

**UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE: 2013

THESE N°: 84

**ETAT DES LIEUX DE LA THROMBOPROPHYLAXIE
A L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

M. Youssef ES-SAADI

Né le 13 Avril 1987 à Meknès

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire – Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Maladie thromboembolique veineuse – Thromboprophylaxie – Milieu hospitalier – Héparine non fractionnée – Héparine de bas poids moléculaire.

JURY

M. A. CHOHO

Professeur de Chirurgie Générale

PRESIDENT

M. S. M. HANAFI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

RAPPORTEUR

M. L. AMHAJJI

Professeur de Traumatologie Orthopédie

JUGES

M. M. EL BAAJ

Professeur Agrégé de Médecine Interne

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

اللهم
صلى الله
عليه
والآل
الطاهرين

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا و قلبا خاشعا و شفاء

من كل داء و سقم



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 13. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 19. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|--|------------------------------|
| 24. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 28. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 34. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|------------------------------------|--------------------------|
| 39. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 48. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 49. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50.	Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
51.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
52.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
53.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
54.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
55.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
56.	Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
57.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
58.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
59.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
60.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
61.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
62.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
63.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
64.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
65.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
66.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
67.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
69.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
70.	Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
71.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
72.	Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
73.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
74.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
75.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
76.	Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
77.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
78.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
79.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
80.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
81.	Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
82.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
83.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

84.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
85.	Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
86.	Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
87.	Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
88.	Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale

89. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
95. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
119. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
120. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
123. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
125. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
126. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*	Urologie

129. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
154. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
162. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
166. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie

169. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
178. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-ptisiologie
193. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-ptisiologie
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
205. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
209. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
210. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
212. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
214. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
215. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
216. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
219. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
220. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
221. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
222. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
223. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
225. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
226. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
228. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
230. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
231. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
232. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
233. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
234. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
235. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
236. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
237. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
238. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
240. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
241. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
242. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
243. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
244. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
246. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie

248. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
250. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
286. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
287. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
288. Pr. IKEN Ali	Urologie
289. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie

290. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 291. Pr. KRIOUILE Yamina
 292. Pr. LAGHMARI Mina
 293. Pr. MABROUK Hfid*
 294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 297. Pr. OUJILAL Abdelilah
 298. Pr. RACHID Khalid *
 299. Pr. RAISS Mohamed
 300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 301. Pr. RHOU Hakima
 302. Pr. SIAH Samir *
 303. Pr. THIMOU Amal
 304. Pr. ZENTAR Aziz*

Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan
 306. Pr. AMRANI Mariam
 307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 308. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 309. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 311. Pr. BOULAADAS Malik
 312. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 313. Pr. CHAGAR Belkacem*
 314. Pr. CHERRADI Nadia
 315. Pr. EL FENNI Jamal*
 316. Pr. EL HANCHI ZAKI
 317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 319. Pr. HACHI Hafid
 320. Pr. JABOUIRIK Fatima
 321. Pr. KARMANE Abdelouahed
 322. Pr. KHABOUZE Samira
 323. Pr. KHARMAZ Mohamed
 324. Pr. LEZREK Mohammed*
 325. Pr. MOUGHIL Said
 326. Pr. NAOUMI Asmae*
 327. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 328. Pr. TARIB Abdelilah*
 329. Pr. TIJAMI Fouad
 330. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

331. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
334. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
335. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
336. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
337. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
338. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
339. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
340. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
341. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
343. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
345. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
347. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
348. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
349. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
350. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
352. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
353. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
354. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
355. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
356. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
358. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
401. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
404. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
405 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio - Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne

459. Pr. MRANI Saad *	Virologie
460. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
461. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
470. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
471. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
478. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
479. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
480. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
481. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
482. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
483. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
485. Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
487. Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
488. Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
489. Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
490. Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
491. Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
492. Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500 Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie

501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-ptisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
542 .Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
544 .Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
545. Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

- | | |
|--|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootéchnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biotechnologie |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed} | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

Dédicaces



A ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde



A
FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A
SA MAJESTE LE ROI

MOHAMED VI



Chef Suprême et Chef d'Etat Major Général
des Forces Armées Royales.
Que Dieu le glorifie et préserve son Royaume.

A
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE
HERITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED HACHIM :*

*Professeur de Médecine Interne.
Inspecteur en second du Service de Santé des F A R
En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
AHMED MOUDEN :*

*Professeur de Traumatologie-Orthopédie
Médecin-chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohammed V
En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Médecin Général de Brigade

ALI ABROUQ:

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées
Royales.*

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

ABDELKRIM MAHMOUDI :

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

HASSANE ISMAILI :

*Professeur de Traumatologie-Orthopédie
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Avicenne*

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID:

*Professeur de Cardiologie.
Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.*

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Médecin-Lt-Colonel

ABDELAZIZ BOUSNANE :

*Commandant le Groupement Formation et
Instruction*

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

✍ Je dédie cette thèse à ... ✨



A Mon Père

Un grand homme, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tous ce que je réalise, qui m'a transmis la rage de vaincre et la soif de savoir.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, celui qui m'a appris à devenir un homme, et à qui revient le mérite de tous ce que j'ai réussis dans ma vie.

Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tous les sacrifices et tout le mal que tu as supporté pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.



A Ma Mère

الجنة تحت أقدام الأمهات

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté
par excellence, la source de tendresse et l'exemple
du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager
et de prier pour moi.*

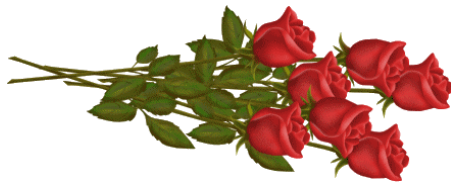
*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand
secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez suffisante pour
exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices
que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance,
durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants
suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

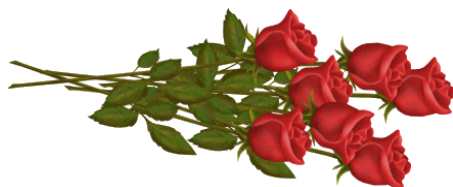
*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé,
longue vie et bonheur.*



A Mon petit Frère Otmane

*L'artiste de la famille, et le frère idéal, je te remercie
pour ta gentillesse et ta serviabilité, je te dédie ce travail
avec mes vœux les plus sincères de succès et de réussite
dans ta vie professionnelle et familiale*

*Que dieu te réserve le meilleur avenir
et beaucoup de bonheur.*





A ma fiancée et bien aimée

Safae EL HAJJAJI

*Il m'est difficile d'exprimer de façon suffisante
tous ce que je ressens et j'éprouve envers ta personne,
ta sincérité et ton amour sont sans égale.*

*Je t'avoue que sans ton aide, je n'aurai jamais pu arriver à
ce jour, les sacrifices et le temps que tu as
dépensé pour moi étaient indispensables pour
que ce travail voie le jour.*

*Je te remercie du fond du cœur pour ta présence,
ton soutien et ta patience.*

*Que ce travail soit le témoignage de mon extrême
reconnaissance et mon profond amour* 1



Aux familles

KABBAJ

BEN SBAA

EL HAJJAJI

BISSA

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.



A mon cher ami

Abdellah EL KACIMI

*Je te dédie ce travail mon cher ami
en témoignage de notre longue amitié
et de tous les souvenirs que nous avons vécu ensemble.
Tu es l'exemple du vrai ami sur qui on peut compter.
Je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*



A mes amis de Promotion :

*Samir MRABTI, Nourddine JBBAR, Ayoub CHDDADI,
Réda EZZAHRAWI, Aïman FTOUHI, Younes AMCHICH,
Adil ELOUARDI, Mehdi ELGWATRI, Zakaria
LAHLAFI, Mohammed EL MOUMNI, Ali AKJAY,
Mokhlis ANWAR,
Ayoub MAAROUI et sa femme Sara AOUM,
Tawfik ABDELLAOUI, Mohamed MOUUAOUKIL,
Amine MALIKI ALAOUI, Abderrahim KASSOU,
Ihab IDRISSE, Khalid MEZGUIDI,
Mohammad ELHAJJIOUI, Zakariae CHANDID,
Yassine ERRAACHIDI, Imad ESSAHRI,
Ayoub AZZOUI, Khalid GHARBI, Ilyas HINDI,
Mehdi ELAISSAT, Mohammed MOUHSSANI,
Abdallah EL MARBOUH...*

*Je vous dédie ce travail et je vous souhaite
une vie pleine de santé et de bonheur.*



A mes amis (es)

*Amina BAHÀ, Zakia CHEIKH,
Amina OUAKSAKA, Hafsa JELLALI,
Oumkaltoum ANBOURI. ZINEB SIDI KHOUYA
,Hatim ABBAD, Mehdi BENNOUNA, Younes
BOUFERMA, Fouad GHALBOUNI,
Boubker ECHAARAOUI, Younes RADOUANE.*


*Je vous dédie ce travail et je vous souhaite
une vie pleine de santé et de bonheur.*





Remerciements






*A notre maître et Président du jury de thèse
M. le Professeur Abdelkrim CHOHO
Professeur de Chirurgie Générale
Médecin Chef du Service Chirurgie Viscérale
à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès*

*Nous avons été très sensibles à la gentillesse
et à la cordialité de votre accueil.*

*Nous sommes fiers de l'honneur que vous nous faites
en acceptant*

de présider notre jury de thèse.

*Veillez trouver ici, l'assurance de notre profond respect,
notre reconnaissance et notre gratitude.*







*A notre maître et Rapporteur de thèse
M. le Professeur Sidi Mohammed HANAFI
Professeur d'Anesthésie et Réanimation.
Médecin Chef de Service des Urgences
à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.*

*Nous vous remercions du grand honneur que vous
nous avez fait en acceptant de nous encadrer dans ce travail.
Nous sommes aussi particulièrement touchés par la spontanéité
et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter
de nous guider à la réalisation de cette thèse.*

*Votre enseignement et vos avis ont toujours suscité
notre respect et notre intérêt.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer
notre haute estime, considération et gratitude.*







*A nôtre maître et juge de thèse
M. le Professeur Larbi AMHAJJI
Professeur d'Orthopédie Traumatologie
à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.*

*Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger parmi les membres de notre jury de thèse.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude
et notre profond respect.*

*Veillez nous permettre de vous formuler l'assurance
de notre haute considération et de notre sincère reconnaissance.*






A notre maître et juge de thèse
M. le Professeur agrégé Mohamed EL BAAJ
Spécialiste du Val de Grâce en Médecine Interne
Chef de Service de Médecine Interne
à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

*Nous sommes fiers de l'honneur que vous nous faites en acceptant
de siéger parmi les membres de notre jury de thèse.*

*Nous n'oublierons jamais notre passage au service et votre
disponibilité.*

*Veillez trouver ici, l'assurance de notre profond respect, notre
reconnaissance et notre gratitude.*



Sommaire

<i>Partie I : La maladie thromboembolique.....</i>	<i>1</i>
<i>Veineuse.....</i>	<i>1</i>
I. INTRODUCTION :	2
II- EPIDEMIOLOGIE :	4
III- HISTOIRE NATURELLE DE LA MTEV :	9
3-1) RAPPEL : MISE EN JEU DES PARAMETRES DE LA COAGULATION [28, 29,30] :	9
3-2) PHISIOPATHOLOGIE DE LA THROMBOSE VEINEUSE : [31]	12
3-3) EVOLUTION : [32, 33, 34, 35].....	13
IV-FACTEURS DE RISQUE DE LA MTEV :	15
4-1) FACTEURS DE RISQUE LIES AU PATIENT :	15
4-1-1) l'âge :	15
4-1-2) l'immobilisation :	15
4-1-3) La grossesse et le post-partum [2]:	16
4-1-4) Les antécédents thromboemboliques [2] :	16
4-1-5) Voyage long courrier :	17
4-1-6) L'obésité :	18
4-1-7) Autres facteurs (non étudiés de manière systématique) :	18
4-2) FACTEURS DE RISQUE LIES A LA CHIRURGIE :	18
4-3) AFFECTIONS MEDICALES :	19
4-3-1) Cancers :	19

4-3-2) Hémopathies malignes :	20
4-3-3) Accident vasculaire cérébral ischémique :	20
4-3-4) Infarctus du Myocarde (IDM) :	20
4-3-5) Cardiopathies non ischémiques :	20
4-3-6) Affections rénales :	20
4-3-7) Entéropathies inflammatoires [37,47] :	21
4-3-8) Maladies rhumatismales :	21
4-3-9) Maladies infectieuses :	21
4-4) ANOMALIES HEREDITAIRES ET ACQUISES DE L'HEMOSTASE [14, 38,47, 49, 50, 51] :	21
4-4-1) Déficit en antithrombine :	21
4-4-2) Déficit en protéine C :	22
4-4-3) Déficit en protéine S :	22
4-4-4) La résistance à la protéine C activée (Facteur V Leiden ou RPCa) :	22
4-4-5) la mutation G20210A du gène de la prothrombine :	23
4-4-6) Hyperhomocystéinémie :	23
4-4-7) Syndrome des anticorps anti-phospholipides :	23
4-4-8) Autres anomalies :	24
4-5) MALADIES SYSTEMIQUES :	25
4-5-1) <i>Le lupus érythémateux disséminé</i> est responsable de 20% des TVP précoces récidivantes ; elles associent la présence d'anticorps antiphospholipides [33].	25
4-5-2) <i>la maladie de Behçet</i> [53] est une vascularite aux aspects divers, notamment cutanéomuqueuses, articulaires, neurologiques, oculaires et vasculaires. Elle se complique dans 30 à 40% des cas de thromboses veineuses.	25

4-5-3) La thromboangéite oblitérante ou maladie de Buerger [54] est une affection inflammatoire et occlusive touchant les artères de petit et moyen calibre et les veines des extrémités des membres. La maladie de Buerger survient en particulier chez l'homme jeune fumeur.	25
4-6) RISQUE IATROGENE :	25
4-6-1) Contraception œstroprogestative orale et traitement hormonal substitutif de la ménopause: La prise d'une contraception oestroprogestative ou d'un traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause doit être systématiquement recherchée chez les patientes atteintes de MVTE. Les pilules oestroprogestatives multiplient par quatre environ le risque thromboembolique [55]. Le risque est encore plus important quand le progestatif combiné à l'œstrogène est de troisième génération (gestodène, désogestrel ou norgestimate) [56].	25
4-6-2) l'héparine : La thrombopénie induite (TIH) par l'héparine de type II est une cause rare de thrombose veineuse et de thrombose artérielle.	26
V- DIAGNOSTIC POSITIF :	29
5-1) DESCRIPTION TYPE : THROMBOSES VEINEUSES DES MEMBRES INFÉRIEURS : ..	29
A. Clinique :	29
B. Examens paracliniques :	30
5-2) EMBOLIE PULMONAIRE :	33
5-3) FORMES CLINIQUES (35,37, 71) :	37
A. Formes topographiques :	37
B. Formes compliquées :	39
VI- BILAN ÉTIOLOGIQUE :	40
<i>Partie II : prophylaxie de la MTEV en milieu hospitalier</i>	2
A. LES MOYENS :	35
I-OUTILS PHARMACOLOGIQUES :	35

1.1.	Les héparines non fractionnées (HNF) :	35
1-1-1)	<i>Structure</i> :	35
1-1-2)	<i>Mécanisme d'action et effets pharmacologiques</i> :	36
1-1-3)	<i>Pharmacocinétique [74, 75, 76]</i> :	37
1-1-4)	Effets secondaires [74, 75, 76, 77] :	38
1-1-5)	Interactions médicamenteuses [74,76] :	39
1-1-6)	Contre indications [76] :	39
1-1-7)	Surveillance [74, 75, 76] :	39
1.2.	LES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE (HBPM) :	40
1.2.1	Structure [74] :	40
1.2.2	Mécanisme d'action – Effets pharmacologiques [74,75, 78] :	40
1.2.3	Pharmacocinétique [74, 76, 78] :	41
1.2.4	Effets secondaires [74, 76, 78] :	42
1.2.5	Interactions médicamenteuses [74,76] :	43
1.2.6	Contre indications [74,76] :	44
1.2.7	Surveillance [74, 76, 78] :	44
1-3)	LES ANTI VITAMINES K (AVK) :	46
1-3-1)	structure (figure4) :	46
1-3-2)	Mécanisme d'action et effets pharmacologiques [74,81]	47
1-3-3-)	pharmacocinétique [74,76, 81]	48
1 3-4)	Effets secondaires [74,76] :	49
1-3-5)	interactions médicamenteuses [74,76] :	50
1-3-6)	contre indications [74,76] :	52

1-3-7) surveillance [74, 76,82] :	52
1-4) LES ANTIAGREGANTS PLAQUETAIRES :	53
A faibles doses, l'aspirine bloque la cyclo-oxygénase. Elle prévient ainsi la synthèse du thromboxane A2, un fort agoniste d'agrégation de la plaquette. Une méta analyse [83] a démontré une certaine activité prophylactique de l'aspirine. Cette activité reste inférieure à celle des anticoagulants. L'aspirine ne peut donc être utilisée seule dans la thromboprophylaxie [18,84].une évaluation supplémentaire mérite d'être conduite.	53
Sur un autre volet, Leizorovicz et al. ont réalisé une étude de l'influence de l'aspirine sur le traitement prophylactique de la MTEV par l'énoxaparine (40mg/jr) en médecine interne. Les résultats ont montré que l'aspirine n'augmente pas le risque hémorragique [83] sans pour autant augmenter l'effet préventif bénéfique de l'HBPM.	53
1-5) LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS :	53
Entre les inconvénients des AVK et les risques hémorragiques liés au mésusage des HBPM, le bouleversement annoncé par le développement de nouvelles classes d'anticoagulants était très attendu.	53
1-5-1) les inhibiteurs directs du facteur X activé :	53
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.	53
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 [85].le fondaparinux inhibe également le facteur Xa lié au caillot.	54
Le tableau VII résume les principales caractéristiques pharmacocinétiques du fondaparinux. Le tableau VIII présente les avantages et les inconvénients de cette nouvelle molécule.....	54

*Absence d'absorption digestive.....	54
*Activité d'apparition rapide par la voie SC, concentration maximale à 1,7 heure	54
*Biodisponibilité ≈ 100%	54
*Une seule prise quotidienne en SC (la demi-vie est de 17 heures).	54
*Fixation aux protéines plasmatiques = 0.....	54
*Elimination inchangée dans les urines. Absence d'accumulation chez l'insuffisant rénal....	54
*Absence de passage transplacentaire.....	54
*Faibles variations intra et inter individuelles.....	54
*Pharmacocinétique « linéaire » y compris chez les sujets âgés.	54
1-5-2) Perspectives :	56
<i>1-5-2-1) Les inhibiteurs directs de la thrombine [87, 91, 92] :</i>	56
<i>1-5-2-2) Les inhibiteurs indirects de la thrombine [87,90] :</i>	56
1-5-2-3) Les inhibiteurs directs du facteur X activé [86, 87, 93] :	57
<i>1-5-2-4) Les inhibiteurs du complexe FT-FVIIa [87,93] :</i>	57
<i>1-5-2-5) Le TFPI (Tissue Facteur Pathway Inhibiter) [87,93] :</i>	57
<i>1-5-2-6) Le NAPc2 (nemadote anticoagulant peptide) [87,93]</i>	58
<i>1-5-2-7) Produits renforçant l'activité anticoagulante physiologique [87,93, 94] :</i>	58
<i>1-5-2-8) Modulation de l'activité fibrinolytique physiologique [87,93, 94] :</i>	59
II - MOYENS PHYSIQUES :	61
2-1) LA CONTENTION ELASTIQUE (CE)[95] :	61
2-2) LA COMPRESSION PNEUMATIQUE INTERMITTENTE (CPI)[32,37,95]:	61

2-3) AUTRES METHODES PHYSIQUES [32,37, 95] :	62
B. LES INDICATIONS :	64
I.INTERET DE LA THROBOPROPHYLAXIE EN MILIEU HOSPITALIER :	64
II.EVALUATION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE DU MILIEU HOSPITALIER : [31 ,36]	67
III. EVALUATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE EN MILIEU HOSPITALIER [31]:	70
IV- 8EMES RECOMMANDATIONS NORD-AMERICAINES SUR LA PREVENTION DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (ACCP) [101] :	71
4-1) RECOMMANDATIONS DE THROMBOPROPHYLAXIE : [101].	73
4-1-1) En milieu chirurgical :	73
4-1-2-) en milieu médical :	77
4-1-3) Patients cancéreux en chirurgie et en milieu médical :	77
4-1-4) en unité de soins intensifs :	78
L'évaluation du risque thromboembolique pour tout patient hospitalisé dans une unité de soins intensifs (USI) et l'administration routinière d'une thromboprophylaxie chez la plupart d'entre eux HBPM ou HNF 5 000 UI deux ou trois fois par jour sont recommandées (par exemple, patient à risque modéré, maladie sévère ou complication postopératoire).....	78
4 1-5) voyages longs destinations :	78
<i>La Partie III :</i>	80
<i>Notre étude</i>	80
I.INTRODUCTION :	74
II-PATIENTS ET METHODES :	76
2-1) PERIODE DE L'ENQUETTE :	76
2-2) PATIENTS :	76
2-3) METHODE DE L'ETUDE :	76

2-4) ANALYSE DES RESULTAS :	78
III-RESULTATS :	79
3-1) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	79
3-1-1) L'âge (figure 1) :	79
3-1-2) Le sexe (figure 2):	81
3-1-3) poids, taille, indice de masse corporelle (figure4):	82
3-1-4) Le service d'admission (figure3):	83
3-2) ANALYSE DES NIVEAUX ET DES FACTEURS DE RISQUE :	85
3-3) La prophylaxie :	88
IV- DISCUSSION :	93
4-1) LES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE :	93
4-2 - ETUDE DES NIVEAUX ET DES FACTEURS DE RISQUE :	94
4-3-.ADHERENCES DE LA PRATIQUE PREVENTIVE AUX RECOMMANDATIONS DE LA THROMBOPROPHYLAXIE :	98
<i>Conclusion</i>	104
V-CONCLUSION :	105
<i>Annexe</i>	107
<i>Résumés</i>	110
<i>Références bibliographiques</i>	114



Partie I :

La maladie thromboembolique

Veineuse

I. INTRODUCTION :

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

Elle regroupe essentiellement deux entités cliniques, l'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs [2].

