.mhra.gov.uk/index.htm	0
MSAC	*Medical Services Advisory Committee*	Australie	http://www.msac.gov.au/	0
NICE	*National Institute for Health and Clinical Excellence*	Royaume-Uni	http://www.nice.org.uk/	1 [28]
NIHR HTA	*National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme*	Royaume-Uni	http://www.hta.ac.uk/	1 [66]
NPSA	*National Patient Safety Agency*	Royaume-Uni	www.npsa.nhs.uk/	0
NZHTA	*New Zealand Health Technology Assessment*	Nouvelle-Zélande	http://www.otago.ac.nz/christchurch/research/nzhta/	0
OHTAC	*Ontario Health Technology Advisory Committee*	Canada (Ontario)	http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/ohtac_mn.html	0
OMS	Organisation mondiale de la Santé	International	http ://www.who.int/fr/	0
TAU-MUHC	*Technology Assessment Unit-McGill University Health Center*	Canada (Québec)	http://www.mcgill.ca/tau/	0
THETA	*Toronto Health Economics and Technology Assessment*	Canada (Ontario)	http://theta.utoronto.ca/	0
UETMIS- CHUS	UETMIS du CHU de Sherbrooke	Canada (Québec)	http://www.chus.qc.ca/volet-academique-ruis/evaluation-des-technologies/	0
UETMIS-CHUSJ	UETMIS du CHU Sainte-Justine	Canada (Québec)	http://www.chu-sainte-justine.org/Pro/micro-portails.aspx?AxeID=16	0
VATAP	*Veterans Affairs Technology Assessment Program (VATAP)*	États-Unis	http://www.va.gov/vatap/	0
Sites Internet spécifiques visités				
Sites d'organismes et d'associations professionnelles spécifiques au sujet				
ACS	*American Cancer Society*	États-Unis	http://www.cancer.org/	0
ASCO	*American Society of Clinical Oncology*	États-Unis	http://www.asco.org/	1 [26]
AUA	*American Urological Association*	États-Unis	http://www.auanet.org/	1 [68]
BAUS	*British Association of Urological Surgeons*	Royaume-Uni	http://www.baus.org.uk/	0
CCS	*Canadian Cancer Society*	Canada	http://www.cancer.ca/	0
CCO	*Cancer Care Ontario*	Canada (Ontario)	https://www.cancercare.on.ca/	6 [26, 28, 41, 72-74]
CAU	*Canadian Urological Association*	Canada	http://www.cua.org/	0
EAU	*European Association of Urology*	Europe	http://www.uroweb.org/	0
ESMO	*European for Society Medical Oncology*	Europe	http://www.esmo.org/	1 [74]
INC	*Institut National du Cancer*	France	http ://www.e-cancer.fr/	0

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche (n, [réf.])
NCI	*National Cancer Institute*	États-Unis	http ://www.cancer.gov/	0
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*	États-Unis	http ://www.nccn.org/index.asp	1 [41]
SIU	*Société Internationale d'Urologie*	International	http://www.siu-urology.org/	0
NOMBRE DE DOCUMENTS RÉPERTORIÉS				37
NOMBRE DE DOUBLONS RETIRÉS				15
NOMBRE DE DOCUMENTS SÉLECTIONNÉS				22

Dernière recherche effectuée le 29 janvier 2013

ANNEXE 2 – RÉSULTATS DE LA RECHERCHE DE PROTOCOLES PUBLIÉS

Nom	Organisation	Site Internet	Résultat
Études de syntheses **Mots-clés :** *thromboprophylaxis, low-molecular weight heparin, thromboprophylaxis* AND *pulmonary embolism, thromboprophylaxis* AND *prevention, thromboprophylaxis* AND *surgery, thromboprophylaxis* AND *thrombosis, thromboprophylaxis* AND *cystectomy*			
PROSPERO	*Center for Reviews and Dissemination*	http://www.crd.york.ac.uk/prospero/	0
Cochrane	*The Cochrane Library*	www.thecochranelibrary.com	0
ECR **Mots-clés :** *thromboprophylaxis, low-molecular weight heparin*, thromboprophylaxis AND *pulmonary embolism, thromboprophylaxis* AND *prevention, thromboprophylaxis* AND *surgery, thromboprophylaxis* AND *thrombosis, thromboprophylaxis* AND *cystectomy*			
	U.S. National Institute for Health Research	http://www.Clinicaltrials.gov	NCT00967148
	Current Controlled Trials Ltd.	http:///www.controlled-trials.com	0

Dernière recherche effectuée le 10 janvier 2013

ANNEXE 3 – STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Stratégies d'interrogation des bases de données bibliographiques pour le volet efficacité (29 janvier 2013)

PUBMED

#1 Cystectomy [MeSH] OR cystectomy OR "bladder surgery"

#2 "Heparin"[Mesh] OR "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh] OR "Intermittent Pneumatic Compression Devices"[Mesh] OR "Stockings, Compression"[Mesh] OR "unfractionated heparin" OR heparin OR "low-molecular weight heparin" OR "intermittent pneumatic compression" OR Thromboprophylaxis OR "venous thromboembolism prophylaxis" OR "deep vein thrombosis prophylaxis"

#3 "Death"[Mesh] OR "Venous Thrombosis"[Mesh] OR "Pulmonary Embolism"[Mesh] OR "Phlebitis"[Mesh] OR "venous thrombosis" OR "deep-venous thrombosis" OR "deep-venous thromboses" OR "pulmonary embolism" OR "fatal pulmonary embolism" OR phlebitis

#4 "General Surgery"[Mesh] OR "major surgery" OR "cancer surgery" OR "general surgery"

1 AND 2 AND 3

2 AND 3 AND 4 Limites: human, French, English, 2000/01/01 to 2013/01/29

EMBASE

#1 'Cystectomy'/exp OR 'bladder surgery'/exp OR cystectomy OR 'bladder surgery'

#2 'heparin'/exp OR 'low molecular weight heparin'/exp OR 'intermittent pneumatic compression device'/exp OR 'compression garment'/exp OR 'heparin' OR 'low molecular weight heparin' OR 'intermittent pneumatic compression device' OR 'unfractionated heparin' OR Thromboprophylaxis OR 'venous thromboembolism prophylaxis' OR 'deep vein thrombosis prophylaxis'

#3 'death'/exp OR 'deep vein thrombosis'/exp OR 'vein thrombosis'/exp OR 'lung embolism'/exp OR 'phlebitis'/exp OR 'thrombophlebitis'/exp OR 'vein embolism'/exp OR 'lung embolism' OR 'phlebitis' OR 'thrombophlebitis' OR 'deep vein thrombosis' OR 'vein thrombosis' OR death

#4 'general surgery'/exp OR 'major surgery'/exp OR 'cancer surgery'/exp OR 'general surgery' OR 'major surgery' OR 'cancer surgery'

1 AND 2 AND 3

2 AND 3 AND 4 Limites: human, 2000/01/01 to 2013/01/29

Stratégies d'interrogation de bases de données bibliographique pour le volet innocuité (29 janvier 2013)

PUBMED

#1 "Cystectomy"[MeSH] OR "radical cystectomy" OR cystectomy OR "bladder surgery"

#2 "Colorectal Surgery"[Mesh] OR "Colorectal Surgery" OR "major abdominal surgery" OR "cancer surgery"

#3 "Heparin"[Mesh] OR "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh] OR "unfractionated heparin" OR heparin OR "low-molecular weight heparin" OR Thromboprophylaxis OR "venous thromboembolism prophylaxis" OR "deep vein thrombosis prophylaxis"

#4 "Intermittent Pneumatic Compression Devices"[Mesh] OR "Stockings, Compression"[Mesh] OR "intermittent pneumatic compression" OR thromboprophylaxis

#5 "Thrombocytopenia"[Mesh] OR "Hemorrhage"[Mesh] OR "Blood Transfusion"[Mesh] OR "Hematoma, Epidural, Cranial"[Mesh] OR "Anaphylaxis"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR "Morbidity"[Mesh] OR thrombocytopenia OR hemorrhage OR "blood transfusion" OR "wound hematoma" OR anaphylaxis OR Mortality OR Morbidity

#6 "Compartment Syndromes"[Mesh] OR "Ischemia"[Mesh] OR "Anterior Compartment Syndrome"[Mesh] OR "Peroneal Neuropathies"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR "Morbidity"[Mesh] OR "compartment syndromes" OR ischemia OR "anterior compartment syndrome" OR "peroneal neuropathies" OR Mortality OR Morbidity

#7 "adverse effects "[Subheading] OR "adverse effect*" OR "adverse events" OR "negative effect*" OR safety OR "side effect*"

TBP mécanique

1 AND 4 AND 6
1 AND 4 AND 7
2 AND 4 AND 6
2 AND 4 AND 7

TBP pharmacologique

1 AND 3 AND 5
1 AND 3 AND 7
2 AND 3 AND 5
2 AND 3 AND 7

EMBASE

#1 'Cystectomy'/exp OR 'bladder surgery'/exp OR cystectomy OR 'bladder surgery'

#2 'colorectal anastomosis'/exp OR 'colorectal anastomosis' OR 'cancer surgery'/exp OR 'cancer surgery'

#3 'heparin'/exp OR 'low molecular weight heparin'/exp OR 'unfractionated heparin'/exp OR 'heparin' OR 'low molecular weight heparin' OR 'unfractionated heparin' OR Thromboprophylaxis OR 'venous thromboembolism prophylaxis' OR 'deep vein thrombosis prophylaxis'

#4 'intermittent pneumatic compression device'/exp OR 'compression garment'/exp OR 'intermittent pneumatic compression device' OR 'compression garment' OR Thromboprophylaxis OR 'venous thromboembolism prophylaxis' OR 'deep vein thrombosis prophylaxis'

