



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 151/18

**ÉVALUATION DE LA PRATIQUE DE LA THROMBOPROPHYLAXIE
POST OPÉRATOIRE EN CHIRURGIE
EXPÉRIENCE DE L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MÉKNÈS
(à propos de 135 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/07/2018

PAR

Mme. TAZI GHITA

Née le 02 Septembre 1991 à FES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladie thromboembolique et veineuse - Thromboprophylaxie post opératoire
Moyens médicamenteux et non médicamenteux

JURY

M. EL KARTOUTI ABDESLAM.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de pharmacie clinique	
M. ER-RAMI MOHAMMED.....	} JUGES
Professeur de Parasitologie - Mycologie	
M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM.....	
Professeur de Médecine interne	
M. HACHIMI MOULAY AHMED.....	
Professeur d'Anesthésie réanimation	
M. TRAIBI Akram.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Chirurgie thoracique	



PLAN D'ETUDE

Sommaire

Liste des abréviations	10
I/INTRODUCTION.....	13
II/MATERIEL ET METHODES	16
1/Le cadre d'étude :	17
2/Organisation de l'étude :	17
3/Choix des périodes d'étude :	17
4/Critères d'inclusion et exclusion :	18
5/Recueil des données :.....	18
6/Analyse des données :.....	19
7/Elaboration et diffusion des protocoles suite à cette étude :.....	20
III/ RESULTATS.....	21
1/ Epidémiologie :	22
1.1/Nombre de patients :.....	22
1.2/Sexe:.....	22
1.3/Age :	23
2/Les types d'interventions répertoriés :	24
3/La répartition des facteurs des risques :	25
4/Les degrés du risque thromboembolique :.....	27
4.1/Le risque lié au malade :	27
4.2/Le risque lié à la chirurgie :	28
4.3/le risque global thromboembolique :.....	29
5/Analyse des critères de jugement de la pratique de la thromboprophylaxie médicamenteuse :.....	30
5.1/Conformité de la prescription de la thromboprophylaxie médicamenteuse:.....	30
5.1.1/Conformité de la décision et l'indication de la thromboprophylaxie:.....	30

5.1.2/Conformité de la molécule prescrite, de sa posologie et de l'horaire d'administration :	31
5.1.3/La conformité de la durée de thromboprophylaxie médicamenteuse :.....	32
5.2/L'analyse de la conformité de décision de la thromboprophylaxie par service chirurgical :	33
5.3/L'analyse de la conformité de la durée de la thromboprophylaxie par service chirurgical :	34
IV/Discussions.....	35
1/Rappel sur la maladie thromboembolique:.....	36
1.1/Introduction :	36
1.2/Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse :.....	36
1.3/Physiopathologie de la thrombose :.....	38
1.3.1/La stase :.....	39
1.3.2/L'altération de la paroi vasculaire :	39
1.3.3/Trouble de la coagulation :.....	39
1.3.4/ Schéma de SEVITT :.....	41
1.3.5 /Evolution.....	42
1.4/Facteurs de risque de la MTEV:.....	43
1.5/Anomalie héréditaire et acquise de l'hémostase:	44
1.5.1/Déficit en antithrombine :.....	44
1.5.2/Déficit en protéine C :	44
1.5.3/Déficit en protéine S :	44
1.5.4/La résistance à la protéine C activée (Facteur V Leiden ou RPCa) :.....	45
1.5.5/Hyperhomocystéinémie :	45
1.5.6/Syndrome des anticorps anti-phospholipides :	45
1.6/Méthodes préventives médicamenteuses et mécaniques :.....	46
1.6.1/Les moyens médicamenteux:	46
1.6.2/Les Moyens Mécaniques.....	71

2/Discussion des résultats:.....	74
2.1/Les caractéristiques de la population étudiés :.....	75
2.2/Étude des facteurs de risque:	76
2.2.1/Risques liés au patient :.....	76
2.2.2/Risque lié à la chirurgie :	81
2.2.3/Le risque globale :.....	86
2.3/Conformité de nos pratiques préventives aux recommandations de la thromboprophylaxie :.....	89
2.3.1/Conformité de décision de Prescription d'une prophylaxie anti-thrombotique :.....	89
2.3.2/Conformité des critères de jugement de la thromboprophylaxie :	92
2.3.2.1/Conformité de la molécule, sa posologie, son moment d'administration et sa voie d'administration de la thromboprophylaxie :	92
2.3.2.2/Conformité de la durée d'administration de la thromboprophylaxie : ...	95
2.4/Recommandations :.....	96
3/Les protocoles de thromboprophylaxie :.....	97
3.1/Recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (la SFAR):.....	97
3.1.1/En chirurgie orthopédique :.....	97
3.1.2/En chirurgie urologique :	99
3.1.3/En chirurgie digestive :	100
3.1.4/En chirurgie gynécologique :.....	101
3.1.5/En chirurgie thoracique :	102
3.1.6/En chirurgie vasculaire :.....	102
3.1.7/En chirurgie de la tête, du rachis et du cou :	103
3.1.8/Niveau de risque selon le type de chirurgie et le type de thromboprophylaxie recommandé	104

3.2/ Les différentes recommandations dans la prise en charge de la thrombose en oncologie :.....	108
V/CONCLUSION	109
VII/RESUME.....	111
VI/ANNEXES.....	117
VII/REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	119

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : pourcentage de répartition par tranche d'âge

Tableau 2 : répartition des fiches en fonctions des types d'interventions

Tableau 3 : Score de «KUCHER»

Tableau 4 : Evoquant le pourcentage du risque lié au malade

Tableau 5 : Evoquant le pourcentage du risque lié à la chirurgie

Tableau 6 : Pourcentage du risque global thromboembolique

Tableau 7 : Bilan de conformité de décision de la thromboprophylaxie

Tableau 8 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques du fondaparinux

Tableau 9 : Avantages et inconvénients du fondaparinux

Tableau 10 : Prophylaxie en milieu chirurgicale

Tableau 11 : Thromboprophylaxie médicamenteuse en fonction du risque TE

Tableau 12 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des AVK

Tableau 13 : Principales interactions médicamenteuses avec les AVK

Tableau 14 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD

Tableau 15 : Les trois niveaux de risque liés aux patients

Tableau 16 : Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en orthopédie et traumatologie

Tableau 17 : Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en Urologie

Tableau 18 : Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en Gynécologie

Tableau 19 : Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en chirurgie digestive

Tableau 20 : Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en chirurgie thoracique vasculaire et cardiaque

Tableau 21 : Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en chirurgie du cou de la tête et du rachis

Tableau 22 : Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en chirurgie esthétique

Tableau 23 : Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en chirurgie esthétique

Tableau 24 : Score du thromboembolique globale

Tableau 25 : Comparaison des niveaux de risque avec d'autres études internationales

Tableau 26 : Comparaison de la conformité avec les études internationales

Tableau 27 : Comparaison des moyens et durée de la thromboprophylaxie avec les études internationales.

Tableau 28 : Classification du risque des événements thromboemboliques symptomatiques après chirurgie orthopédiques

Tableau 29 : Classification du risque des événements thromboemboliques symptomatiques après chirurgie urologique

Tableau 30 : Classification du risque des événements thromboemboliques symptomatiques après chirurgie digestive

Tableau 31 : Classification du risque des événements thromboemboliques symptomatiques après chirurgie Gynécologique

Tableau 32 : Classification du risque des événements thromboemboliques symptomatiques après chirurgie thoracique, vasculaire, cardiaque

Tableau 33 : Classification du risque des événements thromboemboliques symptomatiques après chirurgie de la tête, du cou et du rachis

Tableau 34 : Niveau de risque selon le type de chirurgie et le type de thromboprophylaxie recommandé

Tableau 35 : Score thromboembolique globale et recommandations du SFAR

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe

Graphique 2 : Pourcentage de répartition par tranche d'âge

Graphique 3 : Répartitions des facteurs du risque des patients inclus dans l'étude

Graphique 4 : Pourcentage du risque lié au Malade

Graphique 5 : pourcentage du risque lié à la chirurgie

Graphique 6 : pourcentage du risque globale thromboembolique

Graphique 7 : Pourcentage de conformité thromboembolique

Graphique 8 : Taux de conformité de l'indication de la thromboprophylaxie par service
chirurgical

Graphique 9 : Taux en pourcentage de conformité de la durée de la
thromboprophylaxie

Graphique 10 : Incidence de la MTEV en France en fonction de l'âge

LISTE DES SCHEMAS

Schémas 1 : Montrant les différentes étapes de la coagulation plasmatique

Schémas 2 : Mode d'action de l'héparine

Schémas 3 : Mode d'action de l'aspirine

LISTE DES IMAGES

Image 1 : Schémas de sevit

Image 2 : Contention élastique graduée et compression pneumatique intermittente installées sur un patient.

Liste des abréviations

ACCP	: American College of Chest Physicians
Afssaps	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AT	: Antithrombine
AVC	: Accident vasculaire cérébral
AVK	: Anti vitamines K
BAT	: Bas anti thrombose
BAT	: bas anti-thrombose (contention élastique)
BC	: bac de contention
CE	: Contention élastique
CIVD	: La coagulation intravasculaire disséminée
CPI	: Compression pneumatique intermittente
EP	: Embolie pulmonaire
ETEVE	: Evénement thromboembolique veineux
ETEVE	: Evénement thromboembolique et veineuse
FH	: fracture de la hanche
GEHT	: Groupe Français D'études sur l'Hémostase et La Thrombose
HAS	: Haute Autorité de Santé
HBPM	: Héparines de bas poids moléculaire
HFD	: Héparine à faible dose
HNF	: Héparines non fractionnées
IDM	: Infarctus du Myocarde
IMC	: Indice de masse corporelle
INR	: International Normalized Ratio
ISI	: International standardized index
IV	: Intraveineuse
MTEVE	: Maladie thromboembolique veineuse
NNT	: Number-needed-to-treat (nombre de sujets à traiter)
PAC	: pontage aorto-coronaire
PS	: Protéine S
PTG	: fracture totale du genou
PTH	: fracture totale de la hanche
RPCa	: Résistance à la protéine C activée
SC	: Sous cutanée
SFAR	: Société Française d'Anesthésie et Réanimation

SOR	: (Standards, Options et Recommandations)
SPT	: Syndrome post thrombotique
TCA	: Temps de céphaline activée
TH	: Traitement hormonal
THS	: Traitement hormonal substitutif
TIH	: Thrombopénie induite par l'héparine
TPA	: L'activateur tissulaire du plasminogène
TQ	: Temps de Quick
TVP	: Thrombose veineuse profond



I/INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une affection caractérisée par la formation d'un caillot à l'intérieur d'une veine, associée ou non à une inflammation de la paroi veineuse [1].

C'est une pathologie fréquente dont l'incidence augmente avec l'âge .Chez les sujets âgés de plus de 75 ans, son incidence atteint un cas pour 100 personnes par an. [2]

D'autant plus elle est multifactorielle et ses facteurs de risque, génétiques et environnementaux sont très nombreux. Ces facteurs doivent être identifiés pour détecter les sujets à risque et prévenir tout événement thromboembolique. [3]

Elle regroupe essentiellement deux entités cliniques : l'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP) [2] et son risque vital immédiat, donc l'objectif principal de la thromboprophylaxie (TBP) est la réduction de la mortalité et de la morbidité associée à l'embolie pulmonaire [4] et secondairement, la réduction de la thrombose veineuse profonde (TVP) proximale de par son association étroite avec l'incidence d'embolie pulmonaire et du syndrome post phlébitique. En troisième lieu, la TBP permet aussi la prévention de la TVP distale. Bien que celle-ci soit moins importante sur le plan de la mortalité hospitalière, elle peut cependant être associée à l'insuffisance veineuse chronique. D'où l'intérêt de l'évaluation des pratiques concernant la thromboprophylaxie postopératoire.

De nombreuses lignes de conduite cliniques pour l'utilisation de la thromboprophylaxie ont été émises. Le guide de pratique élaboré périodiquement par l'American Collège of Chest Physiiciens (ACCP) est devenu le standard international [5].Toutefois, la thromboprophylaxie demeure sous utilisée.

Le dernier consensus de l'ACCP recommande que chaque hôpital doive développer une stratégie active de promotion de l'utilisation de la thromboprophylaxie au sein de ses services

[2].

Ainsi, dans le cadre de l'amélioration continue des pratiques de prescription à l'hôpital Militaire Moulay Ismail, il a été décidé de mener une étude d'évaluation de la pratique de la thromboprophylaxie en chirurgie dont le but est d'évaluer le respect des recommandations internationales et de déterminer les écarts avec les référentiels internationaux et de proposer des mesures correctives, afin de contribuer à la prévention des TVP et EP et de diminuer les coûts inutiles.



***II/MATERIEL ET
METHODES***

1/Le cadre d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle de la pratique de la thromboprophylaxie, qui a été réalisée au niveau de l'hôpital Militaire Moulay Ismail. Qui entre dans le cadre de l'amélioration continue des pratiques professionnelles.

2/Organisation de l'étude :

Un groupe de travail, constitué de l'équipe pharmaceutique, de médecins anesthésistes – réanimateurs, de chirurgiens, s'est chargé de la mise au point de la méthodologie, du recueil et de l'analyse des données, de la présentation des résultats et de la réflexion sur l'élaboration de protocoles spécifiques pour chaque spécialité.

Cette étude s'est déroulée en trois phases :

1. recueil des données de manière prospective pour chaque patient sur des fiches élaborées en concertation. Ce recueil a été réalisé sur une période de 6 semaines.
2. l'analyse des résultats a permis de différencier les critères d'inclusion et d'exclusion des fiches faisant objet de la thromboprophylaxie et de différencier les fiches avec prescriptions d'Enoxaparine à visée thromboprophylactique ou non.
3. lecture de la littérature pour juger la conformité des décisions de thromboprophylaxie par rapport aux recommandations spécifiques pour chaque spécialité.

3/Choix des périodes d'étude :

Le choix de la durée de l'étude a été conditionné par le nombre de 135 malades à inclure afin d'obtenir des résultats interprétables. Cette période a été de 6 semaines.

4/Critères d'inclusion et exclusion :

Les prescriptions de tous les patients ayant subi une intervention chirurgicale au cours des 6 semaines ont été relevées grâce aux fiches élaborées et remplies par les médecins anesthésistes - réanimateurs.

En revanche, il a été recommandé d'exclure les patients pour lesquels l'anticoagulation prescrite a été à visée curative.

5/Recueil des données :

Les informations recueillies sur les fiches concernaient :

- *le patient : son nom, prénom, service d'hospitalisation.
- *le type d'intervention sa date et les antécédents.
- *la décision de la thromboprophylaxie, ainsi les données suivantes ont été relevées:
 - La prescription de l'antiagrégant préopératoire.
 - la prescription d'anticoagulant préopératoire.
 - la date initiation traitement thromboprophylactique.
 - la survenue de complication thrombotique.
 - la date d'initiation du traitement curatif.
 - la survenue de complication hémorragique.
 - la durée de l'anticoagulation préventive.
 - la durée de l'anticoagulation curative.

6/Analyse des données :

L'analyse initiale des données a été conduite par l'équipe pharmaceutique. Une revue secondaire des cas litigieux a été réalisée avec le responsable du service d'anesthésie - réanimation.

Cette analyse a permis de définir le degré du risque thromboembolique, ce degré du risque thromboembolique a pris en compte le risque lié au malade et le risque lié à la chirurgie en définissant trois niveaux de risque (faible=1, modéré=2, élevé=3).

Cette analyse a permis également de considérer comme conforme toutes les prescriptions qui répondaient simultanément aux cinq critères de jugement suivants.

1. Respect de l'indication de la thromboprophylaxie.
2. Choix adapté de l'anticoagulant et de sa voie d'administration.
3. Horaire adéquat de la première administration.
4. Conformité des posologies.
5. Durée du traitement appropriée.

Les résultats ont été comparés aux protocoles basés sur les recommandations de la conférence de consensus de la SFAR sur la thromboprophylaxie en chirurgie. Ils ont été communiqués oralement aux différents prescripteurs. Ils ont ensuite été discutés par l'ensemble de l'équipe afin de déterminer les causes des dysfonctionnements mis en évidence.

7/Elaboration et diffusion des protocoles suite à cette étude :

Le responsable du service anesthésie - réanimation chirurgicale, en concertation avec l'équipe de la pharmacie se sont chargé d'élaborer un plan d'action pour mettre à jours les protocoles pour chaque spécialité, en tenant compte des résultats obtenus suite à cette évaluation et des données de la littérature sur la thromboprophylaxie chirurgicale. Les deux axes fondamentaux sur lesquels s'est basée la réflexion pour la mise à jour des protocoles ont été :

1. L'indication de la thromboprophylaxie par spécialités chirurgicales.
2. La durée de la thromboprophylaxie pour tous les types de chirurgie.

L'autre but d'essayer de sensibiliser le personnel médical et paramédical à l'importance d'instauration du traitement prophylactique avec l'Enoxaparine constituant la molécule de référence.

La version finale des protocoles a été diffusée à toutes les équipes médicales et affichée dans les salles opératoires.



III/ RESULTATS

Cet étude a été réalisée sur une période de six semaines et a permis de recenser 135 fiches.

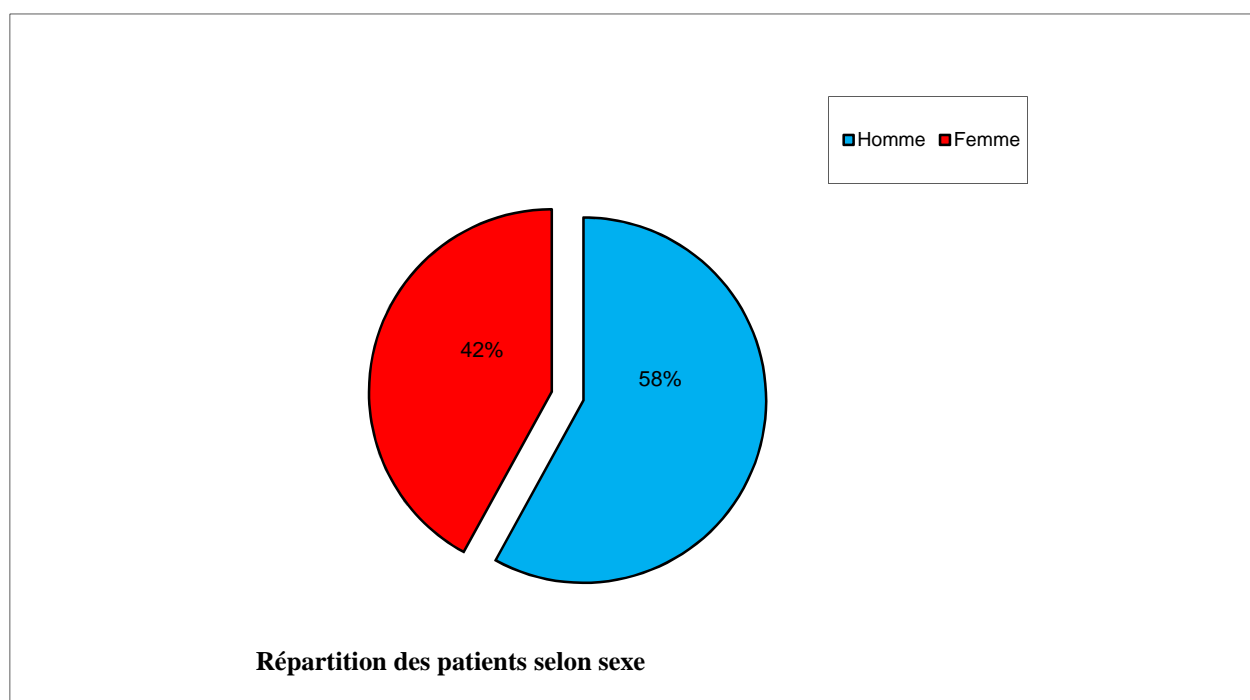
1/ Epidémiologie :

1.1/Nombre de patients :

Le nombre total de patients recensés a été de 135.

1.2/Sexe:

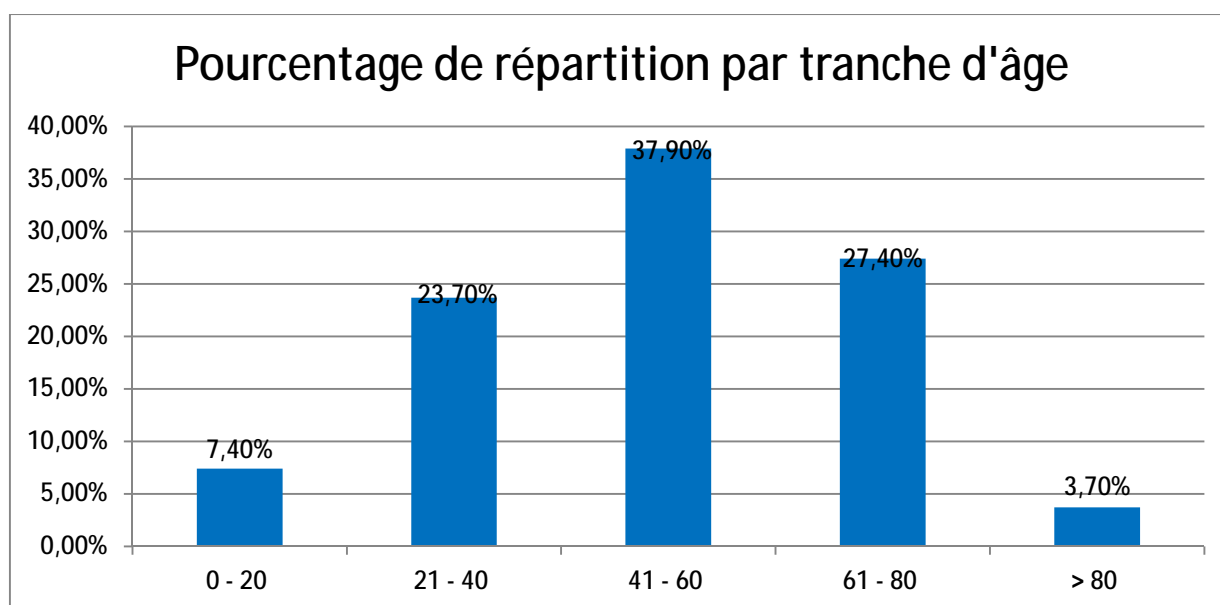
Parmi les 135 malades, 79 étaient de sexe masculin, et 56 de sexe féminin, avec un sexe ratio de 1,41 et une moyenne d'âge de 49,6 ans. (Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe).



Graphique 1 : répartition des patients selon le sexe

1.3/Age :

L'âge moyen était de 49,6 ans et des extrêmes allant de 15ans à 86 ans. L'âge a été répartie en cinq tranches ; les tranches les plus représentatives de nos patients ont été respectivement du grand au plus petit, la tranche d'âge variant de 41-60 ans avec 37,8% suivie de la tranche variant entre 61-80 ans avec 27,40% etc.(Graphique 2 et Tableau 1)



Graphique 2: Pourcentage de répartition par tranche d'âge

Tableau 1: pourcentage de répartition par tranche d'âge

Tranche d'âge (ans)	Pourcentage de répartition par tranche d'âge
0 - 20	7,40%
21 - 40	23,70%
41 - 60	37,90%
61 - 80	27,40%
> 80	3,70%

2/Les types d'interventions répertoriés :

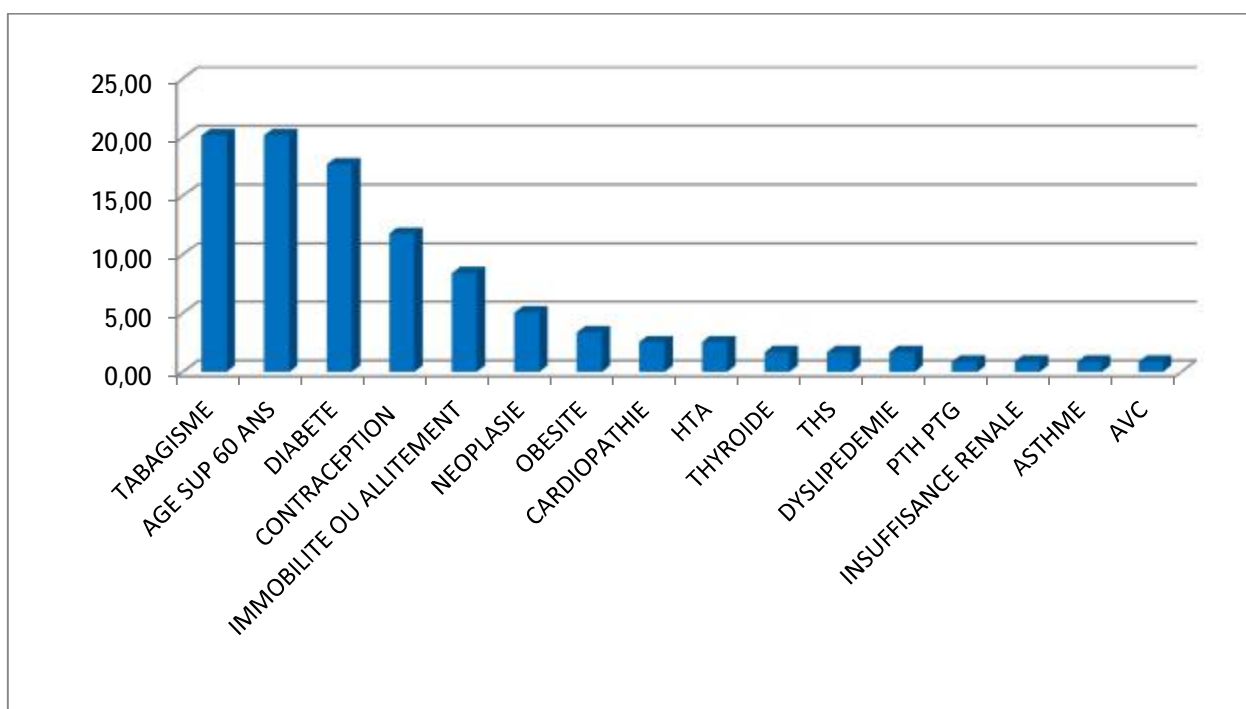
Les interventions ayant été répertoriés au cours de cette période d'étude ont été celles de la chirurgie traumatologique (34 interventions), l'urologie (20 interventions), la chirurgie d'oto-rhino-laryngologie (14 interventions), la chirurgie gynécologique (14 interventions), la chirurgie viscérale (13 interventions) et la neurochirurgie (7 interventions) ... (tableau 2).