La MTEV est une affection fréquente et potentiellement grave :

- C'est la première cause de mortalité hospitalière évitable.
- Dans le milieu hospitalier, 5 à 10 % des décès intra hospitaliers sont attribuables à l'embolie pulmonaire [3], c'est la troisième cause de mortalité après les pathologies cardiovasculaires et les cancers. [4]
- Sa gravité est due à la fois à son risque immédiat, à savoir l'EP, et à son risque différé lié au développement d'un syndrome post thrombotique (SPT).

De ce fait, la prise en charge sur le plan diagnostique, thérapeutique et prophylactique est capitale, d'autant que la TVP est le plus souvent cliniquement silencieuse, la mort subite constituant la première manifestation de la maladie dans un certain nombre de cas, où la plupart des décès surviennent dans les 30 minutes suivant l'épisode aigu. [5]

La thromboprophylaxie en milieu chirurgical fait l'objet de recommandations avérées et correctement évaluées par un grand nombre d'études. En milieu médical, l'hétérogénéité des situations et des facteurs de risque présentés par les patients rend les recommandations plus difficiles à établir. [4]

De nombreuses lignes de conduite cliniques pour l'utilisation de la thromboprophylaxie ont été émises. Le guide de pratique élaboré périodiquement par l'American College of Chest Physicians (ACCP) est devenu le standard international [3].toutefois, la thromboprophylaxie demeure sous utilisées.

Le dernier consensus de l'ACCP recommande que chaque hôpital doit développer une stratégie active de promotion de l'utilisation de la thromboprophylaxie au sein de ses services [2]. Dans cette optique, nous avons établi un état des lieux de la thromboprophylaxie dans notre hôpital, l'hôpital militaire My Ismail (HMMI) de Meknès, afin d'étudier la problématique de la prescription des mesures thromboprophylactique.

L'objectif de notre travail est d'améliorer la qualité de la prévention de la MTEV chez les patients hospitalisés dans notre établissement.

Avant de présenter l'étude réalisée, nous mettrons la lumière sur certaines données récentes concernant :

- Les aspects épidémiologiques, physiopathologiques, diagnostiques et cliniques de la MTEV ;
- Les facteurs de risque prédisposant à la MTEV ;
- Et sur les données de la littérature concernant l'intérêt de la thromboprophylaxie en milieu hospitalier.

La finalité serait donc de réduire le coût et de prévenir les complications de la MTEV, en assurant une meilleure prise en charge thromboprophylactique des patients à risque en milieu hospitalier.

II- EPIDEMIOLOGIE :

La MTEV représente un vrai problème de santé publique à travers le monde entier. L'incidence annuelle de la MTEV dans la population internationale varie entre 83 et 207 cas pour 100 000 personnes, comprenant 60 à 100 cas pour 100 000 habitants de TVP et 23 à 107 cas pour 100 000 personnes d'EP. [6]

Aux états unis, l'incidence annuelle de la MTEV se situe autour de 160 cas pour 100 000 personnes, avec 60 cas pour 100 000 personnes de TVP et 100 cas pour 100 000 personnes d'EP. [6]

En Europe, l'incidence de la MTEV varie d'un pays à l'autre ;

L'étude [2] réalisée en France a estimé que la fréquence de la MTEV est de 180 cas pour 100 000 personnes et par an, soit plus de 100 000 cas par an, avec 60 cas pour 100 000 de cas d'EP et 120 cas pour 100 000 de cas de TVP.

En Suède, l'incidence annuelle de cette affection atteint 180 cas pour 100 000 personnes, avec environ 80 cas pour 100 00 personnes de TVP et 100 cas pour 100 000 personnes d'EP. [6]

La prévalence de la MTEV semble être la même chez les deux sexes [2,7].

D'après les résultats de l'étude « Epi-Getbo » [8], La fréquence des thromboses veineuses profonde 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. [9] a rapporté une incidence annuelle de MVTE 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 [7] a montré que la MTEV est plus fréquente chez les Caucasiens, les Asiatiques et les Africains.

En milieu chirurgicale, le risque de la MTEV a été évalué pour les différents types de chirurgie. La chirurgie orthopédique constitue un modèle de chirurgie thrombogène, puisque en l'absence de thromboprophylaxie, la moitié des patients ayant une intervention pour prothèse de hanche ou de genou développe un événement thromboembolique symptomatique ou non [10]. Ce risque est largement pris en compte pour les chirurgies à très haut risque : près de 100 % des patients pris en charge pour fracture de hanche ou pour prothèse de genou ou de hanche reçoivent une prévention par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) [11,12]. Le risque n'est toutefois pas réduit à néant par l'utilisation d'une thromboprophylaxie, car malgré une prévention bien conduite, environ 5 % des patients hospitalisés pour une prothèse totale de la hanche auront une TVP asymptomatique, 0,5 % une TVP symptomatique et 0,5 % une EP [13].

En dehors de ces chirurgies (fracture de hanche, prothèse totale de hanche ou de genou), la chirurgie viscérale est globalement moins thrombogène, le risque de TVP y est en moyenne de 25% [14]

En milieu médical, l'incidence globale de MVTE est supérieure par rapport à celle rapportée dans le milieu chirurgicale [8,15], ainsi, environ 80 % des patients hospitalisés pour un traitement d'une TVP et/ou d'une EP sont des patients médicaux [16]. La fréquence de la MTEV était estimée à 15 % dans l'étude « MEDENOX » [5,17] dans ce contexte, avec 10 % de TVP asymptomatiques, 4 % de TVP symptomatiques et 1 % d'embolies pulmonaires.

La survenue de TVP chez les malades médicaux en dehors de toute prophylaxie varie entre 10 et 20% (tableau I), selon les méthodes utilisées pour le diagnostic et la population étudiée (18% en Pneumologie, 20% en cardiologie) [18].

Près de 80 % des patients hospitalisés en milieu médical ont au moins un facteur de risque de MVTE (immobilisation, cancer, infection, chirurgie. . .), 50 % ont au moins deux facteurs de risque et 20 % trois facteurs de risque ou plus [19], L'hospitalisation pour raison médicale aiguë augmente d'un facteur 8 le risque relatif de MTEV [15].

Plusieurs raisons peuvent expliquer le plus grand nombre d'accidents thromboemboliques veineux chez les patients médicaux ; tout d'abord, les patients médicaux (non opérés) sont bien plus nombreux que les patients chirurgicaux, ensuite et surtout, le risque de MTEV est perçu comme faible chez les patients médicaux et de nombreuses études montrent que la thromboprophylaxie est sous-utilisée en milieu médical [20]. En effet, très peu d'études de thromboprophylaxie ont été conduites chez les patients médicaux, et puis, Cette population est très hétérogène, car le risque thromboembolique veineux dépend non seulement de la pathologie aiguë en cours mais également de la présence de facteurs de risque associés comme l'âge, les antécédents de MTEV, l'insuffisance veineuse, l'obésité ou une thrombophilie [19, 21].

La MTEV est une pathologie grave, c'est la première cause de mortalité hospitalière évitable [15]. Après les pathologies cardiovasculaires et les cancers, l'embolie pulmonaire est la troisième cause de mortalité [16] ; la mort subite constituant la première manifestation de la maladie dans un certain nombre de cas [22], où la plupart des décès surviennent dans les 30 minutes suivant l'épisode aigu [23].

Le taux de patients hospitalisés qui succombent à une EP est situé entre 10 à 15 %, et celle-ci n'est suspectée avant le décès que dans environ 10 % des cas [24].

75% des embolies pulmonaires mortelles en milieu hospitalier surviennent dans un service de médecine [25].

Dans l'étude de Heit [9] déjà citée, la mortalité globale des patients avec MVTE était de 25 % à sept jours, de 30 % à trois mois, et de 40 % à deux ans, avec une nette différence entre les patients atteints de TVP isolée et ceux atteints d'EP avec ou sans TVP : à un mois par exemple, la mortalité des patients atteints d'une TVP isolée était de 5 %, contre 35 % pour ceux atteints d'EP.

Des données issues d'études en population incluant les résultats d'autopsie permettent d'estimer que dans 25 % des cas, le décès est la première manifestation de l'EP. Parmi les patients inclus dans le registre Icooper [26], la mortalité globale de l'EP à trois mois était plus faible, atteignant tout de même 15 %. Dans le registre Riete [27], la mortalité globale à trois mois d'un événement thromboembolique était de 8,6 %.

Au Maroc, nous ne disposons pas de chiffres exacts concernant cette pathologie. L'étude rétrospective réalisée dans le service de Médecine « E » de l'Hôpital Ibn Sina sur une durée de 9 ans (1990-1999) a retrouvé une incidence annuelle de TVP autour de 1,6% dans le rang des malades du service, avec une prédominance des causes médicales par rapport au facteur de risque liés à la chirurgie (41% versus 11,4% respectivement). [14]

Un autre travail rétrospectif mené en 2002 dans le même hôpital [14], concernant les cas de TVP des membres inférieurs et/ou d'EP admis durant les 6 premiers mois de l'année aux différents services, rapporte une incidence annuelle de 8%. Le bilan étiologique a objectivé une prédominance des causes médicales avec un pourcentage de 30%, les causes obstétricales sont retrouvées dans 20% des cas et les causes chirurgicales dans 23% des cas. Les formes idiopathiques représentaient 27% des cas.

Tableau I : prévalence de la TVP chez les malades hospitalisés en dehors d'une thromboprophylaxie [18] :

<i>PATIENTS</i>	<i>PREVALENCE DE TVP(%)</i>
Service de Médecine	10-20
Chirurgie générale	15-40
Neurochirurgie	15-40
Traumatologie-Orthopédie	40-70
Unité de soins intensifs	10-80

III- HISTOIRE NATURELLE DE LA MTEV :

3-1) RAPPEL : MISE EN JEU DES PARAMETRES DE LA COAGULATION

[28, 29,30] :

L'hémostase est l'ensemble des processus physiologiques qui concourent à la prévention des saignements spontanés et à l'arrêt des hémorragies en cas de lésions vasculaires. Elle comprend schématiquement les étapes suivantes :

- L'hémostase primaire
- La coagulation plasmatique
- Et la fibrinolyse qui entraîne la dissolution du caillot.

L'hémostase primaire ou temps vasculo-plaquettaire est l'ensemble des interactions complexes entre la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines et des facteurs plasmatiques, aboutissant à l'obturation de la brèche vasculaire par un thrombus blanc essentiellement plaquettaire.


La coagulation plasmatique est une chaîne de réaction enzymatique en cascade faisant intervenir différents facteurs de la coagulation (activateurs et inhibiteurs), les plaquettes et le calcium afin d'aboutir à la formation au niveau de la lésion vasculaire d'un réseau de fibrine consolidant le thrombus blanc de l'hémostase primaire. Elle se déroule en deux temps :

➤ *La formation de la thrombine :*

La thrombine est une enzyme protéolytique formée à partir de la prothrombine sous l'action d'un complexe appelé « prothrombinase ». Ce complexe est formé par l'association au niveau d'une micelle phospholipidique d'origine plaquettaire, en présence du calcium ionisé :

- du facteur de Stuart activé (Xa) supportant l'activité enzymatique du complexe.
- et du facteur V activé dont la présence accélère la réaction.

L'activation du facteur X en Xa peut être réalisée par deux voies différentes :

- a) La voie exogène (la plus rapide)
 - b) La voie endogène (figure1)
- 

➤ *La fibrinoformation :*

La transformation du fibrinogène en fibrine se fait sous l'action de la thrombine.

Les inhibiteurs de la coagulation jouent un rôle important dans la régulation de la coagulation .On distingue : l'antithrombine (AT) et le système de la protéine C (PC)/protéine S (PS).

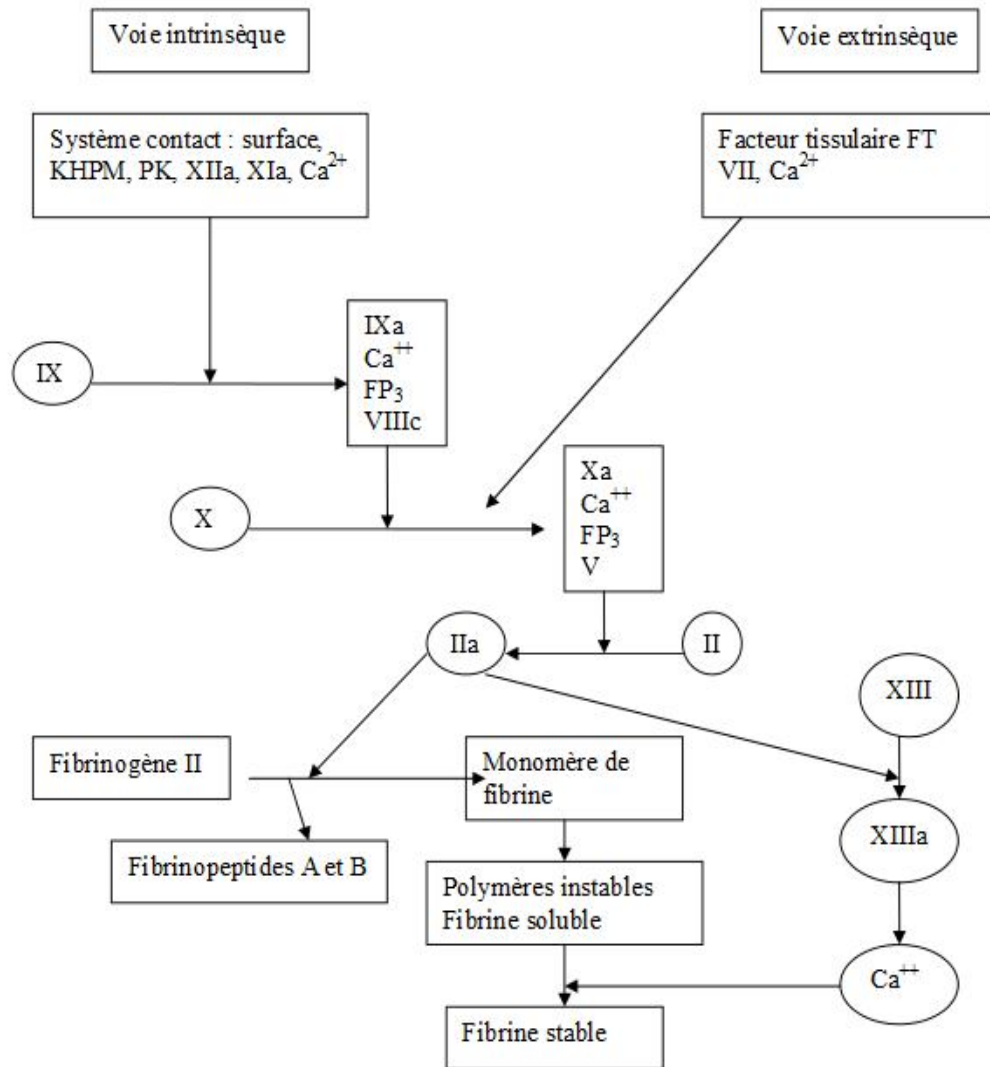


Figure 1 schéma montrant les différentes étapes de la coagulation plasmatique.[110]

3-2) PHISIOPATHOLOGIE DE LA THROMBOSE VEINEUSE : [31]

La thrombose veineuse est la conséquence d'une rupture de l'équilibre physiologique entre le processus de la coagulation et la fibrinolyse.

Les trois mécanismes physiopathologiques décrits dans la triade de *Virchow* : *l'atteinte de la paroi vasculaire endothéliale, l'hypercoagulabilité circulante et la stase sanguine*, potentialisent le risque thrombotique.

Au cours des pathologies médicales, il semble que la formation d'une thrombose veineuse se manifeste le plus souvent en l'absence de lésion endothéliale primitive, à la différence des situations orthopédiques ou chirurgicales.

Dès la phase initiale du processus thrombotique veineux se produisent des interactions complexes entre les cellules endothéliales, les plaquettes, les monocytes, les polynucléaires neutrophiles et les différents facteurs de la coagulation. Le monocyte activé semble tenir un rôle clé lors de cette phase, constituant la principale source de facteur tissulaire, élément indispensable au déclenchement de la coagulation, et à l'origine de l'émission de microparticules procoagulantes dans le sang, qui génèrent notamment une dysfonction endothéliale transitoire. La cellule endothéliale activée peut, elle aussi, relarguer des microparticules procoagulantes aux multiples fonctions prothrombotiques. Les plaquettes semblent tenir également un rôle non négligeable.

La stase veineuse apparaît être le principal facteur déclenchant des événements thromboemboliques veineux au cours des affections médicales, compliquées d'une mobilité réduite même si les mécanismes ne sont que partiellement connus.

Enfin, de nombreuses études *in vitro* ont révélé l'implication des mécanismes inflammatoires au cours de la thrombogénèse.

En pratique clinique, les liens entre inflammation et processus thrombotique veineux apparaissent nombreux, et diverses maladies inflammatoires constituent des facteurs de risque bien démontrés.

3-3) EVOLUTION : [32, 33, 34, 35]

Le thrombus se comporte comme un corps étranger. Dans les heures qui suivent son apparition, il est envahit, colonisé, puis lysé par les polynucléaires, les lymphocytes et les histiocytes. La lyse spontanée se fera par un processus de fibrinolyse physiologique. Elle concerne surtout les *thrombi* de petit volume et de localisation distale.

Le ramollissement puriforme est une autre variété de lyse, propre aux volumineux *thrombi* renfermant beaucoup de leucocytes. Ceux-ci liquéfient la fibrine par action de leurs enzymes protéolytiques.

Lorsque les capacités de lyse physiologique sont dépassées, le thrombus va adhérer à la paroi et obstruer complètement la lumière vasculaire entraînant un syndrome obstructif responsable de l'œdème et des phénomènes douloureux.

La veine est souvent recanalisée au bout de 6 à 12 mois, mais sa qualité est profondément altérée sur le plan anatomique et hémodynamique (destruction valvulaire, sténose). L'incontinence des valvules est à l'origine du syndrome post thrombotique.

La majorité des thromboses veineuses débutent dans les membres inférieurs car ils sont plus souvent et plus facilement immobilisés que les membres supérieurs. En général, la TVP trouve son origine dans les veines profondes du mollet au niveau des nids valvulaires (moins vascularisés). Elle progresse ensuite et remonte dans les veines proximales (veine poplitée, puis fémorale, iliaque et cave). La rupture de la base du thrombus, favorisée par la fibrinolyse physiologique est responsable de la survenue d'une EP.

IV-FACTEURS DE RISQUE DE LA MTEV :

La MTEV est une pathologie multifactorielle dans laquelle interviennent des facteurs de risque constitutionnels, acquis et environnementaux. La mise en évidence de ces facteurs de risque a été établie à partir des données d'études transversales, cas-témoins et d'essais d'évaluation des traitements prophylactiques de la MTEV. Très souvent, plusieurs facteurs de risque sont présents et vont interagir et majorer le risque thromboembolique. [3] : (Tableau III).

4-1) FACTEURS DE RISQUE LIES AU PATIENT :

4-1-1) l'âge :

La MTEV est rare chez le sujet jeune : 0,5 cas/1 000/an avant l'âge de 40 ans ; elle est beaucoup plus fréquente chez le sujet âgé (12 cas/1 000/an à partir de 75 ans). [36]

4-1-2) l'immobilisation :

La perte de déambulation prolongée ne justifie pas, à elle seule, une prophylaxie. Par contre, associée à d'autres facteurs de risque, l'immobilisation augmente de façon importante l'incidence des accidents thromboemboliques.