#5 'thrombocytopenia'/exp OR 'bleeding'/exp OR 'heparin induced thrombocytopenia'/exp OR 'epidural hematoma'/exp OR 'mortality'/exp OR 'morbidity'/exp OR thrombocytopenia OR hemorrhage OR 'wound hematoma' OR 'epidural hematoma' OR 'mortality' OR 'morbidity'

#6 'compartment syndrome'/exp OR 'anterior tibial syndrome'/exp OR 'limb ischemia'/exp OR 'leg ischemia'/exp OR 'peroneus nerve paralysis'/exp OR 'mortality'/exp OR 'morbidity'/exp OR 'mortality' OR 'morbidity'

#7 'adverse outcome'/exp OR 'adverse outcome' OR 'postoperative complication'/exp OR 'postoperative complication' OR 'side effect'/exp OR 'side effect' OR 'adverse effect'/exp OR 'adverse effect' OR 'adverse event' OR 'negative effect'

TBP mécanique

1 AND 4 AND 6
1 AND 4 AND 7
2 AND 4 AND 6
2 AND 4 AND 7

TBP pharmacologique

1 AND 3 AND 5
1 AND 3 AND 7

ANNEXE 4 – LISTE DES PUBLICATIONS EXCLUES ET RAISONS D'EXCLUSION

Tableau 4.1 : Études sur l'efficacité

Auteur (année), [réf.]	Types d'études	Raisons d'exclusion
Abad Rico (2010), [17]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Agnelli (2011), [75]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Akl (2008a), [63]	Revue systématique	Les résultats et les conclusions de cette revue ont également été présentés dans Rasmussen (2009).
Akl (2008b), [64]	Méta-analyse	Les résultats et les conclusions de cette revue ont également été présentés dans Rasmussen (2009).
AUA (2008), [68]	Guide de pratique	Qualité insatisfaisante
Amin (2011), [76]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Arcelus (2009), [77]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Arcelus-Martinez (2008), [78]	Étude observationnelle	Critères d'inclusion et d'exclusion
Arnold (2001), [79]	Étude observationnelle	Critères d'inclusion et d'exclusion
Attanasio (2001), [80]	Étude observationnelle	Critères d'inclusion et d'exclusion
Bang (2010), [81]	Consensus d'experts	Qualité insatisfaisante
Bani-Hani (2008), [82]	Méta-analyse	Chirurgie cardiaque
Barbera (2008), [83]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Bauersachs (2009), [84]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Baykal (2001), [85]	ECR	Critères d'inclusion et d'exclusion
Behranwala (2009), [86]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Bergqvist (2001), [87]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Bergqvist (2002), [88]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Bergqvist (2005), [89]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Bergqvist (2006a), [90]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Bergqvist (2006b), [91]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Bergqvist (2007a), [92]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Bergqvist (2007b), [93]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Boneu (2000), [94]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Borly (2005), [95]	Méta-analyse	Mise à jour de Jorgensen (2003) de qualité inférieure. Aucune étude ajoutée, conclusions inchangées.
Bottaro (2008), [39]	Méta-analyse	Les résultats et les conclusions de cette revue ont également été présentés dans Rasmussen (2009).
Bradley (2009), [65]	Étude économique	Critères d'inclusion et d'exclusion
Brunelli (2012), [96]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Brzezkova (2009), [97]	Étude pilote	Critères d'inclusion et d'exclusion
CADTH (2010), [70]	Revue systématique	Critères d'inclusion et d'exclusion
Clarke-Pearson (2012), [98]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Clément (2011), [99]	Étude observationnelle	Critères d'inclusion et d'exclusion
DiMinno (2001), [100]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Djulbegovic (2010), [101]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Dotsenko (2006), [102]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Egger (2000), [103]	ECR	Critères d'inclusion et d'exclusion
Eichinger (2009), [104]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Einstein (2007), [105]	Méta-analyse	Qualité insatisfaisante
Einstein (2008), [106]	Étude observationnelle	Critères d'inclusion et d'exclusion
Ekeh (2010), [107]	Étude observationnelle	Critères d'inclusion et d'exclusion
Falanga (2009), [108]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Falciani (2000), [109]	Guide de pratique	Critères d'inclusion et d'exclusion
Gadducci (2009), [110]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Geerts (2001), [111]	Guide de pratique	Mise à jour de 2012 a été incluse (Gould, 2012)
Geerts (2004), [112]	Guide de pratique	Mise à jour de 2012 a été incluse (Gould, 2012)
Geerts (2008), [16]	Guide de pratique	Mise à jour de 2012 a été incluse (Gould, 2012)

Auteur (année), [réf.]	Types d'études	Raisons d'exclusion
Gomes (2011), [113]	ECR	Critères d'inclusion et d'exclusion
Gutt (2005), [114]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Handoll, 2002, [115]	Méta-analyse	Critères d'inclusion et d'exclusion
Heit (2001), [116]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Heit (2003), [117]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
ICSI (2011), [69]	Guide de pratique	Qualité insatisfaisante
Jeong (2010), [118]	Étude observationnelle	Critères d'inclusion et d'exclusion
Jessie (2008), [119]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Kaboli (2003), [120]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Kakkar (2009a), [15]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Kakkar (2009b), [121]	Commentaires	Critères d'inclusion et d'exclusion
Kakkar (2011), [122]	Éditorial	Critères d'inclusion et d'exclusion
Kalka (2009), [123]	Étude observationnelle	Critères d'inclusion et d'exclusion
Kearon (2003), [56]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Khushal (2002), [124]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Koch (2001), [125]	Méta-analyse	Qualité insatisfaisante
Kurtoglu (2005), [126]	Étude observationnelle	Critères d'inclusion et d'exclusion
Lee (2008), [127]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Leonardi (2006), [128]	Revue systématique	Critères d'inclusion et d'exclusion
Leonardi (2007a), [129]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Leonardi (2007b), [130]	Revue systématique	Qualité insatisfaisante
Linkins (2008), [131]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Lippi (2011), [132]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Mandala (2006), [72]	Guide de pratique	Qualité insatisfaisante
Mandala (2008), [73]	Guide de pratique	Qualité insatisfaisante
Mandala (2011), [74]	Guide de pratique	Qualité insatisfaisante
McGuire (2004), [133]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Mismetti (2001), [134]	Méta-analyse	Qualité insatisfaisante
Mottier (2005), [135]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Muntz (2010), [136]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
NCCN (2011), [41]	Guide de pratique	Qualité insatisfaisante
Nicolaides (2006), [137]	Guide de pratique	Qualité insatisfaisante
Pabinger (2007), [138]	Guide de pratique	Critères d'inclusion et d'exclusion
Ramos, 2011, [139]	Méta-analyse	Critères d'inclusion et d'exclusion
Rasmussen (2006), [36]	ECR	Critères d'inclusion et d'exclusion
Rasmussen (2007), [140]	Revue systématique	Mise à jour de 2009 a été incluse (Rasmussen, 2009)
Rawat (2008), [141]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Roderick (2005), [66]	Rapport d'évaluation	Critères d'inclusion et d'exclusion
Rodrigues (2010), [142]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
SAGES (2007), [143]	Guide de pratique	Qualité insatisfaisante
Sakon (2009), [48]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Samama (2006), [144]	Guide de pratique	Qualité insatisfaisante
Samama (2011), [145]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Sawczuk (2002), [146]	Étude observationnelle	Critères d'inclusion et d'exclusion
Scarpa (2007), [147]	Étude observationnelle	Critères d'inclusion et d'exclusion
SFAR (2005), [148]	Guide de pratique	Qualité insatisfaisante
Sharma (2008), [149]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
SIGN (2010), [42]	Guide de pratique	Critères d'inclusion et d'exclusion
Silleran-Chassany (2000), [150]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Simoneau (2006), [49]	ECR	Critères d'inclusion et d'exclusion
Song (2011), [67]	Protocole de méta-analyse	Critères d'inclusion et d'exclusion
Streiff (2009), [151]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
The Australian and NZ Working	Guide de pratique	Qualité insatisfaisante

Auteur (année), [réf.]	Types d'études	Raisons d'exclusion
Party on the Management and Prevention of VTE (2007), [71]		
Thenganatt (2006), [152]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Ting (2003), [153]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Tufano (2011), [154]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Ugaki (2008), [155]	Étude observationnelle	Critères d'inclusion et d'exclusion
Urbankova (2005), [156]	Méta-analyse	Qualité insatisfaisante
Zurawska (2007), [157]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion

Tableau 4.2 : Études sur l'innocuité

Auteur (année), [réf.]	Types d'études	Raisons d'exclusion
Agnelli (1997), [158]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Agnelli (2005), [159]	ECR	Critères d'inclusion et d'exclusion
Agnelli (2007), [160]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Alizadeh (2005), [161]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Balibrea (2007), [162]	Rétrospective	Porte sur la bémiparine (non disponible au Canada)
Baykal (2001), [85]	ECR	Déjà inclus dans Akl, 2011
Behranwala (2009), [86]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Beijering (1996), [163]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Beraldo (2006), [164]	Revue descriptive	Syndrome compartimental résulte de la position chirurgicale
Bergqvist (1988), [165]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Bergqvist (2006a), [90]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Bergqvist (2006b), [91]	Prospective	Critères d'inclusion et d'exclusion
Bergqvist (2007), [166]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Borly (2005), [95]	Méta-analyse	Mise à jour de Jorgensen (2003) de qualité inférieure. Aucune étude ajoutée, conclusions inchangées.
Bottaro (2008), [39]	Méta-analyse	Les résultats et les conclusions de cette revue ont également été présentés dans Rasmussen (2009).
Camps (2007), [167]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Celebi (2001), [168]	ECR	Critères d'inclusion et d'exclusion
Cittanova-Pansard (2005), [169]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Cohen (1997), [170]	Rétrospective	Qualité insatisfaisante
Di Somma (1992), [171]	ECR	Critères d'inclusion et d'exclusion
Djubegovic (2010), [101]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Eichinger (2009), [104]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Enoxacan study group (1997), [172]	ECR	Déjà inclus dans Akl, 2011
Fijalkowska (2006), [173]	Étude clinique	Critères d'inclusion et d'exclusion
Fletcher (1992), [174]	Sondage sur la pratique des médecins	Critères d'inclusion et d'exclusion
Flordal (1996), [175]	Rétrospective	Critères d'inclusion et d'exclusion
Gras (2012), [176]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Heilmann (1998), [177]	ECR	Déjà inclus dans Akl, 2011
Hjortso (1985), [178]	ECR	Critères d'inclusion et d'exclusion
Ho (1999), [29]	ECR	Déjà inclus dans Wille-Jorgensen, 2003
Jull (2002), [179]	Commentaire	Critères d'inclusion et d'exclusion
Kakkar (1982), [180]	Prospective	Qualité insatisfaisante
Kakkar (1984), [181]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Kakkar (1986), [182]	Série de cas	Qualité insatisfaisante
Kakkar (1989), [183]	Série de cas	Critères d'inclusion et d'exclusion
Kakkar (1996), [184]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Kakkar (1997), [44]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Kakkar (1999), [185]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Kakkar (2005), [186]	ECR	Qualité insatisfaisante
Kakkar (2009b), [121]	Question et réponse avec l'auteur	Critères d'inclusion et d'exclusion
Kakkos (2008), [22]	Méta-analyse	Qualité insatisfaisante
Krzesniak-Wszola (2007), [187]	Revue descriptive	Ne porte pas sur les effets indésirables d'une TBP
Lachmann (1992), [188]	Étude de cas	Syndrome compartimental résulte de la position chirurgicale
Langenfeld (2001), [189]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion

Auteur (année), [réf.]	Types d'études	Raisons d'exclusion
Leonardi (2007b), [130]	Revue systématique	Qualité insatisfaisante
Levesque (1993), [190]	Lettre	Critères d'inclusion et d'exclusion
Mabilia (1996), [191]	ECR	Critères d'inclusion et d'exclusion
Martinez Del Pero (2009), [192]	Étude de cas	Critères d'inclusion et d'exclusion
McLeod (2001), [30]	ECR	Déjà inclus dans Akl, 2011
Milanchi (2010), [193]	Cohorte	Critères d'inclusion et d'exclusion
Mismetti (2001), [134]	Méta-analyse	Qualité insatisfaisante
Muntz (2010), [136]	Sondage sur la pratique des médecins	Critères d'inclusion et d'exclusion
Nakamura (2007), [194]	Série de cas	Critères d'inclusion et d'exclusion
Negus (2006), [195]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Onarheim (1986), [34]	ECR	Déjà inclus dans Akl, 2011
Osborne (2008), [196]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Penn (2011), [197]	Résumé	Critères d'inclusion et d'exclusion
Petralia (2004), [198]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Pollock (1985), [199]	Commentaire	Critères d'inclusion et d'exclusion
Rasmussen (2002), [200]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Rasmussen (2003), [201]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Rasmussen (2006), [36]	ECR	Déjà inclus dans Rasmussen, 2009
Rasmussen (2007), [140]	ECR	Mise à jour de 2009 a été incluse (Rasmussen, 2009)
Reeves (2010), [202]	Rétrospective	Critères d'inclusion et d'exclusion
Samama (2008), [203]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Sanderson (2011), [204]	Rétrospective	Critères d'inclusion et d'exclusion
Sasahara (1986), [205]	ECR	Critères d'inclusion et d'exclusion
Sawczuk (2002), [146]	Série de cas	Qualité insatisfaisante
Scarpa (2007), [147]	Prospective	Qualité insatisfaisante
Schmitz-Huebner (1984), [206]	ECR	Qualité insatisfaisante
Short (2011), [207]	Série de cas	Critères d'inclusion et d'exclusion
Spyropoulos (2008), [12]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Spyropoulos (2009), [208]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Squires (2012), [209]	Étude de cas	Critères d'inclusion et d'exclusion
Stahl (2006), [210]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Streiff (2011), [211]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Sumiyoshi (2011), [212]	Étude de cas	Critères d'inclusion et d'exclusion
Torngren (1982), [213]	Série de cas	Critères d'inclusion et d'exclusion
Tufano (2011), [154]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Varpe (2009), [214]	Série de cas	Critères d'inclusion et d'exclusion
Wagman (2008), [215]	Revue descriptive	Critères d'inclusion et d'exclusion
Wille-Jorgensen (1983), [216]	ECR	Critères d'inclusion et d'exclusion
Wille-Jorgensen (1985), [217]	ECR	Qualité insatisfaisante
Yang (2011), [218]	Rétrospective	Critères d'inclusion et d'exclusion
Zawilska (1990), [219]	ECR	Critères d'inclusion et d'exclusion

ANNEXE 5 – LISTE DES ÉTUDES PRIMAIRES INCLUSES DANS LES ÉTUDES DE SYNTHÈSE

Auteur (année), [réf.]	Akl (2011), [19]	Rasmussen (2009), [20]	Wille-Jorgensen (2003), [18]	Sachdeva (2010), [23]	Kakkos (2008), [22]	Sajid (2012), [24]
Allan (1983), [220]				x		
Barnes (1978), [221]				x		
Baykal (2001), [85]	x					
Bergqvist (1984), [222]				x		
Bergqvist (1990), [223]	x					
Bergqvist (2002), [37]		x				
Bigg (1992), [224]					x	
Boncinelli (2001), [225]	x					
Borow (1983), [226]					x	
Bradley (1993), [227]					x	
Butson (1981), [228]			x			
Covey (1975), [229]			x			
Dahan (1990), [230]	x					
Eisele (2007), [231]					x	
Enoxacan Study Group (1997), [172]	x					
European Fraxiparin Study Group (1988), [232]	x					
Fredin (1989), [233]				x		
Fricker (1988), [32]	x		x			
Gallus (1976), [234]			x			
Gallus (1993), [235]	x					
Godwin (1993), [236]	x					
Haas (2005), [43]	x					
Heilmann (1998), [177]	x					
Ho (1999), [29]			x			
Holford (1976), [237]				x		
Howard (2004), [238]						x
Hui (1996), [239]				x		
Joffe (1976), [240]			x			
Jorgensen (2002), [38]		x				
Kakkar (1997), [44]	x					
Kalodiki (1996), [241]				x		
Kierkegaard (1993), [242]				x		
Koppenhagen (1992), [243]			x			

Auteur (année), [réf.]	Akl (2011), [19]	Rasmussen (2009), [20]	Wille-Jorgensen (2003), [18]	Sachdeva (2010), [23]	Kakkos (2008), [22]	Sajid (2012), [24]
Kosir (1996), [244]			x			
Lahnborg (1974), [245]			x			
Lausen (1998), [35]		x				
Marassi (1993), [33]			x			
Mcleod (2001), [30]	x		x			
Negus (1980), [195]			x			
Nicolaides (1983), [246]			x			
Ohlund (1983), [247]				x		
Onarheim (1986), [34]	x		x			
Porteous (1989), [248]						x
Ramos (1996), [249]					x	
Rasmussen (2006), [36]		x				
Rem (1975), [250]			x			
Scurr (1977), [251]				x		
Scurr (1987), [252]				x		
Shirai (1985), [253]				x		
Sieber (1997), [254]					x	
Silbersack (2004), [255]					x	
Torngren (1978), [256]			x			
Torngern (1980), [253]				x		
Turner (1984), [257]				x		
Turpie, (1989) [258]				x		
Turpie (2007), [259]					x	
Tsapogas (1971), [260]				x		
Valle (1988), [261]			x			
von Tempelhoff (1997), [262]	x					
von Tempelhoff (2000), [263]	x					
Westrich (2005), [264]					x	
Westrich (2006), [265]					x	
Wille-Jorgensen (1985), [217]				x		
Wille-Jorgensen (1986), [31]			x			
Wille-Jorgensen (1991), [266]			x	x		
Williams (1988), [267]						x
Wollson (1991), [268]					x	

ANNEXE 6 – CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES ORIGINALES INCLUSES DANS LES ÉTUDES DE SYNTHÈSE

Tableau 6.1 Caractéristiques des études originales incluses dans Kakkos *et al.* (2008)

Auteur (année), [réf.]	Devis	Type de chirurgie	Patients I+T (n)	Groupe intervention	Groupe témoin	Méthodes diagnostiques
Bigg (1992), [224]	ECC	Prostatique	68	HNF + CPI + BCG	CPI + BCG	scintigraphie pulmonaire
Borow (1983), [226]	ECC	Générale, orthopédique, gynécologique, vasculaire	272	HNF ou Coumadin + CPI	(HNF ou Coumadin) ou CPI	fibrinogène marqué à l'iode 125, pléthysmographie d'impédance, échographie doppler, veinographie
Bradley (1993), [227]	ECC	Orthopédique	74	HNF + BCG + CPI pied	HNF + BCG	veinographie
Eisele (2007), [231]	ECR	Orthopédique	1803	*Certoparin + BCG + CPI	*Certoparin + BCG	Échographie duplex
Ramos (1996), [249]	ECR	Cardiaque	2786	HNF + CPI	CPI	scintigraphie pulmonaire angiographie pulmonaire
Sieber (1997), [254]	ECC	Prostatique	579	HNF + CPI	CPI	NR
Silbersack (2004), [255]	ECR	Orthopédique	139	*Enoxaparine + CPI	*Enoxaparine + BCG	ultrason
Turpie (2007), [259]	ECR	Abdominale	1309	Fondaparinux + CPI	CPI	NR
Westrich (2005), [264]	ECC	Orthopédique	200	Warfarine + CPI	Aspirine + CPI	ultrason
Westrich (2006), [265]	ECR	Orthopédique	275	*Enoxaparine + CPI	Aspirine + CPI	ultrason
Woolson (1991), [268]	ECR	Orthopédique	196	G1 : Warfarine + CPI + BCG cuisse G2 : Aspirine + CPI + BCG cuisse	CPI + BCG cuisse	veinographie, échographie mode B