Tableau 2 : répartition des fiches en fonctions des types d'interventions

REPARTITION DES INTERVENTIONS PAR SERVICES	%
CHIRURGIE TRAUMATOLOGIQUE	31,48
UROLOGIE	18,52
GYNECOLOGIE	12,96
ORL	12,96
CHIRURGIE VISCERALE	12,04
NEUROCHIRURGIE	6,48
CHIRURGIE THORACIQUE	1,85
CHIRURGIE VASCULAIRE	1,85
DERMATOLOGIE	0,93
PNEUMOLOGIE	0,93

3/La répartition des facteurs des risques :

La répartition des facteurs des risques chez nos patients a montré que le tabagisme, l'âge supérieur à 60 ans et le diabète étaient les facteurs les plus représentés chez nos patients, les autres facteurs de risques sont présentés sur la figure suivante. (Graphique 3)



Graphique 3: Répartitions des facteurs du risque des patients inclus dans l'étude

La stratification du niveau de risque chez les patients inclus dans notre enquête a été réalisée grâce au score de « Kucher » [5] (Tableau 3), c'est parmi les quelques scores d'évaluation du risque thromboembolique appelés : RAM (Risk Assessment Models) qui ont été validés. L'objectif de ces RAM est d'améliorer la prophylaxie en augmentant le rapport bénéfice/risque du traitement et en diminuant son rapport coût/efficacité. Etabli chez des patients hospitalisés, le score de « Kucher » prend en compte 8 variables auxquelles ont été attribués des scores de 1 à 3. Le risque de thrombose est significatif si le score est supérieur.

Tableau 3 : SCORE DE «KUCHER» [3].

Facteur de risque	Score
Cancer	3
Antécédent thromboembolique	3
Thrombophilie	3
Chirurgie majeure (durée > 1 heure)	2
Âge > 75 ans	1
Indice de masse corporelle > 29	1
Alitement	1
Utilisation d'un traitement hormonal substitutif ou de contraceptifs oraux	1

On répartit les patients par le score de KUCHER en 2 cas inférieur à 4 ou supérieur à 4 selon le niveau de risque des patients.

4/Les degrés du risque thromboembolique :

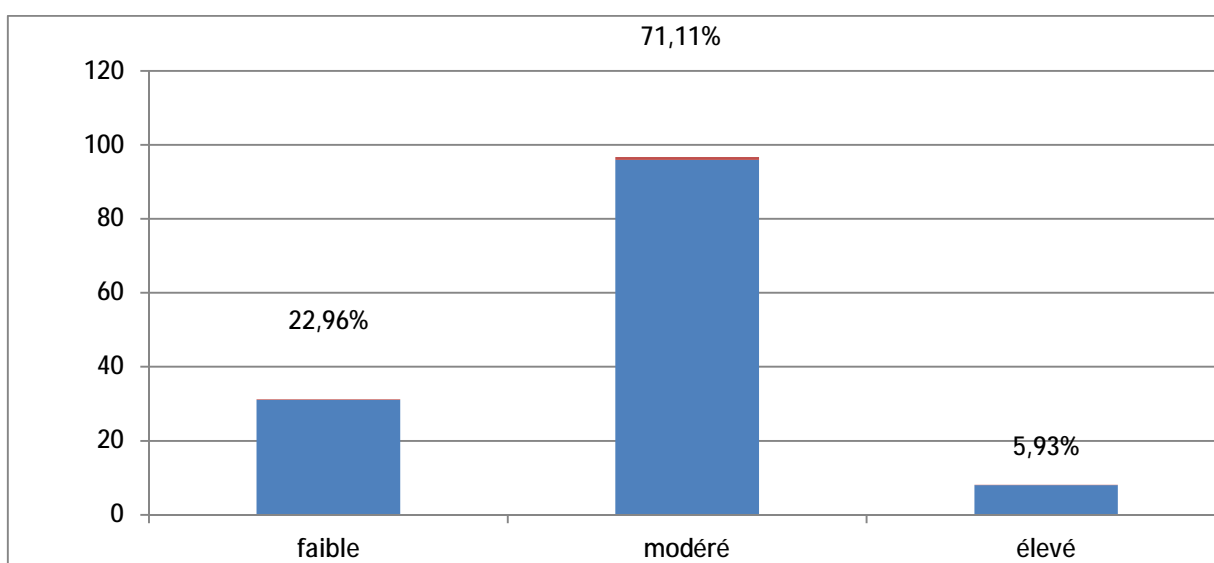
L'analyse du degré du risque thromboembolique a été définie selon trois niveaux (faible -modéré - élevé), en tenant compte du risque lié au malade et du risque lié à la chirurgie. Les résultats ont montré que :

4.1/Le risque lié au malade :

L'analyse du risque lié au malade a permis de montrer que le risque modéré a représenté 71,11% (soit 96 patients), suivie du risque faible avec 22,96% (soit 31 patients). (Tableau 4 et graphique 4)

Tableau 4: évoquant le pourcentage du risque lié au malade

Risque de thromboembolie lié au malade	Nombre de patients	Pourcentage du risque lié au malade
Faible	31	22,96%
Modéré	96	71,11%
Elevé	8	5,93%



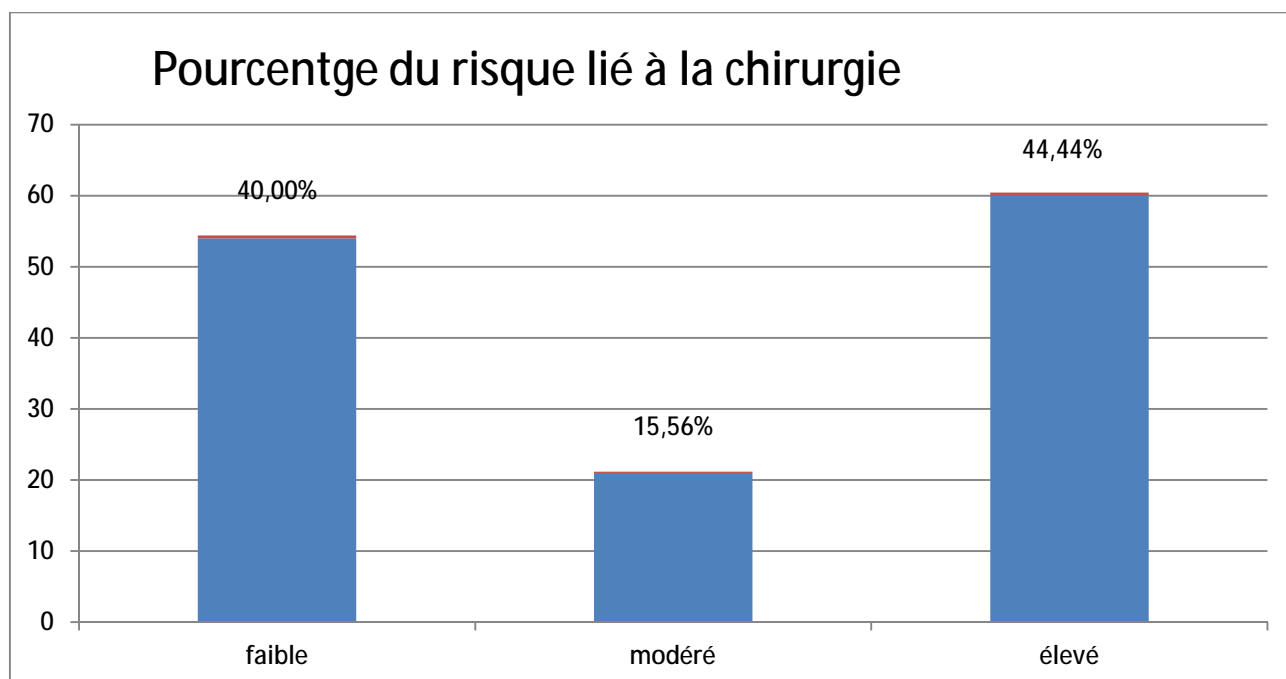
Graphique 4 : Pourcentage du risque lié au Malade

4.2/Le risque lié à la chirurgie :

L'analyse du risque lié à la chirurgie a permis de montrer que le risque élevé a représenté 44,44%, suivie du risque faible avec 40%.(Tableau 5 et Graphique 5)

Tableau 5 : évoquant le pourcentage du risque lié à la chirurgie

Risque de thromboembolie lié à la chirurgie	Nombre de patients	Pourcentage du risque lié à la chirurgie
Faible	54	40,00%
Modéré	21	15,56%
Elevé	60	44,44%



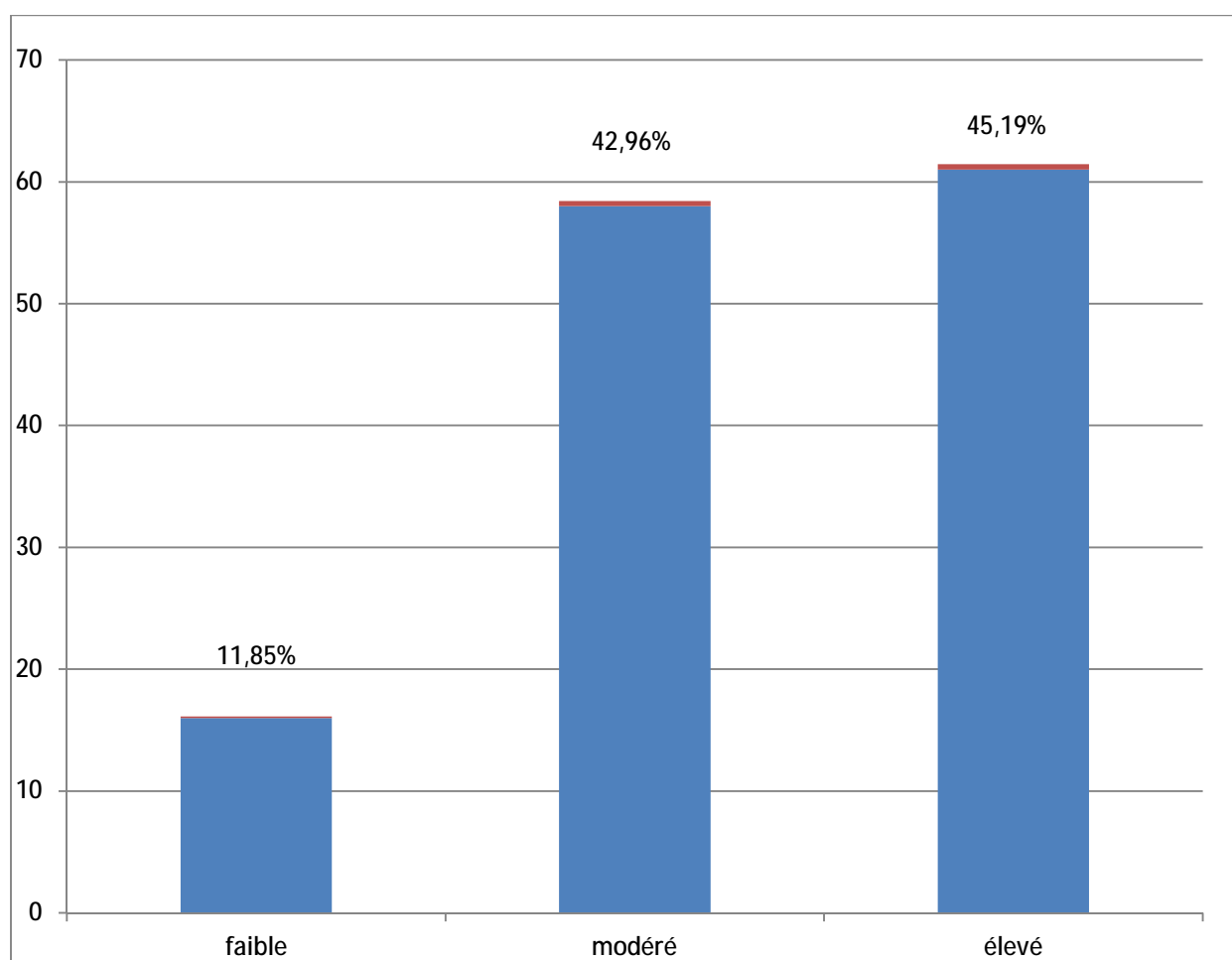
Graphique 5 : pourcentage du risque lié à la chirurgie

4.3/le risque global thromboembolique :

La prise en compte des deux types de risque a permis d'évaluer le risque global thromboembolique, ainsi ce risque global a été élevé dans 45,19% des cas et modéré dans 42,96% des cas. (Tableau 6 et graphique 6)

Tableau 6 : Pourcentage du risque global thromboembolique

Risque global thromboembolique	nombre de patients	Pourcentage du risque global thromboembolique
Faible	16	11,85%
Modéré	58	42,96%
Elevé	61	45,19%



Graphique 6 : pourcentage du risque globale thromboembolique

5/Analyse des critères de jugement de la pratique de la thromboprophylaxie médicamenteuse :

L'analyse préliminaire des 135 fiches recensées, a montré que 80 fiches a fait objet d'indication théorique d'une thromboprophylaxie et 50 fiches ne présentant pas d'indication théorique de thromboprophylaxie.

- L'analyse des résultats obtenus en tenant compte des recommandations de la SFAR a montré que : (tableau 7)
- Parmi les 135 cas, cinq (5) cas ont été exclus car ils relèvent d'une thromboprophylaxie curative.

5.1/Conformité de la prescription de la thromboprophylaxie médicamenteuse:

5.1.1/Conformité de la décision et l'indication de la thromboprophylaxie:

- ü Pour les 130 interventions restant, la conformité de décision de la thromboprophylaxie aux recommandations internationales de la SFAR a été la suivante :
- ü Sur 80 cas présentant l'indication théorique de prévention, la thromboprophylaxie avait été prescrite chez 66 cas soit (82,5%). Les 14 cas restant n'ont bénéficié d'une thromboprophylaxie par défaut soit (17,5%).
- ü Sur 50 cas ne présentant pas l'indication théorique de prévention, 46 cas n'ont pas bénéficié de thromboprophylaxie soit (92%), alors que 4 cas ont bénéficié de la thromboprophylaxie par excès soit (8%) (cas d'appendicite, ...).
- ü En effet, la conformité de décision d'instauration ou non de la thromboprophylaxie a concerné 112 patients sur 130 soit alors de 86,15%.

ü Le nombre d'interventions ne figurant pas dans les recommandations a été de 6 cas soit (4,61 %) et ayant bénéficiés de prescription de thromboprophylaxie (exemples : angioplastie, kyste ovarien,...).

Tableau 7: bilan de conformité de décision de la thromboprophylaxie

<i>Bilan de conformité de décision de la thromboprophylaxie</i>	
conformité de décision	86,15%
cas exclu	4,61%
interventions hors recommandations	4,61%

5.1.2/Conformité de la molécule prescrite, de sa posologie et de l'horaire d'administration :

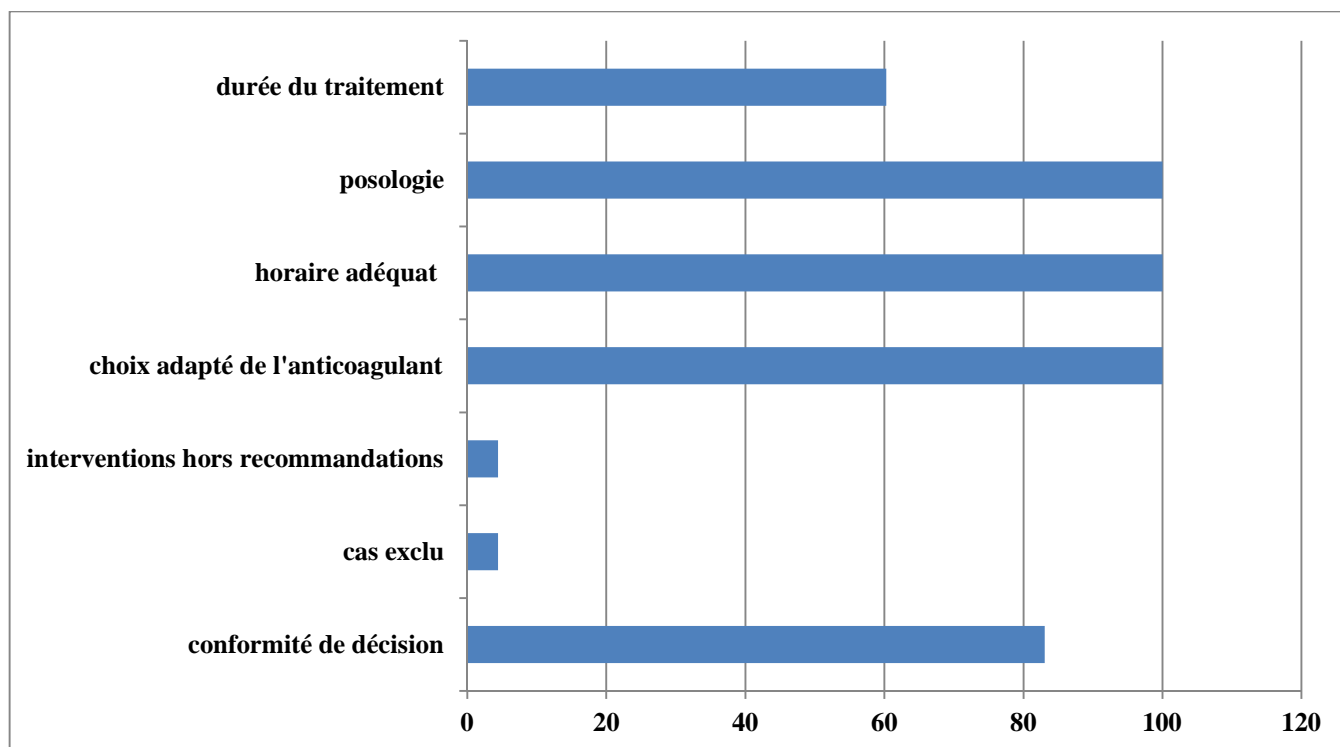
L'Enoxaparine choisie et administré pour la thromboprophylaxie a été l'Enoxaparine qui constitue la molécule de référence ; la conformité du choix a été de 100 %.

L'horaire adéquat de la première administration a été conforme dans 100 % des cas, la voie d'administration a été la voie sous cutanée et a été respectée 100 % des cas.

Les posologies de l'anticoagulant administré ont été conformes dans 100 % des cas (toutes les posologies de l'anticoagulant ont été adaptés ont été pris en considération le poids des patients).

5.1.3/La conformité de la durée de thromboprophylaxie médicamenteuse :

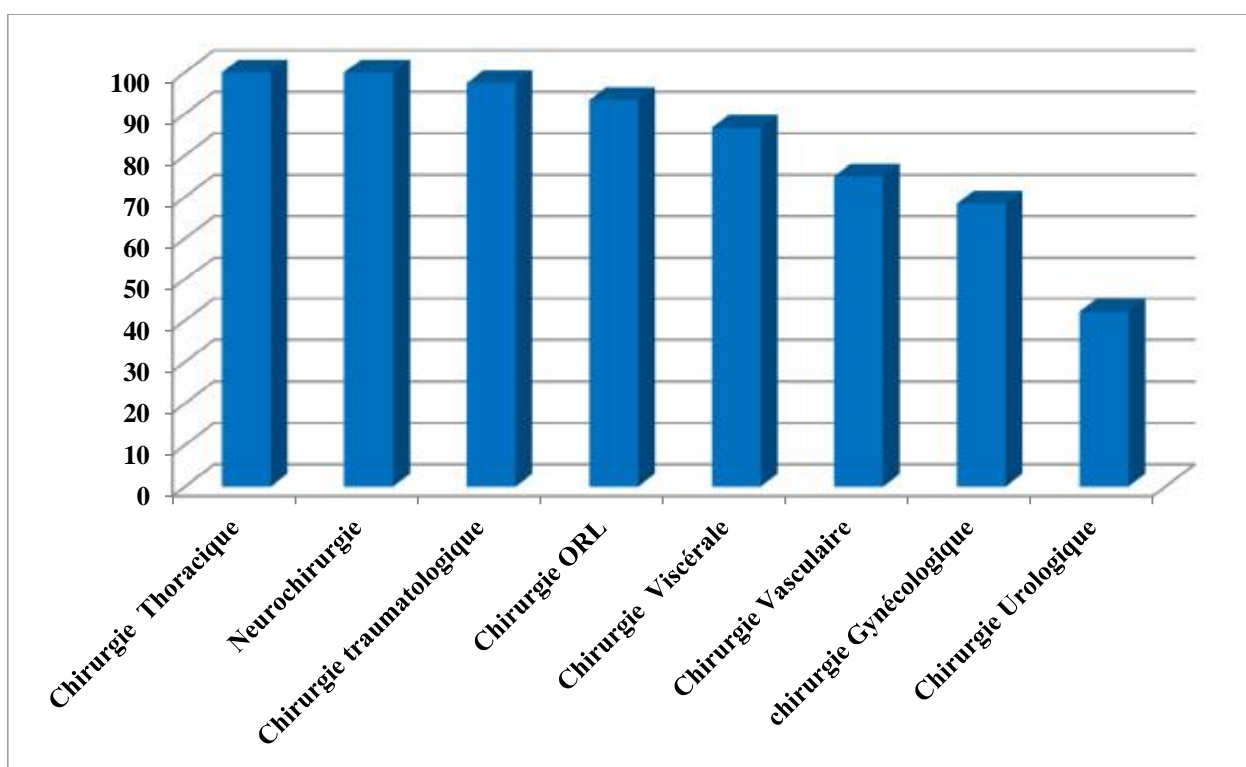
La durée de traitement a présenté le grand problème et n'a été adéquate qu'à hauteur de 60,29 % (problématique de non-respect des recommandations et de non observance).