La durée de l'immobilisation semble jouer un rôle important [37,38]. La fréquence des TVP après une semaine d'alitement est estimée à 15%. Au-delà, elle est de 80%. [33].

4-1-3) La grossesse et le post-partum [2]:

La présence d'une grossesse doit être recherchée chez toute femme en âge de procréer ayant une suspicion de MVTE, elle multiplie par quatre environ le risque de MVTE. La présence de facteurs de risque additionnels majore ce risque (obésité, grossesse gémellaire, césarienne en urgence, âge supérieur à 38 ans. . .) Au cours de la grossesse, les trois trimestres sont concernés.

Deux messages forts sont à retenir à partir de ces données :

- La prévention dans le post-partum est plus largement indiquée car le risque absolu quotidien est nettement plus élevé (autant d'événements en six semaines qu'au cours des neuf mois de la grossesse) ;
- Si la prévention est indiquée au cours de la grossesse (cela concerne principalement les femmes ayant un antécédent de MVTE), cette prévention doit être débutée très précocement et non pas au troisième trimestre seulement. Par ailleurs, la survenue d'un événement thromboembolique veineux en cours de grossesse contre-indiquera la prise ultérieure de traitements par œstrogènes.

4-1-4) Les antécédents thromboemboliques [2] :

Le risque thromboembolique veineux est nettement plus important chez les patients ayant déjà présenté un événement veineux thromboembolique, et le risque cumulé de récurrence après un premier épisode est très important ce qui justifie de considérer la MVTE comme une pathologie chronique.

Hansson trouve un taux de récurrence de 7% après un an, et de 21,1% après cinq ans de suivi [33].

4-1-5) Voyage long courrier :

Le risque thromboembolique associé aux voyages est connu du grand public sous le terme de « syndrome de la classe économique ». Ce risque ne se limite toutefois pas à cette classe de voyage aérien, mais affecte tous les passagers, y compris voyageant en bus, train ou voiture.

Il s'agit d'un facteur de risque modéré, avec une multiplication par deux environ du risque thromboembolique veineux chez les personnes récemment exposées à un voyage par rapport à des personnes n'ayant pas voyagé.

Ce risque est plus important en présence de facteurs de risque additionnels (obésité, anomalies constitutionnelles de l'hémostase, antécédent de MVTE, prise d'œstrogènes...) [39]. Il augmente aussi avec la durée du voyage : dans une étude réalisée à partir des patients pris en charge pour EP à l'aéroport de Roissy Charles-de-Gaulle [40], le risque était nul pour les voyages de moins de 2500 km, de 0,4 par million de passagers pour des voyages de 5000 à 7500 km, et de 5 par million de passagers pour des voyages de plus de 10 000 km. Cette estimation n'inclut toutefois pas les cas diagnostiqués après leur sortie de l'aéroport.

Plus récemment, au sein d'une cohorte d'employés de compagnies internationales, le risque d'événement veineux thromboembolique a pu être estimé à 1/107 000 pour des vols de moins de quatre heures. Ce risque augmentait pour des durées plus longues : 1/6300 pour des vols de huit à 12 heures, et 1/1264 pour des vols de plus de 16 heures. Le risque augmentait également avec le nombre de vols effectués [41].

4-1-6) L'obésité :

Son rôle reste controversé et probablement modéré. Il peut être lié à la sédentarité associée [33].

4-1-7) Autres facteurs (non étudiés de manière systématique) :

Insuffisance respiratoire, varices, hérédité, déshydrations, diabète...

4-2) FACTEURS DE RISQUE LIES A LA CHIRURGIE :

Le risque de MVTE associé à la chirurgie varie en fonction du type d'intervention et de la présence concomitante d'autres facteurs de risque. Par exemple en chirurgie orthopédique, en l'absence de thromboprophylaxie, la moitié des patients ayant une intervention pour prothèse de hanche ou de genou développe un événement thromboembolique symptomatique ou non [10]. Ce risque est largement pris en compte pour les chirurgies à très haut risque : près de 100 % des patients pris en charge pour fracture de hanche ou pour prothèse de genou ou de hanche reçoivent une prévention par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) [11,12].

Le risque n'est toutefois pas réduit à néant par l'utilisation d'une thromboprophylaxie : sous prophylaxie, environ 5 % des patients hospitalisés pour une prothèse totale de la hanche auront une TVP asymptomatique, 0,5 % une TVP symptomatique et 0,5 % une EP [13]. En dehors de ces chirurgies (fracture de hanche, prothèse totale de hanche ou de genou), la proportion globale de patients en chirurgie recevant une prophylaxie un jour donné selon les recommandations n'est que de 75 % en France [42].

Ainsi, à elle seule, la chirurgie reste responsable de 15 % environ de l'ensemble des cas de MVTE en France, [43] justifiant une évaluation systématique pour tout patient chez lequel une intervention est programmée de son risque thromboembolique et la prescription d'une prévention efficace quand elle est indiquée [10]

4-3) AFFECTIONS MEDICALES :

4-3-1) Cancers :

La présence d'un cancer multiplie par huit environ le risque veineux thromboembolique [44]. C'est la troisième cause de MVTE responsable d'une proportion importante des cas de cette affection, environ 15 %. [43] L'intérêt d'une prévention primaire de la MVTE chez les patients avec cancer en dehors de toute hospitalisation, chirurgie, ou affection médicale aiguë associée, est actuellement débattu. Un essai randomisé a montré qu'une prophylaxie primaire par HBPM administrée à faible dose pouvait réduire l'incidence de la MTEV chez des patients atteints de cancer solide localement avancé ou métastatique [45]. Cependant, cette étude comprenait une population hétérogène quant au type de cancer et la thromboprophylaxie n'était administrée que pendant quatre mois.

Contrairement à la chirurgie ou aux affections médicales aiguës, il s'agirait dans ce cas d'une prévention très prolongée, ce qui limite le caractère coût efficacité de cette prévention. Les études en cours visent à mieux identifier les patients cancéreux à haut risque de thrombose et qui pourraient bénéficier d'une telle prévention la MVTE peut être la première manifestation d'un cancer occulte. Ainsi, 10 % des patients avec MVTE sans les facteurs de risque majeurs cités plus haut reçoivent un diagnostic de cancer dans l'année qui suit leur MTEV [46].

Cela soulève la question de l'intérêt d'un dépistage du cancer chez ces patients dont l'objectif est de permettre une prise en charge précoce d'un éventuel cancer.

4-3-2) Hémopathies malignes :

Syndromes myéloprolifératifs, leucémies, lymphomes [33].

4-3-3) Accident vasculaire cérébral ischémique :

L'incidence de la MTEV dans ce groupe de patients et en dehors de toute prophylaxie, avoisine celle rapportée en chirurgie orthopédique : 55% [37]. L'EP est responsable d'environ 5% des décès précoces au décours d'un AVC [37].

4-3-4) Infarctus du Myocarde (IDM) :

En l'absence d'un traitement anti thrombotique, la fréquence des TVP est d'environ 21% chez les patients hospitalisés pour IDM [18]. Les suites d'infarctus associent stase et libération de facteurs pro coagulants.

4-3-5) Cardiopathies non ischémiques :

L'insuffisance cardiaque congestive et la fibrillation auriculaire apparaissent comme des facteurs de risque indépendants de la thrombose veineuse [37]. L'alitement et l'œdème des membres inférieurs contribuent à la thrombinoformation.

4-3-6) Affections rénales :

Le risque de la MTEV au cours du syndrome néphrotique est compris entre 10 et 30% [38]. De nombreuses perturbations de la coagulation ont été décrites chez ces patients : diminution des taux de la PS et de l'AT par fuite urinaire, thrombocytose, dysfibrinogénémies acquises...

4-3-7) Entéropathies inflammatoires [37,47] :

Elles favorisent diverses modifications de l'hémostase suite à la fuite intestinale de l'AT. Trois fois plus de thromboses veineuses sont retrouvées chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique par rapport à une population témoin.

4-3-8) Maladies rhumatismales :

Arthrites aiguës des extrémités, compression vertébrale [48].

4-3-9) Maladies infectieuses :

Septicémie, tétanos, typhoïde, érysipèle [33].

4-4) ANOMALIES HEREDITAIRES ET ACQUISES DE L'HEMOSTASE [14, 38,47, 49, 50, 51] :

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 (Tableau II) :

4-4-1) 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'héparanes 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 [33].

4-4-2) 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.

4-4-3) 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.

4-4-4) 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.

4-4-5) la mutation G20210A du gène de la prothrombine :

Récemment, le groupe de Bertina a identifié dans le gène de la prothrombine une mutation qui conduit à une augmentation de la quantité d'ARN messagers traduits en prothrombine. Cette mutation est observée chez 5 à 10% des sujets atteints de la MTEV, et chez environ 2% de la population générale.

4-4-6) Hyperhomocystéinémie :

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

4-4-7) 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 statistique entre la présence d'anticorps anti phospholipides et la survenue des TVP.

4-4-8) Autres anomalies :

Déficit en Plasminogène, augmentation de l'inhibiteur de plasminogène activé (PAI-1), Facteur VIII \geq 150%, augmentation des facteurs IX et XI.

Tableau II : prévalence des principales anomalies de l'hémostase dans la population générale et chez les patients ayant la MTEV [52]

<i>Type d'anomalie</i>	<i>Prévalence dans la population générale (%)</i>	<i>Prévalence chez les patients avec MTEV (%)</i>	<i>Odds Ratio</i>
<i>Déficit hétéro ou homozygote en AT</i>	<i>0,02</i>	<i>1,9</i>	<i>10-40 (Hétérozygote)</i>
<i>Déficit en Protéine C</i>	<i>0,2 – 0,4</i>	<i>3,7</i>	<i>5-10 (Hétérozygote) > 100 (Homozygote)</i>
<i>Déficit en Protéine S</i>	<i>0,1</i>	<i>2,3</i>	<i>5-10 (Hétérozygote) > 100 (Homozygote)</i>
<i>Mutation du Facteur II</i>	<i>2,7</i>	<i>7,1</i>	<i>3-5 (Hétérozygote)</i>
<i>Facteur V Leiden</i>	<i>4,8</i>	<i>28,8</i>	<i>5-10 (Hétérozygote) 50-80 Homozygote)</i>
<i>Hyperhomocystéinémie</i>	<i>4,9</i>	<i>11</i>	<i>-</i>
<i>Anticoagulants circulants</i>	<i>2</i>	<i>4</i>	<i>-</i>

4-5) MALADIES SYSTEMIQUES :

4-5-1) Le lupus érythémateux disséminé est responsable de 20% des TVP précoces récidivantes ; elles associent la présence d'anticorps antiphospholipides [33].

4-5-2) la maladie de Behçet [53] est une vascularite aux aspects divers, notamment cutanéomuqueuses, articulaires, neurologiques, oculaires et vasculaires. Elle se complique dans 30 à 40% des cas de thromboses veineuses.

4-5-3) La thromboangéite oblitérante ou maladie de Buerger [54] est une affection inflammatoire et occlusive touchant les artères de petit et moyen calibre et les veines des extrémités des membres. La maladie de Buerger survient en particulier chez l'homme jeune fumeur.

4-6) RISQUE IATROGENE :

4-6-1) Contraception œstroprogestative orale et traitement hormonal substitutif de la ménopause: La prise d'une contraception œstroprogestative ou d'un traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause doit être systématiquement recherchée chez les patientes atteintes de MVTE. Les pilules œstroprogestatives multiplient par quatre environ le risque thromboembolique [55]. Le risque est encore plus important quand le progestatif combiné à l'œstrogène est de troisième génération (gestodène, désogestrel ou norgestimate) [56].

Toutefois, il faut souligner que l'excès de risque ne semble pas dû à un effet délétère propre des progestatifs de troisième génération sur l'hémostase, mais plutôt à leur moindre capacité à contrebalancer l'effet des œstrogènes [57].

De même, le THS de la ménopause multiplie par un facteur deux à trois le risque thromboembolique [58]. Ce risque pourrait être plus faible quand la voie transdermique est utilisée pour le THS [59].

En cas de survenue d'un épisode thromboembolique veineux sous traitement par œstrogène, toute prise ultérieure d'un tel traitement sera contre-indiquée. Cette recommandation s'applique à la contraception oestroprogestative et au THS. Elle se base notamment sur un essai randomisé contre placebo évaluant la prise d'un THS chez des femmes avec antécédent de MVTE. Cet essai a été interrompu prématurément du fait d'un important excès de risque de récurrence dans le bras traité (11 % versus 2 % sous placebo après neuf mois de traitement) [60]

4-6-2) l'héparine : La thrombopénie induite (TIH) par l'héparine de type II est une cause rare de thrombose veineuse et de thrombose artérielle.

Il s'agit d'une réaction immuno-allergique (apparition d'anticorps dirigés contre des complexes antigéniques héparine/facteur 4 plaquettaire) se traduisant par une chute brutale de plus de 30 % de la numération plaquettaire survenant classiquement entre le 5^e et le 15^e jour de traitement par héparine, parfois plus précocement en cas d'exposition antérieure au médicament.

Le terme de thrombopénie est trompeur car c'est la diminution du nombre de plaquettes par rapport à la numération antérieure qui doit inquiéter, plus que la valeur absolue qui peut paraître normale ou peu abaissée.

Lors de la prise en charge d'un patient atteint de MVTE, la TIH doit systématiquement être recherchée chez les patients qui étaient sous traitement anticoagulant préventif ou curatif au moment de l'épisode. [2]

4-6-3) Cathéters veineux périphériques ou centraux : l'incidence des thromboses symptomatiques a été estimée dans différentes études entre 0,02 et 0,92 événements par 1000 jours de cathéter [38]. Il semble qu'il induit en lui-même des thromboses veineuses au siège même de sa mise en place. Son risque intrinsèque est difficile à évaluer car il est toujours présent chez les patients ayant des pathologies lourdes associées, elles-mêmes génératrices de phlébites [37].

En pratique :

La recherche des facteurs de risque précités a un triple intérêt :

- ✓ Aide majeure au diagnostic devant une suspicion de TVP ou d'EP ;
- ✓ Mise au point d'une stratégie de traitement curatif ou prophylactique ;
- ✓ Indication d'un bilan étiologique d'une MTEV confirmée.

Tableau III: facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse [61]

<i>Risque inhérent au patient</i>	<i>Situation aiguë</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Age >40 - Obésité - Immobilisation (alitement > 4jours) - Grossesse- Post partum - Traitement hormonal - Antécédent thrombotique veineux - Thrombophilie : déficit en protéine C, S en ATIII, résistance à la protéine C activée, anticoagulant circulant. - Hyperhomocystéinémie 	<ul style="list-style-type: none"> - Traumatisme ou chirurgie du pelvis de la hanche ou des membres inférieurs - Cancer particulièrement pelvien, abdominal métastatique - Défaillance cardiaque - Infarctus du myocarde récent - Accident vasculaire cérébral - Paralysie des membres inférieurs - Infection - Maladie inflammatoire de l'intestin - Syndrome néphrotique - Maladie de Behçet

V- DIAGNOSTIC POSITIF :

La figure 2 décrit un exemple d'algorithme diagnostique séquentiel qui s'applique lors de la suspicion d'une TVP ou d'une EP. Cet algorithme a fait l'objet de deux études pragmatiques et a passé le barrage de l'analyse coût-efficacité [62].

5-1) DESCRIPTION TYPE : THROMBOSES VEINEUSES DES MEMBRES INFÉRIEURS :

A. Clinique :

La thrombose veineuse du membre inférieur est l'oblitération d'une veine profonde du membre inférieur par un caillot sanguin (thrombus) résultant d'une coagulation intra vasculaire localisée [63].

Le manque de sensibilité et de spécificité des signes cliniques de la TVP doit être mis en relief. Ils ne permettent jamais à eux seuls d'affirmer ou de la réfuter. La TVP est asymptomatique dans 2/3 des cas [33]. Leur recherche représente, cependant, une étape préliminaire indispensable pour évoquer le diagnostic et porter les indications aux examens paracliniques.

➤ Au début [35,37] :

Douleurs ou paresthésies du mollet (60 % des cas).

Fébricule (38°C), accélération du pouls (dissocié de la température), et anxiété.

➤ Examen clinique [32, 35, 37]:

Une phlébite surale se manifeste par une douleur à la palpation du mollet, une douleur à la dorsiflexion du pied (signe de HOMANS), une augmentation de la chaleur locale, une diminution du ballonnement, une dilatation du lacis veineux superficiel, une cyanose et un œdème discret du pied.

L'œdème peut être limité à la jambe (thrombose poplitée) ou s'étendre à tout le membre inférieur (thromboses fémoro-iliaque). Dans ce cas, il s'agit d'un tableau typique du phlegmatia alba dolens où l'œdème est blanc et douloureux pouvant être responsable d'une hydarthrose du genou avec des adénopathies inguinales.

En cas d'œdème massif et brutal par blocage aigu du carrefour saphéno-fémoro-iliaque, la mise en tension sous aponévrotique entraîne une compression de la circulation artérielle responsable de signes d'ischémie avec une cyanose s'étendant à tout le membre accompagné parfois d'un état de choc, c'est la phlegmatia coerulea dolens ou phlébite bleue qui constitue une urgence extrême mettant en jeu le pronostic vital et fonctionnel.

Cette forme particulière est très rare (1% des TVP), son pronostic est mauvais car l'évolution peut se faire vers la gangrène et l'amputation. Le risque embolique est élevé et l'association à un cancer est fréquente.

➤ **Autres circonstances diagnostiques :**

Lors d'un dépistage systématique ou d'une EP.

B. Examens paracliniques :

➤ **Dosage des D-dimères [33, 49, 64, 65] :**

La présence des D-dimères dans la circulation témoigne de la formation et de la lyse de la fibrine, constituant principal du thrombus. La détection des D-dimères se fait grâce à des anticorps monoclonaux par méthode « ELISA ».

La présence d'une thrombose veineuse peut être exclue avec une valeur prédictive négative des D-dimères supérieure à 98%. Le test des D-dimères est un examen de dépistage idéal dans une population cliniquement suspecte de maladie thromboembolique ou de sa récurrence.

En revanche, un taux élevé ne saurait être interprété comme synonyme de la présence d'une EP ou d'une TVP en raison du grand nombre de faux positifs. Les D-dimères sont élevés dans de nombreuses circonstances : grossesse, cancer, infection, après un IDM, postopératoire ou post-traumatisme. Le taux plasmatique s'élève avec l'âge, rendant l'examen moins fiable après 70 ans. Il est également élevé chez la grande majorité des malades alités.

Ses applications doivent être limitées à des patients ambulatoires afin de mieux interpréter leurs variations.

➤ **Echo-doppler veineux [32, 33, 66] :**

Il s'agit d'un examen facile, peu coûteux et non invasif. Il est pratiqué de la veine cave inférieure jusqu'aux veines surales. Il permet de détecter les thrombi, et de préciser leur siège et leur extension. Le diagnostic des thromboses veineuses repose sur l'absence de la compression d'un segment veineux par la sonde d'échographie et/ou sur l'absence du signal doppler et/ou sur la présence d'un matériel échogène endoluminal. La spécificité et la sensibilité sont de l'ordre de 97% en présence des signes cliniques évocateurs [52]. Il faut cependant souligner qu'il est opérateur dépendant et qu'il présente une limite clinique chez les patients asymptomatiques.

➤ **Phlébographie [32, 33, 67] :**

Elle est l'examen de référence ou « gold standard » dans la majorité des études. En pratique quotidienne, elle est préconisée uniquement en cas d'incertitude diagnostique persistante ou de non disponibilité des techniques ultrasoniques, ainsi que dans les études destinées à évaluer l'effet d'agents antithrombotiques.

Elle a des limites et des inconvénients qui ont conduit à son déclin au profit de l'échographie veineuse :

- Lorsqu'elle est négative, elle ne permet pas d'exclure formellement le diagnostic d'une TVP car il est possible de ne pas visualiser toutes les veines de la jambe (veines soléaires, jumelles, fémorale profonde, circonflexe et hypogastrique) ;
- C'est une technique invasive et douloureuse.
- Elle nécessite l'injection d'un produit iodé qui peut être mal supporté (intolérance, allergie) ou dangereux (insuffisance rénale, EP dans 1% des cas).

➤ **Autres tests : le test au fibrinogène marqué à l'iode 125 ; la phléthysmographie.**

Remarque : au cours de la grossesse, les signes cliniques d'une TVP sont encore plus difficiles à interpréter du fait de la stase veineuse habituelle de la grossesse. Le diagnostic paraclinique par echo-doppler est gêné au niveau ilio cave mais représente le seul test diagnostique [33].

5-2) EMBOLIE PULMONAIRE :

L'EP est l'oblitération brusque d'une ou plusieurs branches de l'artère pulmonaire par un caillot sanguin à point de départ les veines des membres inférieurs dans 95% des cas [63].