ECC : étude clinique contrôlée; ECR : essai clinique randomisé; NR : non rapporté; I : intervention; T : témoin
* : HFPM

ANNEXE 7 – SYSTÈME DE HIÉRARCHISATION DES RECOMMANDATIONS ET ÉCHELLE DE NIVEAU DE PREUVE TIRÉ DU NHRMC [27]

Tableau 7.1

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution
NA	Not applicable – unable to grade body of evidence
GPP	Good practice point – consensus-based recommendations

Tableau 7.2

Level	Intervention [1]	Diagnostic accuracy [2]	Prognosis	Aetiology [3]	Screening Intervention
I [4]	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard,[5] among consecutive persons with a defined clinical presentation[6]	A prospective cohort study[7]	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudorandomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard,[5] among non-consecutive persons with a defined clinical presentation[6]	All or none[8]	All or none[8]	A pseudorandomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: ▪ Non-randomised, experimental trial[9] ▪ Cohort study ▪ Case-control study ▪ Interrupted time series with a control group	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst persons in a single arm of a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: ▪ Non-randomised, experimental trial ▪ Cohort study ▪ Case-control study
III-3	A comparative study without concurrent controls: ▪ Historical control study ▪ Two or more single arm study[10] ▪ Interrupted time series without a parallel control group	Diagnostic case-control study[6]	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: ▪ Historical control study ▪ Two or more single arm study
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)[11]	Case series, or cohort study of persons at different stages of disease	A cross-sectional study or case series	Case series

ANNEXE 8 – SYSTÈME DE HIÉRARCHISATION DES RECOMMANDATIONS TIRÉ DU SUPPLÉMENT DE L'ACCP [269]

Tableau 8.1

Grade of Recommendation*	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Quality of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence, Grade 1A	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or *vice versa*	Consistent evidence from RCTs without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances; further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Strong recommendation, moderate-quality evidence, Grade 1B	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or *vice versa*	Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances; higher quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Strong recommendation, low or very low-quality evidence, Grade 1C	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or *vice versa*	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from RCTs with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances; higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate
Weak recommendation, high-quality evidence, Grade 2A	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Consistent evidence from RCTs without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patient or society values; further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Weak recommendation, moderate-quality evidence, Grade 2B	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patient or society values; higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Weak recommendation, low or very low-quality evidence, Grade 2C	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from RCTs with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable; higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate

*We use the wording *we recommend* for strong (Grade 1) recommendations and *we suggest* for weak (Grade 2) recommendations.

Tableau 8.2

Underlying Methodology	Quality (Rating)
RCT and observational studies with very large effects	High (A)
Downgraded RCTs or upgraded observational studies	Moderate (B)
Observational studies and RCTs with major limitations	Low (C)

RÉFÉRENCES

[1] Bussières M, Lagacé M, Coulombe M, Rhainds M. Évaluation de l'efficacité de mesures d'intervention périopératoires de la cystectomie radicale chez les adultes atteints d'un cancer infiltrant de la vessie (UETMIS 06-12). *Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre hospitalier universitaire de Québec (UETMIS-CHUQ)*. 2012: 45.

[2] Shea B, Grimshaw J, Wells G, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007; 7(1): 10.

[3] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 182(18): E839-42.

[4] Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ). Guide méthodologique de recherche et analyse documentaire de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. 2007.

[5] Rice KR, Brassell SA, McLeod DG. Venous thromboembolism in urologic surgery: prophylaxis, diagnosis, and treatment. *Rev Urol*. 2010; 12(2-3): e111-24.

[6] Dutia M, White RH, Wun T. Risk assessment models for cancer-associated venous thromboembolism. *Cancer*. 2012

[7] Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006; 166(4): 458-64.

[8] Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006; 243(1): 89-95.

[9] Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol*. 2006; 24(7): 1112-8.

[10] Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, Wakefield TW, Khuri S, Henderson WG, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg*. 2007; 45(2): 335-41; discussion 41-2.

[11] White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003; 90(3): 446-55.

[12] Spyropoulos AC, Brotman DJ, Amin AN, Deitelzweig SB, Jaffer AK, McKean SC. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgery patient. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75 Suppl 3: S17-26.

[13] Morris BA, Benetti M, Marro H, Rosenthal CK. Clinical practice guidelines for early mobilization hours after surgery. *Orthop Nurs*. 29(5): 290-316; quiz 7-8.

[14] Morris RJ, Woodcock JP. Evidence-based compression: prevention of stasis and deep vein thrombosis. *Ann Surg*. 2004; 239(2): 162-71.

[15] Kakkar AK. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgical patient. *Journal of Clinical Oncology*. 2009a; 27(29): 4881-4.

[16] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6 Suppl): 381S-453S.

[17] Abad Rico JI, Llau Pitarch JV, Paramo Fernandez JA. Topical issues in venous thromboembolism. *Drugs*. 2010; 70 Suppl 2: 11-8.

[18] Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4): CD001217.

[19] Akl EA, Labedi N, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Sempos EV, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11): CD009447.

[20] Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1): CD004318.

[21] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Venous Thromboembolism Prophylaxis for Major General Surgery: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines 2011.

[22] Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4): CD005258.

[23] Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(7): CD001484.

[24] Sajid MS, Desai M, Morris RW, Hamilton G. Knee length versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis in postoperative surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 5: CD007162.

[25] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. 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*. 2012; 141(2 Suppl): e227S-77S.

[26] Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(34): 5490-505.

[27] National Health and Medical Research Council. *Clinical practice guideline for the prevention of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to Australian hospitals.* Melbourne: National Health and Medical Research Council. 2009.

[28] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Venous thromboembolism:reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital 2010.

[29] Ho YH, Seow-Choen F, Leong A, Eu KW, Nyam D, Teoh MK. Randomized, controlled trial of low molecular weight heparin vs. no deep vein thrombosis prophylaxis for major colon and rectal surgery in Asian patients. *Dis Colon Rectum*. 1999; 42(2): 196-202; discussion -3.

[30] McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, Greenwood C, Gregoire RC, Taylor BM, et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg*. 2001; 233(3): 438-44.

[31] Wille-Jorgensen P. [Low-dosage heparin combined with either dihydroergotamine or graduated supportive stockings. Combined prevention of thrombosis in colonic surgery]. *Ugeskr Laeger*. 1986; 148(9): 501-3.

[32] Fricker JP, Vergnes Y, Schach R, Heitz A, Eber M, Grunebaum L, et al. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest*. 1988; 18(6): 561-7.

[33] Marassi A, Balzano G, Mari G, D'Angelo SV, Della Valle P, Di Carlo V, et al. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in cancer patients. A randomized trial with low molecular weight heparin (CY 216). *Int Surg*. 1993; 78(2): 166-70.

[34] Onarheim H, Lund T, Heimdal A, Arnesjo B. A low molecular weight heparin (KABI 2165) for prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis. *Acta Chir Scand*. 1986; 152: 593-6.

[35] Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, Rasmussen MS, Lyng KM, Andersen M, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg*. 1998; 164(9): 657-63.

[36] Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(11): 2384-90.

[37] Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346(13): 975-80.

[38] Jorgensen LN, Lausen I, Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Bergqvist D. Prolonged thromboprophylaxis with lowmolecular weight heparin following major general surgery: an individual patient data meta-analysis. *Blood*. 2002; 100(Abstract 1952.): Unpublished data.

[39] Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, Bruetman JE, Perez Moreno PD, Bullorsky EO, et al. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2008; 99(6): 1104-11.

[40] Kakkar VV, Balibrea JL, Martinez-Gonzalez J, Prandoni P. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(6): 1223-9.

[41] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Venous thromboembolic disease. 2011.

[42] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. 2010; Edinburgh: (SIGN publication no. 122).

[43] Haas S, Wolf H, Kakkar AK, Fareed J, Encke A. Prevention of fatal pulmonary embolism and mortality in surgical patients: a randomized double-blind comparison of LMWH with unfractionated heparin. *Thromb Haemost*. 2005; 94(4): 814-9.

[44] Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B, Bordenave L, Brehm OA, Brucke P, et al. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg*. 1997; 21(1): 2-8; discussion -9.

[45] Fervers Ba, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *International Journal for Quality in Health Care*. 2006; 18(3): 167-76.