Graphique 7: Pourcentage de conformité thromboembolique

5.2/L'analyse de la conformité de décision de la thromboprophylaxie par service chirurgical :

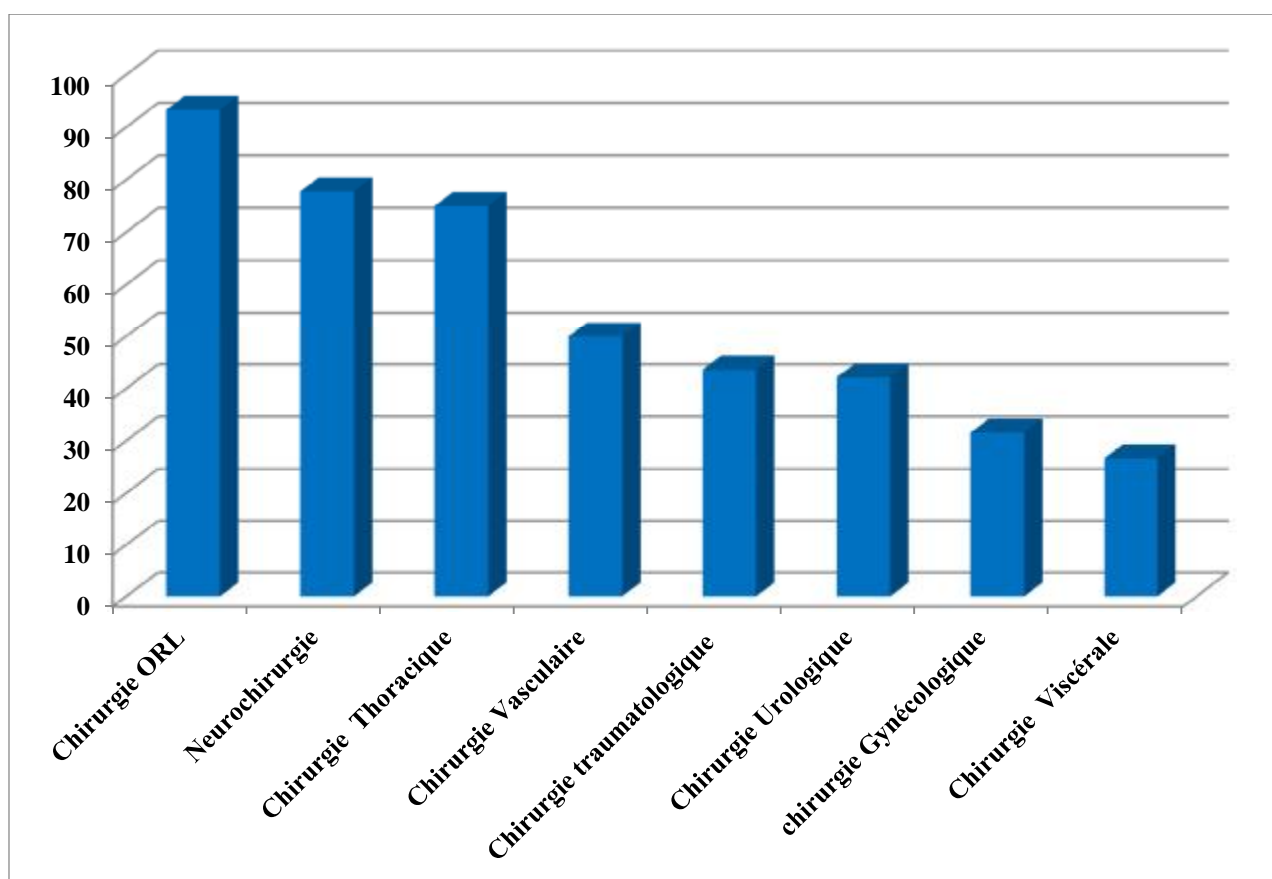
L'analyse des résultats obtenus par service chirurgical a montré que le taux de conformité de décision de la thromboprophylaxie de certains services chirurgicaux a été inférieure au taux global (86,15 %), notamment pour chirurgie urologique la conformité de décision de thromboprophylaxie n'a été que de 42,11 %, pour chirurgie gynécologique n'a été que de 68,42 % et pour la chirurgie vasculaire n'a été que de 75 % (Graphique 8).



Graphique 8 : Taux de conformité de l'indication de la thromboprophylaxie par service chirurgical :

5.3/L'analyse de la conformité de la durée de la thromboprophylaxie par service chirurgical :

Alors que l'analyse de la durée de la thromboprophylaxie par services chirurgicaux a montré également des taux de conformité inférieure au taux global (60,29 %), notamment pour la chirurgie viscérale ce taux n'a été que de 26,67 %, la chirurgie gynécologique ce taux n'a été que de 31,58 %, la chirurgie urologique ce taux n'a été que de 42,11 %, la chirurgie traumatologique ce taux 43,59 % et pour la chirurgie vasculaire ce taux n'a été que de 50,00 % (Graphique 9).



Graphique9 : Taux en pourcentage de conformité de la durée de la thromboprophylaxie



IV/Discussions

1/Rappel sur la maladie thromboembolique:

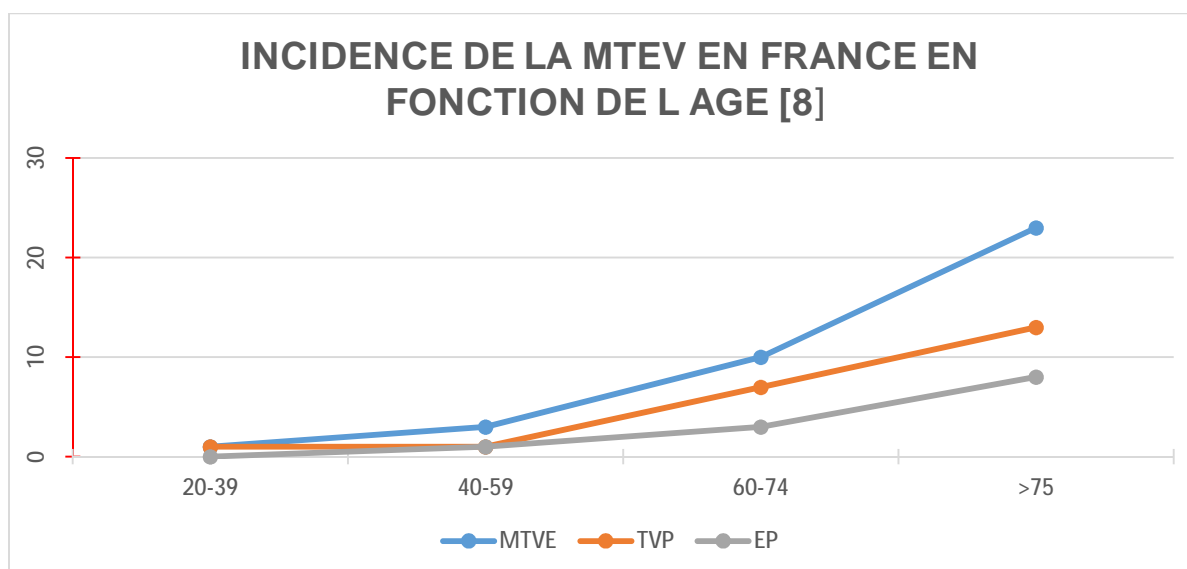
1.1/Introduction :

La thrombose veineuse profonde (TVP) est l'obstruction plus ou moins complète d'une veine profonde par un thrombus constitué in situ. L'histoire naturelle de la TVP est indissociable de celle de l'embolie pulmonaire (EP) qui en fixe le pronostic vital immédiat justifiant le concept de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Le traitement anticoagulant a pour objectif de prévenir l'extension du thrombus, sa migration dans les cavités cardiaques droite et l'arbre artériel pulmonaire ainsi elle constitue une cause majeure de morbidité chez les patients hospitalisés, avec risque de : décès, hypertension artérielle pulmonaire, syndrome post-phlébitique et récidive.

[1]

1.2/Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse :

La MTEV représente un vrai problème de santé publique à travers le monde entier. Selon les sources, L'incidence de la MTEV est estimée en France à 1,8/1000/an avec des incidences respectives pour la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) de 1,24/1000/an et 0,60/1000/an, avec une mortalité associée dans 5 à 10% des cas.et de 60 à 100 pour 100 000 au niveau international , selon les estimations issues des séries d'autopsies internationales, entre 0,8 et 1% des patients hospitalisés seraient concernés par une EP.[6,7,9,10]



Graphique10 : Incidence de la MTEV en France en fonction de l'âge [8]

En Suède, l'incidence annuelle de cette affection atteint 180 cas pour 100 000 personnes, avec environ 80 cas pour 100 000 personnes de TVP et 100 cas pour 100 000 personnes d'EP. [11]

D'après les résultats de l'étude « Epi-Getbo » [8], La fréquence des thromboses veineuses profondes augmente de façon exponentielle avec l'âge, Alors qu'elles s'avèrent exceptionnelles chez les enfants et les sujets jeunes, l'incidence atteint un cas pour 100 personnes par an chez les sujets âgés de 75 ans et plus. Au même titre, l'étude américaine de Heit et al. [11] a rapporté une incidence annuelle de MTEV de 1 pour 10 000 avant 40 ans, et à partir de 40 ans, le risque de MVTE double à chaque décennie. Après 70 ans, l'incidence annuelle de la MVTE atteint 1 pour 100 habitants et constitue un problème de santé publique majeur.

L'étude menée par Kearon [12] a montré que la MTEV est plus fréquente chez les Caucasiens, les Asiatiques et les Africains.

Une analyse de la mortalité aux États-Unis montre une réduction importante du nombre de décès par embolie pulmonaire au cours des vingt dernières années suite aux nouvelles techniques diagnostiques et aux nouveaux traitements, conduisant à

une diminution importante du taux de mortalité à l'hôpital (de 12,3 à 8,2%) et des durées de séjour à l'hôpital (de 9,4 jours à 8,6 jours). Une meilleure prévention primaire et secondaire dans les situations considérées à risque se traduirait par des bénéfices considérables en termes de coût et de santé publique. [11][13]

1.3/Physiopathologie de la thrombose :

Selon la triade décrite par VIRSHOW en 1856, 3 facteurs concourent à la formation d'un thrombus [14]. (Figure 1)

- La stase veineuse
- Lésion endothéliale
- Trouble de la coagulation

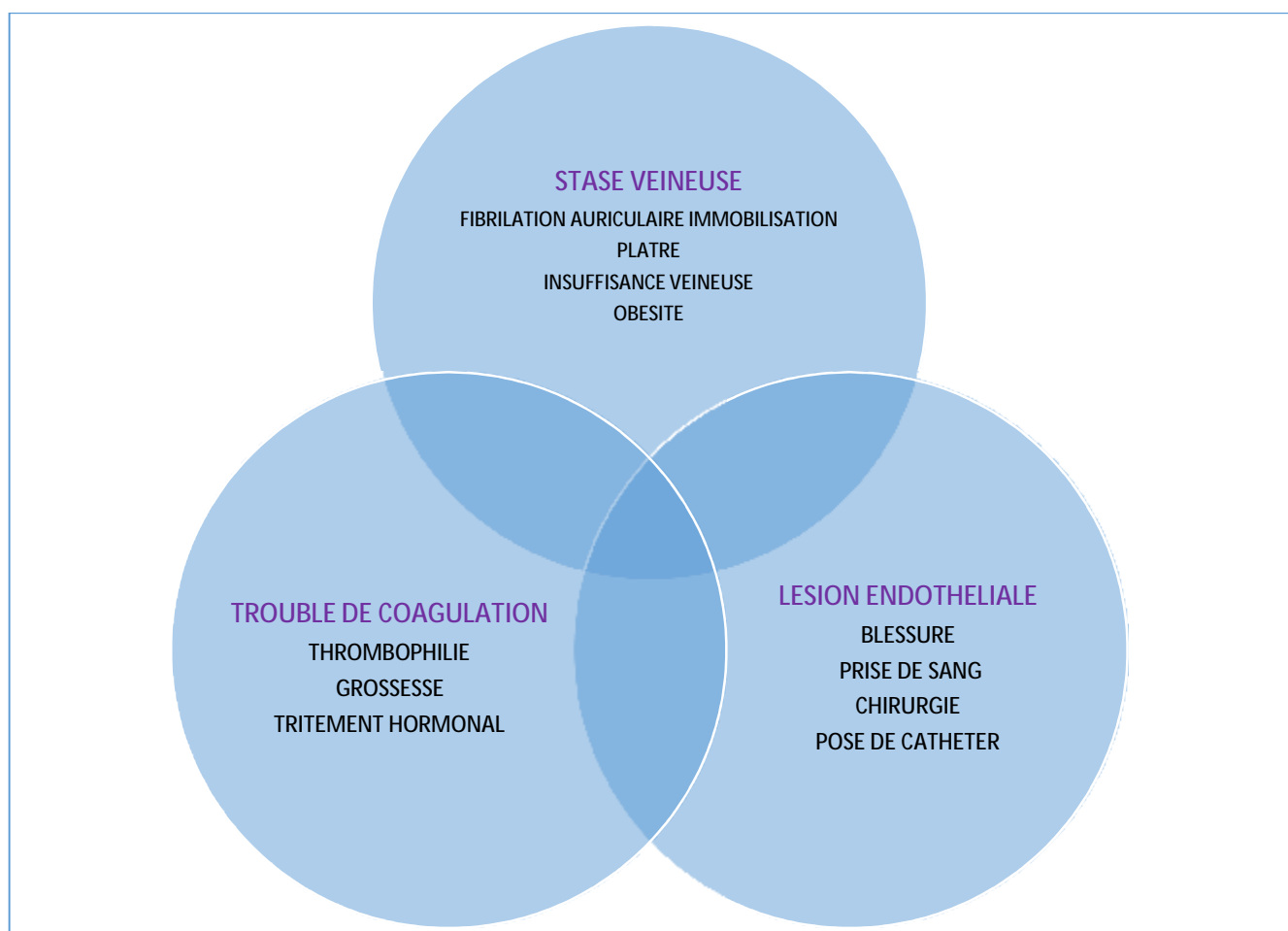


Figure 1:triade de Virchow [15]

1.3.1/La stase :

Elle peut être favorisée par l'alitement, l'insuffisance cardiaque, l'immobilisation plâtrée, la compression extrinsèque, l'obstruction séquellaire d'un thrombus ou la dilatation des veines. [14]

1.3.2/L'altération de la paroi vasculaire :

Un traumatisme direct conduisant à une altération des cellules endothéliales peut être présent d'une pathologie inflammatoire de type lupus ou maladie de Behçet. Un rôle pourrait également être joué par l'hypoxie engendrée par la stase veineuse. [14]

1.3.3/Trouble de la coagulation :

L'apparition des premières traces de thrombine concourt à l'activation plaquettaire et à l'activation de la coagulation avec transformation du fibrinogène en fibrine d'abord soluble, puis stabilisée sous l'action du facteur XIII. Ce système de coagulation met également en jeu ses inhibiteurs, principalement protéines C et S et ATIII, un équilibre s'exerçant habituellement entre génération de thrombine et inhibition de la génération de thrombine ; la balance penche du côté de la génération de thrombine en cas d'activation de la coagulation et/ou en cas de déficit en protéines inhibitrices, conduisant au concept d'hypercoagulabilité.

Parallèlement est mis en jeu le système fibrinolytique, par la voie de l'activateur tissulaire du plasminogène d'origine endothéliale. L'équilibre en faveur soit du système de la coagulation, soit du système fibrinolytique conduit à la diminution du thrombus, à la stabilisation de celui-ci ou à sa propagation, les produits de dégradation de la fibrine étant les marqueurs de l'action du système fibrinolytique.

[14]

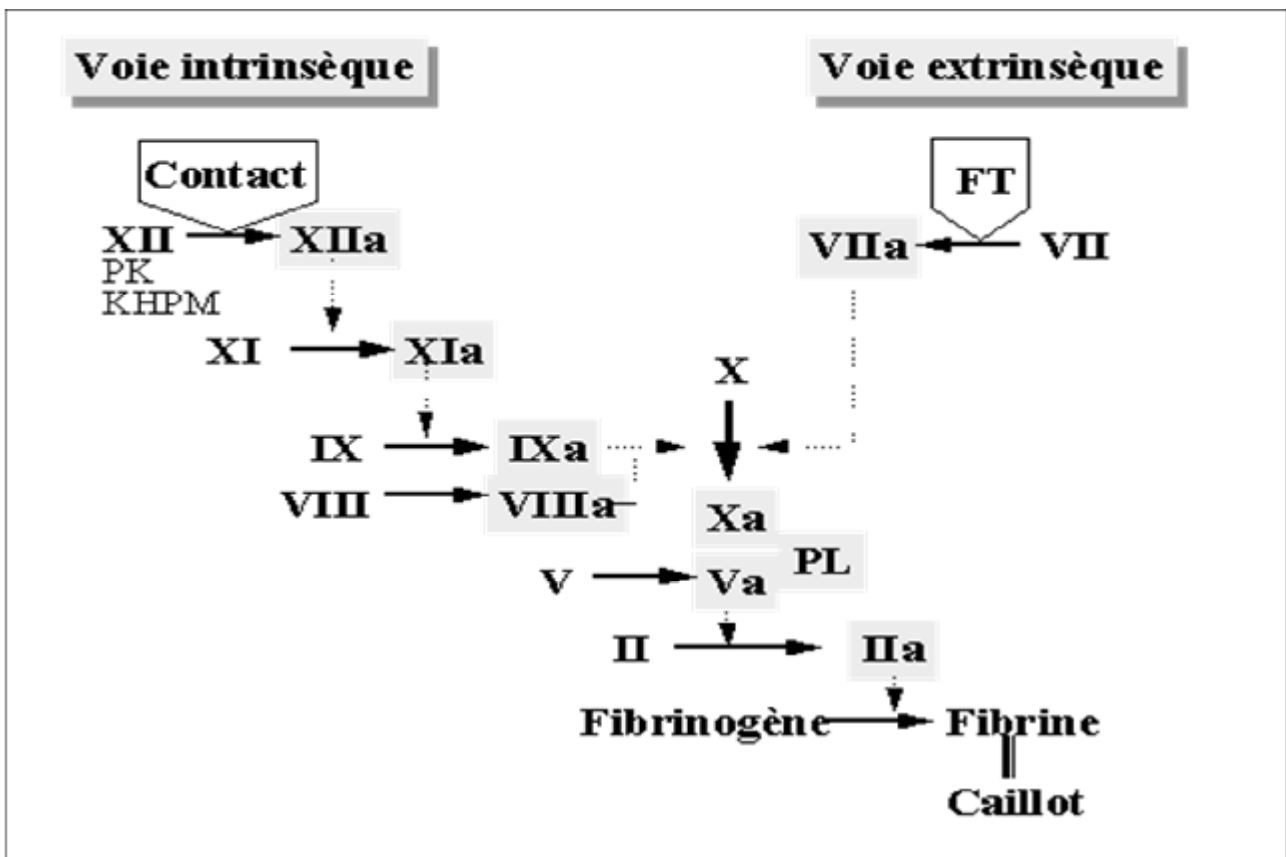


Schéma 1: Schéma montrant les différentes étapes de la coagulation plasmatique

[14]

1.3.4/ Schéma de SEVITT :

En cas de thrombose veineuse, l'altération de la paroi vasculaire ne semble pas jouer un rôle primordial. La stase veineuse favorise la formation de tourbillons au niveau des valvules veineuses pouvant favoriser la déposition de plaquettes et l'activation locale de la coagulation. L'apparition des premières traces de thrombine contribue à l'agrégation plaquettaire et à l'amplification de l'activation de la coagulation. Cette première étape a lieu dans le "nid" formé par une valvule et conduit à la formation de la tête du caillot, adhérente à la paroi vasculaire. La propagation du thrombus se fait ensuite de proche en proche, avec à chaque étape l'apparition de stries de ZAHN, alternant thrombus blanc riche en plaquettes dû aux turbulences, et rouge riche en fibrine dû à la stase ; cette partie forme le corps du caillot. La queue, exclusivement rouge, constitue le thrombus "d'extension", consécutif à la coagulation en bloc du sang immobilisé dans le vaisseau et pouvant se faire en amont ou en aval du thrombus initial. [14]

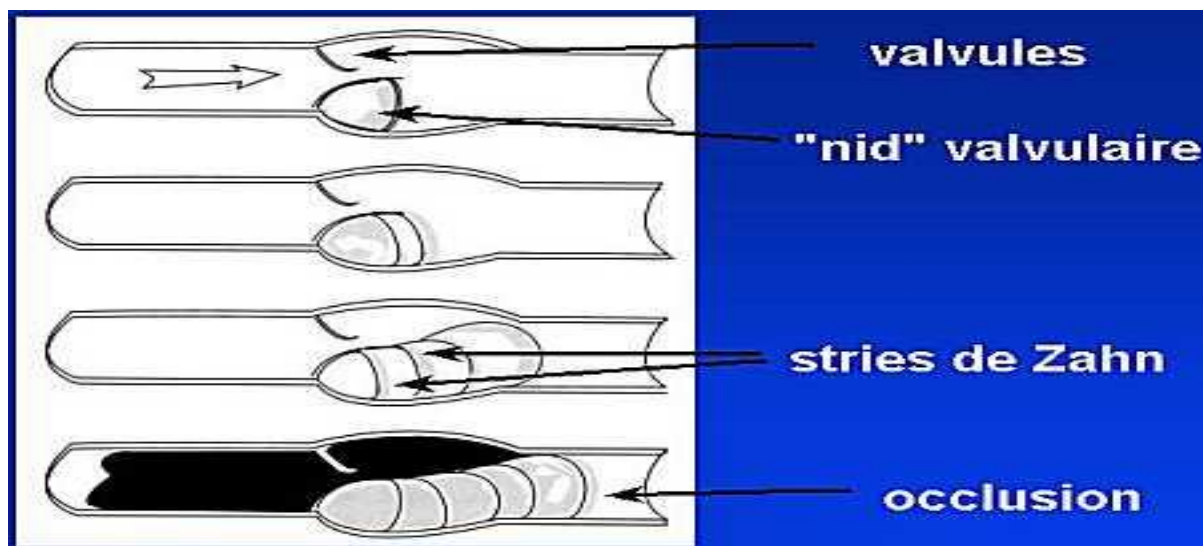


Image 1 : schémas de sevitt [14]

1.3.5 /Evolution

Elle peut se faire vers la disparition totale du thrombus par mise en jeu efficace du système fibrinolytique physiologique. C'est le risque de migration embolique qui fait la gravité de la maladie par le biais de l'embolie pulmonaire.

L'adhérence du caillot à la paroi se fait en environ une semaine. L'organisation conjonctive du caillot a lieu plus tardivement avec transformation progressive du caillot en un tissu de granulation par invasion de fibroblastes à partir de la partie adhérente à la paroi du vaisseau , ce tissu est recanalisé par des néo-vaisseaux dont la valeur fonctionnelle est très faible ; une hypertension veineuse d'amont consécutive à l'obstruction s'installe, avec apparition de la maladie post-thrombotique : œdème de stase, troubles trophiques cutanés par anoxie tissulaire (dermite ocre, ulcérations, sclérose).[14]

1.4/Facteurs de risque de la MTEV:

La MTEV est une pathologie multifactorielle dans laquelle interviennent des facteurs de risque constitutionnels, acquis et environnementaux , Ils majorent indiscutablement le risque thromboembolique en se rajoutant au risque propre de l'intervention ,Toutefois leur pondération est variable et s'il est indiscutable, par exemple, que les antécédents thromboemboliques ou le cancer constituent des facteurs de risque bien établis, il n'en est pas tout à fait de même pour d'autres facteurs comme l'hormonothérapie substitutive ou la pose d'un cathéter veineux central.[16]

La stratégie de prévention est déterminée pour chaque type de chirurgie et chaque patient en fonction de la balance du risque thromboembolique et du risque hémorragique.

Le risque thromboembolique veineux dépend à la fois de la chirurgie et du patient.

- ü Lorsque le risque lié à la chirurgie est élevé, la thromboprophylaxie médicamenteuse est recommandée, quels que soient les facteurs de risque du patient.
- ü Pour les autres chirurgies, l'indication et les modalités de la thromboprophylaxie sont modulées par les facteurs de risque du patient.
- ü Les recommandations précisent ces facteurs, qui incluent les antécédents d'événement Thromboembolique veineux (ETEVE), la Thrombophilie familiale majeure, le cancer, la chimiothérapie, l'insuffisance cardiaque ou respiratoire, l'hormonothérapie, la contraception orale, le post-partum, l'obésité, les accidents vasculaires cérébraux avec déficit neurologique, l'âge, l'alitement prolongé et l'insuffisance rénale.

1.5/Anomalie héréditaire et acquise de l'hémostase: [17, 18, 19, 20,21]

Plusieurs anomalies constitutionnelles ou acquises des facteurs de la coagulation ou de leurs inhibiteurs peuvent conduire à un état d'hypercoagulabilité et à la constitution d'un thrombus.

1.5.1/Déficit en antithrombine :

Il s'agit d'une glycoprotéine monocaténaire synthétisée par le foie. Elle possède deux sites importants: un pour la neutralisation des protéases situé dans l'extrémité C-terminale, l'autre pour la fixation de l'héparine situé dans la région N-terminale (Héparin binding site). L'AT agit en neutralisant progressivement les facteurs activés et surtout IIa, Xa, elle inhibe aussi les facteurs : IXa, XIa, XIIa, la kallikréine et la plasmine. En présence d'héparine non fractionnée, la vitesse de neutralisation est considérablement accélérée. In vivo ce rôle est joué par les sulfates d'héparines de la paroi vasculaire. Il s'agit d'un déficit rare qui est responsable d'un risque thrombotique élevé puisque 55% des malades déficitaires présentent une TVP et/ou une EP [22]

1.5.2/Déficit en protéine C :

En présence de la PS, la PC activée est capable de dégrader les cofacteurs de la coagulation : le facteur Va et le facteur VIIIa. 62% des patients ayant un déficit en PC sont atteints de la MTEV.