Elle peut compliquer une phlébite symptomatique ou connue ou représenter la première et la seule manifestation clinique de la thrombose veineuse.

Elle se manifeste cliniquement par un début brutal avec dyspnée, tachypnée, point de côté thoracique ou douleur thoracique médiane type angor (50% des cas), toux et anxiété. Parfois, il se constitue rapidement un collapsus.

L'examen clinique peut noter une tachycardie, une hépatomégalie douloureuse et un reflux hépatojugulaire...

L'évolution peut se faire vers [35,68] :

- Le décès (toujours redoutée),
- La guérison (avec parfois évolution vers l'infarctus pulmonaire),
- Ou des récurrences fréquentes, graves, avec risque de mort subite et de cœur pulmonaire post-embolique.

Il est à noter que dans les séries autopsiques, plus de 60% des EP retrouvées à l'autopsie étaient cliniquement muettes.

Le diagnostic paraclinique repose aujourd'hui essentiellement sur la scintigraphie, l'angioscanner et l'angiographie pulmonaire.

➤ **Scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion [32,33,67] :**

Il s'agit d'un examen simple, non invasif et peu irradiant. La scintigraphie de perfusion utilise des microsphères ou des microagrégats d'albumine humaine de 30 microns de diamètre marqués par la Technétium 99. La scintigraphie de ventilation est réalisée habituellement par inhalation de gaz radioactifs (Xénon 133 ou Krypton 80).

Une scintigraphie pulmonaire normale a une valeur prédictive négative de 96%. En effet, quand la scintigraphie est normale chez un malade suspect d'EP, le taux d'évènements thromboemboliques est constamment inférieur à 1,5% en l'absence de traitement ; l'abstention thérapeutique est donc justifiée.

La valeur prédictive positive n'est que de 87%, mais elle atteint 96% lorsqu'une scintigraphie est associée à une forte probabilité clinique, ce qui permet d'affirmer le diagnostic sans autre examen. Malheureusement, 50 à 70% des scintigraphies sont de probabilité intermédiaire ou faible, et ne permettent ni d'éliminer le diagnostic ni de débiter un traitement anticoagulant. D'autres examens doivent être envisagés.

➤ **Angioscanner thoracique [32, 33, 69] :**

Il y a maintenant dix ans que cette technique peu invasive est utilisée comme moyen diagnostique dans les suspicions d'EP. Il permet de visualiser directement les caillots dans les artères pulmonaires.

Néanmoins, sa sensibilité varie énormément selon les études (53 à 100 %), de même que sa spécificité. Il est admis qu'un thrombus visible dans les artères pulmonaires proximales ou segmentaires affirme l'EP. A contrario, la sensibilité de l'angioscanner thoracique est mauvaise pour les artères sous-segmentaires.

Trois études récentes ont évalué la place de l'angioscanner spiralé dans l'EP. Une de ces études, avec un petit nombre de patients suggère d'utiliser l'angioscanner seul [63]. Les deux autres études proposent d'associer un angioscanner thoracique et une échographie veineuse dans la démarche diagnostique de l'EP. Quand un des deux examens montre la maladie thromboembolique, le diagnostic d'EP est affirmé. Mais dans le cas où ces deux examens seraient normaux, il serait licite d'infirmier l'EP [32,70]. Il est logique de suivre ces conclusions, compte tenu de la puissance de ces deux travaux (études multicentriques avec de larges effectifs).

➤ **Angiographie pulmonaire [32,33,67] :**

L'angiographie pulmonaire reste la technique de référence pour le diagnostic de l'EP en dépit des faux négatifs et des faux positifs qui ont été décrits.

En pratique, l'examen consiste à injecter un produit de contraste iodé, par abord antébrachial ou fémoral ou jugulaire interne, à des volumes et un débit précis. Le cathéter étant d'abord placé dans le tronc pulmonaire pour une injection globale puis avancé dans les artères pulmonaires droite et gauche pour des injections sélectives et supra sélectives.

Bien que les critères diagnostiques soient bien établis (défauts de remplissage endoluminal ou arrêt cupuliforme du produit de contraste dans une artère pulmonaire d'un diamètre > 2mm), l'interprétation des résultats n'est pas toujours aisée.

La mortalité associée à l'angiographie est inférieure à 0,5% mais les complications (insuffisance rénale, hypotension, trouble du rythme, etc..) surviennent dans 1 à 5% des cas. En conséquence, l'angiographie pulmonaire ne doit plus être la technique d'investigation de première intention, mais se justifie quand les techniques non invasives n'établissent ou n'éliminent pas le diagnostic avec certitude.

➤ **Radiographie thoracique [32,33] :**

Elle est normale dans 20% des cas. Les signes décrits (élévation d'une coupole diaphragmatique, bandes d'atélectasie, épanchement pleural, hyperclarté d'une plage pulmonaire...) sont à la fois peu sensibles et peu spécifiques. Il s'agit donc d'un examen d'orientation, permettant de suggérer d'autres alternatives diagnostiques (la pneumonie, l'insuffisance cardiaque et le pneumothorax).

➤ **D-Dimères :**

Une étude a montré que la normalité des D-dimères déterminée par la méthode « ELISA » permet d'exclure en quasi certitude le diagnostic d'EP chez environ 1/3 des patients présentant une suspicion quant à cette maladie, sans que d'autres examens soient nécessaires. Cependant, des faux négatifs peuvent s'observer dans le cadre de diagnostic tardif (début des symptômes > à 5 jours) [33].

➤ **Echo-doppler veineux [32,33] :**

Il permet de retrouver une TVP dans 70% des EP. L'absence de TVP en echo-doppler n'élimine en aucun cas le diagnostic d'EP.

➤ **Echographie cardiaque.**

➤ **Electrocardiogramme.**

Remarque : la très grande majorité des EP trouve son origine dans une TVP. La mise en évidence d'une TVP chez un patient cliniquement suspect d'EP permet de retenir le diagnostic sans avoir recours à d'autres examens, ceci d'autant plus que le traitement des deux affections est le plus souvent identique [67].

5-3) FORMES CLINIQUES (35,37, 71) :

A. Formes topographiques :

❖ Thrombose pelvienne :

Elle complique les interventions sur le petit bassin qui sont réputées très thrombogènes comme la prostatectomie et l'hystérectomie, la grossesse, les accouchements et le *post-partum*. Elle se traduit par des signes locaux : dysurie, ténésmes, épreintes, constipation, et congestion pelvienne. Le toucher rectal ou vaginal peut réveiller la douleur.

❖ Thrombose de la veine cave inférieure :

Elle peut provenir de l'extension d'un thrombus iliaque. Classiquement, elle se traduit par des signes bilatéraux des membres inférieurs.

❖ Thromboses des veines porte et mésentérique :

Ces localisations des thromboses veineuses sont rares. Les manifestations de la thrombose des veines porte et mésentérique sont très diverses. Dans la majorité des cas la thrombose ne détermine aucun symptôme. Elle est alors découverte après qu'un examen, fait pour une autre raison, ait mis en évidence des varices œsophagiennes, une splénomégalie, des signes d'hypersplénisme, ou le cavernome lui-même. Le diagnostic de thrombose des veines mésentérique ou portale est maintenant facilement fait au moyen des documents d'imagerie non invasive : échodoppler, tomodensitométrie, IRM.

❖ Thrombose du membre supérieur :

Elle reste rare (2% des phlébites), et survient souvent dans certaines circonstances :

- Héroïnomanes (injections itératives septiques),
- Cathéters de perfusion (néoplasie-SIDA),
- Stimulateurs cardiaques.

La survenue d'une TVP d'un membre supérieur comporte un risque non négligeable d'EP.

Le diagnostic clinique est évoqué devant un œdème inflammatoire et douloureux du bras ou de l'avant bras. L'écho-doppler veineux est le plus souvent suffisamment contributif.

❖ **Thrombose de la veine cave supérieure :**

Elles sont très souvent satellites d'une néoplasie profonde, d'une thrombose sur cathéter ou sur sonde de stimulation. Parfois elles sont dues à l'extension d'une thrombose du membre supérieur, à une maladie de système ou une thrombophilie. Elles se manifestent de manière progressive par une dyspnée, une toux, une turgescence des jugulaires et un œdème de la glotte. Le diagnostic est posé grâce à l'angioscanner thoracique.

❖ **Thromboses cérébrales :**

Bien que plus rares que les thromboses artérielles, les thromboses veineuses cérébrales sont une cause non négligeable d'AVC. Caractérisées par la grande diversité de leur présentation clinique et de leurs étiologies, elles ont un pronostic bien meilleur que celui des infarctus cérébraux. Elles peuvent survenir à tout âge mais le plus souvent chez les sujets jeunes. La clinique est dominée par les signes de l'hypertension intracrânienne. Les examens radiologiques (IRM et angiographie) sont à la base du diagnostic.

Leur évolution est cependant imprévisible avec une proportion non négligeable d'aggravation à la phase aiguë.

B. Formes compliquées :**❖ Syndrome post thrombotique (SPT) [32, 33, 72, 73]:**

Le SPT correspond à l'ensemble des altérations veineuses qui apparaissent à moyen ou à long terme après une TVP, ainsi que les symptômes qui en résultent (œdème, douleurs, prurit...).

C'est la complication la plus fréquente de la TVP (20 à 50 % des cas). Lors d'une TVP, le retour veineux est assuré par des collatérales qui se dilatent consécutivement à la forte augmentation du débit. Cette dilatation peut entraîner une altération des parois veineuses, une incompetence valvulaire et la formation des varices secondaires. La libération des médiateurs de l'inflammation accentue le dommage valvulaire et donc le reflux veineux. Il en résulte une hypoxie, une baisse du PH, une hyperpression veineuse, et un œdème.

Sur le plan clinique, le SPT se manifeste par une douleur chronique et intense, une lourdeur de la jambe, un œdème (30 à 60% des cas), un prurit, un picotement, des crampes et des troubles trophiques (dermite ocre, hyperpigmentation, hypodermite, dilatations veineuses superficielles, ulcères variqueux).

❖ Cœur pulmonaire chronique post-embolique :

Il s'agit d'une hypertrophie-dilatation du ventricule droit avec ou sans insuffisance cardiaque, consécutive à des affections de l'appareil respiratoire ou de la circulation pulmonaire. Sur le plan clinique, il s'agit d'un tableau d'insuffisance ventriculaire droite avec au début une hépatalgie d'effort et des œdèmes des membres inférieurs. Secondairement, il y a une apparition des signes cardiaques. Son diagnostic est souvent rétrospectif avec des antécédents de phlébites et d'hémoptysies à répétition. L'électrocardiogramme montre une hypertrophie ventriculaire droite. L'écho-doppler cardiaque met en évidence une hypertension artérielle pulmonaire sévère. Amputations diverses sur l'angiographie pulmonaire et défauts multiples sur la scintigraphie sont notés.

VI- BILAN ETIOLOGIQUE :

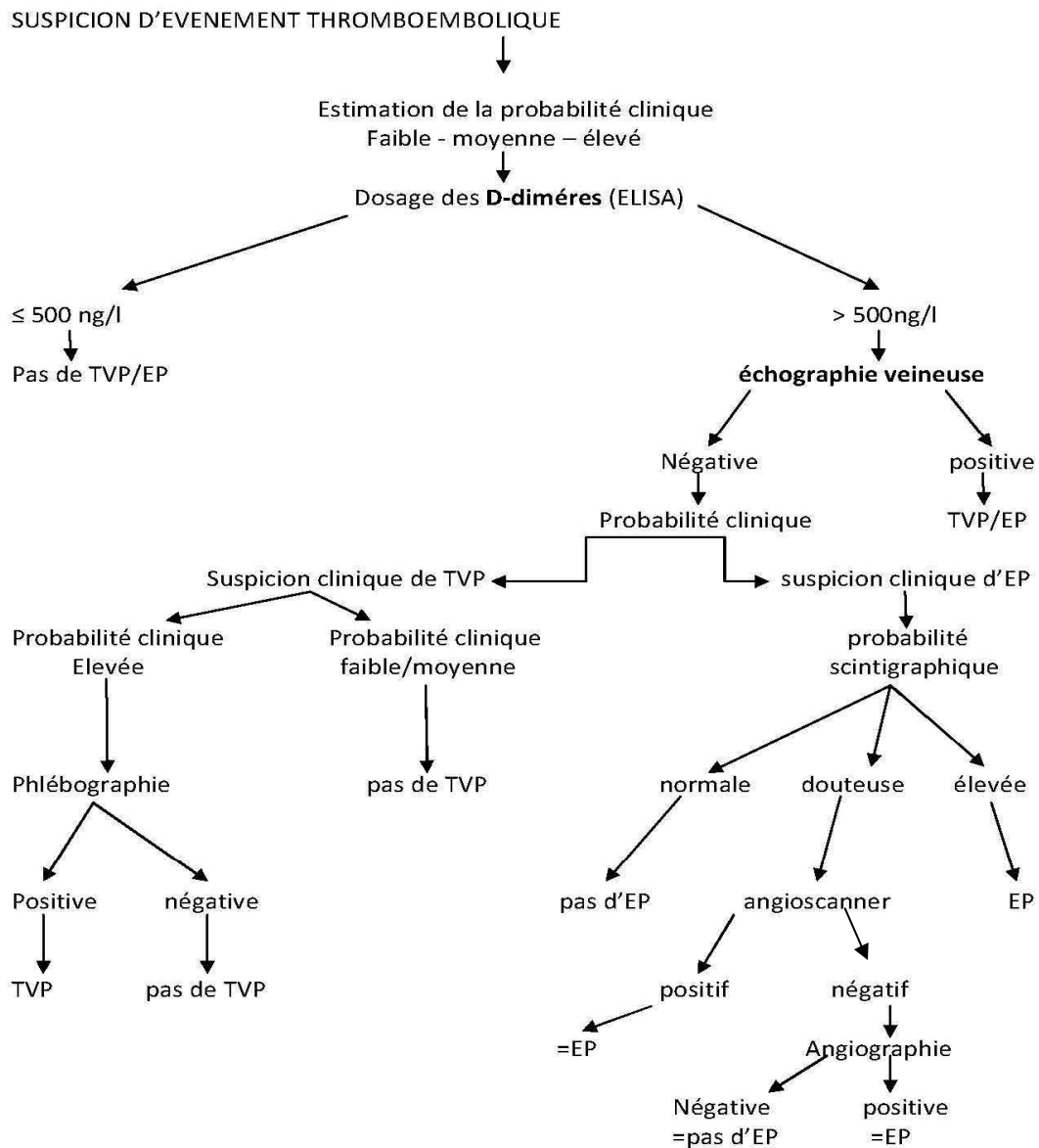
L'origine de la thrombose est souvent multifactorielle. Le clinicien doit toujours s'interroger sur l'opportunité d'une enquête étiologique devant toute thrombose veineuse.

Un bilan minimum est réalisé chez tous les patients. Il comporte [33] :

- Une analyse des facteurs de risque, des antécédents, du contexte de survenue et des pathologies associées ;
- Un examen clinique complet incluant les touchers pelviens ;
- Un bilan biologique avec un hémogramme, un temps de Quick, un temps de céphaline activée (TCA), un fibrinogène, une vitesse de sédimentation, un dosage de la protéine C réactive (CRP) ;
- Une radiographie du thorax et une échographie abdomino-pelvienne.

Un bilan plus approfondi est réalisé chez les patients ayant une thrombose veineuse sans cause, une thrombose insolite (proximale isolée, d'un membre supérieur, viscérale, neurologique,...), une thrombose récidivante, un facteur de risque minime ou avec des antécédents familiaux (52,37, 49).

La survenue chez un sujet jeune avec antécédents familiaux de thrombose incitera, même en présence d'un facteur favorisant classique, à réaliser un bilan de la coagulation pour rechercher une mutation du facteur V Leiden, une hyperhomocystéinémie ou une mutation du gène de la prothrombine. La recherche d'un déficit en PC, PC, AT est conseillée en sachant que leur prévalence est très faible [18]. A l'inverse après 40 ans, en l'absence de facteur déclenchant évident, un cancer est à rechercher systématiquement.



EP : embolie pulmonaire. TVP : thrombose veineuse profonde.

Figure 2 : algorithme diagnostique en cas de suspicion de TVP ou d'EP chez un patient suspect. [62]



Partie II :

prophylaxie de la MTEV

en milieu hospitalier



A. LES MOYENS :

I-OUTILS PHARMACOLOGIQUES :

1.1. Les héparines non fractionnées (HNF) :

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 [48]. Les héparines commercialisées sont extraites de tissus animaux (poumon de bœuf, muqueuse intestinale de porc) [74].

1-1-1) 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 [75]. Les chaînes sont porteuses de résidus aminés, sulfatés et acétylés en nombre et positions variables (figure 3).

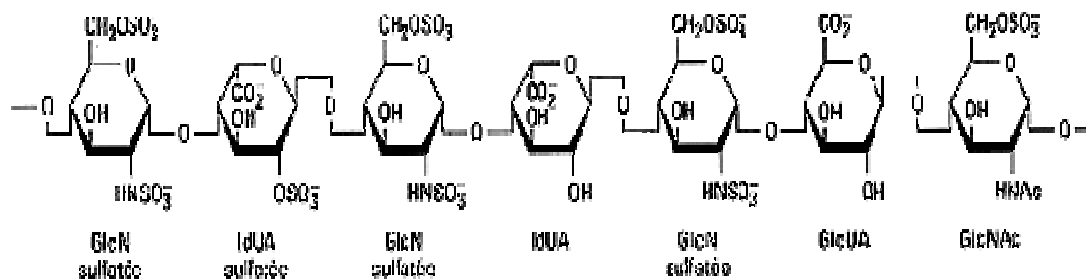


Figure 3 : Structure De L'heparine [74]

1-1-2) 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 serines-protéases de la coagulation [75].

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 [74,75].

L'héparine possède d'autres actions ; [74, 75, 76] :

◆ Actions sur les plaquettes :

- Adsorption 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 héparanes sulfates (effet anti thrombotique).

◆ Autres actions :

Action anti-complément. Action lipolytique : libération de la lipoprotéine Lipase de sa chaîne d'héparane sulfate : (« action clarifiante du sérum »).

1-1-3) Pharmacocinétique [74, 75, 76]:

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.

1-1-4) Effets secondaires [74, 75, 76, 77] :

* 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 (polype colique, ulcère duodénale...).

* 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 8^{ème} et le 12^{ème} jour du traitement (avec un pic de fréquence aux environs du 10^{ème} 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 gamma glutamyl ; 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).

1-1-5) Interactions médicamenteuses [74,76] :

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 antivitamines K (AVK)...

1-1-6) Contre indications [76] :

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 gastro-duodéal évolutif.

1-1-7) Surveillance [74, 75, 76] :

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 anti-Xa (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.

1.2. LES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE (HBPM) :

1.2.1 Structure [74] :

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 antithrombotique, 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.

1.2.2 Mécanisme d'action – Effets pharmacologiques [74,75, 78] :

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 antithrombotique = anti Xa > effet anticoagulant = anti IIa). Ceci suffira pour empêcher la formation de la thrombine, et par conséquent pour exercer un effet antithrombotique 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 (Tableau IV).

Tableau IV : Quelques caractéristiques des principales HBPM [78]).

HBPM	Méthode de Dépolymérisation	Masse moyenne	AntiXa/Anti lia
Enoxaparine* LOVENOX®	Béta élimination	4800	3,3
Nadroparine* FRAXIPARINE®	Acide nitreux	4500	3,0
Daltéparine sodique FRAGMINE®	Acide nitreux	5000	2,0
Reviparine CLIVAPARINE®	Acide nitreux	3900	3,3
Tinzaparine* INNOHEP®	Héparinase	4500	1,9
Pentasaccharide FONDAPARINUX®	Synthèse	1750	--

* : Disponibles au Maroc

1.2.3 Pharmacocinétique [74, 76, 78] :

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 3^{ème} et la 4^{ème} 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.

1.2.4 Effets secondaires [74, 76, 78] :

❖ 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.

Pour l'héparine non fractionnée, l'incidence des saignements majeurs varie de 0 à 7% avec une mortalité allant de 0 à 2%. Pour les HBPM, le risque de saignement est de 0 à 3% et la mortalité de 0 à 0,8%. Dans le cadre de la prévention des thromboses veineuses, une méta-analyse récente n'a pas montré de différence significative sur l'incidence des complications hémorragiques quelles soient mineurs ou majeures entre HBPM et héparine non fractionnée. Néanmoins, il semble que pour les patients hospitalisés, le risque hémorragique soit moindre avec les HBPM [79].

❖ 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.

❖ 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.

1.2.5 Interactions médicamenteuses [74,76] :**❖ Déconseillées :**

- 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 gastro-duodénale par les salicylés).
- Dextran 40 (voie parentérale) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le dextran40).