[46] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Venous thromboembolism – Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. 2007.
[47] Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, Phillips MJ, Cooper DJ, Das SK, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet*. 1993; 341(8840): 259-65.
[48] Sakon M, Ikeda M. Venous thromboembolism in abdominal cancer surgery. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2009; 2(4): 247-51.
[49] Simonneau G, Laporte S, Mismetti P, Derlon A, Samii K, Samama CM, et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(8): 1693-700.
[50] Junqueira DR, Perini E, Penholati RR, Carvalho MG. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 9: CD007557.
[51] Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 8(1): 202-4.
[52] Lotke PA, Steinberg ME, Ecker ML. Significance of deep venous thrombosis in the lower extremity after total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1994(299): 25-30.
[53] Pellegrini VD, Jr., Langhans MJ, Totterman S, Marder VJ, Francis CW. Embolic complications of calf thrombosis following total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1993; 8(5): 449-57.
[54] Fleming TR, DeMets DL. Surrogate End Points in Clinical Trials: Are We Being Misled? *Annals of Internal Medicine*. 1996; 125(7): 605-13.
[55] Warwick D, Samama MM. The contrast between venographic and clinical endpoints in trials of thromboprophylaxis in hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2000; 82(4): 480-2.
[56] Kearon C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest*. 2003; 124(6 Suppl): 386S-92S.
[57] Grimes DA, Schulz KF. Surrogate end points in clinical research: hazardous to your health. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(5 Pt 1): 1114-8.
[58] Sidhu PS, Alikhan R, Ammar T, Quinlan DJ. Lower limb contrast venography: a modified technique for use in thromboprophylaxis clinical trials for the accurate evaluation of deep vein thrombosis. *Br J Radiol*. 2007; 80(959): 859-65.
[59] Ramzi DW, Leeper KV. DVT and pulmonary embolism: Part I. Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2004; 69(12): 2829-36.
[60] Seagroatt V, Tan HS, Goldacre M, Bulstrode C, Nugent I, Gill L. Elective total hip replacement: incidence, emergency readmission rate, and postoperative mortality. *BMJ*. 1991; 303(6815): 1431-5.
[61] Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1999; 130(10): 800-9.
[62] Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Daniel WG, Hanrath P, et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation*. 2004; 109(8): 997-1003.
[63] Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Muti P, Schunemann HJ. Extended perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2008a; 100(6): 1176-80.
[64] Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Sempos EV, Muti P, et al. Low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2008b; 168(12): 1261-9.
[65] Bradley CT, Brasel KJ, Miller JJ, Pappas SG. Cost-effectiveness of prolonged thromboprophylaxis after cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2009; 17(1): 31-9.
[66] Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess*. 2005; 9(49): iii-iv, ix-x, 1-78.
[67] Song Y, Liu L, Li X, Ding J. Pentasaccharides for the prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; CD005134(6).
[68] American Urological Association Education and Research. Best practice policy statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. 2008: 29 p.
[69] Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Venous thromboembolism prophylaxis. 2011(8th edition): 48 p.
[70] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pharmacological Thromboprophylaxis for Gynecology Patients Undergoing Elective Surgery: Clinical Effectiveness and Guidelines 2010.

[71] The Australian and New Zealand Working Party on the Management and Prevention of Venous Thromboembolism. Prevention of Venous Thromboembolism: Best Practice Guidelines for Australia and New Zealand (4th edition). *Sydney: Health Education & Management International Journal of Urology*. 2007.
[72] Mandala M, Falanga A, Piccioli A, Prandoni P, Pogliani EM, Labianca R, et al. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; 59(3): 194-204.
[73] Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol*. 2008; 19 Suppl 2: ii126-7.
[74] Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011; 22 Suppl 6: vi85-92.
[75] Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2011; 9 Suppl 1: 316-24.
[76] Amin AN, Deitelzweig SB. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients: Current approaches and opportunities for improvement. *Oncology Reviews*. 2011; 5(3): 191-204.
[77] Arcelus JI, Lozano FS, Ramos JL, Alos R, Espin E, Rico P, et al. [Prevention of venous thromboembolic disease in general surgery]. *Cir Esp*. 2009; 85 Suppl 1: 51-61.
[78] Arcelus Martinez JI. [Venous thromboembolic disease in general surgery]. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131 Suppl 2: 29-36.
[79] Arnold DM, Kahn SR, Shrier I. Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism: An evaluation of the use of thromboprophylaxis guidelines. *Chest*. 2001; 120(6): 1964-71.
[80] Attanasio E, Russo P, Carunchio G, Caprino L. Dermatan sulfate versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing surgery for cancer: A cost-effectiveness analysis. *PharmacoEconomics*. 2001; 19(1): 57-68.
[81] Bang SM, Jang MJ, Oh D, Kim YK, Kim IH, Yoon SS, et al. Korean guidelines for the prevention of venous thromboembolism. *J Korean Med Sci*. 2010; 25(11): 1553-9.
[82] Bani-Hani MG, Al-Khaffaf H, Titi MA, Jaradat I. Interventions for preventing venous thromboembolism following abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1): CD005509.
[83] Barbera L, Thomas G. Venous thromboembolism in cervical cancer. *The Lancet Oncology*. 2008; 9(1): 54-60.
[84] Bauersachs RM, Haas S. Thromboprophylaxis--key points for the angiologist. *Vasa*. 2009; 38(2): 135-45.
[85] Baykal C, Al A, Demirtas E, Ayhan A. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2001; 22(2): 127-30.
[86] Behranwala KA, Williamson RCN. Cancer-associated venous thrombosis in the surgical setting. *Annals of Surgery*. 2009; 249(3): 366-75.
[87] Bergqvist D. Venous thromboembolism and cancer: Prevention of VTE. *Thrombosis Research*. 2001; 102(6): V209-V13.
[88] Bergqvist D. Enoxaparin: a pharmacoeconomic review of its use in the prevention and treatment of venous thromboembolism and in acute coronary syndromes. *PharmacoEconomics*. 2002; 20(4): 225-43.
[89] Bergqvist D. New ways to prevent venous thromboembolism - The pentasaccharide fondaparinux and the thrombin inhibitor ximelagatran - A review. *Acta Chirurgica Belgica*. 2005; 105(1): 35-9.
[90] Bergqvist D. Review of fondaparinux sodium injection for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing surgery. *Vascular Health and Risk Management*. 2006a; 2(4): 365-70.
[91] Bergqvist D. Venous thromboembolism: a review of risk and prevention in colorectal surgery patients. *Dis Colon Rectum*. 2006b; 49(10): 1620-8.
[92] Bergqvist D. Prevention of venous thromboembolism in surgical cancer patients. *Nowotwory*. 2007a; 57(3): 93e-7e.
[93] Bergqvist D. Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and options for thromboprophylaxis. *J Surg Oncol*. 2007b; 95(2): 167-74.
[94] Boneu B. Low molecular weight heparins: Are they superior to unfractionated heparins to prevent and to treat deep vein thrombosis? *Thrombosis Research*. 2000; 100(2): V113-V20.
[95] Borly L, Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS. Systematic review of thromboprophylaxis in colorectal surgery -- an update. *Colorectal Dis*. 2005; 7(2): 122-7.
[96] Brunelli A. Deep Vein Thrombosis/Pulmonary Embolism: Prophylaxis, Diagnosis, and Management. *Thoracic Surgery Clinics*. 2012; 22(1): 25-8.
[97] Brzezkova R, Fryba V, Chrz K, Krska Z, Kvasnicka J. Prolonged prophylaxis of thromboembolic disease in patients with colorectal surgical resections for malignancy. *Rozhledy v chirurgii : mesicnikk ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti*. 2009; 88(11): 642-8.
[98] Clarke-Pearson DL, Abaid LN. Prevention of venous thromboembolic events after gynecologic surgery. *Obstetrics and Gynecology*. 2012; 119(1): 155-67.

[99] Clement C, Rossi P, Aissi K, Barthelemy P, Guibert N, Auquier P, et al. Incidence, risk profile and morphological pattern of lower extremity venous thromboembolism after urological cancer surgery. *Journal of Urology*. 2011; 186(6): 2293-7.
[100] Di Minno G, Tufano A, Cerbone AM. Antithrombotic drugs for older subjects. Guidelines formulated jointly by the Italian Societies of Haemostasis and Thrombosis (SISET) and of Gerontology and Geriatrics (SIGG). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001; 11(1): 41-62.
[101] Djulbegovic B. Management of venous thromboembolism in cancer: A brief review of risk-benefit approaches and guidelines' recommendations. *Journal of Supportive Oncology*. 2010; 8(2): 84-91.
[102] Dotsenko O, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *Annals of Oncology*. 2006; 17(SUPPL. 10): x81-x4.
[103] Egger B, Schmid SW, Naef M, Wildi S, Buchler MW. Efficacy and safety of weight-adapted nadroparin calcium vs. heparin sodium in prevention of clinically evident thromboembolic complications in 1,190 general surgical patients. *Digestive Surgery*. 2000; 17(6): 602-9.
[104] Eichinger S. [Perioperative thromboprophylaxis in adults]. *Wien Med Wochenschr*. 2009; 159(19-20): 475-80.
[105] Einstein MH, Pritts EA, Hartenbach EM. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2007; 105(3): 813-9.
[106] Einstein MH, Kushner DM, Connor JP, Bohl AA, Best TJ, Evans MD, et al. A protocol of dual prophylaxis for venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer patients. *Obstet Gynecol*. 2008; 112(5): 1091-7.
[107] Ekeh AP, Dominguez KM, Markert RJ, McCarthy MC. Incidence and risk factors for deep venous thrombosis after moderate and severe brain injury. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2010; 68(4): 912-5.
[108] Falanga A. The incidence and risk of venous thromboembolism associated with cancer and nonsurgical cancer treatment. *Cancer Investigation*. 2009; 27(1): 105-15.
[109] Falciani M, Dilaghi B, Conti AA, Caciolli S, Gensini GF. [Evidence-based guidelines for prevention and therapy of venous thromboembolism]. *Minerva Cardioangiol*. 2000; 48(12 Suppl 1): 27-35.
[110] Gadducci A, Cosio S, Spirito N, Genazzani AR. The perioperative management of patients with gynaecological cancer undergoing major surgery: A debated clinical challenge. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2009; 73(2): 126-40.
[111] Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson F.A, Jr., et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001; 119(1 SUPPL.): 132S-75S.
[112] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126(3 Suppl): 338S-400S.
[113] Gomes M, Ramacciotti E, Henriques AC, Araujo GR, Szultan LA, Miranda Jr F, et al. Generic versus branded enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism following major abdominal surgery: Report of an exploratory clinical trial. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011; 17(6): 633-9.
[114] Gutt CN, Oniu T, Wolkener F, Mehrabi A, Mistry S, Buchler MW. Prophylaxis and treatment of deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg*. 2005; 189(1): 14-22.
[115] Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J, Tytherleigh-Strong G, Milne AA, Gillespie WJ. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(4): CD000305.
[116] Heit JA. Prevention of venous thromboembolism. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2001; 17(1): 71-92.
[117] Heit JA. The potential role of direct thrombin inhibitors in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Chest*. 2003; 124(3 SUPPL.): 40S-8S.
[118] Jeong O, Ryu SY, Park YK, Kim YJ. The effect of low molecular weight heparin thromboprophylaxis on bleeding complications after gastric cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(9): 2363-9.
[119] Jessie BC, Marshall FF. Pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism in contemporary radical retropubic prostatectomy: Does concomitant pelvic lymphadenectomy matter? *International Journal of Urology*. 2008; 15(11): 951-6.
[120] Kaboli P, Henderson MC, White RH. DVT prophylaxis and anticoagulation in the surgical patient. *Medical Clinics of North America*. 2003; 87(1): 77-110.
[121] Kakkar AK. Current use of venous thromboembolism prophylaxis in cancer patients. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2009b; 7(4): 231-3.
[122] Kakkar AK, Rushton-Smith S. Venous thromboembolism pharmacologic prophylaxis after major surgery--are we doing well or not well enough? *Ann Surg*. 2011; 253(2): 221-2.
[123] Kalka C, Spirk D, Siebenrock KA, Metzger U, Tuor P, Sterzing D, et al. Lack of extended venous thromboembolism prophylaxis in high-risk patients undergoing major orthopaedic or major cancer surgery. Electronic Assessment of VTE Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients at Discharge from Swiss Hospitals (ESSENTIAL). *Thromb Haemost*. 2009; 102(1): 56-61.
[124] Khushal A, Quinlan D, Alikhan R, Gardner J, Bailey C, Cohen A. Thromboembolic disease in surgery for malignancy - Rationale for prolonged thromboprophylaxis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2002; 28(6): 569-76.