1.5.3/Déficit en protéine S :

La PS est une glycoprotéine vitamine K dépendante synthétisée par le foie. Elle joue le rôle d'un cofacteur de la PC. La MTEV est retrouvée chez 63% des patients déficitaires.

1.5.4/La résistance à la protéine C activée (Facteur V Leiden ou RPCa) :

Cette anomalie a été découverte par Dahlbäck en 1993, elle est due à une mutation au niveau du site de clivage du facteur V par la PC activée, ce qui ralentit son inactivation. C'est l'anomalie de l'hémostase la plus fréquemment associée à la MTEV. Sa prévalence dans la population générale est élevée (environ 5 à 7%). Elle est quasi absente en Asie et en Afrique. On la retrouve chez 20 à 30% des patients atteints d'une TVP ou d'EP. Elle est la plus fréquente mais la moins puissante à l'état hétérozygote en ce qui concerne le risque thrombotique engendré. A l'état homozygote, le facteur V de Leiden joue un rôle majeur dans la survenue de thromboses des veines profondes des membres inférieurs, alors qu'à l'état hétérozygote, il apparaît volontiers favoriser la survenue de thrombophlébites cérébrales.

1.5.5/Hyperhomocystéinémie :

Elle résulte le plus souvent de la conjonction d'une mutation de l'enzyme « méthyl-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) » et d'une carence vitaminique en acide folique, en vitamine B12, ou en vitamine B6. Ces métabolites interviennent comme cofacteurs dans le métabolisme de l'homocystéine. Le mécanisme de l'effet thrombogène n'est pas clairement élucidé.

1.5.6/Syndrome des anticorps anti-phospholipides :

L'association de manifestations thrombotiques (artérielles ou veineuses) et/ou d'avortements spontanés et/ou d'une thrombopénie avec la présence durable d'anticorps anti phospholipides, définit le syndrome des anti-phospholipides. Les anticorps anti phospholipides ou anticoagulants circulants sont de type lupique ou anticardiolipidique. Ils se lient à la membrane des cellules endothéliales et altèrent les mécanismes de résistance contre la thrombose. Plusieurs études rétrospectives ou cas-contrôles ont permis d'établir l'existence d'un lien

1.6/Méthodes préventives médicamenteuses et mécaniques :

La prophylaxie de la maladie thromboembolique gagne une place de plus en plus importante en milieu chirurgical, depuis que de nombreuses études ont bien établi son efficacité et sa sécurité.

Cependant, tous les spécialistes s'accordent à recommander qu'il faut adapter le traitement prophylactique à l'importance du risque thromboembolique [23]. De nombreux moyens de prévention de la MTE sont disponibles et leur efficacité est démontrée [23].

1.6.1/Les moyens médicamenteux:

1.6.1.1/Héparines :

A/Héparines non fractionnée :

La découverte de l'héparine est due à MAC LEAN en 1916. HOWELL en 1918 en a précisé la nature chimique mais ce n'est qu'en 1936 qu'elle a été utilisée pour la première fois chez l'homme comme anticoagulant [24]. Les héparines commercialisées sont extraites de tissus animaux (poumon de bœuf, muqueuse intestinale de porc). [25]

▼ La Structure:

L'héparine est une substance très hétérogène appartenant à la série des glycosaminoglycanes sulfatées. Sa masse moléculaire varie de 3500 à 35 000 daltons avec une moyenne à 14 000. Les chaînes sont porteuses de résidus aminés, sulfatés et acétylés en nombre et positions variables.

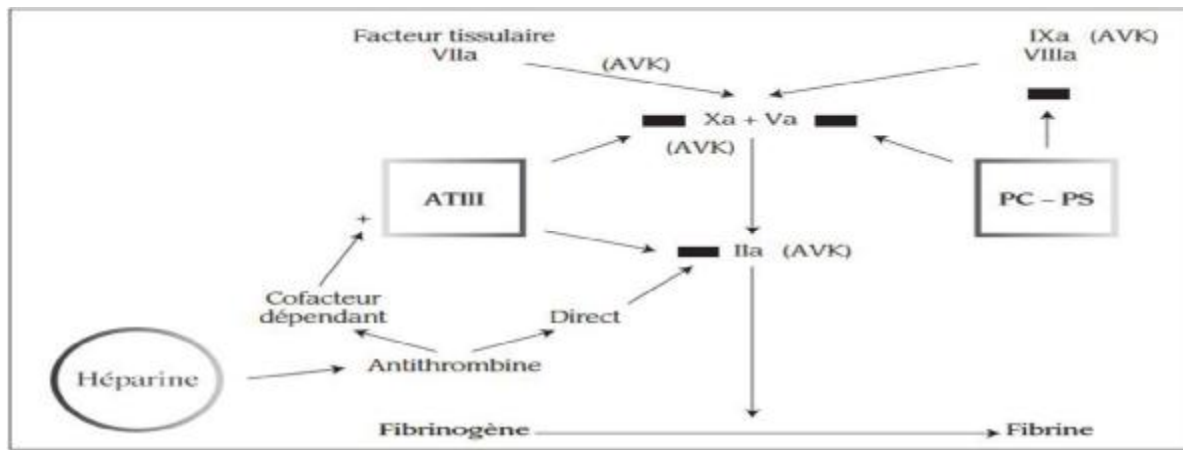
▼ Mécanisme d'action et effets pharmacologiques :

L'héparine exerce son activité anticoagulante en présence de son cofacteur : l'AT, dont elle potentialise (environ 1000 fois) l'effet inhibiteur sur les sérines-protéases de la coagulation [26].

La fixation de l'héparine sur des résidus lysine de l'AT, entraînerait un remaniement de la conformation spatiale de l'inhibiteur, le site réactif arginine de l'AT se trouverait ainsi démasqué et plus accessible au site serine des protéases. Deux facteurs de la coagulation sont plus sensibles à cette inhibition : le facteur IIa (la thrombine) et le facteur Xa (rapport Anti Xa /Anti IIa = 1). Deux facteurs sont également inhibés mais à un degré moindre : FIXa, FXIa, FXIIa.

L'héparine possède d'autres actions [25] [26] [27]

- ◆ Actions sur les plaquettes : Absorption sur la membrane plaquettaire et inhibition in situ de l'activation de l'hémostase (majoration du risque hémorragique)
- ◆ Modulation des fonctions des cellules endothéliales :
 - Libération de l'inhibiteur du facteur tissulaire TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)
 - Renforcement de l'activité anti-thrombotique.
 - Libération des prostaglandines : PG12 (antiagrégant plaquettaire).
 - Libération de l'activateur tissulaire du plasminogène : TPA (effet profibrinolytique).
 - Libération de glycosaminoglycanes endogènes : les héparines sulfates (effet anti thrombotique)
- ◆ Autres actions : Action anti-complément. Action lipolytique : libération de la lipoprotéine Lipase de sa chaîne d'héparine sulfates : action clarifiante du sérum F:



Schémas 2 : Mode d'action de l'héparine [25]

▼ Pharmacocinétique : [25,26, 27]

Administrée par voie orale, l'héparine est dégradée par les enzymes du suc gastrique : seule la voie parentérale, intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC), est donc utilisée en thérapeutique. Lorsque l'héparine est administrée par voie IV, sa demi-vie est au maximum de 60 à 90 minutes, elle devient plus courte à faibles posologies. Une partie des molécules administrées est neutralisée par de nombreux facteurs (facteur 4 plaquettaire, le fibrinogène, système réticulo-endothélial) puis éliminée par captation cellulaire. Le surplus est éliminé par les reins. Les reins n'interviennent pas dans l'élimination de l'HNF sauf en cas de surdosage. Après injection d'une dose efficace par voie SC, l'activité de l'héparine apparaît dans un délai de l'ordre de 30 à 60 min, atteint un taux maximum entre 120 à 150 min et disparaît après une durée de 8 à 14h selon les sujets. La demi-vie apparente est de 4h environ. La clairance et le volume de distribution varient aussi avec la concentration plasmatique (dose administrée). L'HNF ne franchit pas les séreuses (le péritoine, la plèvre, les méninges), ni la barrière placentaire et peut donc être utilisée chez la femme enceinte. Elle ne passe pas également dans le lait.

v Effets secondaires : [26, 27,28]

- Les hémorragies sont une complication majeure du traitement par l'héparine ; elles peuvent survenir en cas de surdosage ou lorsque l'héparinothérapie est associée à un autre facteur d'hypocoagulabilité (administration d'antiagrégants plaquettaires, thrombopénie, insuffisance hépatique...) ou encore en cas de facteurs favorisant hémorragisant locaux (polypecolique, ulcère duodéal...).
- Les thrombopénies peuvent avoir deux origines : la première est la conséquence de la formation d'agrégats plaquettaires. Dans ce cas, la thrombopénie est modérée et transitoire. L'autre mécanisme est de nature immunologique (réaction immune contre le complexe HNF Facteur 4 plaquettaire), la thrombopénie est alors sévère et s'accompagne généralement de thromboses. Elle survient entre le 8ème et le 12ème jour du traitement (avec un pic de fréquence aux environs du 10ème jour) mais peut survenir beaucoup plus précocement lorsqu'existe des antécédents de thrombopénie sous héparine.

Pour cette raison, ceux-ci seront systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement. En outre, le risque de récurrence de la thrombopénie, en cas de réintroduction de l'héparine, peut persister plusieurs années, voire indéfiniment.

- L'ostéoporose peut se rencontrer lors de traitements prolongés et à fortes doses. De rares nécroses cutanées au point d'injection ont été signalées. L'administration par voie SC peut entraîner la survenue d'hématomes aux points d'injection.

- Effets divers : élévation des transaminases et des gammas glutamyl transférase ; hyperéosinophilie parfois accompagnée d'éruption : exceptionnellement : alopecie, priapisme.

De très rares cas d'hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie et/ou acidose métabolique ont été rapportés chez des patients à risque (diabétiques, insuffisants rénaux).

▼ Interactions médicamenteuses : [25,27]

Les interactions de l'HNF sont d'ordre synergique, c'est-à-dire, que toute substance agissant sur l'hémostase et la coagulation potentialise les effets de l'héparine : les antiagrégants plaquettaires, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-vitamines K (AVK)...

▼ Contre-indications: [27]

Les contre-indications absolues de l'héparinothérapie sont :

La neurochirurgie récente, les maladies hémorragiques, l'hypertension artérielle maligne et les antécédents d'une thrombopénie grave.

Il existe aussi des contre-indications relatives :

Les AVC récents, l'hypertension artérielle non contrôlée, l'insuffisance hépatique, l'ulcère gastroduodéal évolutif.

▼ Surveillance : [25, 26 ,27]

En raison du risque de TIH, une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire, quelles que soit l'indication du traitement et la posologie administrée : il faut pratiquer une numération plaquettaire avant traitement, puis deux fois par semaine pendant 21 jours. Au-delà de cette période, si un traitement prolongé s'avère nécessaire dans certains cas particuliers, le rythme de contrôle peut être porté à une fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement. L'activité antiXa (héparinémie),

qui est un test spécifique, sera préférée en cas d'anomalies du TCA préexistantes, chez les malades de réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué.

Remarque : dans les conditions d'un traitement préventif, le temps de coagulation, le temps de Howell, le TCA et le temps de thrombine ne sont pas modifiés.

B/Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :

▼ Structure :

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont obtenues par dépolymérisation enzymatique ou chimique de l'héparine standard. Elles ont été développées dans le but d'obtenir une dissociation entre l'action anticoagulante et l'action anti thrombotique, et par conséquent une réduction du risque hémorragique. Les produits obtenus sont des fragments d'héparine dont la masse moléculaire varie de 4000 à 8000 daltons. [25]

▼ Mécanisme d'action : [25, 26, 29]

Les effets pharmacologiques : Tout comme les HNF, les HBPM agissent par l'intermédiaire de l'AT. Cependant, leur activité inhibitrice est différente suivant le facteur considéré : en effet, une certaine longueur de chaîne est nécessaire pour l'inactivation du facteur IIa, tandis qu'une chaîne courte est suffisante pour inactiver le facteur Xa (effet anti thrombotique = anti Xa > effet anticoagulant = anti IIa). Ceci suffira pour empêcher la formation de la thrombine, et par conséquent pour exercer un effet anti thrombotique préventif efficace, la coagulation n'est pas affectée dans son ensemble. Le rapport Anti Xa/Anti IIa varie entre 1,5 et 4. Il est conditionné par la proportion des chaînes moléculaires.

✓ Pharmacocinétique [25, 27, 29]

Après injection SC, l'héparinémie diminue plus rapidement avec l'HNF qu'avec les HBPM : la demi-vie des HBPM est en moyenne de 4 heures. Les HBPM présentent une meilleure biodisponibilité (> à 98%), expliquée peut être par la petite taille des molécules qui faciliterait le passage rapide du produit. L'activité plasmatique maximale est observée entre la 3ème et la 4ème heure. Le métabolisme s'effectue essentiellement au niveau hépatique (désulfuration, dépolymérisation). L'élimination se fait par voie rénale. Les HBPM ne traversent pas la barrière placentaire.

✓ Effets secondaires : [25, 27, 29]

✓ Risque hémorragique:

Des accidents hémorragiques peuvent s'observer surtout chez les sujets à risque:

- Chez le sujet âgé, essentiellement du fait de la détérioration de la fonction rénale.
- En cas d'insuffisance rénale.
- En cas de poids inférieur à 40kg
- En cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours
- En cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs).
- En cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique.

v Risque de Thrombopénie induite par l'héparine (TIH):

Devant un patient traité par HBPM à dose curative ou préventive et qui présente un événement thrombotique, tel que l'aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité, une phlébite, une EP, une ischémie aiguë de membre inférieur, voir IDM ou AVC ischémique ; il faut systématiquement penser à une TIH et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes.

v Autres effets secondaires:

L'administration par voie SC peut entraîner la survenue d'hématomes. De rares cas de nécroses cutanées au point d'injection ont été signalés. Des manifestations allergiques cutanées ou générales sont susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du médicament. Le risque d'ostéoporose ne peut être exclu comme avec les héparines non fractionnées, lors de traitement prolongé.

v Interactions médicamenteuses [25,27]v Certains médicaments sont déconseillés:

- AINS (voie générale) acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les salicylés).
- Dextran 40 (voie parentérale) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le dextran40).

v Nécessitant des précautions d'emploi:

Les anticoagulants oraux : potentialisation de l'action anticoagulante. Lors du relais de l'héparine par l'anticoagulant oral, il faut renforcer la surveillance clinique. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie lorsqu'ils sont associés aux HBPM : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la ciclosporine.

✓ Contre-indications [25,27]

✓ Contre-indications absolues:

- Hypersensibilités aux HBPM
- Antécédents de TIH
- Dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale.
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase. - Lésion organique susceptible de saigner.
- Enfant de moins de 3ans, en raison de la présence d'alcool benzylique.

✓ Contre-indications relatives (à doses préventives):

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30ml/ min selon l'estimation de la formule de Cockcroft).

✓ Surveillance : [25, 27, 29, 30]

✓ Surveillance plaquettaire:

L'Afssaps informe les prescripteurs de la mise à jour de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des HBPM, concernant les modalités de la surveillance plaquettaire en fonction des situations cliniques. Un allègement de cette surveillance est proposé dans certaines situations. Cette actualisation fait suite aux récentes recommandations de bonne pratique sur la prévention et le traitement de la maladie Thromboembolique veineuse en médecine.

L'Afssaps rappelle que le traitement par HBPM peut s'accompagner d'une complication rare mais grave, la thrombopénie induite par l'héparine (TIH), et distingue :

- Les situations nécessitant une surveillance plaquettaire systématique pendant toute la durée du traitement, que l'indication du traitement soit préventive ou curative :
 - contexte chirurgical ou traumatique (immobilisation plâtrée ...) actuel ou récent (dans les 3 mois).
 - contexte non chirurgical / non traumatique chez des patients à risque :

- > Antécédents d'exposition à l'Héparine Non Fractionnée ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu du risque de TIH (risque de TIH > 0.1%, voire > 1%),
 - > Comorbidité importante, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.
- Les situations ne nécessitant pas de surveillance plaquettaire systématique :
 - contexte non chirurgical / non traumatique (risque de TIH < 0.1%) : il est rappelé que l'insuffisance cardiaque quelle qu'en soit l'origine, toute affection nécessitant un décubitus prolongé ainsi que les maladies infectieuses, les hémopathies, les polyglobulies et les affections oncologiques peuvent être à l'origine de thromboses veineuses profondes. L'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence nécessitant un avis spécialisé. Toute baisse significative (de l'ordre de 50% de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne le seuil critique (< 150 000 mm³).
 - La constatation d'une diminution du nombre de plaquettes impose :
 - Un contrôle immédiat de la numération
 - La suspension du traitement héparinique, en l'absence d'une autre étiologie évidente, si la baisse est confirmée (voire accentuée) lors de ce contrôle
 - La prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH.
 - Les signes évocateurs d'une TIH sont :
 - Aggravation ou nouvelle suspicion d'événements thromboemboliques veineux et/ou artériels.
 - Lésion cutanée douloureuse au point d'injection sous-cutanée.
 - Manifestation systémique anaphylactoïde.

v Contrôle de l'activité antiXa :

La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ont été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique de l'activité AntiXa, la coagulation n'étant pas affectée. Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité AntiXa peut être utile pour gérer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage : une insuffisance rénale légère à modérée, un poids extrême (maigreur, voir cachexie, obésité), une hémorragie inexplicée, la grossesse ainsi qu'en cas de traitement prolongé au-delà de 10 jours.

La surveillance biologique n'est pas recommandée aux doses prophylactiques si le traitement par HBPM est conforme aux modalités thérapeutiques conseillées (en particulier pour la durée du traitement), ainsi qu'aux cours de l'hémodialyse.

v TCA :

Certaines HBPM allongent modérément le TCA. En l'absence de pertinence clinique établie, toute surveillance de traitement fondée sur ce test est inutile.

v Surveillance clinique :

Elle porte sur l'efficacité du traitement et l'absence de manifestations hémorragiques ou thrombotiques visibles. Relais de l'héparine par les AVK : il faut renforcer la surveillance clinique et biologique pour contrôler l'effet des AVK. En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'AVK utilisé, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'international normalized ratio (INR) soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors de deux contrôles successifs.

C/Fondaparinux : [31]

Vu les risques hémorragiques liés au mésusage des HBPM, le bouleversement annoncé par le développement de nouvelles classes d'anticoagulants parmi lesquels un pentasaccharide, inhibiteur direct du facteur X activé(le fondaparinux)

Le facteur Xa joue un rôle central dans le processus de la coagulation puisqu'associé aux facteurs Va et phospholipides dans le complexe prothrombinase, il active la conversion de la prothrombine en thrombine. Ce facteur Xa est neutralisé par l'AT, principal inhibiteur endogène de la cascade de la coagulation. Le fondaparinux sodique est le premier inhibiteur synthétique et sélectif du facteur Xa. Il s'agit d'un pentasaccharide de 1728 daltons, qui a été conçu pour se lier de manière spécifique et exclusive à l'antithrombine et potentialiser environ 300 fois son action anti Xa par changement conformationnel, ce qui interrompt la cascade de la coagulation sanguine et prévient le développement d'un thrombus [60]. Le fondaparinux inhibe également le facteur Xa lié au caillot. Le tableau ci- dessous résume les principales caractéristiques pharmacocinétiques du fondaparinux.

Le tableau ci- dessous résume les principales caractéristiques pharmacocinétiques du fondaparinux.

Tableau 8 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques du fondaparinux [31, 32, 33].

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES
<ul style="list-style-type: none"> *Absence d'absorption digestive. *Activité d'apparition rapide par la voie SC, concentration maximale à 1,7 heure *Biodisponibilité \approx 100% *Une seule prise quotidienne en SC (la demi-vie est de 17 heures). *Fixation aux protéines plasmatiques = 0 *Elimination inchangée dans les urines. Absence d'accumulation chez l'insuffisant rénal. *Absence de passage transplacentaire. *Faibles variations intra et inter individuelles. *Pharmacocinétique « linéaire » y compris chez les sujets âgés

Tableau 9 : Avantages et inconvénients du fondaparinux [31, 32, 33].

AVANTAGES DU FONDAPARINUX	INCONVENIENTS DU FONDAPARINUX
<p>*Absence d'effets sur les principales fonctions plaquettaires y compris sur l'agrégation à l'inverse de l'héparine non fractionnée.</p> <p>*Absence de libération de TFPI contrairement aux héparines.</p> <p>*Liaison à plus de 95% à l'AT.</p> <p>Absence de réactivité avec le facteur 4 plaquettaire (F4p) responsable de la formation d'auto-anticorps dirigés contre les complexes - héparine- facteur 4 plaquettaire dans les *thrombopénies.</p> <p>*Aucun ajustement de la dose ou monitoring n'est exigé</p>	<p>*Pas de moyen pour suivi biologique.</p> <p>*↑ du risque hémorragique potentiel</p> <p>*Insuffisance rénale et poids extrême *Seulement par voie SC</p> <p>*Pas d'antidote</p> <p>*Prix élevé</p>

Parmi les nouvelles drogues anti thrombotiques, le fondaparinux (Arixtra®) est le seul à être évalué dans la prévention MTEV chez les malades médicaux [34,35].

D/Stratégie prophylactique par les héparines :

En France la prophylaxie par les héparines de bas poids moléculaire est, de très loin, la méthode la plus fréquemment utilisée [23,36]. (Tableau 10)

Tableau 10 : Prophylaxie en milieu chirurgicale [37]

	Présentations préexistantes	Chirurgie générale à risque modéré	Chirurgie générale à risque élevé	Chirurgie orthopédique
Lovenox Enoxaparine	5 dosages en seringues 1 dosage flacon multidose	2000UIaXa /j (20mg) Pendant 10j Début 2h préopératoire 1injectionSC/j	4000UIaXa (40mg) Pendant 10j Début 2h préopératoire 1injectionSC/j	4000UIaXa (40mg) pendant 4-5 semaines Début 12h préopératoire et 2000UIaXa à 2H et 4000UIaXa/j 1inj SC/J
Nodraparine *Fraxiparine*	6 dosages en seringue pré remplies	2850UIaXa/j pendant 10J Début 2h préopératoire 1inj SC /j	2850UIaXa/j pendant 10J Début 2h préopératoire 1inj SC /j	38UIaXa/kg Soit 12h préopératoire ou dès la 12éheure post op jusqu'à 3j 57 UI aXa 4j 1inj SC
Daltéparine *Fragmine*	4 dosages en seringues 1 dosage ampoule	2500UIaXa/j Pendant 10j Début 2h préopératoire 1injection SC/j	5000UI pendant 10j puis 2500UIaXa après 12h Injec SC /j	5000UI pendant 10j puis 2500UIaX 2H en préop et 2500UI après 12h 1inj SC
Réviparine *Clivarine*	3 dosages en seringues pré remplies	1432UIaXa/j pendant 10j début 2h préopératoire 1 inj SC /j	Augmenter la dose en fonction du risque 1 injection/SC	3436UIaXa /j pendant 10j début 12h préop 1 inj SC
Tinzaparine *Innohep*	Préventif : 3 dosages en seringues pré remplies Curatif : 3 dosages en seringues pré remplies	2500UIaXa/j pendant 10j Début 2h préop 1 injection SC/j	3500UIaXa/j pendant 10j Début 2h préop 1 injection SC/j	4500UIaXa/J pendant 10j début 12h préop 1 injection SC
Bemiparin sodium *Hibor*	3 dosages en seringues pré remplies	25000UI antiXa/ml 12500 antiXa /ml 1injSC/j	35000UI anti Xa/ml 1injectionSC /J	35000UI anti Xa/ml 1injectionSC /J

Tableau 11 : Thromboprophylaxie médicamenteuse en fonction du risque TE [38]

Niveau de risque thromboembolique	Schéma thérapeutique recommandé	
Risque faible	Aucun traitement médicamenteux mobilisation précoce	
Risque modéré	Héparine calcique (Calciparine) 0,2ml (5000UI)	2 injections SC/j
	Nadroparine Calcique (Fraxiparine) 0,3 ml (2800)	1 injection SC/J
	Enoxaparine (Lovenox) 20 mg (2000UI)	
	Daltéparine sodique (fragmine) 2500UI	
	Tinzaparine(Innohep) 2500UI	
	Bas de contention seules si CI aux HBPM ou s'il n'existe pas de FDR en dehors de l'âge	
Risque élevé	Héparine Calcique (calciparine) 0,2ML (5000UI)	3 injections SC/j
	Nadroparine Calcique (Fraxiparine) 0,3 ml (2800) Orthopédie : 0,2-0,4ml (1860-3700UI) selon le poids préopératoire et jusqu'au 3j puis 0,3-0,6ml (2800-5600) selon le poids à partir du 4ème jour	
	Enoxaparine (Lovenox) 40 mg (4000UI)	
	Daltéparine sodique (fragmine) 5000ui	
	Tinzaparine(Innohep) 3500 UI (cancer) 4500 UI (orthopédie)	
	Bas de contention associée au traitement médicale	

1.6.1.2/ Les anti- vitamines (AVK) :

Les AVK sont des médicaments résorbables par voie digestive qui dépriment in vivo la coagulation du sang, en bloquant l'activation hépatique de certains facteurs de la coagulation

▼ Structure

Les AVK possèdent une parenté de structure avec la vitamine K. ils appartiennent à deux grandes classes: • les coumariniques (Sintrom[®], Apegmone[®], Coumadine[®]); • les dérivés de l'indandione (Pindione[®], Préviscan[®])

▼ Mécanisme d'action et effets pharmacologiques [25, 39

La vitamine K intervient au stade post-ribosomique de la synthèse de quatre protéines de la coagulation (les facteurs II, VII, IX et X) et de trois inhibiteurs (la PC, la PS) et de la protéine Z , La vitamine K joue le rôle d'un cofacteur d'une enzyme « carboxylase » qui transforme une dizaine de molécules d'acide glutamique de l'extrémité NH₂ terminale de la chaîne glycoprotéique de chacun de ces facteurs, en acide gamma- carboxy-glutamique. Ils deviennent ainsi susceptibles de fixer un ion calcium, de se lier aux phospholipides membranaires et de jouer le rôle de facteurs activés de la coagulation. Pour jouer le rôle de cofacteur de la carboxylase hépatique, la vitamine K doit être sous forme réduite alors que la vitamine K naturelle est oxydée. Les AVK empêchent ce mécanisme de réduction de la vitamine K en inhibant l'activité de deux enzymes : la vitamine K époxy réductase et la vitamine K-NAD réductase. Cette inhibition enzymatique aboutit à une diminution de la forme active de la vitamine K et donc de la production des facteurs vitamine K dépendants. En conséquence, la vitesse de la coagulation est ralentie.