❖ Nécessitant des précautions d'emploi :

- 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 hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti inflammatoires non stéroïdiens, la ciclosporine.

1.2.6 Contre indications [74,76] :

❖ 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).

1.2.7 Surveillance [74, 76, 78] :

** En raison du risque de TIH, une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire, quelles que soient l'indication du traitement et la posologie administrée :

- Pratiquer une numération plaquettaire avant traitement ou au plus tard dans les 24h après l'instauration du traitement, puis deux fois par semaine pendant la durée usuelle du traitement (deux semaines).
- Si un traitement prolongé s'avère nécessaire dans certains cas particuliers, le rythme de control sera de deux fois par semaine, pendant le premier mois (période de risque maximal), puis une fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement.

** control de l'activité anti-Xa : 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 anti-Xa, la coagulation n'étant pas affectée.

Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa 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 inexplicquée, 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.

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

** 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 précédent 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.

1-3) LES ANTI VITAMINES K (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 [74].

La découverte des AVK s'est faite en trois étapes [80] :

- Schoefield, en 1922-1924, fait la description d'une maladie de bétail dite « du mélilot gâté », qui sévit dans les plaines du Canada et se manifeste par des hémorragies ;
- Roderick, 1929-1931, établit qu'elle s'accompagne d'une chute de prothrombine chez les animaux malades ;
- Link et Campbell, en 1934 montre que c'est un dérivé de l'hydroxy-coumarine qui en est la cause.

1-3-1) structure (figure4) :

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[®]).

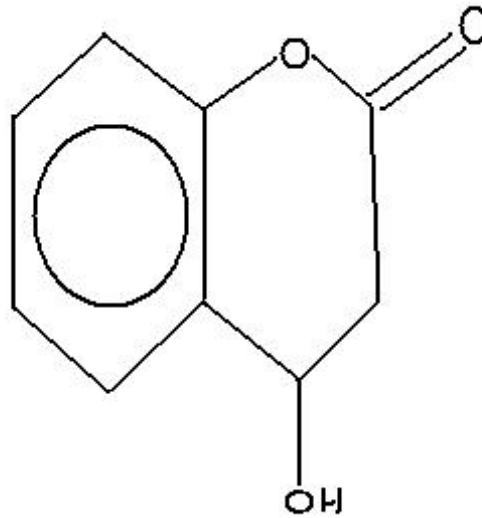


Figure 4 : structure chimique des AVK [74]

4-hydroxycoumarine (ou coumarol) = noyau des antivitamines K

1-3-2) Mécanisme d'action et effets pharmacologiques [74,81]

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 [69]

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 époxyréductase 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.

1-3-3-) pharmacocinétique [74,76, 81]

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 V résume les principales caractéristiques pharmacocinétiques des AVK.

Seule la forme libre est active, et va gagner les cellules hépatiques où elle exerce son action inhibitrice sur la vitamine K époxyréductase 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 V : principales caractéristiques pharmacocinétiques des AVK [14] :

Nom commercial	Demi-vie (heures)	Durée d'action (jours)	Dose/comprimé (mg)
Demi-vie courte			
* Sintrom® *	8-9	3	4
* Pindione®	5-10	3	50
Demi-vie longue			
* Apegmone®	24	3	4
* Préviscan®	30	3	20
* Coumadine®	35-45	3 à 7	10 ou 20

*disponible au Maroc.

1 3-4) Effets secondaires [74,76] :

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.

1-3-5) interactions médicamenteuses [74,76] :

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 VI).

Tableau VI : principales interactions médicamenteuses avec les AVK [81] :

Contre indications	Potentialisation	Inhibition
*aspirine à forte dose (≥ 3g par jour) *Miconazole *Phénylbutazone par voie générale	*Aspirine *tétracycline *Céphalosporine *pénicilline *Néomycine *Sulfamides hypoglycémiants *Métronidazole *Kétoconazole *Sulfamides *Sulfinpyrazone *Anti-inflammatoires non stéroïdiens *Ticlopidine, Clopidogrel *Clofibrate *Antidépresseurs *tricycliques *Allopurinol *Chloramphénicol *Hormones thyroïdiennes *Amiodarone *Cimétidine *Isoniazide *Simvastatine *alcoolisme aigu	*Barbituriques *Antiépileptiques *Griséofulvine *Phénytoïde *Chlestyramine *Ethinylestradiol *Oestrogènes *Vitamine k *Alcoolisme chronique

1-3-6) contre indications [74,76] :

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.

1-3-7) surveillance [74, 76,82] :

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 24^{eme} ou 48^{eme} 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.

1-4) LES ANTIAGREGANTS PLAQUETAIRES :

A faibles doses, l'aspirine bloque la cyclo-oxygénase. Elle prévient ainsi la synthèse du thromboxane A₂, un fort agoniste d'agrégation de la plaquette. Une méta analyse [83] a démontré une certaine activité prophylactique de l'aspirine. Cette activité reste inférieure à celle des anticoagulants. L'aspirine ne peut donc être utilisée seule dans la thromboprophylaxie [18,84].une évaluation supplémentaire mérite d'être conduite.

Sur un autre volet, Leizorovicz et al. ont réalisé une étude de l'influence de l'aspirine sur le traitement prophylactique de la MTEV par l'énoxaparine (40mg/jr) en médecine interne. Les résultats ont montré que l'aspirine n'augmente pas le risque hémorragique [83] sans pour autant augmenter l'effet préventif bénéfique de l'HBPM.

1-5) LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS :

Entre les inconvénients des AVK et les risques hémorragiques liés au mésusage des HBPM, le bouleversement annoncé par le développement de nouvelles classes d'anticoagulants était très attendu.

1-5-1) les inhibiteurs directs du facteur X activé :

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 [85]. Le fondaparinux inhibe également le facteur Xa lié au caillot.

Le tableau VII résume les principales caractéristiques pharmacocinétiques du fondaparinux. Le tableau VIII présente les avantages et les inconvénients de cette nouvelle molécule.

**Tableau VII : principales caractéristiques pharmacocinétiques
du fondaparinux [85, 86,87]**

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES

- *Absence d'absorption digestive
- *Activité d'apparition rapide par la voie SC, concentration maximale à 1,7 heure
- *Biodisponibilité ≈ 100%
- *Une seule prise quotidienne en SC (la demi-vie est de 17 heures).
- *Fixation aux protéines plasmatiques = 0
- *Élimination 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 VIII : Avantages et inconvénients du fondaparinux [85, 86,87].

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</p> <p>*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 [88,89].

L'idraparinux est un analogue structural de fondaparinux dont les propriétés pharmacocinétiques ont été améliorées [86, 87, 90] :

- fondaparinux « sulfaté ».
- l'inhibiteur indirect du facteur Xa (phase III en cours)
- liaison de forte affinité avec l'AT.
- demi-vie plasmatique de 130 heures (une seule injection SC par semaine). Il n'as pas d'implications pratiques en prophylaxie pour l'instant.

1-5-2) Perspectives :

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 qui doivent 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 :

1-5-2-1) Les inhibiteurs directs de la thrombine [87, 91, 92] :

Le mélagatran est un inhibiteur spécifique et réversible de la thrombine. Cette molécule a un poids moléculaire très bas qui lui permet un lien exclusif avec le site actif de la thrombine. Sa prodrogue, ximélagatran, est absorbée par voie orale.

En matière de prophylaxie de la MTEV, seules les situations chirurgicales ont été évaluées. Les résultats sont très prometteurs.

En milieu chirurgical, la désirudine autre inhibiteur direct de la thrombine, a montré également son efficacité lorsqu'il a été comparé à l'HNF et à l'énoxaparine.

1-5-2-2) Les inhibiteurs indirects de la thrombine [87,90] :

Le sulfate de dermatane, est un glycosaminoglycane doué de propriétés anti coagulantes via un autre inhibiteur physiologique de la coagulation « le second facteur de l'héparine ».

Les études cliniques ont démontré sa supériorité, par rapport aux HNF données à faibles doses, dans la prophylaxie de la thrombose chez les patients cancéreux.

Cependant, sa faible spécificité et sa solubilité médiocre constitue un frein à son succès.

1-5-2-3) Les inhibiteurs directs du facteur X activé [86, 87, 93] :

Les inhibiteurs directs du facteur X activé sont théoriquement capables d'inhiber aussi bien le facteur Xa circulant que celui lié au thrombus.

L'antistasine est une protéine de 119 acides aminés extraite de la salive d'une sangsue mexicaine, *Haementeria Officinalis* est douée d'une activité anti-Xa. une forme recombinante est disponible et possède une activité hautement sélective sur le Xa.

1-5-2-4) Les inhibiteurs du complexe FT-FVIIa [87,93] :

La stratégie de blocage du complexe FT-FVIIa a retenue récemment l'attention, étant donné le rôle primordial que joue ce complexe dans l'initiation de la coagulation, faisant ainsi de la voie exogène la voie principale. Deux produits recombinants représentent cette nouvelle stratégie anticoagulante et sont actuellement à des stades avancés de leur développement.

1-5-2-5) Le TFPI (*Tissue Facteur Pathway Inhibiter*) [87,93] :

Le TFPI est normalement lié aux lipoprotéines ou à l'endothélium vasculaire, seule une petite partie circule à l'état libre dans le sang ou stocké dans les plaquettes.

Une grande quantité de TFPI est larguée par l'endothélium lorsqu'on injecte de l'HNF ou de l'HBPM, ce qui laisse supposer que ces produits le déplacent de ses sites de liaison.

Une fois administré par voie IV, le TFPI a une courte demi-vie car il est rapidement dégradé par une protéase, non encore identifiée, en produits non fonctionnels.

1-5-2-6) Le NAPc2 (nematode anticoagulant peptide) [87,93]

C'est une petite protéine isolée d'un nemadote, *Ankylostoma Caninum*, capable de se lier au facteur X sur son site non catalytique mais surtout d'inhiber le FVIIa quand il est lié au FT. Sa demi-vie après injection SC est longue (50heures) et il semble agir comme le TFPI en atténuant la coagulopathie induite par le sepsis chez l'animal.

1-5-2-7) Produits renforçant l'activité anticoagulante physiologique [87,93, 94] :

La coagulation est limitée par des inhibiteurs physiologiques empêchant son extension loin de la brèche vasculaire. Certains sont présents dans le plasma comme l'AT, le second cofacteur de l'héparine, le système de la PC /PS et le TFPI. D'autres sont portés par l'endothélium tels l'héparine sulfate ou la thrombomoduline qui régule l'activation de la PC par la thrombine.

Une nouvelle stratégie anti thrombotique consiste à renforcer l'activité anti coagulante intrinsèque du sang, représenté en partie par le système de la PC, en administrant :

- soit des concentrés de PC (ceprotine®),
- soit de la PC activée, sous forme de concentré, plasmatique ou recombinante.
- soit de la thrombomoduline soluble : elle se lie à la thrombine, entraînant un changement de la conformation spatiale de cette dernière, lui faisant ainsi perdre ses propriétés pro coagulantes tout en conservant ses propriétés anticoagulantes (activation de la PC). Elle offre donc l'avantage

de n'être active qu'en présence de la thrombine. la thrombomoduline soluble est produite actuellement par génie génétique et semble démontrer une réelle activité anti thrombotique chez l'animal.

- soit des dérivés de la thrombine qui activent la PC.
- soit, enfin, de petites molécules ayant la propriété de se fixer sur la thrombine, entraînant des modifications allostériques similaires à celle produites par l'interaction entre le thrombomoduline et la thrombine. Certaines de ces petites molécules ont récemment été testées mais leur effet anti thrombotique semble modéré.

1-5-2-8) Modulation de l'activité fibrinolytique physiologique [87,93, 94] :

La fibrinolyse est un processus physiologique qui va permettre la dissolution de la fibrine formée au niveau de la brèche vasculaire, empêchant ainsi le thrombus de s'étendre et favorisant la désobstruction de la lumière vasculaire. Elle fait appel au plasminogène, glycoprotéine plasmatique qui peut être activée en plasmine qui dégrade la fibrine. Elle est régulée par un activateur de plasminogène, le tPA (tissu plasmingen activator) produit par la cellule endothéliale et un inhibiteur, le PAI-1. L'urokinase (uPA), présente à l'état de trace dans le plasma, permet également l'activation du plasminogène.

La meilleure compréhension de la fibrinolyse physiologique a permis d'élaborer une stratégie anti thrombotique différente fondée sur :

-l'inhibition de PAI-1 : le PAI-1 est l'inhibiteur physiologique majeur de la fibrinolyse car il bloque l'effet du tPA et de l'uPA. Ainsi, son inhibition va renforcer l'activité fibrinolytique endogène. il existe deux manières de diminuer l'activité de

PAI-1 : réduire l'expression du gène codant pour sa synthèse ou entraver son effet. Les fibrates par exemple réduisent la synthèse de PAI-1 *in vitro* mais de façon non spécifique. Des peptides ont pu démontrer un effet de blocage de l'activité du PAI-1, en empêchant son insertion à son ligand (le tPA ou l'activateur tissulaire du plasminogène) ou en changeant sa conformation. Cependant, ces produits doivent démontrer leur efficacité *in vivo*.

-l'inhibition de facteur XIIIa : le facteur XIII, après son activation par la thrombine, agit en permettant l'établissement de liaisons covalentes entre les monomères de fibrine entraînant la stabilisation du caillot. Cette stabilisation de la fibrine la rends plus résistante à l'action lytique du plasmine .l'inhibition du facteur XIII favoriserait donc la lyse de thrombus. On connait un inhibiteur spécifique du facteur XIII, « la tridegine », isolé d'une sangsue, *haementeria ghilanti*, et qui accélère la fibrinolyse *in vitro*. La « destabilase » est une enzyme, extraite d'une autre sangsue, qui hydrolyse les liaisons entre les chaines gamma de la fibrine et qui promet une approche nouvelle contrecarrer du facteur XIII.

II - MOYENS PHYSIQUES :

2-1) LA CONTENTION ELASTIQUE (CE)[95] :

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.

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.

2-2) LA COMPRESSION PNEUMATIQUE INTERMITTENTE (CPI)[32,37,95]:

Cette méthode a une efficacité prouvée dans la réduction de l'apparition d'une TVP [20]. 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 plaies 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.

2-3) AUTRES METHODES PHYSIQUES [32,37, 95] :

➤ *Surelevation 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.

➤ *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. Ce système, mieux toléré que la CPI, semble prometteur.

➤ ***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.

B. LES INDICATIONS :

I.INTERET DE LA THROBOPROPHYLAXIE EN MILIEU HOSPITALIER :

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est la première cause de mortalité en milieu médical hospitalier. La prévalence des thromboses veineuses en milieu médical est au moins aussi importante que celle retrouvée en chirurgie générale. En l'absence de prophylaxie, la fréquence des thromboses veineuses est de 10 à 26 % chez les patients hospitalisés.

Soixante-quinze pour cent des embolies pulmonaires surviennent chez les patients hospitalisés en milieu médical.

L'embolie pulmonaire serait responsable de 10 % des décès survenant à l'hôpital.

En milieu chirurgical, plusieurs études ont été menées sur la thromboprophylaxie. Les résultats obtenus confirment son rôle irréfutable dans la réduction de l'incidence des TVP et des EP [96].

Le risque de MTEV est lié au risque du patient et à celui de la pathologie pour laquelle il est hospitalisé. Les patients hospitalisés en milieu médical ont souvent plusieurs facteurs de risque associés. La prévention par HBPM et pentasaccharide est recommandée chez le sujet jugé à haut risque de MTEV alité pour une affection médicale aiguë telle que l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance respiratoire aiguë, une pathologie aiguë infectieuse, les maladies rhumatismales ou inflammatoires digestives [97].

Récemment, une étude randomisée « MEDENOX (prophylaxis in medical patients with enoxaparin) » [5] menée en double aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de deux doses de l'énoxaparine à doses préventives (2000 UI anti-Xa/0,2ml

et 4000 UI anti-Xa/0,4ml) à un placebo. La posologie était d'une fois par jours pendant 6 à 14 jours. 866 patients âgés de plus de 40 ans et alités pour une affection médicale aiguë depuis moins de 3 jours ont été colligés : insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire aiguë, maladie infectieuse ou rhumatologique aiguës ou pathologie digestive inflammatoire en poussée, associée à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux (âge > 75ans, cancer, antécédents thromboemboliques veineux, obésité, varices veineuses, thérapie hormonale, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique).

Le critère principale d'efficacité était l'incidence des événements thromboemboliques veineux évalués au 14^{ème} jour (+/- 4) et définis par la survenue :

- d'une TVP documentée par phlébographie systématique ou par échographie doppler en cas de TVP symptomatique ;
- d'une EP symptomatique non fatale confirmée par angiographie pulmonaire ou scanner spiralé ;
- une EP fatale.

Une réduction significative de l'incidence des événements thromboemboliques veineux a été observée dans le groupe énoxaparine 4000 UI anti-Xa/0,4ml (5,5% *versus* 14,9%) comparé au groupe placebo. Le bénéfice observé s'est maintenu pendant 3 Mois.

Les hématomes ou les ecchymoses de plus de 5cm au point d'injection ont été significativement plus fréquents dans le groupe énoxaparine 4000 UI anti-Xa/0,4ml/jour par rapport au placebo.

Cette étude n'a pas montré de différence significative en terme d'efficacité entre l'énoxaparine 2000 UI anti-Xa/0,2 ml (20mg/0.2ml) et le placebo.

D'un autre coté, l'étude « PREVENT » [5] a analysé l'efficacité de la daltéparine (5000 anti-Xa /jour SC) *versus* un placebo. 3681 malades immobilisés pour une durée de plus de 3 jours dans les services Médecine ont été recrutés. L'efficacité de la molécule était objectivée par le diagnostic clinique d'une TVP symptomatique ou d'une EP fatale, et par la recherche des formes cliniques asymptomatiques en utilisant l'ultrasanographie au 21eme jour.

La fréquence de la MTEV était de 2,8% dans le groupe daltéparine, et de 5% dans le groupe placebo, avec une réduction du risque estimée à 45%. La fréquence des saignements majeurs était très faible et comparable dans les deux groupes : 0,49% et 0,16% respectivement.

D'autre part l'analyse de la base des données et des résultats de 9 études (4469 patients) comparant cette fois les HBPM à L'HNF à dose prophylactique chez les patients médicaux ont permis de conclure que [98] :

- ✧ les HBPM sont au moins aussi efficaces que l'HNF.
- ✧ les HBPM sont mieux tolérées puisque la fréquence des hémorragies a été réduite de 55% par rapport aux groupes « HNF ».

Les études ARTEMIS (étude randomisée en double aveugle) a comparé le fondaparinux (2,5mg/j pendant 6 à14 jours) à un placebo [5].une population de 839 patients, ayant un âge ≥ 60 ans, hospitalisées pour une affection médicale (IDM, insuffisance respiratoire, maladie infectieuse ou inflammatoire chronique) et immobilisés sur une durée ≥ 4 jours, a été colligée et suivie pendant 32 jours. L'efficacité a été évaluée par la recherche systématique d'une TVP et d'une EP au 15eme jour (symptomatology et/ou veinographie).

La fréquence des thromboses veineuses était de 5,6% dans le groupe fondaparinux et de 10,5% dans le groupe placebo. Aucune EP n'a été diagnostiquée dans le premier groupe (contre 5 EP dans le groupe placebo).une baisse de mortalité est également rapportée avec fondaparinux. Le taux des saignements majeurs était bas et identique dans les deux groupes (0,2 %)

Depuis l'année 2000, Le fondaparinux a été autorisé en France dans la thromboprophylaxie au milieu médical [99]. Cependant, aucune étude ne l'a comparé aux HBPM ayant la même indication [100].

Ainsi, la MTEV pose un énorme problème en milieu médical, elle peut être efficacement prévenue de nos jours et il est possible de limiter ainsi ses répercussions immédiates, (EP) et différés (SPT).des progrès considérables ont été effectués dans ce domaine et tous les patients à risque devraient en bénéficier.

II.EVALUATION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE DU MILIEU HOSPITALIER : [31 ,36]

L'estimation du risque global de thrombose d'un patient en milieu médical, quel que soit le niveau de chacun des facteurs de risque, a pour objectifs d'orienter la décision thérapeutique afin de réduire le risque d'événements thromboemboliques veineux et d'améliorer le rapport coût-efficacité. Différents modèles d'évaluation du risque, les Risk Assessment Models (RAM), ont été proposés. Reposant sur un calcul de score, aidé d'un logiciel informatique pour certains, ces modèles doivent être faciles d'emploi, rapides et validés dans les études.

Le système Decision Matrix, outil informatique (CD-Rom) d'évaluation du risque global de différents patients, n'est pas encore très utilisé. Il semble que la mise en œuvre d'un programme d'alerte informatisé permette d'augmenter l'utilisation de la thromboprophylaxie par les médecins et de considérablement réduire l'incidence des événements thromboemboliques veineux à 90 jours chez les patients à haut risque hospitalisés.