[125] Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res*. 2001; 102(4): 295-309.
[126] Kurtoglu M, Guloglu R, Ertekin C, Taviloglu K, Alimoglu O. Intermittent pneumatic compression in the prevention of venous thromboembolism in high-risk trauma and surgical ICU patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2005; 11(1): 38-42.
[127] Lee AYY. Cancer and venous thromboembolism: Prevention, treatment and survival. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2008; 25(1): 33-6.
[128] Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. The rate of bleeding complications after pharmacologic deep venous thrombosis prophylaxis: a systematic review of 33 randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2006; 141(8): 790-7; discussion 7-9.
[129] Leonardi MJ. A systematic review of deep venous thrombosis prophylaxis in in surgical oncology. *The American Journal of Hematology/Oncology*. 2007a; 6(8): 446-50.
[130] Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. A systematic review of deep venous thrombosis prophylaxis in cancer patients: implications for improving quality. *Ann Surg Oncol*. 2007b; 14(2): 929-36.
[131] Linkins LA. Management of venous thromboembolism in patients with cancer: Role of dalteparin. *Vascular Health and Risk Management*. 2008; 4(2): 279-87.
[132] Lippi G, Favaloro EJ, Cervellin G. Prevention of venous thromboembolism: Focus on mechanical prophylaxis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2011; 37(3): 237-51.
[133] McGuire M, Dobesh PP. Therapeutic Update on the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism. *Journal of Pharmacy Practice*. 2004; 17(5): 289-307.
[134] Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*. 2001; 88(7): 913-30.
[135] Mottier D, Mismetti P, Samama CM, Abaladejo P, Barre J, Bergmann JF, et al. II. Prevention of venous thromboembolism. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2005; 30(SPEC. ISS. 2): 2S13-2S25.
[136] Muntz J. Duration of deep vein thrombosis prophylaxis in the surgical patient and its relation to quality issues. *Am J Surg*. 2010; 200(3): 413-21.
[137] Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol*. 2006; 25: 101-61.
[138] Pabinger I, Eichinger S, Minar E, Niessner H. [Austrian Guidelines for Prophylaxis of Venous Thromboembolism]. *Wien Klin Wochenschr*. 2007; 119(23-24): 739-46.
[139] Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, Berenstein G. : Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *: Cochrane Database of Systematic Reviews*.
[140] Rasmussen MS. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin after major abdominal surgery. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13(5): 389-92.
[141] Rawat A, Huynh TT, Peden EK, Kougias P, Lin PH. Primary prophylaxis of venous thromboembolism in surgical patients. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2008; 42(3): 205-16.
[142] Rodrigues CA, Ferrarotto R, Kalil Filho R, Novis YA, Hoff PM. Venous thromboembolism and cancer: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2010; 30(1): 67-78.
[143] Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). Guidelines for deep venous thrombosis prophylaxis during laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 2007; 21(6): 1007-9.
[144] Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, Bertin-Maghit M, Bruder N, Doublet JD, et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol*. 2006; 23(2): 95-116.
[145] Samama CM, Godier A. Perioperative deep vein thrombosis prevention: what works, what does not work and does it improve outcome? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011; 24(2): 166-70.
[146] Sawczuk IS, Williams D, Chang DT. Low molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in urologic oncologic surgery. *Cancer Invest*. 2002; 20(7-8): 889-92.
[147] Scarpa RM, Carrieri G, Gussoni G, Tubaro A, Conti G, Pagliarulo V, et al. Clinically Overt Venous Thromboembolism after Urologic Cancer Surgery: Results from the @RISTOS Study. *European Urology*. 2007; 51(1): 130-6.
[148] Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR). Prevention of perioperative and obstetrical venous thromboembolism: Recommendations for clinical practice. Short text 2005. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*. 2005; 24(8): 952-76.
[149] Sharma R, Gupta A, Kour S, Singh H, Dhar S. Venous thromboembolism in oncology. *JK Practitioner*. 2008; 15(1-4): 1-4.
[150] Silleran-Chassany J, Safran D. Prophylaxis of perioperative venous thrombosis: Role of venous compression. *Phlebology*. 2000; 15(3-4): 138-42.
[151] Streiff MB. An overview of the NCCN and ASCO guidelines on cancer-associated venous thromboembolism. *Cancer Investigation*. 2009; 27(SUPPL. 1): 41-52.

[152] Thenganatt J, Geerts W. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients: why and how? *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2006; 10(2): 40-5.
[153] Ting SD, Seow-Choen F. Prophylaxis for deep vein thrombosis. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2003; 16(2): 109-17.
[154] Tufano A, Coppola A, Cerbone AM, Ruosi C, Franchini M. Preventing postsurgical venous thromboembolism: pharmacological approaches. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37(3): 252-66.
[155] Ugaki H, Enomoto T, Fujiwara K, Kimura T, Kawasaki T. Safety and efficacy of lower-dose unfractionated heparin for prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in an Asian population. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2008; 19(6): 585-9.
[156] Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost*. 2005; 94(6): 1181-5.
[157] Zurawska U, Parasuraman S, Goldhaber SZ. Prevention of pulmonary embolism in general surgery patients. *Circulation*. 2007; 115(9): e302-7.
[158] Agnelli G, Sonaglia F. Prevention of venous thromboembolism in high risk patients. *Haematologica*. 1997; 82(4): 496-502.
[159] Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005; 92(10): 1212-20.
[160] Agnelli G, Caprini JA. The prophylaxis of venous thrombosis in patients with cancer undergoing major abdominal surgery: emerging options. *J Surg Oncol*. 2007; 96(3): 265-72.
[161] Alizadeh K, Hyman N. Venous thromboembolism prophylaxis in colorectal surgery. *Surg Technol Int*. 2005; 14: 165-70.
[162] Balibrea JL, Altimiras J, Larruzea I, Gomez-Outes A, Martinez-Gonzalez J, Rocha E. Optimal dosing of bemiparin as prophylaxis against venous thromboembolism in surgery for cancer: an audit of practice. *Int J Surg*. 2007; 5(2): 114-9.
[163] Beijering RJ, ten Cate H, ten Cate JW. Clinical applications of new antithrombotic agents. *Ann Hematol*. 1996; 72(4): 177-83.
[164] Beraldo S, Dodds SR. Lower limb acute compartment syndrome after colorectal surgery in prolonged lithotomy position. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49(11): 1772-80.
[165] Bergqvist D, Lindblad B. Thromboembolic problems in colorectal cancer surgery. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1988; 149: 74-81.
[166] Bergqvist D. Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and options for thromboprophylaxis. *J Surg Oncol*. 2007; 95(2): 167-74.
[167] Camps C, Juarez A, Iranzo V, Garde J, Blasco A, Sirera R. Venous thromboembolic disease in cancer. Optimisation of the use of antithrombotic agents. *Clin Transl Oncol*. 2007; 9(3): 161-71.
[168] Celebi F, Balik AA, Yildirgan MI, Basoglu M, Adiguzel H, Oren D. [Thromboembolic prophylaxis after major abdominal surgery]. *Ulus Travma Derg*. 2001; 7(1): 44-8.
[169] Cittanova-Pansard ML, Droupy S, Susen S, Boiteux JP, Marret E, Laversin S, et al. [Prophylaxis of thromboembolic events during urologic surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005; 24(8): 902-10.
[170] Cohen AT, Wagner MB, Mohamed MS. Risk factors for bleeding in major abdominal surgery using heparin thromboprophylaxis. *Am J Surg*. 1997; 174(1): 1-5.
[171] Di Somma C, Canepa G, Gipponi M, Frascio M. [The postoperative prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with defibrotide versus heparin-calcium: a randomized clinical multicenter study of 1296 patients undergoing major abdominal surgery]. *Ann Ital Chir*. 1992; 63(1): 83-8.
[172] Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg*. 1997; 84(8): 1099-103.
[173] Fijalkowska A. Thromboprophylaxis and antithrombotic treatment in cancer surgery. *Nowotwory*. 2006; 56(5): 545-50.
[174] Fletcher JP, Koutts J, Ockelford PA. Deep vein thrombosis prophylaxis: a survey of current practice in Australia and New Zealand. *Aust N Z J Surg*. 1992; 62(8): 601-5.
[175] Flordal PA, Berggvist D, Burmark US, Ljungstrom KG, Torngren S. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The Fragmin Multicentre Study Group. *Eur J Surg*. 1996; 162(10): 783-9.
[176] Gras J. Semuloparin for the prevention of venous thromboembolic events in cancer patients. *Drugs Today (Barc)*. 2012; 48(7): 451-7.
[177] Heilmann L, Tempelhoff G-FV, Kirkpatrick C, Schneider DM, Hommel G, Pollow K. Comparison of Unfractionated Versus Low Molecular Weight Heparin for Deep Vein Thrombosis Prophylaxis During Breast and Pelvic Cancer Surgery: Efficacy, Safety, and Follow-up. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 1998; 4(4): 268-73.