▼ Pharmacocinétique [25, 27, 39]

L'absorption des AVK par le tractus digestif est presque intégrale. La concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de deux à six heures. Plus de 97% des AVK absorbés circulent dans le plasma sous forme liée à l'albumine. Le tableau ci-dessous résume les principales caractéristiques pharmacocinétiques des AVK. Seule la forme libre est active, elle va gagner les cellules hépatiques où elle exerce son action inhibitrice sur la vitamine K époxy réductase et la vitamine K réductase. Lorsque la concentration de la forme libre diminue, une partie de la forme liée à l'albumine s'en dissocie et devient active. Ce mécanisme de libération progressive à partir d'un réservoir explique en partie l'effet prolongé des AVK. Leur dégradation est hépatique et les métabolites inactifs sont éliminés dans les urines et dans les selles. Les AVK diffusent à travers le placenta et passent dans le lait maternel.

Tableau 12 : principales caractéristiques pharmacocinétiques des AVK [40]

Nom commercial	Demi-vie (heures)	Durée d'action (jours)	Dose/comprimé (mg)
Demi-vie courte	8-9	3	4
Sintrom®* Pindione®	5-10	3	50
Demi-vie longue	24	3	4
Apegmone® Préviscan®	30	3	20
Coumadine®	35 _ 45	3 à 5	2 ou 5 ou 10

*Seul AVK disponible au Maroc.

▼ Effets secondaires : [25,27]

Les accidents hémorragiques s'observent dans quatre circonstances : une lésion méconnue (ulcère, fibrome...), une interférence médicamenteuse, une surveillance non respectée ou le plus souvent lors d'un surdosage (INR>5). Ils peuvent être mineurs (épistaxis, ecchymose, gingivorragie, hématurie...), ou sévères (hématomes, hémorragie cérébrale, digestive...). Les indanediones peuvent entraîner des accidents immunoallergiques : une insuffisance rénale aigue, une insuffisance hépatique, une atteinte médullaire (neutropénie – thrombopénie), des manifestations cutanées (rashes, nécrose), des réactions fébriles, des arthralgies. Les dérivés coumariniques peuvent entraîner des éruptions cutanées (urticaire, prurit). Ces réactions imposent l'arrêt du traitement, elles sont alors réversibles et contre indiquent la réintroduction du médicament.

▼ Interactions médicamenteuses : [25, 27]

Pour une même dose d'AVK, tout facteur susceptible de modifier le cycle normal de la vitamine K et d'en diminuer la quantité absorbée devient un facteur de surdosage. Inversement, une alimentation riche en légumes verts, source importante de vitamine K, peut entraîner une résistance au traitement. Un grand nombre de médicaments interfère avec le métabolisme et la pharmacocinétique des AVK. Certains les potentialisent, tandis que d'autres diminuent leurs effets.

Tableau 13 : Principales interactions médicamenteuses avec les AVK [39]

Contre-indications	Potentialisation	Inhibition
*Aspirine à forte dose (\geq 3g par jour) *Miconazole *Phénylbutazone par générale voie	*Aspirine *Tétracycline *Céphalosporine *Pénicilline *Néomycine *Sulfamides hypoglycémiant *Métronidazole *Kétoconazole *Sulfamides *Sulfinpyrazone *AINS *Ticlopidine, Clopidogrel *Clofibrate *Antidépresseurs *tricycliques *Allopurinol *Chloramphénicol *Hormones thyroïdiennes *Amiodarone *Cimétidine *Isoniazide *Simvastatine *Alcoolisme aigu	*Barbituriques *Antiépileptiques *Griséofulvine *Phénytoïde *Chlestyramine *Ethinylestradiol *Estrogènes *Vitamine k *Alcoolisme chronique

▼ Contre- indications : [25, 27]

La gravité potentielle des accidents hémorragiques par les AVK obligent à respecter strictement les contre-indications du traitement : existence d'un trouble acquis ou congénitale de la coagulation, hypertension artérielle sévère, insuffisance hépatocellulaire, chirurgie récente, AVC, ulcère gastroduodéal, hernie hiatale, fibrome utérin hémorragique, l'insuffisance rénale chronique sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 20mL/min.

▼ Surveillance : [25] [27] [41]

Cette famille thérapeutique présente une marge thérapeutique très étroite. L'efficacité peut être influencée par l'alimentation, la fonction hépatobiliaire et la prise médicamenteuse. La surveillance biologique d'un traitement par AVK s'effectue avec un temps de Quick (ou. taux de prothrombine) convertit en INR. L'INR (temps de Quick malade/ temps de Quick témoin élevé à la puissance ISI = international standardized index) est un mode d'expression du niveau d'anti coagulation indépendant de la sensibilité de la thromboplastine. Il permet de définir un niveau d'anti coagulation modéré (INR compris entre 2 et 3) ou élevé (INR compris entre 3 et 4,5). Les AVK ne peuvent pas être utilisés seul dès le début du traitement. Le relais peut être débuté dès les 24eme ou 48eme heures d'héparine, il faut maintenir inchangée la dose d'héparine et administrée simultanément l'AVK jusqu'à obtenir l'INR recherché pendant deux jours consécutifs.

1.6.1.3/Les antiagrégant plaquettaire : [27]

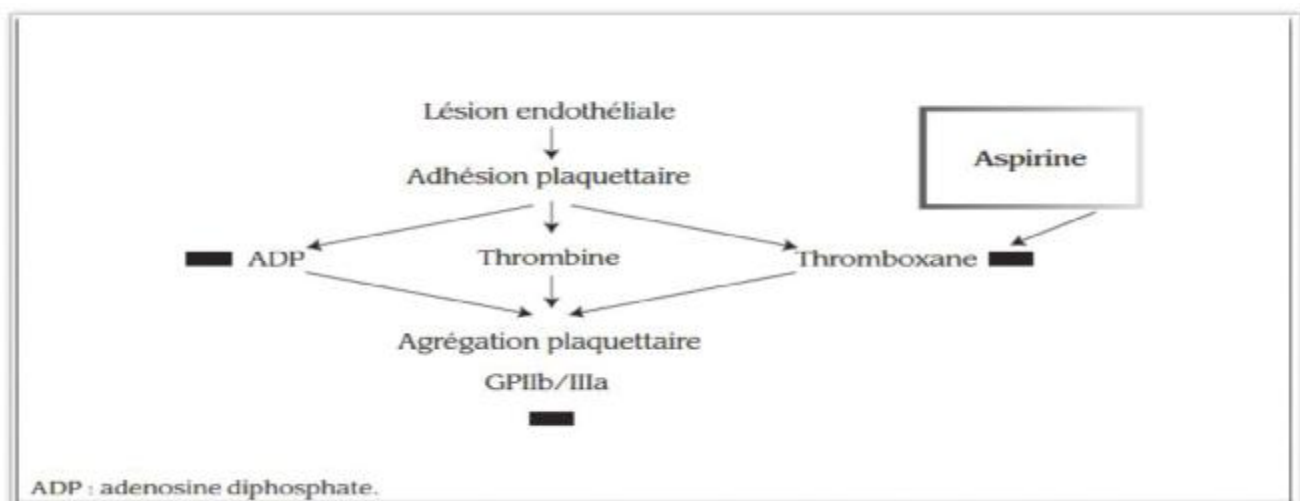
L'aspirine (acétylsalicylate de D-Lysine) est un antiagrégant plaquettaire appartenant à la classe des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1.

La cyclo-oxygénase 1 permet la synthèse de thromboxane A2 et de prostaglandine. L'aspirine agit en bloquant cette enzyme de façon irréversible, par ce mécanisme l'aspirine a des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques. À faible dose (Kardégic*, Aspégic*, 75 à 500mg), il existe une inhibition préférentielle du thromboxane A2 (substance proagrégante) au niveau des plaquettes. L'aspirine se dissocie instantanément dans l'eau, puis est absorbée sous forme d'acide acétylsalicylique. Ce dernier est fortement métabolisé au niveau hépatique, puis excrété par voie urinaire. [27]

Les contre-indications absolues à l'utilisation d'aspirine sont :

- L'allergie vraie à l'aspirine.
- L'ulcère gastroduodéal évolutif.
- Une maladie hémorragique congénitale.

Des précautions sont à prendre en cas d'association avec des anticoagulants, des antiinflammatoires non stéroïdiens, d'autres antiagrégants plaquettaires, des thrombolytiques. La prescription d'aspirine n'est pas indiquée en cas de terrain asthmatique (risque de bronchoconstriction par inhibition des prostaglandines à effet bronchodilatateur), et en cas d'insuffisance rénale. Les principaux effets indésirables de l'aspirine sont un syndrome hémorragique et une toxicité gastrique avec un possible saignement digestif. [27]



Schémas 3 : Mode d'action de l'aspirine [27]

1.6.1.4/Les nouveaux anticoagulants:

De nouveaux produits non encore évalués en milieu médical promettent une baisse notable de la mortalité et de la morbidité liée à la maladie thromboembolique. Leurs études intéressent aussi bien le clinicien que le biologiste doit élaborer de nouvelles stratégies de prescription et de surveillance de ces traitements. Grâce à leurs attributions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, elles représentent probablement le futur de la thromboprophylaxie :

A/ Inhibiteur direct de la thrombine Le Dabigatran : une antithrombine:[33, 42, 43]

Le dabigatran etexilate est commercialisé sous le nom de Pradaxa® depuis fin 2008. IL inhibe directement la thrombine (facteur IIa), de façon réversible et indépendamment de l'antithrombine (AT). Son mécanisme d'action est ainsi différent de celui de l'héparine qui dépend de l'antithrombine. Il inactive de manière équivalente la thrombine liée à la fibrine et la thrombine libre.

Le dabigatran a une mauvaise absorption intestinale. C'est pourquoi il est administré sous forme de dabigatran étexilate, prodrogue sans activité pharmacologique, formulé dans des gélules contenant de l'acide tartrique qui lui confère un environnement acide et rend son absorption indépendante des variations du pH gastrique. [43] Sa biodisponibilité est très faible (7 %) et sa demi-vie a une durée de 14 à 17 heures. Son métabolisme est hépatique mais indépendant du cytochrome P450.

Le dabigatran étexilate est un substrat des protéines de transport transmembranaires de type P-glycoprotéines (P-gp) qui régulent sa concentration plasmatique. Ainsi des médicaments inhibiteurs ou activateurs de P-gp peuvent interférer avec la concentration plasmatique du dabigatran étexilate. L'élimination du

dabigatran est principalement urinaire. Aussi le dabigatran est-il contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min). Et en cas d'insuffisance hépatique sévère. [43]

B/ Inhibiteur direct du facteur Xa (Rivaroxaban): [32, 33, 43, 44]

Le rivaroxaban (Xarelto®) est un inhibiteur sélectif direct du facteur Xa, compétitif et réversible, directement actif. Sa biodisponibilité est d'environ 80 % et sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 4 heures. Son métabolisme hépatique nécessite le cytochrome CYP3A4 et des inhibiteurs ou des activateurs de CYP3A4 peuvent donc interférer avec sa transformation. Le rivaroxaban est également un substrat des P-gp et les inhibiteurs ou des activateurs de P-gp interfèrent avec son absorption, comme pour le dabigatran. L'alimentation retarde son absorption et permet également de réduire la variabilité interindividuelle. Ainsi, il est recommandé d'administrer le rivaroxaban au cours des repas ou dans les 2 heures qui suivent, mais seules les dernières études de phase III suivent cette recommandation. Sa demi-vie varie entre 7 et 11 heures. Son élimination est en grande partie rénale, sous forme inchangée (~ 33%) et sous forme de métabolites inactifs (~ 33%) et également biliaire (~ 33%). Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance rénale sévère et n'est pas recommandé lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min. Il est contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère car les patients présentant de telles anomalies ont été exclus des études de phase III. [43]

C/ Inhibiteur direct du facteur Xa (Apixaban): [43]

Le développement de l'Apixaban (Eliquis®) est moins avancé que celui du dabigatran et du rivaroxaban. C'est également un inhibiteur réversible et sélectif direct du Xa, directement actif. Sa biodisponibilité est de 50%. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 4 heures. Il n'y a pas d'interaction alimentaire rapportée ni de modification de son absorption avec l'alimentation. Son métabolisme hépatique nécessite le cytochrome CYP3A4. Des interférences médicamenteuses avec les inhibiteurs ou activateurs du CYP3A4 sont donc possibles, comme pour le rivaroxaban. La demi-vie de l'Apixaban est de 10 à 14 heures. Son élimination est rénale (25 %), en plus grande partie fécale (55%). En raison de ses multiples voies d'élimination, l'Apixaban peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. [43]

Tableau 14 : principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD [45]

	Dabigatran Anti-IIa direct	Rivaroxaban AntiXa direct	Apixaban Anti Xa direct
Prodrogue	Oui Dabigatran etexilate	Non	Non
Absorption Biodisponibilité	Faible 6,5 %	Importante Alimentation/dose dépendante < 15 mg : 80-100 % ≥ 15 mg : 66 % à jeun 100 % avec nourriture	Modérée 50 %
Influence de la nourriture	Pas d'effet sur biodisponibilité TMax retardé de 2 heures Prise possible au cours ou en dehors des repas	≥ 15 mg : Biodisponibilité + 39 % Prise au cours des repas uniquement < 15 mg : Prise possible au cours ou en dehors des repas	Pas d'effet sur biodisponibilité Prise possible au cours ou en dehors des repas
Influence de l'intégrité de la gélule ou du comprimé	Si ouverture de la gélule : biodisponibilité + 75 % Ne pas ouvrir/ croquer les gélules	Pas d'influence Peut être écrasé/mélangé à repas liquide (compote, eau) et administré par sonde gastrique	
Variabilité intra Individuelle			20 %
Interindividuelle		30-40 % 70 % après une prise post-opératoire	30%
Volume /Distribution	60-70 litres	50 litres	21 litres
Liaison protéines plasmatiques	34-35 %	92-95 %	87 %
Métabolisme	Très faible	Important	Important Voies multiples
Métabolites	Actifs	Inactifs	Inactifs
Principales voies	Conjugaison Substrat de la P-gp	CYP3A4 Substrat de la P-gp	CYP3A4/5 Substrat de la P-gp
Principales interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Inhibiteurs/inducteurs/ substrats P-gp	Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp	Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp
Élimination	85 % rénale directe sous forme inchangée	2/3 après métabolisation 1/3 rénale directe	Surtout fécale Après métabolisation
Élimination rénale	85 % de la dose absorbée, soit 4 % de la dose administrée	33 % sous forme inchangée 33 % sous forme de métabolites	14 % de la dose administrée, soit 27 % de la dose absorbée
Élimination fécale	6 % de la dose absorbée	33 % sous forme de métabolites	25 % de la dose administrée sous forme de métabolites, soit 50 % de la dose absorbée
Principaux paramètres PK t 1/2 vie	12-14h Prolongée si insuffisance rénale	5-9h chez sujets jeunes 11-13h chez sujets âgés	12h
T max	0,5-2h après la prise 6h après une prise post-opératoire	0,5-2h après la prise 6h après une prise post-opératoire	3-4h après la prise
T min	12-24h après la prise	6-24h après la prise	12-24h après la prise
Principaux facteurs d'augmentation de l'ASC*	Insuffisance rénale Age Petit poids Femmes	Insuffisance rénale Age Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale Age Petit poids
Hémodialyse	Possible Diminution de l'ASC de 50-60 %	Non dialysable	Peu efficace Diminution de l'ASC de 50-60 %

1.6.2/Les Moyens Mécaniques

1.6.2.1/La contention élastique (CE) [46]

La contention élastique permet de suppléer à la fonction « pompe » du mollet et de la voûte plantaire en cas d'alitement. La pression exercée doit être de 18 mm de mercure (Hg) à la cheville puis 14 au mollet et huit sous le genou.

Pour être efficace, cette contention doit être mise en place deux heures avant le début de l'intervention et conservée en période postopératoire jusqu'à la reprise active de la déambulation. Cette méthode, seule, réduit l'incidence des TVP phlébographiques de 60 % en chirurgie générale devant un risque faible à modéré. Elle est cependant insuffisante pour un risque supérieur. Elle est d'autant plus efficace qu'elle est associée à une héparinothérapie.

Les contre-indications au port de contention sont, selon les recommandations de l'HAS

- L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) avec un indice de pression systolique (IPS) < 0,6.
- La micro angiopathie diabétique évoluée (pour une compression supérieure à 30mmHg).
- La phlegmatia coerulea dolens (phlébite bleue douloureuse avec compression artérielle).
- La thrombose septique. Le port de bas de contention et le lever précoce des patients entrent dans le cadre de la politique de la réhabilitation précoce des patients chirurgicaux.

1.6.2.2/La compression pneumatique interne (CPI): [46, 47, 48]

Cette méthode a une efficacité prouvée dans la réduction de l'apparition d'une TVP. Elle consiste en une compression pneumatique au niveau du mollet ou de la cuisse pendant dix secondes toutes les minutes.

En pratique, la compression pneumatique intermittente (CPI) est souvent associée aux bas de contention pour éviter l'irritation de la peau au contact du dispositif de chambres gonflables.

Cette méthode est mal tolérée en présence de plaie du membre inférieur et de transpiration importante. Elle provoque une irritation cutanée dans 5 à 10% des cas. Le bruit du compresseur peut gêner le sommeil. L'installation d'un appareil par malade représente un investissement lourd en matériel et en temps infirmier.



IMAGE 2 : Contention élastique graduée et compression pneumatique intermittente installées sur un patient. [49]

1.6.2.3/Autres moyens physiques: [46, 47,48]

A/Surélévation des membres inférieurs et lever précoce:

La surélévation des membres inférieurs au cours de l'alitement permet une accélération des flux sanguins veineux des membres inférieurs. Dès 1961, le travail réalisé par Sevitt et Gallagher mettait en évidence la relation étroite entre l'immobilisation et l'apparition d'une TVP, d'où l'importance de la déambulation précoce dans la prévention de sa formation.

B/Compression plantaire:

Il s'agit d'une « semelle » qui va se gonfler et étirer la voûte plantaire à intervalles réguliers (toutes les 20 secondes) afin de favoriser la chasse veineuse (« foot pump »). En chirurgie orthopédique, la compression plantaire associée aux bas de contention permet une réduction nette du risque de TVP, en particulier du risque de thrombose proximale.

C/La stimulation électrique:

Il s'agit d'un stimulateur électrique portable, relié au patient par des électrodes stérilisables appliquées sur le mollet ; la tension est réglée grâce à un potentiomètre. Les courants de très basse fréquence stimulent les muscles striés (triceps sural) et provoquent des fasciculations musculaires. Par effet de pompe, ils accélèrent le retour veineux et réduisent le volume du mollet. La stimulation électrique intermittente pourrait également augmenter l'activité fibrinolytique de l'endothélium veineux. Les moyens physiques de prévention contre la MTEV ne sont pas toujours prescrits avec la même conviction qu'une médication essentielle, ils doivent cependant dans tous les cas, être utilisés et pourraient constituer les principaux modes de prévention pour les malades à risque faible ou ayant une contre-indication aux traitements anticoagulants.

2/Discussion des résultats:

La maladie thromboembolique veineuse constitue une complication fréquente en période postopératoire avec une incidence de 10 % à 50 % chez les patients sans prophylaxie. [1]

Cependant, la gestion de ce risque peut s'avérer délicate dans la mesure où le bénéfice attendu de la thromboprophylaxie est à confronter au risque iatrogène d'hémorragie particulièrement grave dans certaines chirurgies. D'où la nécessité de l'application d'un protocole de prévention de ce risque thromboembolique élevé en chirurgie.

De multiples études ont confirmé le bon rapport coût-efficacité d'une telle approche. À la suite de plusieurs études qui ont démontré l'intérêt d'une thromboprophylaxie médicamenteuse chez les patients ayant une pathologie chirurgicale, La société française d'anesthésie et réanimation(SFAR) recommande une prophylaxie par l'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire chez un groupe bien défini de patients [50]. Mais malgré ces recommandations, il 'y a des patients hospitalisés à risque d'événements thromboemboliques veineux ne reçoivent pas de traitement prophylactique Cela est dû à : l'absence d'évaluation du risque thromboembolique, la crainte du risque hémorragique, une thromboprophylaxie inappropriée (mauvaise dose, durée inadéquate, utilisation d'une prophylaxie moins efficace et celles sans thromboprophylaxie. [50]

La réalisation d'une étude d'évaluation de prescription des anticoagulants en prophylaxie chirurgicale entre dans le cadre de l'amélioration continue des pratiques professionnelles. Elle permet d'évaluer les pratiques de thromboprophylaxie et d'élaborer des protocoles adaptés et d'améliorer le bon usage des anticoagulants en respectant les recommandations disponibles, émises par les sociétés savantes afin de contribuer à la prévention des événements thromboemboliques en établissement de santé.

2.1/Les caractéristiques de la population étudiés :

L'âge moyen des patients recrutés dans notre étude était de 49,6 ans. Proche de l'étude menée par R. TAGAJDID [51] au service de médecine interne au CHU d'Avicenne à Rabat en 2005, dont la moyenne d'âge était de 42 ans. Cependant, une étude canadienne de L. LANTHIER [5] réalisée en 2008 incluant 320 patients hospitalisés dans des services médicaux et chirurgicaux, a enregistré un âge moyen des patients de 66,5 ans. Cette différence est due au fait que cette étude a inclut exclusivement des malades dont l'âge dépassait 40 ans, au même titre, le vieillissement de la population occidentale peut être une explication logique à cette discordance.

La sex-ratio H/F était dans notre étude de 1,41 avec 79 hommes et 46 femmes. A la différence, la plupart des études menées pour l'évaluation de la thromboprophylaxie, ont colligé presque autant d'homme que de femmes. Cela peut être explique par le faite que la population opéré au sein de notre hôpital militaire est en majorité masculine. Dans notre étude, l'évaluation a inclut uniquement les services chirurgicaux, par contre les autres études ont inclut les services de chirurgies et de médecines.

2.2/Étude des facteurs de risque:

2.2.1/Risques liés au patient :

2.2.1.1/L'âge :

L'âge est un facteur de risque classiquement admis de maladie thromboembolique veineuse [52,53]. Le risque de MTEV augmente de façon exponentielle avec l'âge. Après 40 ans, le risque double tous les 10 ans. Au-delà de 65 ans, le risque augmente plus [7, 8]. Néanmoins, dans certaines études, l'âge n'apparaît pas comme facteur de risque indépendant du fait de l'existence de pathologies et des conditions associées à un risque accru de thromboses [54,55].