Les données récentes d'observation de l'étude IMPROVE (registre international de la prévention médicale des événements thromboemboliques veineux) évaluent l'incidence des événements thromboemboliques veineux afin d'obtenir des scores de risque pondérés reposant sur 4 facteurs de risque cliniques à l'admission, et 7 pendant l'hospitalisation.

Une dizaine de modèles d'évaluation du risque, portant sur un nombre élevé de patients hospitalisés existent, mais seules quelques études ont proposé une validation prospective. Les données du registre Verity (registre britannique prospectif consacré à la maladie thromboembolique veineuse recensant plus de 20 000 patients, dont 6 124 diagnostics d'événements thromboemboliques veineux) ont été utilisées dans une étude conduite pour valider l'alerte électronique fondée sur un score défini par certains facteurs de risque (tableau IX).

Tableau IX : Score de « Kucher » et validation du registre Verity [36]

Cancer	3
Antécédent thromboembolique	3
Thrombophilie	3
Chirurgie majeure	2
Âge > 75 ans	1
Indice de masse corporelle > 29	1
Alitement pour raison non chirurgicale	1
Utilisation d'un traitement hormonal substitutif ou de contraceptifs oraux	1

Un score total > 4 définit un risque augmenté d'événement thromboembolique veineux (ETE) et l'augmentation du score est corrélée de façon linéaire à la proportion de patients ayant un diagnostic de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire confirmé (score > 4 chez 50 % des patients ayant un ETE, >7 chez 70 %). [31]

Le score de Lecumberri [31], avec alerte électronique, révèle une augmentation du recours à la prophylaxie avec une nette diminution des événements thromboemboliques veineux de 0,4 à 0,15 % [tableau X].

Tableau X : Lecumberri score [31]

Cancer actif, antécédent d'EVEV, infarctus du myocarde, accident vasculaire ischémique avec paralysie d'un membre, pathologie pulmonaire chronique obstructive, thrombophilie	3
Insuffisance cardiaque congestive, insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique, infection aiguë sévère, plâtre, alitement prolongé	2
Grossesse et post-partum, voyage récent de longue durée, paralysie des membres inférieurs, traitement par thalidomide, cathéter central, obésité, âge _ 60 ans, tabac	1

Un score cumulatif ≥ 4 définit l'augmentation du risque.

Ces différents scores doivent permettre de déterminer le niveau de risque chez les patients médicaux afin de choisir un schéma de prévention antithrombotique adapté au contexte et de tenter de standardiser cette prise en charge.

III. EVALUATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE EN MILIEU HOSPITALIER [31]:

La sous-utilisation de la thromboprophylaxie chez les patients hospitalisés est souvent liée à la crainte du risque hémorragique, notamment chez les personnes âgées qui sont par ailleurs à fort risque thromboembolique.

Des auteurs ont utilisé les données du registre « IMPROVE » pour évaluer l'incidence des saignements et identifier les facteurs de risque de saignement à l'admission (tableau XI). La population étudiée est représentative de la « vraie vie », puisqu'elle inclut les patients à haut risque, avec un taux d'incidence de saignements majeurs chez les patients médicaux hospitalisés de 1,2 %.

Tableau XI : Facteurs de risque de saignements, étude IMPROVE[31]

Insuffisance rénale modérée, clairance de la créatinine 30 à 59 mL/min	1
Sexe masculin	1
Âge: 40 à 84 ans	1,5
Cancer actif	2
Pathologie rhumatismale	2
Cathéter veineux central	2
Soins intensifs	2,5
Insuffisance rénale sévère, clairance de la créatinine < 30 mL/min	2,5
Insuffisance hépatique (INR > 1,5)	2,5
Âge > 85 ans	3,5
Taux de plaquettes < 50000/mm³	4
Antécédent de saignement dans les 3 mois avant l'admission	4
Ulcère gastroduodéal actif	3,5

Le risque de saignement (majeur ou non) augmente de manière exponentielle à partir d'un score supérieur ou égal à 7.

IV- 8EMES RECOMMANDATIONS NORD-AMERICAINES SUR LA PREVENTION DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (ACCP) [101] :

Le risque thromboembolique postopératoire est divisé en trois groupes: Faible, intermédiaire et élevé :

- 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, aux patients mobiles (ambulatoires) ;
- Le risque intermédiaire correspond à la plupart des opérations de chirurgie générale gynécologique, urologique ou aux patients alités. On distingue un sous-groupe ayant un risque hémorragique important ;
- Le risque élevé correspond aux arthroplasties (hanche ou genou), aux rhumatismes majeurs, aux fractures vertébrales entraînant une paralysie. Ce troisième groupe comprend également un sous-groupe à risque élevé de saignement.

Le niveau de risque thromboembolique en chirurgie générale et les fréquences des EP fatales, des thromboses distales, proximales s'exprimant cliniquement sans prophylaxie sont rassemblés dans (le tableau XII)

Chaque groupe comprend un sous-groupe pour les sujets à risque hémorragique élevé.

Tableau XII : Niveaux de risque thromboembolique et recommandations de prophylaxie chez les patients hospitalisés en milieu chirurgical et en Médecine [101]

Niveau de risque thromboembolique	Risque approximatif sans Thromboprophylaxie. Fréquence (%) des accidents thromboemboliques	Thromboprophylaxie
<p>Risque faible : Chirurgie mineure chez des patients mobiles Patients médicaux mobiles</p>	<p align="center">< 10</p>	<p align="center">Pas de thromboprophylaxie spécifique Déambulation précoce et attentive</p>
<p>Risque intermédiaire La plupart des actes chirurgicaux en chirurgie générale, gynécologique ou urologique Patients médicaux immobilisés ou affection aiguë Risque intermédiaire TE mais risque de saignement élevé</p>	<p align="center">10-40</p>	<p align="center">HBPM aux doses recommandées (HNF, 2 ou 3 fois/jour, fondaparinux)</p>
<p>Risque élevé Arthroplastie de la hanche ou du genou, fracture de hanche, traumatisme majeur, fracture vertébrale Risque élevé TE mais risque élevé de saignement</p>	<p align="center">40-80</p>	<p align="center">Thromboprophylaxie mécanique 40-80 HBPM aux doses recommandées fondaparinux, AVK (INR 2-3) Thromboprophylaxie mécanique</p>

4-1) RECOMMANDATIONS DE THROMBOPROPHYLAXIE : [101]

4-1-1) En milieu chirurgical :

Les méthodes mécaniques de thromboprophylaxie doivent être utilisées en première intention chez les patients à risque hémorragique élevé. Elles peuvent être associées à la thromboprophylaxie pharmacologique chez certains patients.

L'utilisation de l'aspirine seule est en revanche déconseillée.

- **Dans le risque faible**, une mobilisation précoce est recommandée dans le risque intermédiaire, en chirurgie générale oncologique ou non, l'HNF, les HBPM et le fondaparinux sont recommandés ;

- **Dans le risque élevé**, En chirurgie générale chez les patients ayant plusieurs facteurs de risque, l'association d'une méthode mécanique à une méthode pharmacologique paraît logique

- **En chirurgie orthopédique majeure (prothèse de hanche et de genou)** : la recommandation est d'utiliser une HBPM, le fondaparinux (Arixtra®), ce dernier pouvant être préféré dans le cadre de la fracture du col ou du fémur ou un AVK avec un INR cible à 2,5.

La durée du traitement est de sept à dix jours dans la majorité des cas, sauf dans trois circonstances particulières où elle est prolongée avec une durée totale de 30 à 35 jours :

- Prothèse totale de hanche
- Fracture de hanche
- Chirurgie oncologique

Dans le cas de la prothèse de genou, une durée jusqu'à 35 jours est suggérée. Le niveau d'évidence dans ces groupes de patients est variable en fonction des études disponibles et de leur qualité.

****Autres variétés de chirurgies**

●Chirurgie neurologique

Thromboprophylaxie systématique avec compression pneumatique intermittente (CPI) optimale.

Alternatives : HBPM postopératoire, postopératoire HNF. Si risque élevé, combinaison des deux types de méthodes.

●Traumatismes :

Thromboprophylaxie en routine Traumatismes majeurs en l'absence de contre-indication, HBPM dès que l'indication est possible (absence de risque hémorragique).

Une alternative est l'association méthode pharmacologique avec une méthode physique chez les sujets ayant un risque particulièrement élevé de thrombose.

En cas de contre-indication pour risque hémorragique élevé, la CPI ou les bas de compression sont recommandés.

Dès que le risque hémorragique diminue, une thromboprophylaxie pharmacologique est substituée ou ajoutée à la méthode mécanique.

L'exploration écho-doppler n'est pas recommandée systématiquement. Elle est recommandée chez les patients à risque thromboembolique (c'est-à-dire lésion vertébrale, fracture du bassin, fracture ou traumatisme majeur de la tête) et qui ont reçu une thromboprophylaxie sub-optimale. Le recours à un filtre cave est rediscuté, mais la recommandation est de ne pas l'utiliser.

La poursuite de la thromboprophylaxie est recommandée après l'hospitalisation et pendant la rééducation. En cas de mobilité altérée et en période de rééducation, la thromboprophylaxie est poursuivie avec HBPM ou AVK.

● **Chirurgie bariatrique**

Recommandation de prophylaxie systématique avec une HBPM ou une HNF (trois fois par jour) ou fondaparinux ou une combinaison d'une méthode pharmacologique et de compression mécanique intermittente.

L'emploi de doses plus élevées d'HBPM ou d'HNF est suggéré.

● **Chirurgie thoracique**

La rareté des études est soulignée malgré la sévérité des accidents thromboemboliques en chirurgie thoracique cancérologique :

Prophylaxie systématique avec HBPM, HNF ou fondaparinux chez les patients à risque hémorragique élevé.

Bas décompression bien adaptés et/ou CPI.

● **Chirurgie coronaire :**

Chirurgie à cœur ouvert : thromboprophylaxie par HBPM, HNF ou bas de compression bien adaptée ou CPI

Pontages : HBPM ou HNF ;

Patients à risque élevé : moyens mécaniques, bas de compression bien adaptés ou CPI.

●Chirurgie vertébrale

En l'absence de facteurs de risque additionnels, une thromboprophylaxie systématique n'est pas recommandée.

En présence de facteurs de risque additionnels, tels que âge avancé, cancer, déficit neurologique, antécédent d'accident thromboembolique ou chirurgie par voie antérieure, une thromboprophylaxie par HNF, HBPM, une utilisation optimale de la CPI ou de bas de compression mécanique est indiquée.

En cas de facteurs de risque multiples, association méthode pharmacologique et physique.

●Brûlés :

Chez les brûlés avec un ou plusieurs facteurs de risque additionnels (âge avancé, obésité morbide, brûlures étendues ou membres inférieurs, traumatisme associé, utilisation d'un cathéter intra veineux et/ou immobilité prolongée, une thromboprophylaxie systématique est recommandée si elle est possible.

En l'absence de contre-indication, le recours à une HBPM ou à une HNF est recommandé, débutant dès qu'il est considéré comme sans danger

En cas de risque hémorragique élevé, recours aux moyens mécaniques avec bas de compression et/ou CPI jusqu'à ce que le risque de saignement diminue.

4-1-2-) en milieu médical :

Les malades atteints d'une affection médicale aiguë et hospitalisés avec une insuffisance cardiaque ou une maladie respiratoire sévère, qui sont confinés au lit et ont un ou plusieurs facteurs de risque supplémentaires, comprenant : un cancer en activité, un antécédent thromboembolique, un sepsis, une maladie neurologique aiguë ou une affection inflammatoire de l'intestin, doivent recevoir une thromboprophylaxie avec une HBPM ou une HNF faible dose ou du fondaparinux.

Pour les malades en médecine avec des facteurs de risque d'accidents thromboemboliques et chez lesquels il existe une contre-indication à la thromboprophylaxie anticoagulante, l'usage approprié d'une thromboprophylaxie mécanique avec des bas de contention graduée ou une compression pneumatique intermittente est recommandé.

4-1-3) Patients cancéreux en chirurgie et en milieu médical :

Thromboprophylaxie en cas de chirurgie en suivant les recommandations propres à chaque variété de chirurgie, en milieu médical, même recommandations que chez le non-cancéreux ;

Chez les porteurs d'un cathéter central, l'utilisation d'une prophylaxie par HBPM ou par une mini dose d'AVK n'est pas recommandée ;

Chez les patients sous chimiothérapie ou traitement hormonal, une thromboprophylaxie systématique n'est pas recommandée ;

Il est recommandé de ne pas utiliser la thromboprophylaxie (HBPM) pour tenter d'améliorer la survie.

4-1-4) en unité de soins intensifs :

L'évaluation du risque thromboembolique pour tout patient hospitalisé dans une unité de soins intensifs (USI) et l'administration routinière d'une thromboprophylaxie chez la plupart d'entre eux HBPM ou HNF 5 000 UI deux ou trois fois par jour sont recommandées (par exemple, patient à risque modéré, maladie sévère ou complication postopératoire).

Pour ceux à risque plus élevé (traumatisme important ou chirurgie orthopédique), une thromboprophylaxie à l'aide d'une HBPM est recommandée.

Chez les patients à risque élevé de saignement, une thromboprophylaxie mécanique bien adaptée est recommandée à l'aide de bas de compression et/ou de compression pneumatique intermittente, au moins jusqu'au moment où le risque de saignement diminue. Ensuite la thromboprophylaxie pharmacologique est substituée ou associée à la méthode mécanique.

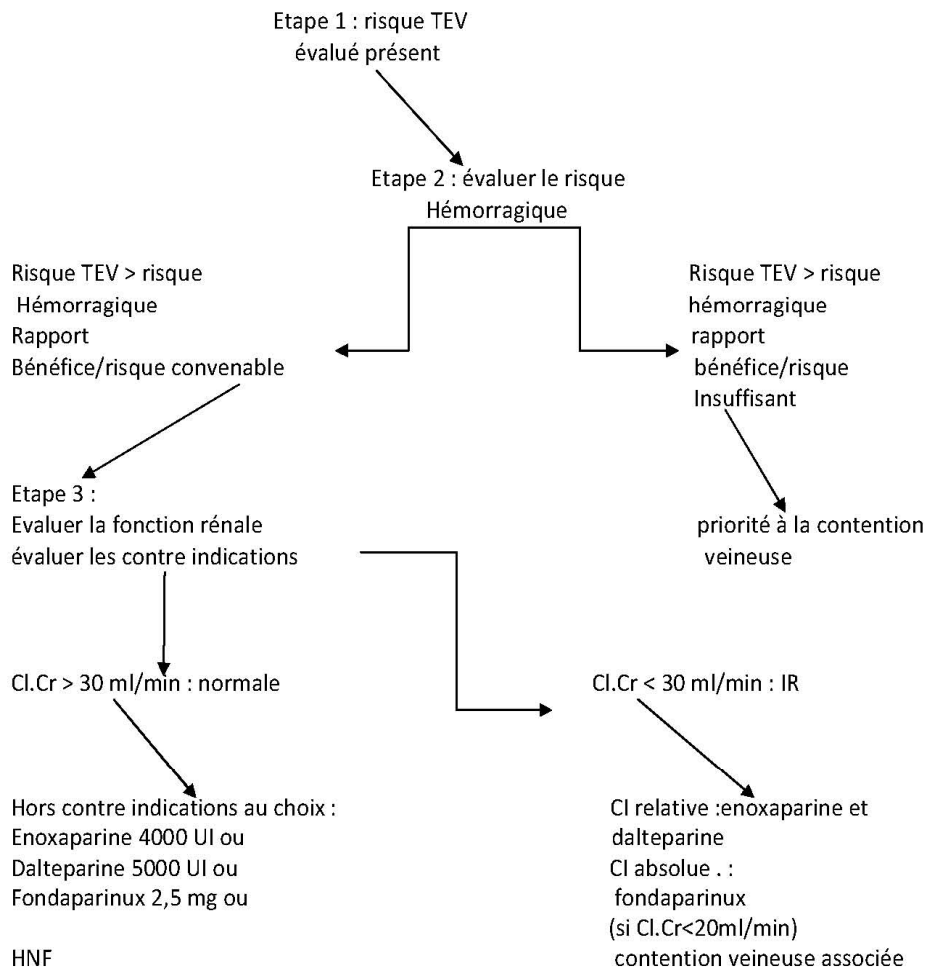
4 1-5) voyages longs destinations :

Pour les vols de plus de huit heures de durée, il est recommandé d'éviter les vêtements serrés au niveau de la taille et au-dessous, de réaliser une hydratation convenable et des exercices de contraction du mollet.

Pour les sujets ayant des facteurs supplémentaires de risque thromboembolique, les mesures générales suivantes sont recommandées : si une thromboprophylaxie active est envisagée en raison de la perception d'un risque élevé de thrombose, le port de bas au-dessous du genou et ajusté au sujet avec une compression de 15-30 mm de mercure à la cheville ou une injection unique d'une HBPM avant le départ sont recommandés.

La prise d'aspirine n'est pas recommandée comme prévention

4-2) SCHEMAS RECAPITULATIF DE LA THROMBOPROPHYLAXIE EN MILIEU HOSPITALIER [111]



Contention veineuse associée

Cl.Cr : clairance de la créatinine

CI : contre indication

IR : insuffisance rénale



La Partie III :

Notre étude



I.INTRODUCTION :

La MTEV constitue une cause majeure de morbidité et mortalité chez les patients hospitalisés, avec des complications potentiellement graves : décès, hypertension artérielle pulmonaire, syndrome post-phlébitique et récurrence. C'est une affection fréquente, avec une incidence annuelle moyenne estimée entre 50 et 200 cas pour 100000 habitants.

Dans les études récentes, 50 à 70 % des événements thrombo-emboliques veineux symptomatiques, survenant en milieu hospitalier, concernent des patients issus de services médicaux. L'embolie pulmonaire mortelle est 3 fois plus fréquente en milieu médical ; elle tue davantage que le cancer du sein, le sida et les accidents de la circulation réunis.

Plusieurs études ont démontré l'intérêt d'une thromboprophylaxie médicamenteuse chez les patients ayant une pathologie médicale aiguë. À la suite de ces travaux, l'American College of Chest Physicians (ACCP) [101] recommande une prophylaxie par l'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire chez un groupe bien défini de patients. Mais en dépit des données épidémiologiques et des recommandations des sociétés savantes, plus de 50 % des patients hospitalisés à risque d'événements thromboemboliques veineux ne reçoivent pas de traitement prophylactique. Ce constat est étonnamment le même depuis de nombreuses années. Plusieurs hypothèses sont émises : 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). [31]

Notre enquête menée pendant une seule journée, avait pour but d'établir l'état des lieux de la thromboprophylaxie à « l'Hôpital militaire MY ISMAIL de Meknès », elle a consisté en une observation des pratiques de prescription des mesures prophylactiques dans les différents services de l'hôpital.

Les objectifs de cette investigation, visent principalement la mise en valeur de l'intérêt des praticiens envers le niveau du risque thrombotique de leurs patients, ainsi que de préciser la part des patients à risque thrombotique significatif, recevant un traitement préventif contre la MTEV.

Le but ultime de notre travail serait donc d'améliorer la qualité de la prévention de la MTEV chez les patients hospitalisés.

II-PATIENTS ET METHODES :

2-1) PERIODE DE L'ENQUETE :

Notre investigation a été conduite pendant une seule journée, le 22 Mai 2012. La base de données qui a servi à l'établissement de l'état des lieux de la thromboprophylaxie à « l'hôpital militaire MY ISMAIL » de Meknès a été réalisée à partir de l'interrogatoire des patients hospitalisés dans les différents services ainsi que de la consultation de leurs dossiers médicaux.

2-2) PATIENTS :

Notre étude a intéressé tous les patients qui étaient hospitalisés dans les différents services de l'hôpital, totalisant ainsi une somme de 184 malades dont l'âge varie entre 17 et 77ans. Le sexe féminin et masculin est représenté de façon égale.

Nous avons exclu, les patients sous traitement anticoagulant à doses curatives et les patients qui ont séjourné moins de 48 heures à l'hôpital.

2-3) METHODE DE L'ETUDE :

Le recueil des informations s'est réalisé à partir de l'interrogatoire au lit des patients. Les fiches de prescription des médicaments ont servi pour préciser les traitements prophylactiques entrepris.