[178] Hjortso NC, Neumann P, Frosig F, Andersen T, Lindhard A, Rogon E, et al. A controlled study on the effect of epidural analgesia with local anaesthetics and morphine on morbidity after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1985; 29(8): 790-6.
[179] Jull A. Thromboprophylaxis with low dose unfractionated heparin plus compression stockings reduces thromboembolic complications of colorectal surgery. *Evid Based Nurs*. 2002; 5(2): 50.
[180] Kakkar VV, Djazaeri B, Fok J, Fletcher M, Scully MF, Westwick J. Low-molecular-weight heparin and prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 284(6313): 375-9.
[181] Kakkar VV. Prevention of post-operative venous thromboembolism by a new low molecular weight heparin fraction. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1984; 26(4): 277-82.
[182] Kakkar VV, Kakkar S, Sanderson RM, Peers CE. Efficacy and safety of two regimens of low molecular weight heparin fragment (Fragmin) in preventing postoperative venous thrombolism. *Haemostasis*. 1986; 16 Suppl 2: 19-24.
[183] Kakkar VV, Stringer MD, Hedges AR, Parker CJ, Welzel D, Ward VP, et al. Fixed combinations of low-molecular weight or unfractionated heparin plus dihydroergotamine in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Am J Surg*. 1989; 157(4): 413-8.
[184] Kakkar VV, Cohen AT, Mohamed MS. Patients at risk of venous thromboembolism--clinical results with reviparin. *Thromb Res*. 1996; 81(2 Suppl): S39-45.
[185] Kakkar AK, Williamson RC. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost*. 1999; 25(2): 239-43.
[186] Kakkar AK, Haas S, Wolf H, Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost*. 2005; 94(4): 867-71.
[187] Krzesniak-Wszola N, Bielecki K, Ostrowski J. Do low-molecular-weight heparins influence the healing process in colon anastomosis? *Colorectal Dis*. 2007; 9(6): 489-93.
[188] Lachmann EA, Rook JL, Tunkel R, Nagler W. Complications associated with intermittent pneumatic compression. *Arch Phys Med Rehabil*. 1992; 73(5): 482-5.
[189] Langenfeld H. Heparin-induced thrombocytopenia in a patient with heavy undrlying disease - Adequate diagnosis and therapy. *Hamostaseologie*. 2001; 21(4): 186-8.
[190] Levesque H, Cailleux N, Vasse D, Moore N, Legallicier B, Borg JY, et al. Prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet*. 1993; 341(8848): 824-5.
[191] Mabilia MA, Minicucci S, Pettiti G, Tamponi G, Bogli F. [Comparison of 2 low molecular weight heparins in patients undergoing major abdominal surgery]. *Minerva Anestesiol*. 1996; 62(12): 395-401.
[192] Martinez Del Pero M, Verma S, Espeso A, Griffiths M, Jani P. An unusual case of warfarin-induced pinna skin necrosis. *J Laryngol Otol*. 2009; 123(6): 685-8.
[193] Milanchi S, Nasseri Y, Westhout F, Murrell ZA, Fleshner PR. Does prophylactic subcutaneous heparin increase the risk of wound infection after colorectal surgery? *Am Surg*. 2010; 76(12): 1412-5.
[194] Nakamura K, Kasraeian A, Yacoub S, Pendleton J, Anai S, Rosser CJ. The use of enoxaparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: feasibility and utility. *Int Braz J Urol*. 2007; 33(3): 347-52; discussion 52-4.
[195] Negus D, Friedgood A, Cox SJ, Peel AL, Wells BW. Ultra-low dose intravenous heparin in the prevention of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1980; 1(8174): 891-4.
[196] Osborne NH, Wakefield TW, Henke PK. Venous thromboembolism in cancer patients undergoing major surgery. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(12): 3567-78.
[197] Penn H, Austenfeld M, Mirza M, Holzbeierlein J. Prospective evaluation of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in patients undergoing radical cystectomy. *Journal of Urology*. 2011; 185(4): e564.
[198] Petralia P, Kakkar AK. Antithrombotic therapy with low molecular weight heparin in cancer patients. *Eur J Med Res*. 2004; 9(3): 119-24.
[199] Pollock AV. A high incidence of bleeding is observed in a trial to determine whether addition of metronidazole is needed with latamoxef for prophylaxis in colorectal surgery. *J Hosp Infect*. 1985; 6(3): 353-6.
[200] Rasmussen MS. Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis. *Cancer Treat Rev*. 2002; 28(3): 141-4.
[201] Rasmussen MS. Does prolonged thromboprophylaxis improve outcome in patients undergoing surgery? *Cancer Treat Rev*. 2003; 29 Suppl 2: 15-7.
[202] Reeves D, Liu CY. Retrospective evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in the adult cancer population. *J Oncol Pharm Pract*. 2010; 16(1): 27-31.
[203] Samama CM. [Perioperative venous thromboembolism prophylaxis: short review and recommendations]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008; 27 Suppl 3: S2-8.

[204] Sanderson B, Hitos K, Fletcher JP. Venous thromboembolism following colorectal surgery for suspected or confirmed malignancy. *Thrombosis And Haemostasis*. 2011; 2011(828030): 5.
[205] Sasahara AA, Koppenhagen K, Haring R, Welzel D, Wolf H. Low molecular weight heparin plus dihydroergotamine for prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg*. 1986; 73(9): 697-700.
[206] Schmitz-Huebner U, BÃ¼nte H, Freise G, Reers B, RÃ¼schemeyer C, Scherer R, et al. Clinical efficacy of low molecular weight heparin in postoperative thrombosis prophylaxis. *Klinische Wochenschrift*. 1984; 62(8): 349-53.
[207] Short SS, Nasseri Y, Gangi A, Berel D, Fleshner P. Deep vein thrombosis prophylaxis increases perioperative surgical site infection in a prospective cohort of patients undergoing colorectal surgery. *Am Surg*. 2011; 77(10): 1309-13.
[208] Spyropoulos AC. The Prevention of Venous Thromboembolism After Surgery for Cancer. *Cancer Investigation*. 2009; 27(s1): 36-40.
[209] Squires KC, Guntupalli SR, Thaker PH. Eptifibatide induced profound thrombocytopenia in a patient with pelvic malignancy: A case report. *Gynecologic Oncology Case Reports*. 2012; 2(3): 75-7.
[210] Stahl TJ, Gregorcyk SG, Hyman NH, Buie WD. Practice parameters for the prevention of venous thrombosis. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49(10): 1477-83.
[211] Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, Chesney C, Eby C, Fanikos J. Venous thromboembolic disease: Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2011; 9(714-77).
[212] Sumiyoshi T, Utsunomiya N, Segawa T, Muguruma K, Ichikawa K, Kawakita M. [Compartment syndrome in bilateral lower legs after total cystectomy: a case report]. *Hinyokika Kiyo*. 2011; 57(2): 87-90.
[213] Torngren S, Rieger A. Prophylaxis of deep venous thrombosis in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 1982; 25(6): 563-6.
[214] Varpe P, Huhtinen H, Rantala A, Gronroos J. Thromboprophylaxis following surgery for colorectal cancer - is it worthwhile after hospital discharge? *Scand J Surg*. 2009; 98(1): 58-61.
[215] Wagman LD, Baird MF, Bennett CL, Bockenstedt PL, Cataland SR, Fanikos J, et al. Venous thromboembolic disease. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008; 6(8): 716-53.
[216] Wille-Jorgensen P, Kjaergaard J, Thorup J, Jorgensen T, Fogh J, Munck O, et al. Heparin with and without dihydroergotamine in prevention of thromboembolic complications of major abdominal surgery. A randomized trial. *Arch Surg*. 1983; 118(8): 926-8.
[217] Wille-Jorgensen P, Thorup J, Fischer A, Holst-Christensen J, Flamsholt R. Heparin with and without graded compression stockings in the prevention of thromboembolic complications of major abdominal surgery: a randomized trial. *Br J Surg*. 1985; 72(7): 579-81.
[218] Yang SS, Yu CS, Yoon YS, Yoon SN, Lim SB, Kim JC. Symptomatic venous thromboembolism in Asian colorectal cancer surgery patients. *World J Surg*. 2011; 35(4): 881-7.
[219] Zawilska K, Tokarz A, Misiak A, Psuja P, Wislawski S, Szymczak P, et al. Nebulized heparin and anabolic steroid in the prevention of postoperative deep vein thrombosis following elective abdominal surgery. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch*. 1990; 117(5): 699-707.
[220] Allan A, Williams JT, Bolton JP, Le Quesne LP. The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg*. 1983; 70(3): 172-4.
[221] Barnes RW, Brand RA, Clarke W, Hartley N, Hoak JC. Efficacy of graded-compression antiembolism stockings in patients undergoing total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1978(132): 61-7.
[222] Bergqvist D, Lindblad B. The thromboprophylactic effect of graded elastic compression stockings in combination with dextran 70. *Arch Surg*. 1984; 119(11): 1329-31.
[223] Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, Guilbaud O, Hallbook T, Horn A, et al. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: a comparison with low-dose heparin. *Semin Thromb Hemost*. 1990; 16 Suppl: 19-24.
[224] Bigg SW, Catalona WJ. Prophylactic mini-dose heparin in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. A prospective trial. *Urology*. 1992; 39(4): 309-13.
[225] Boncinelli S, Marsili M, Lorenzi P, Fabbri LP, Pittino S, Filoni M, et al. Haemostatic molecular markers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy for prostate cancer and submitted to prophylaxis with unfractioned or low molecular weight heparin. *Minerva Anestesiol*. 2001; 67(10): 693-703.
[226] Borow M, Goldson HJ. Prevention of postoperative deep venous thrombosis and pulmonary emboli with combined modalities. *Am Surg*. 1983; 49(11): 599-605.
[227] Bradley JG, Krugener GH, Jager HJ. The effectiveness of intermittent plantar venous compression in prevention of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1993; 8(1): 57-61.
[228] Butson AR. Intermittent pneumatic calf compression for prevention of deep venous thrombosis in general abdominal surgery. *Am J Surg*. 1981; 142(4): 525-7.