Dans notre étude, la majorité des patients ont un âge entre 15 et 86 ans. D'autre part l'âge moyen de nos patients était de 49,6 ans. Les patients âgés entre 41 et 60 ans représentaient 37,8% de la population étudiée. et celui des patients dont l'âge entre 61 et 80 ans est de 27,40% et celui des patients dont l'âge supérieur à 80 ans est de 3,70%. Dans l'étude de L. LANTHIER [5], 70,90% des malades avaient un âge dépassant 60ans. D'après l'étude de Epi-Getbo [2], l'incidence de la MTEV atteint un cas pour 100 personnes par an chez les sujets âgés de 75 ans et plus, 75 % des cas de MVTE inclus dans cette étude avaient plus de 60 ans, et 40 % avaient 75 ans et plus. Dans l'étude de Y.ESSADI [49], ce facteur de risque ne présente que 3% des patients étudiés.

2.2.1.2/Tabagisme :

Le tabac est un FDR établi de la maladie artérielle mais pourrait aussi contribuer à la MTEV. Dans la Méga STUDY, le tabac était associé à une augmentation modérée du risque thromboembolique [56]. L'exposition au tabac chez les femmes est indépendamment associée à la survenue d'EP avec un risque relatif à 1,9 [57]. Chez les hommes, le risque relatif de MTEV associé à l'exposition au tabac est de 2,8. Un effet-dose du nombre de cigarettes sur le risque thromboembolique pourrait également avoir un impact sur le risque thromboembolique [58]. Dans notre étude 24 des patients sont des tabagiques.

2.2.1.3/Antécédents de la maladie thromboembolique :

Tout patient qui présente des antécédents thromboemboliques, à un risque accru de récurrence, en particulier s'il est exposé à une situation à haut risque (chirurgie, immobilisation...). Plusieurs études montrent que, chez ces patients, le risque est multiplié par 8 par rapport aux sujets sans antécédents thromboemboliques. [16]. Dans notre étude, ce facteur n'a pas été retrouvé.

2.2.1.4/Immobilisation :

Toutes les situations au cours desquelles la pompe musculaire, dépendant de la marche, est altérée, sont associées à un risque augmenté de maladie veineuse thromboembolique. Cela s'observe principalement en cas d'immobilisation plâtrée, de repos forcé au lit, et de paralysie d'un membre inférieur [16, 59, 60].

Egalement, l'hospitalisation multiplie par 100 le risque de développer une thrombose par rapport à la population générale après ajustement sur l'âge et le sexe [7]. Selon les recommandations de la GEHT (Groupe Français D'études sur l'Hémostase et La Thrombose), un alitement supérieur à 3 jours ou une immobilisation plâtrée sont des circonstances déclenchantes [61]. La durée de l'immobilisation semble jouer un rôle important. Ainsi, dans une série autopsique, on trouve une thrombose veineuse profonde chez 15% des patients alités moins de 7 jours et dans 80% des cas au-delà. [16]

La contention élastique ou la compression pneumatique intermittente réduisent le taux de TVP en situation post-chirurgicale [62]. Dans notre série, l'alitement représente un facteur de risque important avec un pourcentage de 8,40%. Ce taux reste similaire à celui enregistré dans l'étude de R. TAGAJDID [51] avec 8% des cas. Cependant ce taux est inférieur par rapport à celui enregistré par L.LANTHIER [5] où 41,6% des malades étaient alités.

2.2.1.5/Contraception :

Les contraceptifs de deuxième et de troisième génération augmentent respectivement le risque de TEV de trois à quatre fois. Le risque est principalement influencé par la durée d'utilisation et par la dose d'œstrogène [13, 16, 53, 63, 64]. Chez les femmes recevant une hormonothérapie substitutive, un risque de TEV quatre fois supérieur a été observé [63, 64].

Dans notre étude le pourcentage des patients sous contraceptifs a été de 11,76 % et des patients sous hormonothérapie substitutive dans notre étude a été de 1,68 %. Par contre pour l'étude faite par R. TAGAJDID [51], le pourcentage des patients sous hormonothérapie substitutive a été de 3,2% des cas. Dans l'étude ENDORSE [65] faite en France, ce facteur de risque n'a été enregistré que dans 0,3% de l'ensemble des patients à risque élevé.

2.2.1.6/Grossesse et post-partum

L'incidence de la maladie thromboembolique durant la grossesse est autour de 1‰, soit approximativement 5 à 10 fois plus élevée que l'incidence chez des femmes appariées du même âge (incidence 1 à 2/10000) [16, 66, 67, 68]. Le risque relatif de maladie thromboembolique durant le postpartum (défini comme les 6 semaines suivant la délivrance) est 10 à 15 fois supérieur à celui observé durant le reste de la grossesse.

2.2.1.7/L'obésité

L'obésité définie par un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m², augmente de 1,5 à 3 fois le risque de TEV [59]. Le pourcentage des patients obèses dans notre étude a été de 3,36%.

2.2.1.8/Cardiopathie :

Selon les données de la littérature, l'infarctus du myocarde est associé à une incidence de TEV pouvant aller jusqu'à 24 %, variable en fonction du degré d'anticoagulation nécessaire pour traiter la pathologie coronarienne. Cette forte incidence est reliée au fait que les patients sont plus âgés, immobilisés et qu'ils peuvent développer de l'insuffisance cardiaque. De plus, l'obésité, souvent présente chez ces patients, peut causer une stase veineuse aux membres inférieurs. L'insuffisance cardiaque et respiratoire contribue également à l'augmentation du risque thromboembolique [69]. Le pourcentage des patients souffrant de cardiopathie dans notre étude a été de 2,52 %.

2.2.1.9/Traitement du cancer : Chimiothérapie/Radiothérapie/Hormonothérapie :

La présence d'un cancer multiplie par huit environ le risque veineux thromboembolique. C'est la troisième cause de MTEV [2]. Les thérapies anti-cancéreuses favorisent également, l'apparition de thrombose. Les chimiothérapies altèrent les protéases de la coagulation ; les traitements anti angiogéniques dégradent l'endothélium vasculaire. La chimiothérapie multiplie par 5,6 le risque de thromboembolie veineuse et le nombre d'événement thromboembolique augmente avec le nombre de cycles de chimiothérapie [70, 72, 73, 76, 77, 78,79]. Dans notre étude 5,04 %des patients ont été sous thérapies anti cancéreuse. Le cancer représente, le 3ème facteur de risque par sa fréquence dans l'étude d'Y.ESSADI à l'hôpital Mly Ismail de Meknès et d'A.HAMADANE [71] en Algérie avec un pourcentage environ de 20%, ainsi que l'étude canadienne de L.LANTHIER [5] où 18,4% des malades inclus souffraient d'un néoplasie. Dans l'enquête ENDORSE [65] en France, ce facteur de risque a été retrouvé dans 14% des cas.

2.2.1.10/Accidents vasculaires cérébraux :

Chez les patients en phase aiguë ne recevant pas de TBP, une analyse a montré que la prévalence de TVP est de 53 % et celle d'EP de 6 %. Un épisode passé de thromboembolie est considéré comme étant un puissant facteur de risque de récurrence [80]. Le pourcentage de patients atteints d'AVC dans notre étude a été de à 0,84 %.

2.2.1.11/Diabète :

Le diabète a été représenté dans notre travail par 21 cas par contre le résultat de l'étude de R. TAGAJDID [51] et d'Y.ESSADI [49] ou aucun patient ne présentait ce facteur de risque.

Tableau 15 : Les trois niveaux de risque liés aux patients [52]

Risque lié au malade	Niveau de risque
Absence de facteur thromboembolique Age < 40 ans	Faible
Age > 40 ans Contraception orale Alitement péri opératoire > 4 jours Varices Infection préopératoire généralisée ou localisée aiguë Cardiopathie décompensée Post-partum Obésité	Modérée
Cancer actuel ou évolutif ATCD thromboembolique Paralysie du membre inférieur Hypercoagulabilité : Déficit en protéine S ou C OU en AT- résistance a la protéine C activée, F.V ou F II Leiden. ♣ Anticorps circulants lupique ♣ Anticorps anti-phospholipide	Elevé

2.2.2/Risque lié à la chirurgie :

Les données de la littérature montrent que la chirurgie représente le premier facteur de risque de la MTEV, elle est responsable de 15 % environ de l'ensemble des cas de MVTE en France [2]. Le risque lié à la chirurgie est classé en trois niveaux selon, la SFAR ; Il va du risque le plus faible au risque modéré ou élevé [50, 52 ,81].

2.2.2.1/Chirurgie orthopédique et traumatologique :

Tableau 16 : Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en orthopédie et Traumatologie [50,52]

Type d'intervention	Degré du risque de la MTEV
Arthroscopie simple Ménisectomie, chirurgie du pied Ablation de matériel d'ostéosynthèse	Faible
Ligamentoplastie, rotule, fracture du tibia, cheville, tendon d'Achille, plâtre	Modéré
PTH, PTG Fracture de la hanche Polytraumatisme sévère Traumatologie du plateau tibial et fracture du fémur	Elevé

2.2.2.2/Chirurgie urologique :Tableau 17: Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en Urologie [81].

Type d'intervention	Degré du risque de la MTE
<ul style="list-style-type: none"> • Testicule • Verge • Urètre • Endo urologie : <ul style="list-style-type: none"> ♣ Résection transurétrale de vessie ♣ Résection transurétrale de prostate ♣ Néphrolithotomie percutanée • Lithotritie extracorporelle 	Nul
<ul style="list-style-type: none"> • Adénomectomie transvésicale • uretère • Vessie en dehors du cancer • Incontinence urinaire chez la femme • Curage ganglionnaire retro péritonéal • Transplantation rénale 	Faible
<ul style="list-style-type: none"> • Cystectomie totale • Prostatectomie radicale 	Elevé

2.2.2.3/Chirurgie gynécologique :

Tableau 18: Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en Gynécologie [81].

Type d'intervention	Degré de risque de la MTE
IVG, Curetage, Bartholinite, Conisation Hystéroscopie opératoire Ponction d'ovocytes Fértiloscopie Cœlioscopie diagnostique ou <60min Chirurgie bénigne du sein	Faible
Hystérectomie vaginale Hystérectomie coelioscopique Cœlioscopie >60 min Laparotomie exploratrice Chirurgie carcinologique du sein	Modéré
Hystérectomie voie haute Prolapsus Chirurgie pour cancer pelvien (Utérus, col utérin, Ovaire)	Elevé

2.2.2.4/Chirurgie digestive :

Tableau 19: Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en chirurgie digestive [50,52]

Type d'intervention	Degré du risque de la MTE
Varices Chirurgie abdominale majeure : (Appendicite, vésicule non inflammatoire, proctologie)	Faible
Dissection étendue ou hémorragique Durée opératoire anormalement prolongée Urgences	Modéré
Chirurgie abdominale majeure (foie, pancréas, colon, maladie inflammatoire, et cancéreuse du tractus digestif)	Elevé

2.2.2.5/Chirurgie cardiaque, vasculaire et thoraciqueTableau 20: Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en chirurgie thoracique vasculaire et cardiaque [81]

Type d'intervention	Degré de risque de MTE
Médiastinscopie	Faible
Résection pulmonaire par thoracotomie Résection pulmonaire par throracoscopie Chirurgie de l'aorte abdominale Cure d'anévrisme aortique par voie endovasculaire Chirurgie des membres inférieurs Pontage aortocoronaire (avec ou sans CEC)	Elevé

2.2.2.6/Chirurgie de la tête, cou, rachis :Tableau 21 : Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en chirurgie du cou de la tête et du rachis [81].

Type d'intervention	Degré du risque de la MTE
Orl Hernie discale Laminectomie cervicale sur un ou deux niveaux	Faible
Laminectomie cervicale étendue Laminectomie dorsolombaire Ostéosynthèse du rachis	Modéré
Neurochirurgie intracrânienne Traumatisme médullaire	Elevé

2.2.2.7/Chirurgie d'esthétiqueTableau22 : Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en chirurgie esthétique [50,52].

Type d'intervention	Degré de risque de la MTE
Lifting	Faible
Dermolipectomie Chirurgie mammaire esthétique (réduction ou prothèse)	Modéré
Abdominoplastie Lipoaspiration	Elevé

2.2.2.8/Chirurgie du brûlé :Tableau 23: Le risque thromboembolique en fonction de l'acte chirurgicale en chirurgie esthétique [81].

Type d'intervention	Degré de risque de la MTE
Surface cutanée du brûlé <20% Et membres inférieurs indemnes	Faible
SCB entre 20et50% Brûlure du membre inférieur Prélèvement du membre inférieur	Modéré
SCB>50% Electrisation Hypercoagubilité biologique de la voie veineuse fémorale	Elevé

2.2.3/Le risque globale :

Les auteurs français ont classé le risque thromboembolique postopératoire en 3 groupes : faible, modéré, élevé [50, 52,81]

Le risque faible : correspond à la chirurgie mineure chez les malades de moins de 40 ans, qui n'ont pas de facteur de risque additionnel [52].

Le risque modéré : correspond aussi à une chirurgie mineure, mais chez des malades qui ont un risque personnel ou des malades âgés supérieurs à 40 même s'ils n'ont pas de facteur de risque additionnel.

Le risque élevé : correspond à une chirurgie majeure (un cancer, une thrombophilie ou subissant une intervention de chirurgie orthopédique majeure sur la hanche ou sur le genou, ou à la suite d'une fracture de hanche ou ayant un traumatisme majeur ou un traumatisme de moelle épinière...) chez les malades âgés ou ayant un facteur de risque additionnel (tableau ci-dessous)

Tableau 24 : Score du thromboembolique globale [74]

Risque lié à la chirurgie		Risque lié au malade	Degré de risque
Viscérale	Urologie		
Varices Chirurgie abdominale : appendicite Proctologie Chirurgie pariétale	Chirurgie testicule verge et urètre Urétéroscopie RTU prostate RTU vessie	Age <40 ans pas de facteur de risque	Faible
Gynécologie	Traumatologie		
Curetage Bartholinite Coelio diagnostique Durée < 30min Césarienne programmée Chirurgie TB des seins	Arthroscopie Ablation de matériel D'ostéosynthèse Durée<30min Traumatisme du membre supérieur		
Viscérale	Urologie		
Maladie inflammatoire du grêle et colon Appendicite complicquée Coelio diagnostique	Adénectomie transvésicale Rien urètre et vessie Curage rétro péritonéale Incontinence urinaire Transplantation rénale	Age >40 ans Œstrogène/progestatif Alitement >4jour Varices Infection générale ou localisée Post partum obésité	Modéré
Gynécologie	Traumatologie		
Hystérectomie, myomectomie Annexectomie Plastie tubaire Césarienne en urgence Cancer du sein	Plâtre du membre inférieur Rachis sans trouble neurologique		
Viscérale	Urologie		
Cancer de VBP, du colon, estomac, pancréas et rectum Splénectomie	Cystectomie totale Prostatectomie totale	Cancer actuel évolutif ATCD thromboembolique Paralysie des MI Syndrome myéloprolifératif Hypercoagulabilité	Elevé
Gynécologie	Traumatologie		
Prolapsus Cancer du sein Plastie utérine	Rachis avec trouble neurologique, Bassin, fracture de la hanche, Membre inférieur (PTH, PTG), Thorax		

Le risque global chez les patients concernés par notre étude, a été de 11,85% pour le risque faible, de 42,96% pour le risque modéré et de 45,19% pour le risque élevé.

Le taux de 45,19 % de risque élevé dans notre étude est confirmé par les données de la littérature qui rapportent un risque thromboembolique élevé compris entre 29 % pour l'étude Y. ESSADI [49] et 49 % pour l'étude Française ENDORSE [65] et 57 % pour l'étude de L. LANTHIER [5].

Tableau 25: Comparaison des niveaux de risque avec d'autres études internationales

Les études	Notre étude Maroc hopital militaire Mly Ismail	LANTHIER en 2008 à Canada [5]	ENDORSE en 2011 France [65]
Niveau de risque	<u>Risque global</u> : faible:11,8% Modéré:42,96% Elevé:45,19%	57% des malades ont un risque élevé avec une forte indication à la thromboprophylaxie	49% des malades avec un risque élevé

2.3/Conformité de nos pratiques préventives aux recommandations de la thromboprophylaxie :

2.3.1/Conformité de décision de Prescription d'une prophylaxie anti-thrombotique :

L'analyse des résultats des 130 patients inclus dans notre étude, a révélé que la décision de prescription ou de non prescription d'une thromboprophylaxie en fonction du risque patient et de type de chirurgie a été de 86,15 % de l'ensemble de la population étudiée.

L'analyse des résultats obtenus par service chirurgical a montré que le taux de conformité de décision de la thromboprophylaxie de certains services chirurgicaux a été inférieure au taux global (86,15 %), notamment pour chirurgie urologique la conformité de décision de thromboprophylaxie n'a été que de 42,11 %, pour chirurgie gynécologique n'a été que de 68,42 % et pour la chirurgie vasculaire n'a été que de 75 %.

Alors que, sur 61,54% des patients présentant une indication théorique de prévention, la thromboprophylaxie avait été prescrite dans seulement 82,5% des cas. Par contre, sur 38,46% des patients ne présentant pas d'indication théorique de prévention, la thromboprophylaxie avait été prescrite par excès chez 8% des cas.

L'étude présentée par Y .ESSADI [49] en 2013 avait incluse 198 malades, 29% parmi eux présentaient une indication théorique de prévention, la thromboprophylaxie avait été prescrite dans seulement 66% des cas, alors que 23,27% des 116 patients n'ayant pas de risque théorique justifiant une prévention recevaient par excès une thromboprophylaxie.

L'étude réalisée par R. TAGAIDID [51] en 2005 avait incluse 198 malades, 30,8% parmi eux présentaient une indication théorique de prévention, la thromboprophylaxie avait été prescrite dans seulement 7% des cas (4 patients).

En France, L'Étude de N.MAGY-Bertrand [75] avait inclus 89 patients, 47,2% parmi eux présentaient une indication théorique à un traitement thromboprophylactique, la prévention avait été instaurée chez 95,2% de ces malades, alors que 21,2% parmi ceux qui n'avaient pas d'indication théorique à la prévention thrombotique avaient reçu par excès une thromboprophylaxie.

En 2007, l'étude ENDORSE [65] en France avait évalué une population composée de 2844 malades, et avait conclu que 49,9% de ces patients devaient être mis sous un traitement thromboprophylactique, la prévention a été entretenue chez seulement 62,4% de ces patients.

Dans l'étude d'A.HAMADANE [71] en Algérie, 7,24% de l'ensemble des malades ayant un risque élevé de MTEV (1091 patients) avaient reçu un traitement thromboprophylactique.

Une étude réalisée en 2005 dans 8 hôpitaux en Suisse [84] a inclut 1372 malades pour étudier la thromboprophylaxie en milieu médical, 55,1% des patients qui avaient une indication théorique de prévention ont reçu un traitement thromboprophylactique, alors que le taux de malades ayant reçu un traitement préventif par excès a atteint 41,3%.

L'étude de L.LANTHIER [5] avait colligé 320 patients hospitalisés dans les milieux médicaux et chirurgicaux, 57% de ces malades avaient une indication théorique de thromboprophylaxie, le pourcentage des patients qui avaient bénéficié d'une prévention avait atteint 83,7 %, alors que moins de 5% de ceux n'ayant pas de risque thromboembolique avaient reçu par excès un traitement préventif.

En 2006, KAHN [82] ont publié une étude multicentrique canadienne évaluant la thromboprophylaxie en milieu médical, sur les 1702 qui nécessitaient une prévention, 16% avaient reçu un traitement approprié.

En 2007, une étude américaine [83] incluant 196 000 patients, 33,9% de ces malades ont été mis sous une thromboprophylaxie.

La comparaison de nos résultats avec les données de littérature, confirme l'importance de l'évaluation de pratique de la thromboprophylaxie en milieu chirurgical ainsi que médicale.

Nos résultats rapportent une amélioration du taux de conformité dans la prise en charge des risques thromboembolique au niveau de notre établissement puisque le taux de 82,5 % révélé par notre évaluation reste supérieur par rapport au taux révélé par la première étude réalisé par Y. ESSADI qui reste de 66%.

Tableau 26 : Comparaison de la conformité avec les études internationales

Les études	Notre étude	Y.Essadi 2013 Hopital militaire MLY Ismail [49]	R.TAGAJDI D 2005 [51] CHU Rabat	N.Magy [75] France	Endorse 2011 [65] En France	Suisse [84] 2005	Lanthier 2008 [5] Canada
Nombre de patients	130	198	198	89	2844	1372	320
Indication à La thromboprophylaxie	61,54%	29%	30,8%	47,2%	49,9%	55,1%	57%
Traitement prophylactique reçu	82,5%	66%	7%	95,2%	62,4%	100%	83,7%
Prescription par excès	8%	23,27%	–	21,2%	–	41,3%	5%

2.3.2/Conformité des critères de jugement de la thromboprophylaxie :

2.3.2.1/Conformité de la molécule, sa posologie, son moment d'administration et sa voie d'administration de la thromboprophylaxie :

Il existe différents classes médicamenteuses à prescrire en tant que médicament anti thrombotique. Dans notre étude, différents moyens de prévention ont été utilisés contre le risque de la MTEV.

La thromboprophylaxie instauré au cours de notre étude s'est basé essentiellement sur les héparines de bas poids moléculaire, la molécule prescrite a été l'Enoxaparine.

Les HBPM constituent la prévention médicamenteuse de référence, cette molécule a été prescrite chez tous nos patients. Ainsi, la conformité du choix était de 100%.

Il faut souligner que la conformité de la voie sous cutanée pour l'administration était également de 100%,

Les posologies administrées étaient adaptées au poids de chaque pour chaque patient, la conformité était également de 100%.

Le recours à la kinésithérapie a été prescrit pour certains patients en particulier en chirurgie orthopédique et traumatologique notamment en cas de prothèse totale de hanche ou de genou.

Dans l'étude de Y .ESSADI[49] réalisée à l'hôpital Mly Ismail de Meknès 84,5% des 58 patients qui bénéficiaient d'une thromboprophylaxie ont reçu de l'Enoxaparine à la dose de 4000 UI en sous cutané *1/ jr, alors que 8,62% de ces patients ont été mis sous l'héparine calcique à la dose 5000 UI *3/jr par voie sous cutanée et 3,44% des malades étaient sous AVK à la dose de 2mg/j, 25,8% bénéficiant d'une kinésithérapie de mobilisation alors que 1,72% portant des bas de contention.

Dans l'étude de N.Magy-Bertrand [75] en France, 78% des 50 patients qui bénéficiaient d'une thromboprophylaxie ont reçu de l'ENOXAPARINE à la dose de 4000 UI en sous cutané *1/ jr, alors que 22% de ces patients ont été mis sous Héparine calcique à la dose 5000UI *2/jr par voie sous cutanée. 41,6% des malades ont porté des bas de contention.

Dans l'étude ENDORSE [65] en France, Sur les 1419 patients à risque de MTEV, 56,1% ont reçu de l'HBPM, alors que 8,4% ont eu de L'HNF, l'AVK a été prescrit dans 5,1% des cas et les bas de contention ont été utilisés chez 4,8%. Au total, 62,4 % des malades avec risque théorique recevaient une prophylaxie.

L'étude de L.LANTHIER [5] où 320 malades étaient inclus, la thromboprophylaxie médicamenteuse a été entretenue chez 55,3% des patients, 85,3% parmi eux ont reçu de l'HNF, alors que 14,7% ont bénéficié de l'HBPM, les moyens physiques ont été utilisés chez 19% de l'ensemble de la population étudiée.

Parmi les 4 patients qui ont bénéficié d'un traitement thromboprophylactique dans l'investigation de R. TAGAJDID [51], 2 malades ont reçu l'ENOXAPARINE, alors que les 2 autres ont eu de l'héparine calcique (7500UI*3/j).

Dans l'étude de A.HAMADANE [71] la thromboprophylaxie a été entretenue exclusivement par de l'HBPM.

Donc on constate que l'héparine était le principal moyen utilisé dans la plupart des enquêtes nationales et internationales étudiant la thromboprophylaxie.

Tableau 27 : Comparaison des moyens et durée de la thromboprophylaxie avec les études internationales.