Pour chaque patient, une fiche d'exploitation a été remplie, elle comportait les items suivants :

- ✧ Le service
- ✧ Le nom et le prénom du malade (les initiales)
- ✧ la date d'entrée
- ✧ Le diagnostic d'entrée

- ✧ Les données épidémiologiques :
 - L'âge
 - Le sexe
 - la taille
 - Le poids
 - l'indice de masse corporelle
- ✧ les facteurs de risque éventuels :
 - Néoplasie
 - Antécédent de thrombose
 - Thrombophilie
 - Intervention chirurgicale majeure (durée > 1h)
 - Age > 75ans
 - Obésité (IMC>29)
 - Alitement
 - Contraception orale ou traitement hormonal substitutif de la ménopause
 - traitement prophylactique entrepris :
 - Prophylaxie médicamenteuse (dose et durée du traitement) :
 - HNF
 - HBPM
 - AVK
 - Prophylaxie physique :
 - bas de contention
 - Kinésithérapie de mobilisation

2-4) ANALYSE DES RESULTAS :

La stratification du niveau de risque chez les patients inclus dans notre enquête a été réalisée grâce au score de « Kucher » [36] (tableau I), 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 bénéfique/risque du traitement et en diminuant son rapport cout/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 ou égal à 4 et justifie l'instauration d'un traitement thromboprophylactique [36]

TABLEAU I : SCORE DE «KUCHER »[36]

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

III-RESULTATS :

Le nombre des malades interrogés dans notre enquête était de 184 malades, en tenant compte des critères d'exclusion, le nombre des patients inclus dans le travail est de 163.

Le nombre des patients qui étaient sous un traitement prophylactique était de 58 patients.

3-1) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

3-1-1) L'âge (figure 1) :

L'âge moyen des patients interrogés était de 48,1 ans, avec des extrêmes entre 17 et 77ans.

La tranche d'âge la plus représentée était comprise entre 40 et 60 ans.

Quatre patients avaient un âge supérieur à 75ans.

Tableau II : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge

Les tranches d'âge	Nombre des patients
Inférieur à 40 ans	46
Entre 40 et 60 ans	78
Entre 60 et 75 ans	35
Supérieur à 75 ans	4

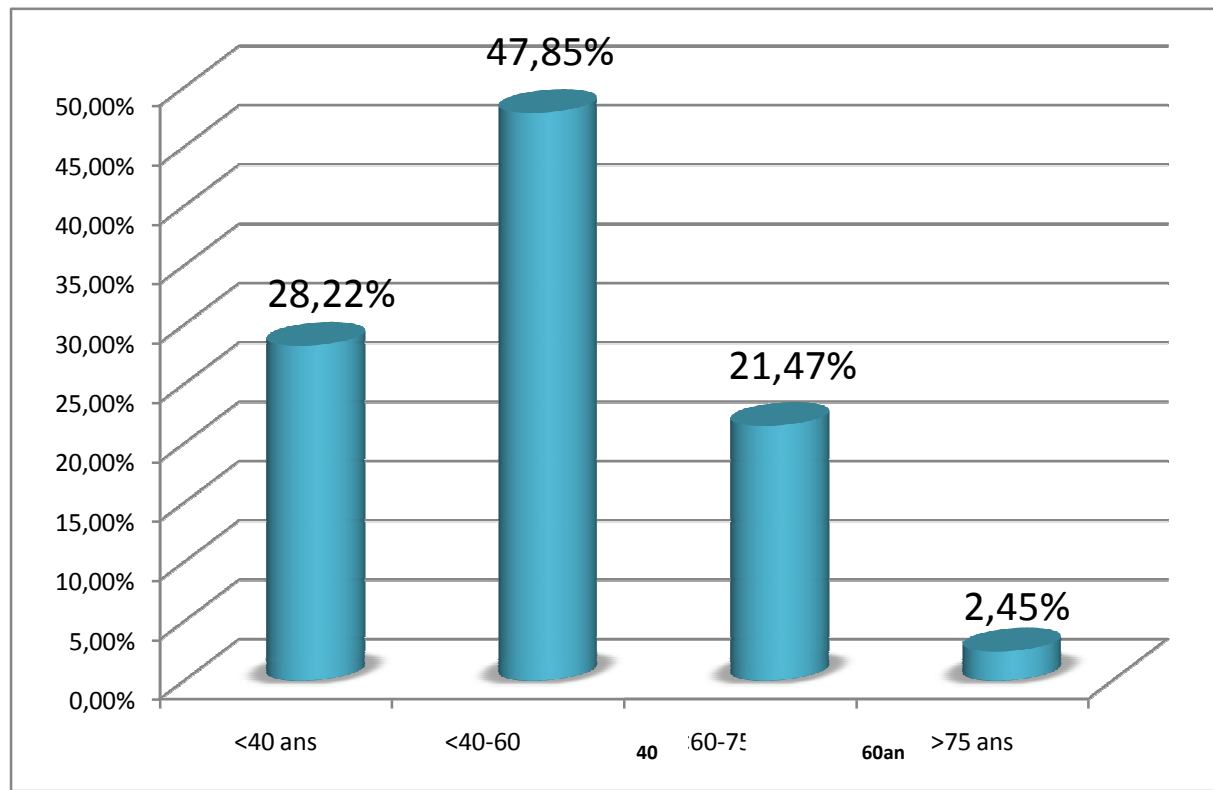


Figure 1 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.

3-1-2) Le sexe (figure 2):

Le sex-ratio H/F des malades inclus dans l'étude est de 0,94.

Le nombre de femmes est de 84, celui des hommes de 79.

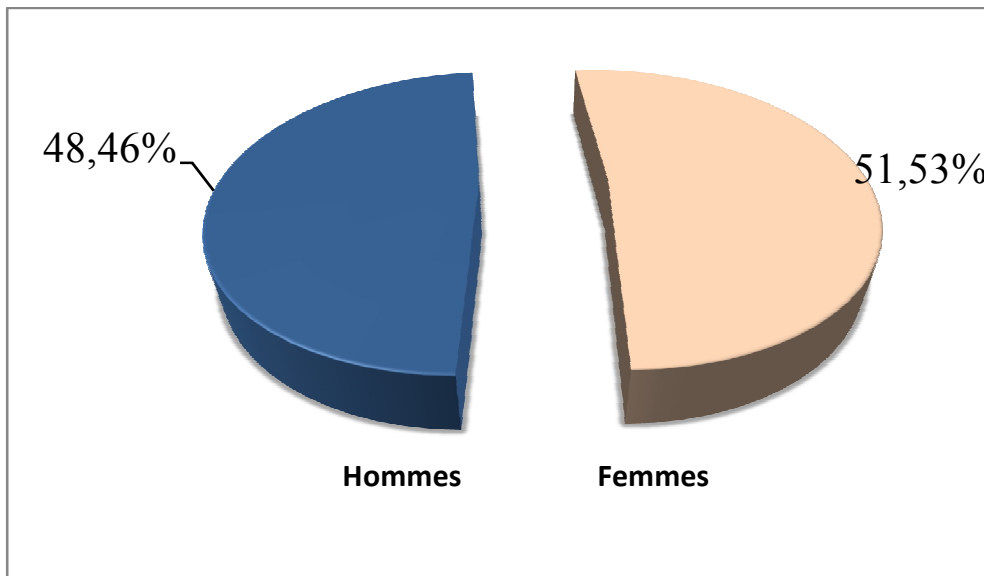


Figure2 : Répartition des patients selon le sexe

3-1-3) poids, taille, indice de masse corporelle (figure4):

Le poids des patients inclus dans notre travail variait entre 45Kg et 90Kg avec une moyenne de 68.9Kg.

La taille moyenne est de 1,72mètres, avec des extrêmes entre 1,52m et 1,89m.

L'indice de masse corporelle (IMC) calculé chez tous les patients interrogés était compris entre 16.7 Kg/m² et 35,5 Kg/m² avec une moyenne de 23,1 Kg/m².

101 patients avaient un IMC entre 20 Kg/m² et 25 Kg/m², alors que 10 malades souffraient d'une obésité (IMC > 29 Kg/m²).

Tableau IV : répartition des patients selon leur indice de masse corporelle

IMC (Kg/m²)	Nombre des patients
Inférieur à 20 (maigreur)	17
Entre 20 et 25 (poids normal)	101
Entre 25 et 29 (surpoids)	35
Supérieur à 29 (obésité)	10

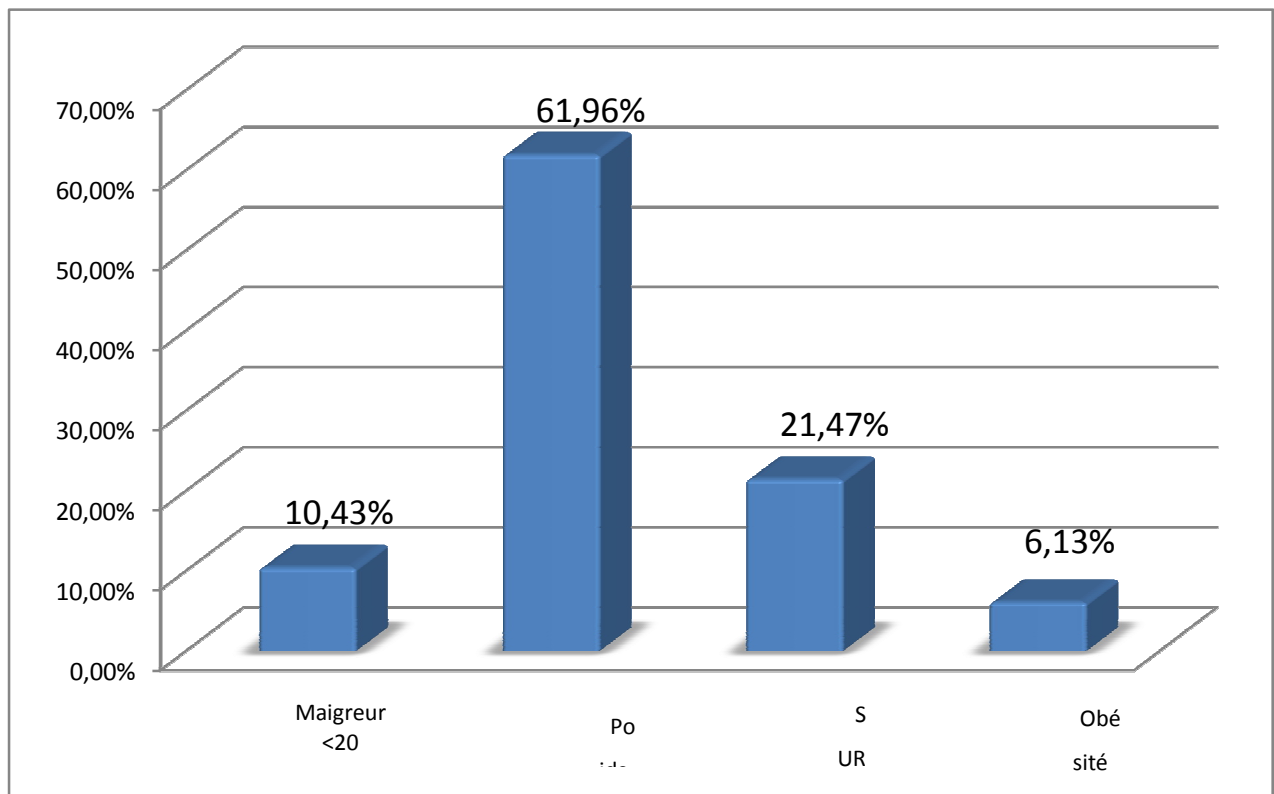


Figure 4 : répartition des patients en fonction de leurs imc

3-1-4) Le service d'admission (figure3):

Notre enquête a été menée dans 14 services de « l'hôpital militaire MY ISMAIL » de Meknès. Neuf services médicaux et cinq chirurgicaux.

49.07 % des patients séjournaient dans les services de chirurgie alors que 50.92 % se trouvaient dans des services médicaux.

Les services de gynécologie, traumatologie, médecine interne et cardiologie étaient les plus représentés.

Tableau III : Nombre de patients en fonction des services

<i>Les services</i>	<i>Nombre des patients</i>
Service de Gynécologie	30
Service de Traumatologie	22
Service de Chirurgie viscérale	14
Service d’Urologie	9
Service de Médecine interne	20
Service de Pneumologie	15
Service de Cardiologie	16
Service de Réanimation	6
Service de Dermatologie	6
Service d’ORL	5
Service de Néphrologie	6
Service d’Endocrinologie	3
Service de Gastro-entérologie	6
Service de Neurologie	5

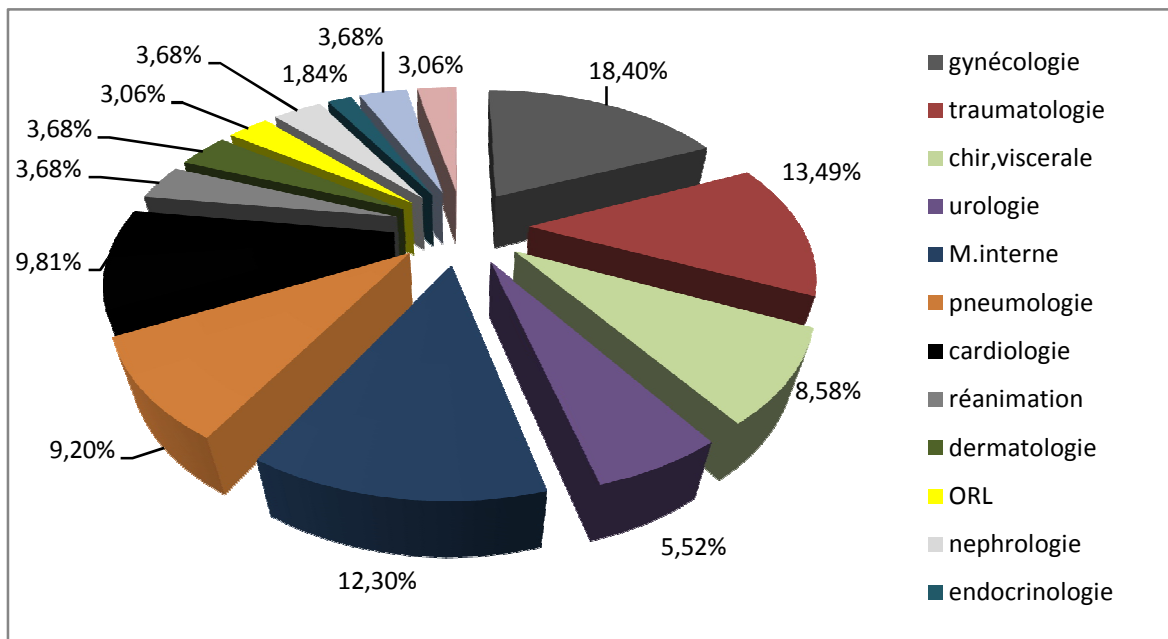


Figure 3 : Répartition Des Patients En Fonction Des Services Ou Ils Etaient Admis

3-2) ANALYSE DES NIVEAUX ET DES FACTEURS DE RISQUE :

3-2-1) Répartition des niveaux de risque (figure 5) :

47 des patients inclus dans l'étude (28.83%) avaient un score de « Kucher » supérieur ou égale à 4, alors que chez 116 (71.16%), ce score était inférieur à 4.

52 des patients (31,90%) n'avaient aucun facteur de risque (score =0).

Tableau V : Répartition des patients selon leurs niveaux de risque

Le score de « Kucher »	Nombre des patients
Inférieur ou égal à 4.	116
Supérieur à 4.	47

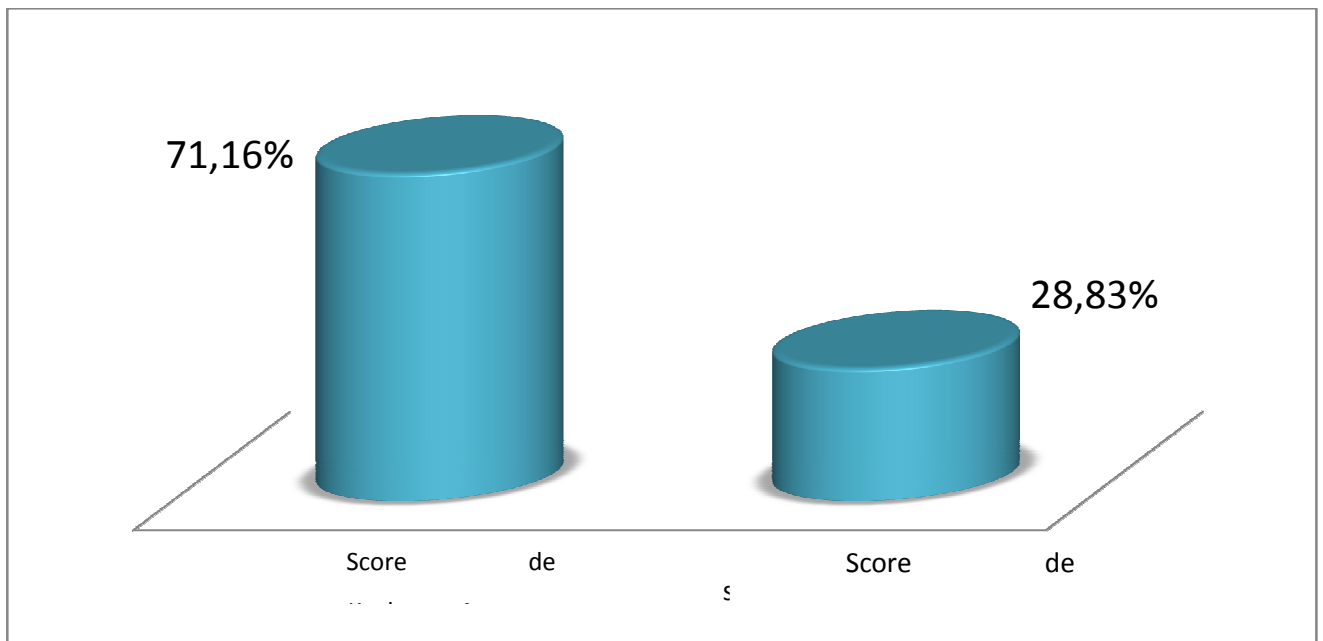


Figure 5 : répartition des patients selon leurs niveaux de risque thrombotique

3-2-2) Répartition des facteurs de risque dans la population étudiée (figure 6) :

La chirurgie majeure (durée >1heure) et l'alitement étaient les facteurs de risques les plus fréquemment retrouvés chez les malades interrogés.

L'antécédent de thrombose et la thrombophilie n'ont été retrouvés chez aucun malade.