[229] Covey TH, Sherman L, Baue AE. Low-dose heparin in postoperative patients: a prospective, coded study. *Arch Surg*. 1975; 110(8): 1021-6.
[230] Dahan M, Boneu B, Renella J, Berjaud J, Bogaty J, Durand J. Prevention of deep venous thromboses in cancer thoracic surgery with a low-molecular-weight heparin: Fraxiparine. A comparative randomized trial. *Fraxiparine: Second International Symposium Recent Pharmacological and Clinical Data*. 1990; NY: John Wiley & Sons Inc,: 27-31.
[231] Eisele R, Kinzl L, Koelsch T. Rapid-inflation intermittent pneumatic compression for prevention of deep venous thrombosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89(5): 1050-6.
[232] Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. The European Fraxiparin Study (EFS) Group. *Br J Surg*. 1988; 75(11): 1058-63.
[233] Fredin H, Bergqvist D, Cederholm C, Lindblad B, Nyman U. Thromboprophylaxis in hip arthroplasty. Dextran with graded compression or preoperative dextran compared in 150 patients. *Acta Orthop Scand*. 1989; 60(6): 678-81.
[234] Gallus AS, Hirsh J, O'Brien SE, McBride JA, Tuttle RJ, Gent M. Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous doses of heparin. *JAMA*. 1976; 235(18): 1980-2.
[235] Gallus A, Cade J, Ockelford P, Hepburn S, Maas M, Magnani H, et al. Orgaran (Org 10172) or heparin for preventing venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind, randomised, multicentre comparison. ANZ-Organon Investigators' Group. *Thromb Haemost*. 1993; 70(4): 562-7.
[236] Goodwin JE, Comp P, Davidson B, Rossi M. Comparison Of The Efficacy And Safety Of Subcutaneous Rd Heparin Vs Subcutaneous Unfractionated Heparin For The Prevention Of Deep-Vein Thrombosis In Patients Undergoing Abdominal Or Pelvic-Surgery For Cancer. *Thrombosis And Haemostasis*. 1993; 69(6): 647-.
[237] Holford CP. Graded compression for preventing deep vein thrombosis. *British Medical Journal*. 1976; 2(6042): 969-70.
[238] Howard A, Zaccagnini D, Ellis M, Williams A, Davies AH, Greenhalgh RM. Randomized clinical trial of low molecular weight heparin with thigh-length or knee-length antiembolism stockings for patients undergoing surgery. *Br J Surg*. 2004; 91(7): 842-7.
[239] Hui AC, Heras-Palou C, Dunn I, Triffitt PD, Crozier A, Imeson J, et al. Graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1996; 78(4): 550-4.
[240] Joffe S. Drug prevention of postoperative deep vein thrombosis. A compararative study of calcium heparinate and sodium pentosan polysulfate. *Arch Surg*. 1976; 111(1): 37-40.
[241] Kalodiki EP, Hoppensteadt DA, Nicolaides AN, Fareed J, Gill K, Regan F, et al. Deep venous thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin and elastic compression in patients having total hip replacement. A randomised controlled trial. *Int Angiol*. 1996; 15(2): 162-8.
[242] Kierkegaard A, Norgren L. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1993; 14(10): 1365-8.
[243] Koppenhagen K, Adolf J, Matthes M, Troster E, Roder JD, Hass S, et al. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. *Thromb Haemost*. 1992; 67(6): 627-30.
[244] Kosir MA, Kozol RA, Perales A, McGee K, Beleski K, Lange P, et al. Is DVT prophylaxis overemphasized? A randomized prospective study. *J Surg Res*. 1996; 60(2): 289-92.
[245] Lahnborg G, Bergstrom K, Friman L, Lagergren H. Effect of low-dose heparin on incidence of postoperative pulmonary embolism detected by photoscanning. *Lancet*. 1974; 1(7853): 329-31.
[246] Nicolaides AN, Miles C, Hoare M, Jury P, Helmis E, Venniker R. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery*. 1983; 94(1): 21-5.
[247] Ohlund C, Fransson SG, Starck SA. Calf compression for prevention of thromboembolism following hip surgery. *Acta Orthop Scand*. 1983; 54(6): 896-9.
[248] Porteous MJ, Nicholson EA, Morris LT, James R, Negus D. Thigh length versus knee length stockings in the prevention of deep vein thrombosis. *Br J Surg*. 1989; 76(3): 296-7.
[249] Ramos R, Salem BI, De Pawlikowski MP, Coordes C, Eisenberg S, Leidenfrost R. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. *Chest*. 1996; 109(1): 82-5.
[250] Rem J, Duckert F, Fridrich R, Gruber UF. [Subcutaneous small heparin doses for the prevention of thrombosis in general surgery and urology]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1975; 105(26): 827-35.
[251] Scurr JH, Ibrahim SZ, Faber RG, Le Quesne LP. The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis. *Br J Surg*. 1977; 64(5): 371-3.
[252] Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Regimen for improved effectiveness of intermittent pneumatic compression in deep venous thrombosis prophylaxis. *Surgery*. 1987; 102(5): 816-20.
[253] Shirai N. Study on prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. *Acta Scholae Medicinalis Universitatis in Gifu*. 1985; 33(6): 1173-83.

[254] Sieber PR, Rommel FM, Agusta VE, Breslin JA, Harpster LE, Huffnagle HW, et al. Is heparin contraindicated in pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy? *J Urol*. 1997; 158(3 Pt 1): 869-71.
[255] Silbersack Y, Taute BM, Hein W, Podhaisky H. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip and knee replacement. Low-molecular-weight heparin in combination with intermittent pneumatic compression. *J Bone Joint Surg Br*. 2004; 86(6): 809-12.
[256] Torngren S, Forsberg K. Concentrated or diluted heparin prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis. *Acta Chir Scand*. 1978; 144(5): 283-8.
[257] Turner GM, Cole SE, Brooks JH. The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis after major gynaecological surgery. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1984; 91(6): 588-91.
[258] Turpie AG, Hirsh J, Gent M, Julian D, Johnson J. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med*. 1989; 149(3): 679-81.
[259] Turpie AG, Bauer KA, Caprini JA, Comp PC, Gent M, Muntz JE. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(9): 1854-61.
[260] Torngren S. Low dose heparin and compression stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Br J Surg*. 1980; 67(7): 482-4.
[261] Valle I, Sola G, Origone A. Controlled clinical study of the efficacy of a new low molecular weight heparin administered subcutaneously to prevent post-operative deep venous thrombosis. *Curr Med Res Opin*. 1988; 11(2): 80-6.
[262] von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, Schneider D, Hommel G, Heilmann L. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost*. 1997; 77(3): 456-61.
[263] von Tempelhoff GF, Harenberg J, Niemann F, Hommel G, Kirkpatrick CJ, Heilmann L. Effect of low molecular weight heparin (Certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: A prospective randomized double-blind trial. *Int J Oncol*. 2000; 16(4): 815-24.
[264] Westrich GH, Rana AJ, Terry MA, Taveras NA, Kapoor K, Helfet DL. Thromboembolic disease prophylaxis in patients with hip fracture: a multimodal approach. *J Orthop Trauma*. 2005; 19(4): 234-40.
[265] Westrich GH, Bottner F, Windsor RE, Laskin RS, Haas SB, Sculco TP. VenaFlow plus Lovenox vs VenaFlow plus aspirin for thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006; 21(6 Suppl 2): 139-43.
[266] Wille-Jorgensen P, Hauch O, Dimo B, Christensen SW, Jensen R, Hansen B. Prophylaxis of deep venous thrombosis after acute abdominal operation. *Surg Gynecol Obstet*. 1991; 172(1): 44-8.
[267] Williams JT, Palfrey SM. Cost effectiveness and efficacy of below knee against above knee graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis. *Phlebologie*. 1988; 41(4): 809-11.
[268] Woolson ST, Watt JM. Intermittent pneumatic compression to prevent proximal deep venous thrombosis during and after total hip replacement. A prospective, randomized study of compression alone, compression and aspirin, and compression and low-dose warfarin. *J Bone Joint Surg Am*. 1991; 73(4): 507-12.
[269] Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schunemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6 Suppl): 123S-31S.

CHU DE QUÉBEC
Direction de l'évaluation, de la qualité et de la planification stratégique
Module Évaluation - Unité d'évaluation des technologies
et des modes d'intervention en santé (UETMIS)
Hôpital Saint-François d'Assise
10, rue de l'Espinay, Édifice D, D7-741
Québec (Québec) G1L 3L5
Téléphone : 418 525-4444 poste 54682 — Télécopieur : 418 525-4028