Moyen de la thromboprophylaxie	
Note étude Hôpital Mly Ismail	On a utilisé HBPM « Enoxaparine » 4000UI par voie S/C Conformité à 100% La kinésithérapie dans le but d'une déambulation précoce a été utilisée
Y.ESSADI[49] (Hôpital Mly Ismail Meknès)	Enoxaparine 4000UI par voie S/C 1*/J pour 84, 5% et 8,62% ont utilisé l'héparine calcique 5000UI 3*/J par voie S/C 3,44% sous AVK 2mg/J 25,8% kinésithérapie 1,52% bas de contention
N.Magy (France) [75]	78% Enoxaparine 4000UI S/C 1*/J 22% Héparine calcique 5000UI S/C 2*/J 41,6% bas de contention
Endorse [65] (FRANCE)	56,6%HBPM 8,74%HNF 5,1%AVK 4,8% bas de contention
Lanthier [5] (Canada)	85,3% HNF 14,7%HBPM 19% moyens physiques
Tagajdid [51] (CHU Rabat)	Parmi 4 patients ,2 patients ont reçu Enoxaparine et les 2 autres héparines calcique 7500UI 3*/J

2.3.2.2/Conformité de la durée d'administration de la thromboprophylaxie :

L'analyse de la durée de traitement thromboprophylactique a révélé que globalement la conformité n'a été que de 60,29%, ce critère de jugement qui constitue le plus important critère d'une prise en charge optimale du risque thromboembolique chez un patient. Le respect de la durée du traitement thromboprophylactique est bien cadré par les référentiels internationaux notamment les recommandations de la SFAR 2011. Ainsi, un traitement insuffisant expose le patient à des risques thromboemboliques.

Cependant, l'analyse de la durée de la thromboprophylaxie par services chirurgicaux a montré des taux de conformité inférieure au taux global, à titre d'exemple pour la chirurgie viscérale, ce taux n'a été que de 26,67% et pour la chirurgie gynécologique ce taux n'a été que de 31,58%, pour la chirurgie urologique ce taux n'a été que de 42,11 %, pour la chirurgie traumatologique ce taux 43,59 % et pour la chirurgie vasculaire ce taux n'a été que de 50,00 %.

Afin de corriger les dysfonctionnements et d'apporter des améliorations à la prescription de la thromboprophylaxie chirurgicale, il a été nécessaire que les protocoles écrits soient révisés et diffusés pour toutes les interventions chirurgicales. Avec une information et une sensibilisation des cadres médicaux et paramédicaux.

2.4/Recommandations :

D'après les conclusions ressorties de l'évaluation de la pratique de la thromboprophylaxie post chirurgicale au niveau de notre établissement, il sera souhaitable :

- De réviser les protocoles écrits tout en précisant la durée du traitement prophylactique pour chaque type chirurgie,
- D'insister sur le fait que toutes les parties concernées (anesthésistes - réanimateurs, chirurgiens, pharmaciens,...) doivent participer l'application de ces protocoles.
- De sensibiliser davantage les praticiens à l'importance de l'association des moyens physiques aux moyens médicamenteux dans la lutte contre la survenue d'un événement thromboembolique chez les patients hospitalisés.
- D'apprécier le risque thromboembolique pour chaque patient à l'admission.
- De prescrire la thromboprophylaxie à chaque patient en fonction du risque
- D'utiliser largement les moyens de compression et les HBPM.
- D'utiliser les nouveaux anticoagulants oraux.
- D'encourager la déambulation post opératoire précoce.
- De justifier la non prescription d'un moyen de thromboprophylaxie.
- De renforcer la diffusion de l'information au sein du corps médical et paramédical.
- D'assurer l'approvisionnement en moyen de prévention.
- Et notamment la planification d'audit de réévaluation.

3/Les protocoles de thromboprophylaxie :

Le risque thromboembolique veineux demeure une thématique majeure de santé publique. Les anesthésistes-réanimateurs s'enchargent pour la gestion de ce risque en périopératoire. Il est parfaitement démontré, que le rapport bénéfice risque d'une prophylaxie post-opératoire large de la maladie thromboembolique veineuse est très favorable, surtout pour les patients à risque modéré ou élevé. Elle est efficace, de plus en plus efficace, en plus il est prouvé que la prévention de la thrombose veineuse réduit d'une façon importante le risque de survenue de l'embolie pulmonaire (EP). De nombreuses études ont validé ce concept. Les recommandations sont donc généralement assez précises, et elles reposent sur une littérature solide. [81, 85,86,87]

3.1/Recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (la SFAR):

Les stratégies pour prévenir le risque thromboembolique veineux en chirurgie générale ont été évaluées dans la littérature et bien expliqué selon chaque chirurgie.

3.1.1/En chirurgie orthopédique : [50]

Après chirurgie orthopédique majeure, le risque thromboembolique est élevé et justifie une prescription systématique de mesures prophylactiques.

Le risque d'ETEV est accru chez les patients opérés de chirurgie orthopédique majeure ayant:

Un antécédent de MTEV.

Un antécédent de pathologie cardiovasculaire ou respiratoire.

Un âge supérieur à 85 ans.

Toute complication médicale postopératoire justifie un réexamen de la thromboprophylaxie médicamenteuse et éventuellement, une extension de sa durée.

Tableau28 : Classification du risque des événements thromboemboliques symptomatiques après chirurgie orthopédiques.[50]

Type de chirurgie	Thromboses veineuses profondes (TVP) totales phlébographiques (%)	ETEVE cliniques (%)	Niveau de risque	Recommandations
Prothèse totale de hanche	50-60%	3 à 5	Elevé	HBPM à doses élevées Durée de 35 jours
Prothèse totale de genou	50-60%	3 à 5		
Fracture de hanche	50-60%	2 à 3		
Polytraumatisme Sévère	50-70%	4 à 6		
Traumatologie plateau tibial et fracture fémur	30-40%	1		
Ligamentoplastie, rotule, fracture tibia, cheville tendon d'Achille, plâtre	10-20%	1	Modéré	Durée 10 jours
Arthroscopie simple, ménissectomie chirurgie du pied, ablation de matériel d'ostéosynthèse	0-5%	<1		

3.1.2/En chirurgie urologique :

Le risque d'événement thromboembolique clinique veineux est globalement estimé de 1 à 5% après chirurgie ouverte du haut appareil urinaire. Des embolies pulmonaires mortelles ont été rapportées. La chirurgie endoscopique du haut appareil est associée à un risque faible de thromboses veineuses post-opératoires. [81]

Tableau 29 : Classification du risque des événements thromboemboliques symptomatiques après chirurgie urologique. [81]

Type de chirurgie	Risque	Recommandations
Chirurgie du rein par voie percutanée	Faible	BAT ou pas de mesure particulière
Chirurgie de la surrénale		
Urétéroscopie et chirurgie de l'uretère	Faible	HBPM à doses modérées ou BAT 1er injection doit se faire dans 6 à 12 heure qui suivent l'acte chirurgicale La durée de 7 à 10 jours
Chirurgie endoscopique de la vessie et de la prostate		
Chirurgie de l'incontinence par voie périnéale		
Testicules, urètre		
Chirurgie du rein par voie ouverte (néphrectomie, cure de jonction, chirurgie de la lithiase)	Elevé	HBPM à doses élevées Durée de 4 à 6 semaines
Chirurgie ouverte du bas appareil (prostate, vessie, cure d'incontinence)		
Transplantation rénal		
Curage ganglionnaire (pelvis et abdomen)		

3.1.3/En chirurgie digestive : [50]

En chirurgie abdominale majeure (foie, pancréas, côlon, maladies inflammatoires ou cancéreuses du tractus digestif) le risque de thrombose veineuse distale estimé par des examens para-cliniques varie entre 20-40 %, celui de thrombose veineuse proximale de 3 à 8 %. L'incidence des EP est de 1,5 à 4 % ; elle atteint 0,4 à 1% pour les EP mortelles.

En chirurgie abdominale non majeure (chirurgie pariétale, appendice, vésicule non inflammatoire, proctologie) le risque thromboembolique est faible mais ne peut être précisé pour chaque sous-groupe. L'incidence clinique se situe entre 0,1 et 0,6 %. Le risque n'est pas accru sous cœlioscopie pour la chirurgie de la lithiase vésiculaire symptomatique.

Dans la chirurgie des varices, le risque apparaît faible, à 0,2 % de TVP, 0,11 % d'EP et 0,02 % de décès par EP.

Tableau 30: Classification du risque des événements thromboemboliques symptomatiques après chirurgie digestive. [50]

Risque lié au patient	Risque chirurgical	Recommandations
Varices	Faible	BAT pas de mesure particulière
Chirurgie abdominale non majeure : appendice, vésicule non inflammatoire, proctologie, chirurgie pariétale		HBPM doses modérées ou BAT Durée de 7 à 10 jours
Dissection étendue et / ou hémorragique	Modéré	HBPM doses modérées ou BAT
Durée opératoire anormalement prolongée Urgences		HBPM doses élevées Durée de 7 à 10 jours
Chirurgie abdominale majeure : (foie, colon, pancréas, maladie inflammatoire ou cancéreuse, du tractus digestif ou bariatrique)	Elevé	HBPM doses élevées avec BAT associés Durée 1 mois surtout après une chirurgie carcinologique

3.1.4/En chirurgie gynécologique : [81]

Le risque thromboembolique postopératoire sans traitement prophylactique en chirurgie gynécologique est très mal évalué. L'emploi d'une méthode coelioscopique ne modifie pas la stratégie anti thrombotique.

Tableau 31 : Classification du risque des événements thromboemboliques symptomatiques après chirurgie Gynécologique [81].

Risque faible TVP < 5% EP < 0,1%	IVG Curetage, bartholinite Conisation Hystéroscopie opératoire	Pas de mesure particulière ou BAT
	Ponction d'ovocytes	
	Fértiloscopie	
	Coelioscopie diagnostique	
	Coelioscopie diagnostique < 60min	
Chirurgie bénigne du sein		
Risque modéré TVP entre 5–20 % EP < 0,8 %	Hystérectomie vaginale	HBPM ou HNF doses modérées ou BAT (Laparotomie exploratrice) Durée : 7 à 14 jours
	Hystérectomie/coeliopréparée	
	Coelioscopie opératoire > 60 min	
	Chirurgie carcinologique du sein	
Laparotomie exploratrice		
Risque élevé TVP entre 20– 40 % EP < 2 %	Hystérectomie par voie haute	HBPM ou HNF doses élevées ± BAT Durée : 4 semaines
	Chirurgie du prolapsus	
	Chirurgie pour cancer (utérus, col utérin, ovaires)	

3.1.5/En chirurgie thoracique : [81]

L'incidence des thromboses veineuses diagnostiquées par le fibrinogène marqué après lobectomies et pneumonectomies par thoracotomie varie entre 9 et 18 %. Celle des TVP diagnostiquées par Doppler a été rapportée à 4 %. L'incidence des EP symptomatiques après thoracotomie varie de 3 à 5 % et celle des EP mortelles varie entre 0,2 et 1 %. Cela suggère un risque de complications thromboemboliques élevé. L'incidence des EP après chirurgie pulmonaire par thoracoscopie, évaluée dans une étude, est de 1,1 %. L'incidence des EP après Médiastinscopie a été rapportée dans une étude à 2 %.

3.1.6/En chirurgie vasculaire : [81]

Après chirurgie aortique, l'incidence des thromboses veineuses diagnostiquées par le fibrinogène marqué varie entre 20 et 27 %. Celle des TVP varie de 4 % (échographie) à 18 % (phlébographie). La voie laparoscopie ne modifie pas l'incidence des TVP. Cela suggère un risque de complications thromboemboliques élevé. Une incidence de TVP après cure d'anévrisme de l'aorte par voie endovasculaire de 6 % a été rapportée. Après chirurgie vasculaire périphérique, l'incidence varie de 1,8 % (échographie) à 28 % (phlébographie). L'incidence des ETE après chirurgie de l'aorte thoracique ou chirurgie carotidienne n'est pas connue.

Tableau 32: Classification du risque des événements thromboemboliques symptomatiques après chirurgie thoracique, vasculaire, cardiaque [81].

Risque chirurgical	Risque lié au patient	recommandations
Médiastinscopie	Faible	pas de mesure particulière ou BAT
Résection pulmonaire par thoracotomie et par thoracoscopie	Elevé	HBPM ou HNF doses élevées ± CPI
Chirurgie de l'aorte abdominale Cure d'anévrisme aortique par voie endovasculaire		HBPM ou HNF doses élevées
Chirurgie des membres inférieurs Pontage aortocoronaire (avec ou sans CEC)		HBPM ou HNF doses élevées ± CPI On débute la prophylaxie de 4 à 12 h post opératoire Et la durée ne fait pas l'objet d'un consensus de recommandations

3.1.7/En chirurgie de la tête, du rachis et du cou : [81]

3.1.7.1/Neurochirurgie :

Le risque de TVP est élevé en neurochirurgie intracrânienne. La fréquence des TVP est comprise entre 20 et 35 % sur la phlébographie avec une fréquence de 2,3 à 6 % de TVP symptomatiques en l'absence de prophylaxie. Le risque de TVP chez le traumatisé crânien isolé est moins bien connu mais cette population est également à risque élevé (environ 5 %).

3.1.7.2/Chirurgie du rachis et traumatologie rachidienne :

Le risque thromboembolique dans la chirurgie du rachis en dehors d'un contexte traumatique dépend du type de chirurgie. Dans la chirurgie « mineure » (hernie discale, laminectomie sur un ou deux niveaux), le risque d'ETE clinique est inférieur à 1 %. Dans la chirurgie rachidienne « majeure » (ostéosynthèses, laminectomies étendues), le risque d'ETE clinique est compris entre 0,3 et 2,2 %. L'incidence des TVP sur la phlébographie est de 15 %. Le risque est plus élevé pour la

chirurgie du rachis lombaire que pour la chirurgie du rachis cervical. Le traumatisme médullaire représente un facteur de risque élevé d'ETE.

3.1.7.3/Chirurgie ORL et maxillo-faciale :

Le risque thrombotique est faible en chirurgie ORL ou maxillo-faciale. L'incidence des ETE cliniques est d'environ 0,5 %. Dans cette chirurgie, le risque dépend en premier lieu du terrain.

Tableau 33 : Classification du risque des événements thromboemboliques symptomatiques après chirurgie de la tête, du cou et du rachis [81].

<u>Chirurgie de la tête, du cou et du rachis</u>		
Risque chirurgical	Risque lié au malade	recommandations
ORL	Faible	pas de mesure particulière ou BAT
Hernie discale		HBPM Durée de 7 à 10 jours
Laminectomie cervicale sur un ou deux niveaux	Modéré	
Laminectomie cervicale étendue		
Laminectomie dorsolombaire		
Ostéosynthèse du rachis	Elevé	HBPM/HNF + BAT ou PCI durée : 7 à 10 jours
Neurochirurgie intracrânienne		
Traumatisme médullaire		

3.1.8/Niveau de risque selon le type de chirurgie et le type de thromboprophylaxie recommandé

La SFAR recommande l'usage d'héparines de bas poids moléculaire (HBPM) plutôt que d'héparines non fractionnées (HNF). Cette notion est partagée par le RCOG (Royal Collège Of Obstétriciens and Gynaecologists) et l'ACCP. Tous justifient leur choix par une efficacité au moins aussi bonne des HBPM et par une fréquence moindre d'hémorragies, d'ostéoporoses, et de thrombopénies induites par l'héparine avec les HBPM. [50,81 ,88]

Concernant la durée de la prophylaxie ; il n'y a pas d'argument permettant de recommander de commencer la thromboprophylaxie avant ou après l'acte chirurgical.

En cas d'anesthésie

Locorégionale la thromboprophylaxie peut être débutée après la chirurgie [85]. La durée recommandée est selon le type et l'intensité ainsi que le risque lié à la chirurgie et le patient [50, 81,85]

Tableau 34 : Niveau de risque selon le type de chirurgie et le type de thromboprophylaxie recommandé [89]

Niveau de risque	Degré de risque	TVP % distal	TVP% proximal	EP% clinique	EP% fatal	Thromboprophylaxie suggérée
Chirurgie mineure chez les patients <40 ans avec ou sans facteur de risque	faible	2	0,4	0,2	<0,01	Pas de thromboprophylaxie Favoriser la mobilisation précoce Contention élastique
Chirurgie chez le patient âgé de 40 à 60 ans avec ou sans facteur de risque	modéré	10 à 20	2 à 4	1 à 2	0,1-0,4	HBPM aux 12 heures contention élastique ou CPI
Chirurgie mineure chez les patients avec facteurs de risque.						
Chirurgie chez le patient de plus 60 ans ou entre 40 et 60 ans avec des facteurs de risque	élevé	20-40	4 à 8	2 à 4	0,4-1	HBPM aux 8 heures, CPI
Chirurgie chez le patient avec multiples facteurs de risque : arthroplastie de la hanche et du genou, fracture de la hanche	très élevé	40-80	10 à 20	4 à 10	0,2-5	HBPM ou Fondaparinux Ou CE ou CPI
Trauma majeure et lésion de la moelle épinière						

Tableau 35 : Tableau récapitulatif global comprenant les recommandations thromboembolique chirurgical selon la SFAR [50, 52, 74,81]

Risque lié à la chirurgie		Degré de risque	Recommandations	
Viscérale	Urologie			
Varices Chirurgie abdominale : appendicite Proctologie Chirurgie pariétale	Chirurgie testicule verge et urètre Urétéroscopie RTU prostate RTU vessie	Faible	BAT HBPM à doses modérées de 7à 10jours	BAT
Gynécologie	Traumatologie			
Curetage, IVG Bartholinite Coelio diagnostique Durée < 30min Césarienne programmée	Arthroscopie Ablation de matériel D'ostéosynthèse Durée<30min Traumatisme du membre supérieur		Rien ou BAT	BAT
Thoracique, Vasculaire, Cardiaque	Neurochirurgie, ORL			
Médiastinscopie	ORL ET Hernie discale		BAT	BAT sinon HBPM DE 7à 10j
Viscérale	Urologie			
Maladie inflammatoire du grêle et colon Appendicite compliquée Coelio diagnostique	Adénectomie transvésicale Rien urètre et vessie Curage rétro péritonéale Incontinence urinaire Transplantation rénale	Modéré	HBPM à doses modérées de 7à 10jours	HBPM à doses modérées Ou BAT Durée de 7 à10 jours
Gynécologie	Traumatologie			
Hystérectomie, myomectomie Annexotomie Plastie tubaire Césarienne en urgence	Ligamentoplastie, rotule, fracture tibia, cheville tendon d'Achille, plâtre ménissectomie chirurgie du pied		HBPM à doses modérées+/- BAT Durée de 7 à14j	HBPM à doses modérées Durée 10JOURS
Thoracique, Vasculaire, Cardiaque	Neurochirurgie, ORL			
	Laminectomie cervicale étendue Laminectomie dorsolombaire Ostéosynthèse du rachis			HBPM ± BAT CPI On débute la prophylaxie moins de 24 heures et s'adure jusqu'à la reprise de la déambulation (3 mois)

Viscérale	Urologie			
Cancer de VBP, du colon, estomac, pancréas et rectum Splénectomie	Cystectomie totale Prostatectomie totale	Elevé	HBPM à doses élevées d'un mois	HBPM à doses élevées Durée de 4 à 6 semaines
Gynécologie	Traumatologie			
Prolapsus Cancer du sein Plastie utérine cancer (utérus, col utérin, ovaires)	Rachis avec trouble neurologique, Polytraumatisme Sévère Traumatologie plateau tibial et fracture fémur, Bassin, et de la hanche, Membre inférieur (PTH, PTG), Thorax		HBPM à doses élevées Durée de 4 semaines	HBPM à doses élevées Durée de 35 jours
Thoracique, Vasculaire, Cardiaque	Neurochirurgie, ORL			
thoracotomie et thoracoscopie Chirurgie de l'aorte abdominale Cure d'anévrisme aortique par voie endovasculaire Pontage aortocoronaire (avec ou sans CEC)	Neurochirurgie intracrânienne Traumatisme médullaire		HBPM doses élevées ± CPI Début 4-12h post op La durée n'est pas précisée	HPBM+/-BAT+/-CPI Durée de 7 à 10j

3.2/ Les différentes recommandations dans la prise en charge de la thrombose en oncologie :

Les avancées produites par l'outil de stratification du risque de MTEV, en particulier en ambulatoire, et les résultats futurs d'essais cliniques randomisés ciblant des groupes à haut risque de MTEV devrait apporter des réponses en terme de conduite à tenir dans la prophylaxie anti thrombotique chez les patients cancéreux en fonction de leur niveau de risque, donnée évolutive inéluctable en raison du management de la maladie cancéreuse.

Les dernières recommandations de l'ASCO sur la prophylaxie de la MTEV chez les patients atteint de cancer sont les suivantes : [90]

⊗ La prophylaxie est recommandée chez les patients atteint de cancer hospitalisés et à mobilité réduite.

⊗ Chez les patients traités par chimiothérapie, la prophylaxie systématique n'est pas recommandée. L'utilisation d'une HBPM est recommandée dans toutes les situations où la prophylaxie est nécessaire.

Cette prescription au cas par cas sera discutée avec le patient, notamment les bénéfices risques de cette stratégie ainsi que la dose et la durée du traitement.

Quant aux nouveaux anticoagulants oraux, il existe très peu de données chez les patients atteints de cancer. De plus au-delà des problèmes de mucites et de déglutition souvent rencontrés chez ce type de patients et qui représentent un véritable frein à la voie orale, se pose la problématique du nombre de comprimés pris per os par les patients atteint de cancer qui est parfois très important et qui rend difficile la compliance.

Différentes études montrent de façon cohérente un défaut majeur d'application des recommandations qui ne sont respectées, au mieux, que dans 50 % des cas, ce qui constitue une perte de chance chez des patients au pronostic fragile dont la MTEV est la deuxième cause de décès. [90]

V/CONCLUSION

La prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) gagne une place de plus en plus importante dans le milieu chirurgical, depuis que de nombreuses études ont bien établi son efficacité et sa sécurité. [91]

Tous les spécialistes recommandent de choisir et d'adapter le traitement prophylactique en fonction de l'importance du risque thromboembolique.

Les héparines de bas poids moléculaire sont, de très loin, la méthode la plus fréquemment utilisée en raison de leur commodité d'emploi et de leur équivalence, voire leur supériorité sur l'héparine standard.

Les méthodes mécaniques de thromboprophylaxie doivent être utilisées en première intention chez les patients à risque hémorragique faible. Elles peuvent être associées à la thromboprophylaxie pharmacologique chez les patients ayant un risque élevé. L'utilisation de l'aspirine seule est en revanche déconseillée.

Différentes études montrent de façon cohérente un défaut majeur d'application des recommandations qui ne sont respectées, au mieux, que dans 50 % des cas.

Au terme de ce travail, la prophylaxie de la MTEV en milieu hospitalier constitue de nos jours un challenge pour l'ensemble des praticiens intéressés par cette affection. Notre travail pourra éventuellement constituer une bonne étape d'un programme qui visera l'amélioration de la qualité de la prévention de la MTEV en milieu hospitalier. Par conséquent la prophylaxie de la maladie thromboembolique n'a été conforme qu'à 86,15% seulement, ceci souligne l'urgence à diffuser l'information quant à l'intérêt de la thromboprophylaxie aussi bien dans le milieu médical que paramédical. De même, il est nécessaire d'élaborer des protocoles adaptés aux situations cliniques en fonction des moyens préexistants.

Finalement, cet étude a pour objectif de réactualiser les protocoles de pratique de la thromboprophylaxie par rapport aux recommandations spécifiques de SFAR et toute discordance doit mener à la mise en place de mesures correctives, afin d'améliorer et d'homogénéiser la prise en charges des patients et de prévenir le risque thromboembolique.



VII/RESUME

La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie fréquente et grave. Elle constitue un vrai problème de santé publique à travers le monde entier. Le guide de pratique élaboré par la société française d'anesthésie et réanimation est devenu l'un des référentiels. Toutefois, la thromboprophylaxie demeure sous utilisée. L'objectif de notre travail est d'évaluer la pratique de prescription des mesures prophylactiques vis-à-vis de la maladie thromboembolique à l'hôpital militaire MY ISMAIL de Meknès.

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle de la pratique de la thromboprophylaxie. Etude conduite sur une durée de 6 semaines pour 135 (79 hommes et 56 femmes), d'âge moyen de 49,6 ans (24 patients avaient un âge supérieur à 60ans), les patients avec un IMC était supérieur à de 30 Kg/m² représentaient 3,36% de nos patients, Les patients alités représentaient 8,40%, l'âge >60 et le tabagisme étaient les facteurs de risques les plus fréquents avec 24 cas, le diabète était enregistré chez 21 patients, la néoplasie représentait 5,04% et les antécédents de thrombose n'ont pas été retrouvé.

Parmi les 130 cas inclus, 80 cas présentaient l'indication théorique de prévention, la thromboprophylaxie avait été prescrite chez 66 cas soit (82,5%), Les 14 cas restant n'ont pas bénéficié d'une thromboprophylaxie par défaut soit (17,5%), et sur 50 cas ne présentant pas l'indication théorique de prévention, 46 cas n'ont pas bénéficié de thromboprophylaxie soit (92%), alors que 4 cas ont bénéficié de la thromboprophylaxie par excès soit (8%)

En effet, la conformité de décision d'instauration ou non de la thromboprophylaxie a concerné 112 patients sur 130 soit alors de 86,15%. L'HBPM (Enoxaparine) a été utilisée chez 100% des patients.

Bien que ce résultat traduit un niveau d'adhérence satisfaisant, par nos praticiens aux recommandations internationales en ce qui concerne la prévention médicamenteuse, il est fortement souhaitable de sensibiliser les médecins, davantage à l'importance de respecter la durée du traitement thromboprophylactique en fonction de type de chirurgie et du degré de risque encouru par chaque patient, ce critère de jugement n'a été conforme qu'à 60,29% et qui reste un critère de jugement essentiel, puisqu'on ne peut pas parler d'une prise en charge optimale chez un patient qu'en respectant la durée du traitement et enfin d'encourager l'association si nécessaire des moyens physiques aux traitements médicamenteux dans la lutte contre la survenue d'un événement thromboembolique chez les patients hospitalisés.

SUMMARY

Venous thromboembolic disease is a frequent pathology and serious. It is a real problem of public health around the world. The practice guide developed by the French society of anesthesia and resuscitation became one of the repositories. However, the Thromboprophylaxis remains underutilized. The objective of our work is to evaluate the practice of prescription of prophylaxis of thromboembolic disease in military hospital MY ISMAIL of Meknes.

This is an observational prospective study of the practice of the Thromboprophylaxis. Study conducted over a period of 6 weeks to 135 (79 men and 56 women), average age of 49.6 (24 patients had an age greater than 60 years), patients with a BMI was higher at 30 Kg/m² accounted for 3.36 percent of our patients, bedridden patients 8.40% age > 60 and smoking were the most frequent risks with 24 cases, diabetes was recorded in 21 patients, neoplasia was 5.04% and the history of thrombosis was missing.

Among the 130 cases included, 80 cases showed the theoretical prevention indication, the Thromboprophylaxis had been prescribed with 66 cases (82.5%), 14 cases remaining did not have a default Thromboprophylaxis is (17.5%), and about 50 cases only not presenting the theoretical indication of prevention, 46 cases have not received of Thromboprophylaxis (92%), while 4 cases benefited from the Thromboprophylaxis by excess (8%)

Indeed, the conformity of decision of introduction or not of the Thromboprophylaxis involved 112 130 or so of 86.15% patients. The LMWH (enoxaparin) has been used in 100% of the patients.

Although this result reflects a level of satisfactory, adherence by our practitioners to international in which recommendations for drug prevention, it is strongly desirable to educate doctors, more the importance of respecting the duration of treatment thromboprophylactique according to type of surgery and the degree of risk to each patient, this criterion of judgment has been consistent only with 60,29 % and which remains a critical judgement criterion, since we can't talk about an optimal care in a patient according to the duration of the treatment and finally to encourage the physical means to treatment if necessary association drug in the fight against the occurrence of a thromboembolic event in hospitalized patients..

مطبق

يعتبر هـى الجطالند مولىفورىدفة مرضندا نعلوخطىرا، وىمئل هئكلاصءىعا ما على هسئى العا لم برلسره.

بعءل لىل للماىسة اللى وصةئها لءمعة لفرسفة للئءىر و لإنعش منا لمرءعا لمعمءة فى هءا اللىب و مع ذك ظلالوقاىة من هئى الجطالند مولىفورىدفة نائفة.

هففعلنا هءا هوقىىما للماىسة لعمئلة فى الهسفلاطبىةا لمعمءلوقاىة من هءا الهى على هسئى الهسئفى العسكى مولى بلملل بمكئسل، من ءلال إءازءرلسة هئقبلفة للمماىسة لمعمءة فىلوقاىة من هئى الجطالند مولىفورىدفة.

أءرب هءا لءرلسة على مءة كلسابىع وئمك 135 مرىض (79 رءال و56 سءاء)، مئوسط أعما هم 49,5 سءنة

(24 مرىض فى سءن أكبر من 60 سءنة)، سئبة % 3,36 من المرىض لهم مؤسرسمة أعلى من 30 كءم /مئر مكب، و سئبة % 8,40 من المرىض طرىءى لفرسئ. وئكل المسن أكئر من 60 سءنة وائلءلىلها مللن الأكئر شءىها فى نىءاءة الءظر لى 24 من المرىضىىنما سءل هئى المسكى لى 21 مرىض، و هئى المسرطان لى % 5,04 من المرىض و لم ىءلرلءئور على سوا بق لءلطا لءم لى فى مرىض.

من بىن 30 ءاللة تم شءهها، 80 أظهرئ لللالة نظرىة لوءب وهلوقالىقوا ئفة من هئى لإضما مفة لءل مولىفورىدفة، وءد تم وهفهاء نء 66 ءاللة فى بسئبة % 82,5، 14 ءاللة لمئقفة لم شئف ىءملوقالىقوا ئفة فى بسئبة % 17,5. بىنما 50 ءاللة اللى أظهرئ لللالة نظرىة عءم ووءب وهفف للوقاىة، 46 ءاللة لها لم شئف ىءم منع هئلإضما ملىفورىدفة بسئبة % 92، بىنما 4 ءالل لسئفائ بكةرة بسئبة % 8.

وبالئمالى فى كصءقراظ بىلوقالىقوا ئفة من هئلإضما ملىفورىدفة شمل 112 مرىض من هل 130 بسئبة % 86,15 وءد تم سئءءام (نوكسا برىن) بسئبة % 100

مع أن هءاهل نئءءة ءعكس هسئى ءءاب ءىء من قىلها سءىنا مع اللهسئللالفة بشء أن لوقالىقوا ئفة، ىظل منا لمرءوفىه بشءة عءىس أكئر للآبىا عرهم بفة ءءرا هوىا رمءة اللءلء لوقاىة ءب نولء لعملىلءءرا ءىءوءرءة الءظر الءق بكل مرىض، هءا لمعبارئم ءققه بسئبة لائءا وء% 60,29 و اللى ىققع بىار اللسءىا، ءىء لا ىمكن أن نئكلم عن علاءمئمالى لمرىض لإءءرا مءة اللءلء وئءءىع الءمعه نءا لءورق بىن اللءلء لهذا لى لفرلئزفة الأءوفة لمكافءة ءءوئ الجطالئل موفة لى المرىض لءضع بىن اللءلء.



VI/ANNEXES

Date d'hospitalisation :

Date de la chirurgie :

Chirurgie en urgence: oui

non

Type de chirurgie :

Antécédents : cocher les cases

- Immobilité, alitement, paralysie de membres
- Néoplasie
- ANTCDT d'événement thromboembolique veineux
- Obésité (IMC > 30)
- Age > 60 ans ANTCDT AVC
- Insuffisance rénale, syndrome néphrotique
- Thrombophilie congénitale ou acquise

- Cardiopathie ischémique stable
- Cardiopathie ischémique instable
- Valves mécaniques
- AC/FA
- Tabagisme
- Contraception orale ou THS
- Diabète

Antiagrégants pré opératoires : oui non

Anticoagulants pré opératoires : oui non

Si oui, lequel (avec posologie) :

Bas TED préopératoire : oui non date :

Bas TED per et postopératoire : oui non

Complication hémorragique per opératoire : oui non

Date d'initiation du traitement thromboprophylactique :

Type de traitement + posologie :

Survenue de complication thrombotique : oui non

Si oui, lequel : TVP EP A quel moment : (H ? ou J ? postopératoire)

Date d'initiation du traitement curatif :

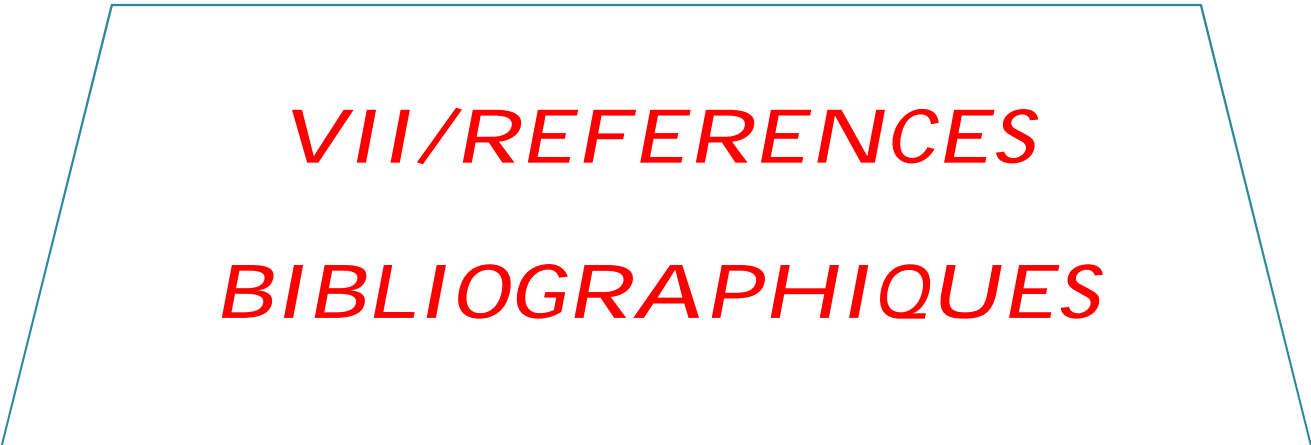
Survenue de complication hémorragique : oui non

Si oui, laquelle : Date de survenue :

Arrêt de l'anticoagulation : oui non

Durée de l'anticoagulation préventive :

Durée de l'anticoagulation curative :



***VII/REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES***

1. Jean-Pierre Wainsten.

Larousse médical.

Paris : Hachette livre, 2006,1216. (ISBN : 2035604257)

2. Delluc, F. Le Ven, D. Mottier, G. Le Gala.

Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique.

Revue des Maladies Respiratoires 2012 ; 29: 254- 266.

3. Emile.C.

Facteurs de risque et scores de la maladie thromboembolique veineuse. Option

Bio 2012 ; 467 :17-18

4. Josée Martineau, B. Pharm., M.Sc., BCPS, CSSS Laval.

Thromboprophylaxie et gestion périopératoire des anticoagulants,.

Québec Pharmacie vol. 54 n° 6 juin 2007.

5. Lanthier. L, Béchard.D, Viens.D, Touchette.M.

Evaluation de l'utilisation de la thromboprophylaxie chez les patients hospitalisés dans un centre hospitalier universitaire : un modèle applicable d'évaluation de la qualité de l'acte. Une revue de 320 patients hospitalisés.

Journal des Maladies Vasculaires 2011 ; 30 : 3-8.

6. Pouchain.D, Bergmann.JF, Gruel, Y et [al].

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients

médicaux : où en est-on ? Sang Thrombose Vaisseaux, Fevrier 2007; 19:76-84

7. White RH.

The epidemiology of venous thromboembolism.

Circulation. 2003 Jun 17; 107 (23 Suppl 1):I4-8

8. Oger E.

Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPIGETBP Study Group. *Thrombosis and haemostasis*. 2000 May; 83(5):657-60.

9. Bénard.E, Lafuma.A, Ravaud.P.

Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. *Presse Med* 2005; 34:415-19

10. E. Messas, D. Wahl, G. Prnod

Prise en charge de la thrombose veineuse en 2015 ; *journal maladies vasculaires* ; reçu le 05 Mars2015, accepté le 10juillet2015.

11. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, etal.

The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86:452-63.

12. KEARO.C.

Epidemiology of venous thromboembolism *vascular medicine*
2001.01/0076026

13. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV.

Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*, 2003 ; 163 : 1711-7.

14. Docteur Nicolas MENEVEAU.

THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE DES MEMBRES INFÉRIEURS, 2001.Disponible sur :(<http://www.besancon-cardio.org/cours/26-thrombose.php#02>) (consulté le 15.07.2003).

15. Toulon PA, Smirnov M, Triscott M, Tripodi A.

A new chromogenic assay (HemosIL ThromboPath) is sensitive to major prothrombotic risk factors affecting the protein C pathway. Results of a multicenter study Blood 2007; 110 (Suppl.): 485a.

16. Le Peckq-Gentil B, Sitbon O, Abecassis L, Virally J, Ammar J, Mathieu M

. Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse. Presse Méd 1998; 27, 16: 779-83.

17. Anderson Jr FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al.

The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. Arch Intern Med 2000 ; 152:1660-4.

18. BERGMAN JF., MAHEI.

Prévention de la thrombose veineuse profonde en Médecine. Ann Med Intern 2000; 151:207-214

19. SOLEM CA., LOFTUS EV., TREMAINE WJ. SANDBORNWJ.

Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. AM J Gastroenterol 2004; 99:97-101 .

20. GOUIN-THIBAUT I., SAMAMAMM.

Thrombose veineuse et cancer. Annales de biologie clinique 2000; 58:675- 82.

21. ALHENC-GELAS M., AIACHM.

Génétique de la maladie thromboembolique veineuse archives des maladies du cœur et des vaisseaux 2003 ; 96 :1111-15

22. BOCCALONH.

Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. Encycl. Méd Chir, cardiologie -angéologie 1996,14-15.

23. SAMAMA M.M. GEROTZAFAS G.T, HORRELOU M.H.

Prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique. Revue Prat 2003 ; 53: 51-7.

24. COHENA.

Identification of medical patients at risk of thrombosis.VTE experts 'meeting 2004

25. MOULINM.

Anticoagulants. In: Abrégé de pharmacologie Paris Mansson 1998,425- 444

26. HIRSHJ.

Heparin and low molecular weight heparin. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. CHEST 2004, 126:188S-203S

27. Collectif. Dictionnaire VIDAL.

France: Vidal, 2015, 3648. (ISBN 13: 9782850912061

28. HARENBERG J., ROEBROCK P., STEHLEN G.etal.

Heparin study in internal Medicine:

Design and preliminary results. Thromb Res 1992; 68:33-43

29. KAKKARK.

LOW-and-ultra-low-molecular-weight heparins.

Best practice and research clinical hematology 2004; 17(1):7-87.

30. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Modification des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire, 2011. Disponible sur :

(2Thttp://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeaabab.pdf2T) (consulté le 11.10.2011)

31. KENNETHB.

Fondaparinux: a new synthetic and selective inhibitor of factor X. Best practice and research medical clinical hematology 2004,17 (1):89-104.

32. JEFFREY I., WEITZ J., HIRSH L., etal.

New anticoagulant drugs. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. CHEST 2004;1 26:265S-286S

33. BURA-RIVIERE A., FIESSINGERJN.

Les nouveaux anticoagulants dans la MTEV. La Revue de Médecine Interne 2003 ;24 /7386744.

34. DAVIDE I., DOMENICOP.

Venous thromboembolism prophylaxis in medical patients: future perspectives. Thrombosis research 2005 in print

35. ALEXANDER T., COHENMS.

Discoveries in Thrombosis Care for Medical Patients.Semin Thromb hemost 2002; 28:013-018.

36. TRZECIAK MC.

Antiplaquettaires et anti thrombotiques.

37. DERGIRMENCI SE, STEIB A

Gestion périopératoire des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires

38. Duration of deep vein thrombosis prophylaxis in the surgical patient and its relation to quality issues

39. SMONNET V., CAMBUS JP. , LEGER P., BONEUB.

Anti vitamines K : utilisation pratique. Encycl. Méd Chir, hématologie, 13-022-D-50, 2003,10p.

40. DOUKALIL.

Epidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse [thèse].Rabat :
Université Mohamed V ; 2014

41. DEBRAY M., PAUTAS E., COUTURIERP.

Anticoagulation orale en pratique gériatrique.
La Revue de Médecine Interne 2003 ; 24:107-117.

42. ROSENCHER N., DROUETL.

Les antithrombines directes dans la prévention et le traitement des TVP. SVT
2000 ;7(12) :440-7.

43. Bénédicte Dumont, Dorothée Faille, Nadine Ajzenberg

Les nouveaux anticoagulants oraux : Utilisation actuelle et avenir Med Science
(Paris) 2011 ; 27:493-500[http://www.medecinesciences.org/en/
articles/medsci/full_html/2011/05/medsci2011275p493/medsci2011275p493
.html#T1](http://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2011/05/medsci2011275p493/medsci2011275p493.html#T1)

44. CAENJ.

Les anticoagulants de demain s'annoncent moins dangereux .La Presse
Médicale 2003.32(8): 339-40

45. LES ANTICOAGULANTS EN France 2014 :

ETATS DES LIEUX, SYNTHÈSE ET SURVEILLANCE

46. Leclerc-Fouras, Mertes.P-M, N'Guyen.P.

Quels sont les moyens thérapeutiques (physiques, mécaniques,
médicamenteux) disponibles et leurs modalités de surveillance ?. Annales
Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2005, vol : 24, pp : 762-870

47. LEGER P., BARCAT D., BOCCALON C. et al.

Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure.
Encycl. Méd Chir, cardiologie-angéologie 2004,14-16.

48. RAMELET AA., MONTIM.

Abrégé de phlébologie. Paris : Editions Masson, 1999

49. Y.ESSAADI.

Evaluation prospective de l'utilisation de la thromboprophylaxie en milieu médical. Thèse en médecine à Rabat 2013.

50. C.-M. Samama a, B. Gafsou b, T. Jeandel a, S. Laporte c, A. Steib d, E. Marret e, P. Albaladejo f, P. Mismetti c, N. Rosencher

« Prévention de la maladie thromboembolique veineuse post opératoire.

Actualisation 2011. Texte court » [Ann Fr Anesth Reanim 2011; 30(12) : 947–51]

51. M. R. Tagajdid.

Evaluation prospective de l'utilisation de la thromboprophylaxie en milieu médical. Thèse en Pharmacie à Rabat 2005.

52. C-M .Samama, P. Albaladeio, S. Laversin, E. Marret

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation ; August 2005, Pages 853–861.

53. Ninet J, Morellou M.H, Darjinoff J.J, Caulin C, Leizorovicz A.

Evaluation des facteurs de risque préopératoires. Ann Fr Anesth Réanim 1992 ; 11

54. Gagnadoux F, Le Calvez J.F, Azarian R, Petitpretz P

Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse. Presse Méd, 1998 ; 27, 17 : 814-8.

55. Gallerani M, Manfredini R, Salmi R, Grandi E.

Embolies pulmonaires fatales. Presse Méd 1996 ; 29, 25, 23 : 1059-62

56. Enga KF, Breakkan SK, Hnsen-Krone IJ, Cessie S, Rosendaal RF, Hanssen JB.

Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Mega study. J

Thromb Haemost 2012; 10(10):2068-74).

57. Goldhaber S.Z., Grodstein F., Stampfer M.J, et al.

A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. JAMA

1997 ; 277 : 642-45

58. Hansson P.O., Eriksson H., Welin L, et al.

Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism

among middle-aged men: "the study of men born in 1913" Arch Intern Med

1999; 159: 1886-90.

59. Emmerich J.

Fréquence et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique.

Revue Prat 2003 ; 53 : 2-32.

60. Mercat A.

Recommandations des experts de la société de réanimation de langue

française.

Reanimation 2001; 10: 456-61

61. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE.

When to test for thrombophilia. Rev Prat. 2009 Oct 20; 59 (8):1044-6.

62. Yngve Falck-Ytter, MD; Charles W. Francis, MD.

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American

College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST

2012; 141(2):e278S-e325S.

63. Gallet D.B, Hiltgen M.

Phlébothrombose et contraception orale. La lettre du Cardiologue, 1993 ; 208 :

7-8.

64. GOMPEL A.

Thromboses veineuses et oestroprogestatifs de 3ème Revue Prat (Paris) 1997 ;
47 : 5-7.

65. J.F Bergmann. Et [al].

Risque thromboembolique veineux et pratique de prévention hospitalière :
résultats obtenus en France de l'étude internationale ENDORSE. Presse Med.
2011; 40:528-537.

66. CONARD J, MICHEL P.L, HANANIA H, BL2TRY O.

Un consensus bien incertain chez la femme enceinte. Ann Cardiol Angéiol
2000; 49: 97-100.

67. GINSBERG J.S, HIRSH J.

Traitement anti thrombotique pendant la grossesse. Ann Cardiol Angéiol 2000 ;
49 : 81-3.

68. LAURENT P, CELLARIER G, CUGULIERE A, BONAL J, BOUCHIAT C, TALARD P,
DUSSARAT G.V.

Maladie veineuse thromboembolique au cours de la grossesse.
Presse Méd 2000; 29, 1: 39-45

69. Donaldson GA, Williams C, Scannell JG, et al.

A reappraisal of the application of the Trendelenburg operation to massive fatal
PE: report of a successful pulmonary-artery thrombectomy using a
cardiopulmonary bypass. N Engl J Med 1963; 268: 171-4.

70. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al;

Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patient receiving
outcome chemotherapy. J Thromb Haemost 2007; 5:632-4.

71. A. Hamadane, N. Ouadahi, N. Laraba, D. Hakem, D. Zemmour, A.Berrah.

La thromboprophylaxie en pratique : expérience d'un service de médecine interne, service de médecine interne, CHU de Bab-El-Oued, Alger, Algérie.

Journal des Maladies Vasculaires Volume 34, Issue 2, March 2009, Pages 139.

72. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al.

Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med 2006;166: 458- 64.

73. J. Muret, E. Desruennes

Cancer et thrombose: physiopathologie, épidémiologie et particularités thérapeutiques ; Le Congrès Médecins. Conférence d'actualisation © 2013 Sfar.

74. El Fakiri B ET Cauzaubon M

Thromboprophylaxie en milieu chirurgicale
Expérience de l'hôpital de Settat Maroc

75. Magy-Bertrand.N, Auzas.O, Meaux-Ruault.N, Hafsaoui.C, Gil.H.

Evaluation de la thromboprophylaxie dans un service de médecine interne, CHU Jean Minjoz, boulevard Fleming, 25000 Besançon, France. La Revue de médecine interne 2010 ; 31 : 406-410.

76. Achkar A, Guerhazi S, Samama MM.

Hémorragies et thrombose du diagnostic au traitement. Issy-les Moulineaux : Elsevier Masson, 2009 ; 201-2.

77. Wun T, White RH.

Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors. Cancer Invest 2009; 27(Suppl.1):63-674.

78. Guy Meyer, Olivier Sanchez, Benjamin Planquette.

Antithrombotic treatment and cancer; La Presse Médicale Volume 42, Issue 9, Part 1.

79. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al.

Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128–33

80. LEGER P., BARCAT D., BOCCALON C. et al.

Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. *Encycl. Méd Chir, cardiologie-angéologie* 2004,14-16.

81. C.-M. Samama,

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale : Recommandations pour la pratique clinique. Texte court 2005 ; Société française d'anesthésie et de réanimation ; Volume 24, Issue 8, August 2005, Pages 952–976)

82. SR. Kahn, A. Panju, W. Greetz, GF.Pineo, L.

Desjardins, AGG.Turpie, et [al]. Multicenter evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *ThrombRes*2007; 119; pp. 145-55.

83. Amin, S. Stemkowski, L.Lin, G.Yang.

Thromboprophylaxis in US medical centers: success or failure? *J Thromb Haemost* 2007; 5:1610-6.

84. P.Chopard, J.Dörffler-Melly, U.Hess, WA. Vuillemin, D.Hayoz, A.Gallino, et [al].

Venous thromboembolism prophylaxis acutely ill medical patients: definite need for improvement. *J interne Med* 2005 ; 275: 352-7.

85. Ch.-M. Samama.

Thromboprophylaxie périopératoire : revue et recommandations, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 27 (2008) S2-S8

86. 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

87. Committee. HOCH,

The prevention of venous thromboembolism in hospitalised patients:

London: The Stationery Office Limited; 2005.

88. Josée Martineau, B. Pharm., M.Sc., BCPS, CSSS Laval.,

Thromboprophylaxie et gestion périopératoire des anticoagulants.

Québec Pharmacie vol. 54 n° 6 juin 2007.

89. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA ET coll.

Prevention of venous thromboembolism:

The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.

Chest 2004 ; 126 : 338S-400S.

90. Isabelle Mahé, Jean Chidiac

Cancer et récurrence thromboembolique veineuse : non-respect des

recommandations de traitement ; Bull Cancer vol. 101 •N°3•mars 2014).

91. Samama M.M. Gerotziapas G.T, Horrellou M.H.

Prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique. Revue Prat 2003 ; 53 :

51-7.