Tableau VI: Fréquence des facteurs de risque dans la population etudiee

Facteurs de risque	Nombre des patients
Néoplasie	34
antécédent de thrombose	0
Thrombophilie	0
Intervention chirurgicale (durée>1h)	62
Age >75	4
Obésité (IMC>29)	10
Alitement	54
Utilisation d'un traitement hormonal substitutif ou de contraceptifs oraux	35

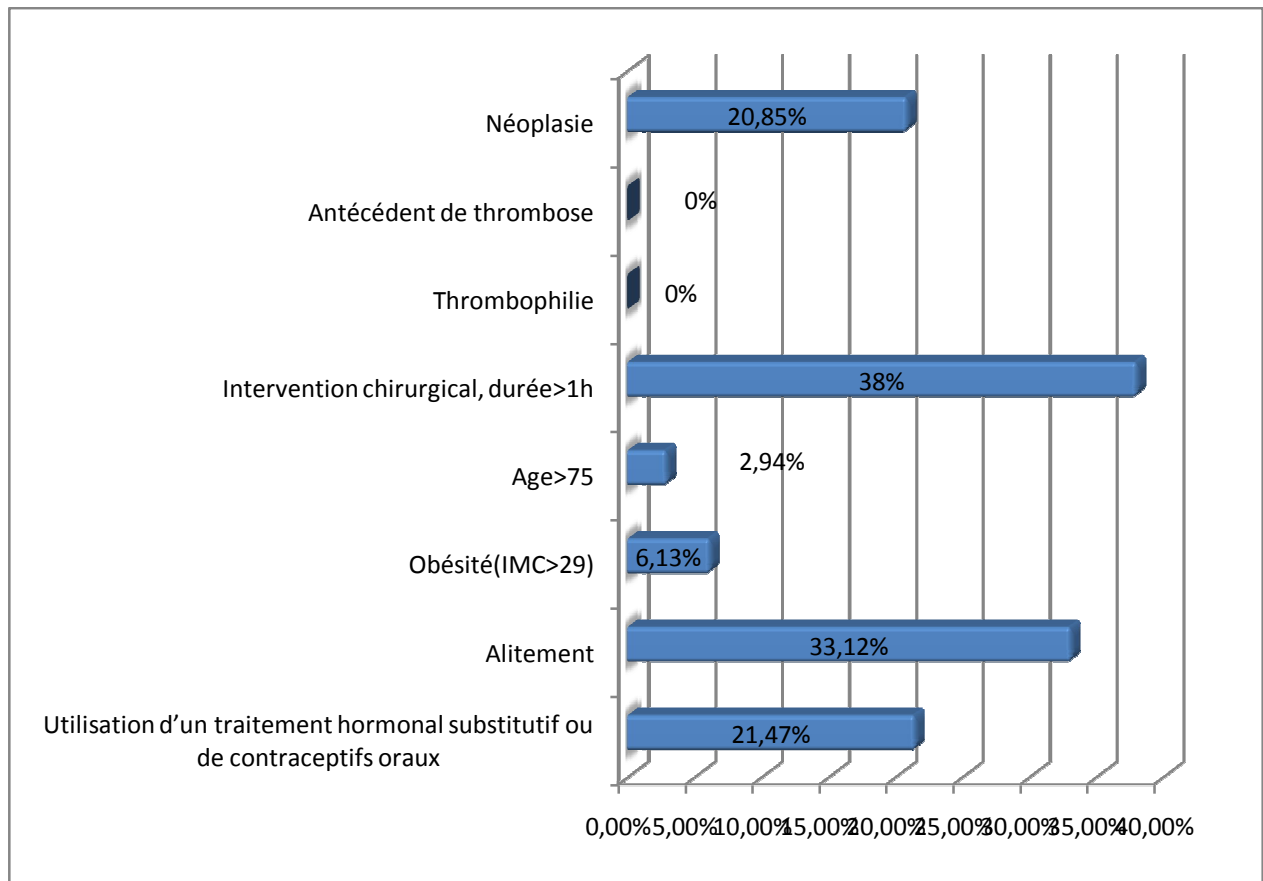


Figure 6 : fréquence des facteurs de risque dans la population étudiée

3-3) La prophylaxie :

Parmi les 163 patients inclus dans notre investigation, 58 malades (35,58%) étaient sous un traitement thromboprophylactique, alors que les 105 patients restants (64,41%) ne recevaient pas de prévention. (Figure 7)

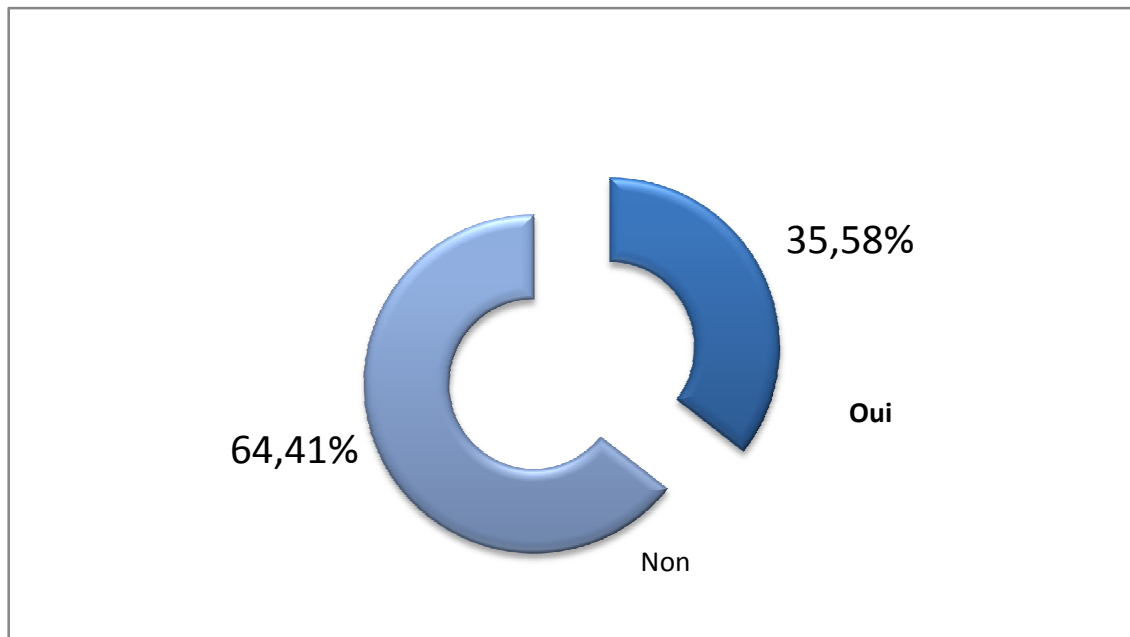


Figure 7: Pourcentage des patients recevant la thromboprophylaxie dans la population étudiée

31 patients entre les 47 chez qui on a retrouvé un score de « Kucher » sup ou égale à 4 étaient sous thromboprophylaxie, alors que 16 malades ne bénéficiaient d'aucune prévention. (Figure 8)

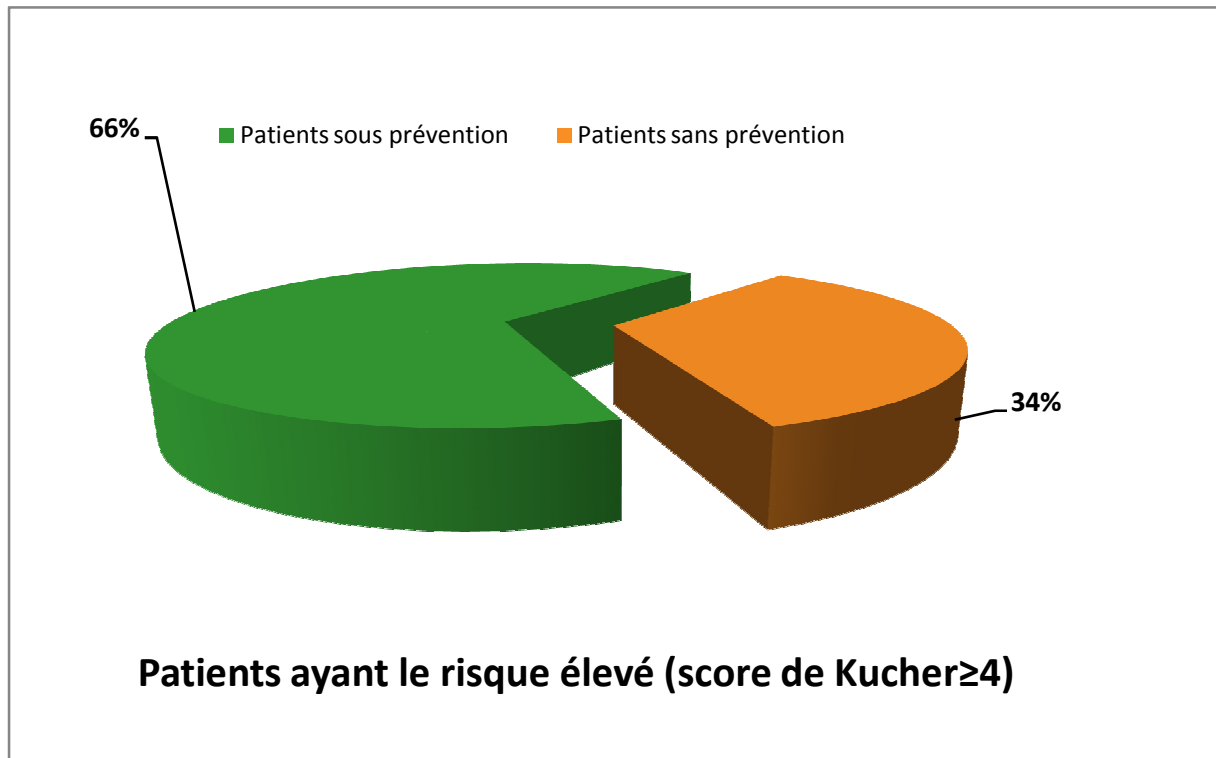


Figure 8 : pourcentage des patients recevant une thromboprophylaxie parmi ceux présentant un score de « KUCHER » supérieur ou égal A 4.

Parmi les 116 malades qui avaient un score de « Kucher » inférieur à 4, 27 patients recevaient un traitement prophylactique contre la maladie thromboembolique contre 89 qui n'étaient sous aucun traitement préventif. (Figure 9)

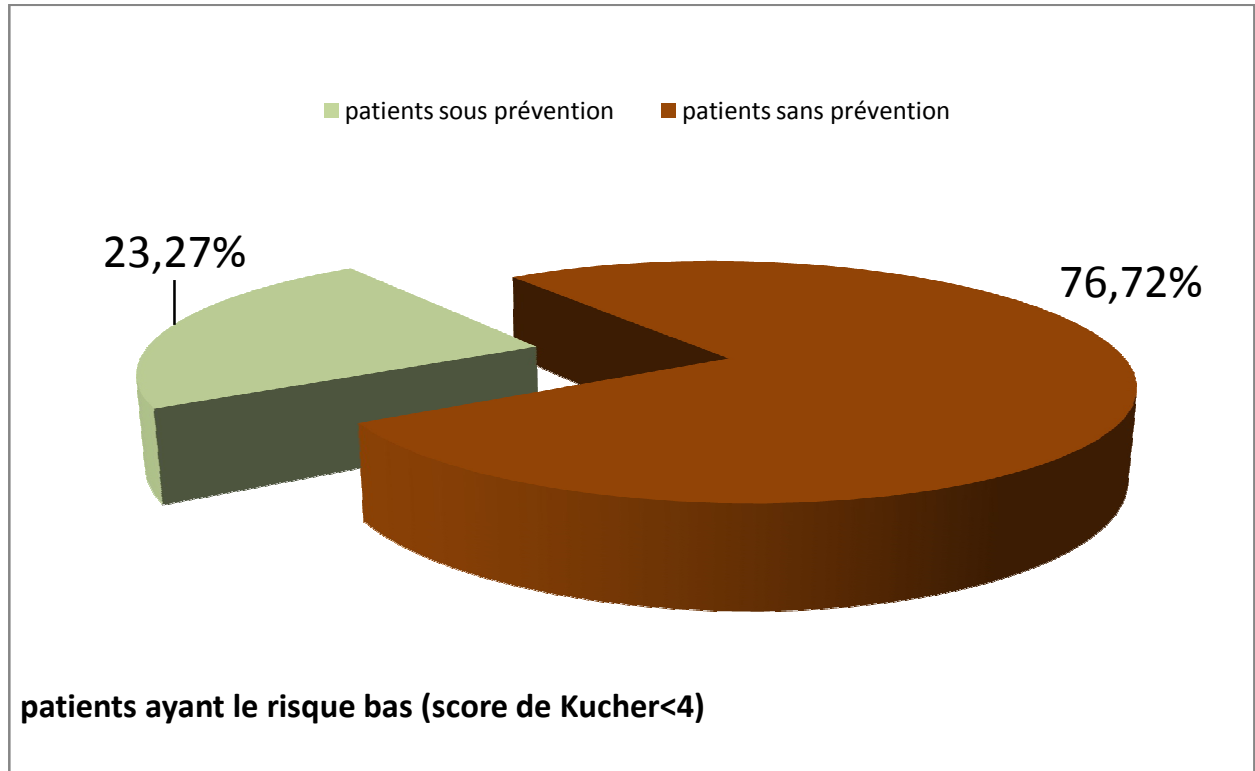


Figure 9 : Pourcentage des patients sous traitement thromboprophylactique parmi ceux présentant un score de « KUCHER » Inferieur A 4

58 patients parmi les 163 interrogés recevaient un traitement thromboprophylactique.

Cette prévention était essentiellement médicamenteuse ;

37 patients (63,79%) étaient sous HBPM (Lovenox® à la dose de 0.4ml/jour par voie sous-cutanée)

12 malades bénéficiaient, en plus de l'HBPM d'une kinésithérapie de mobilisation.

L'HNF (Calciparine® à la dose de 0.2ml *3/j par voie sous-cutanée) était instauré chez 5 patients.

L'AVK (SINTROM® à la dose de 2mg*1/j) a été prescrit chez deux patients. Ceux la bénéficiaient en même temps d'une kinésithérapie de mobilisation.

Les moyens physiques de prévention ; les bas de contention et la kinésithérapie de mobilisation ont été prescrits seuls chez 2 patients seulement (figure 10).

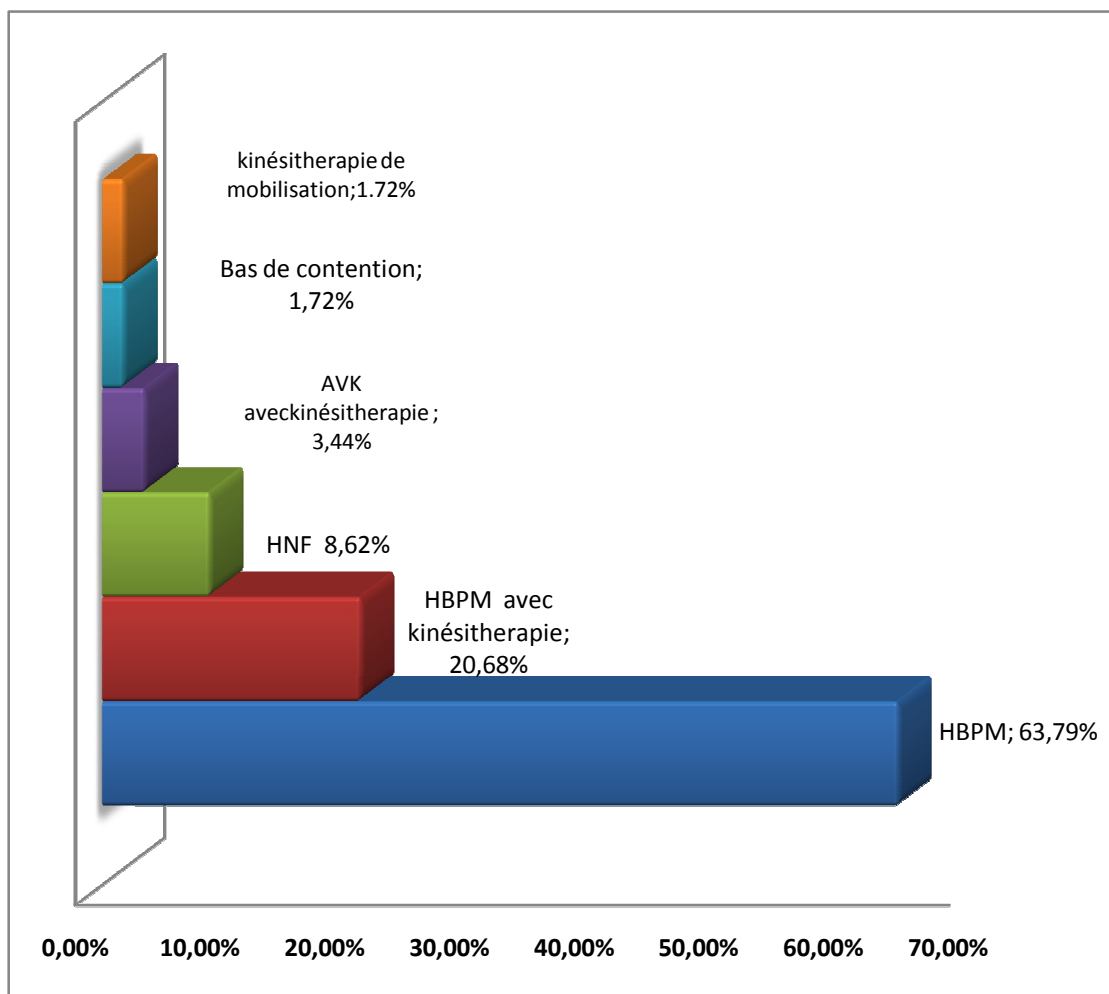


Figure 10 : Pourcentage des moyens de prévention entretenus chez les patients bénéficiant d'un traitement thromboprophylaxique

Le nombre de patients devant bénéficier d'un traitement prophylactique (score de «Kucher » sup ou égal à 4) était de 47 malades, ce qui représente un pourcentage de 71,16% de l'ensemble de la population étudiée.

L'âge moyen de ces malades était de 50,63 ans.

Le sex-ratio de 0.63; Avec 14 hommes et 22 Femmes.

31 patients parmi eux ont été mis sous un traitement thromboprophylactique, ce qui représente un pourcentage de 66%.

La chirurgie majeure (durée > 1h) et l'alitement étaient les principaux facteurs de risque retrouvés chez ces patients.

IV- DISCUSSION :

4-1) LES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE :

L'âge moyen des patients recrutés dans notre investigation était de 48 ans. Cet âge apparaît plus jeune par rapport à ceux décrits dans la littérature lors des enquêtes sur la thromboprophylaxie. En 2008, l'étude effectuée dans un service de médecine interne en Algérie par A.Hamadane et al. , l'âge moyen des 1091 patients inclus était de 55ans. [102]

En France, une étude réalisée dans un service de médecine interne par N.Magy-Bertrand et al. en 2007 a décrit une population d'âge moyen de 66,4 ans. [4]

L'étude canadienne de L.Lanthier et al.[3] réalisée en 2008 incluant 320 patients hospitalisés dans des services médicaux et chirurgicaux a enregistré un âge moyen de 66,5 ans.

Par contre, l'étude menée par R. Tagajdid [103] au service de médecine interne au CHU d'Avicenne à Rabat en 2005, a révélé un âge moyen proche de celui décrit dans notre étude, il était de 42ans.

Cette différence est due au fait que ces études ont inclut exclusivement des malades dont l'âge dépassait 40ans, au même titre, le vieillissement de la population occidentale peut être une explication logique à cette discordance.

Le sex-ratio H/F était de 0,94.notre étude a colligé presque autant d'hommes que de femmes comme dans la plupart des études menées dans ce sens.

L'IMC était normal chez 62% des cas (poids moyen =69kg).

Ce résultat rejoint la valeur enregistrée par POTTIER et al.[104] dans un service de médecine interne, qui rapporte un poids moyen de 65kg.

Alors que ce chiffre est sensiblement supérieur par rapport au résultat retrouvé par R. Tagajdid [103], qui était de 63kg.

10 patients dans notre série souffraient d'une obésité ($IMC > 29 \text{ kg/m}^2$).

Dans notre étude, les services de chirurgies et de médecines étaient représentés de façon égale, 49% des patients interrogés séjournaient dans des services de chirurgie, alors que 51% étaient admis dans des services médicaux.

Ces pourcentages rejoignent ceux enregistrés dans l'étude réalisée par L.Lanthier et al.[3] , 43% parmi les 320 malades inclus étaient dans des services de chirurgie alors que 57% étaient admis dans des services médicaux.(5)

En revanche, l'étude ENDORSE [105] en France réalisée en 2007 a inclut 32% de patients chirurgicaux contre 68% médicaux.

4-2 - ETUDE DES NIVEAUX ET DES FACTEURS DE RISQUE :

4-2-1 - étude des niveaux de risque :

29% des patients de notre série ont présenté un risque thromboembolique élevé (score de Kucher ≥ 4), 32% des malades n'avaient aucun facteur de risque (score de Kucher=0).

Ce résultat reproduit celui retrouvé par R. Tagajdid [103], où 30,8% de l'ensemble de la population qui a été étudiée devait bénéficier d'un traitement thromboprophylactique.

En France, une étude réalisée dans un service des urgences par P.Peudepiece et al. [106] en 2008, où les mêmes données du score de « Kucher » ont été utilisées, le taux des patients chez qui le score dépassait 4 était inférieur par rapport à notre investigation ; 13% des malades avaient un score ≥ 4 , alors que chez 23% de ces patients, aucun facteur de risque n'a été retrouvé (score de Kucher=0), les résultats comparatifs avec cette enquête ont été illustrés dans le tableau VII

Tableau VII : tableau comparant les niveaux de risque de notre enquête avec celle réalisée par p.peudepiece et al.[106]

Score de « Kucher »	Nombre de patients dans chaque classe dans notre étude	Nombre de patients dans chaque classe dans l'étude de P.Peudepiece et al.
0	52(31,9%)	46 (23 %)
1	23(14,1%)	68 (35 %)
2	17(10,4%)	49 (25 %)
3	24(14,7%)	5
4	15(9,2%)	13 (6,5 %)
5	20(12,2%)	10 (6,5 %)
6	8(5%)	1
7	4(2,4%)	0
8	0	1

Dans L'étude de N.Magy-Bertrand et al. [4], 47,2 % des malades avaient une indication théorique de thromboprophylaxie.

L'étude ENDORSE [105] en France a estimé que 49% des patients avaient un risque élevé.

57,5% des malades inclus dans l'évaluation de L.Lanthier et al.[3] présentaient une indication théorique de thromboprophylaxie.

Notre étude ne retrouve pas les mêmes valeurs que celles rapportées dans les études françaises et canadienne, alors qu'elle reproduit le résultat de l'investigation menée au CHU d'Avicenne à Rabat, cela peut être expliqué par les différences qui existent entre les populations dans l'origine et les particularités, de plus, les méthodes utilisées dans les enquêtes ainsi que les critères de stratification du risque thromboembolique ne sont pas identiques.

4-2-2 - étude des facteurs de risques dans la population étudiée :

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].

Dans notre étude, nous avons trouvé que ce facteur était le plus représenté chez les patients interrogés avec un pourcentage estimé à 38%, cette valeur est inférieure par rapport au taux enregistré par L.Lanthier et al.[3] ; 30,9% des patients qui ont été inclus dans cette étude étaient dans un état postopératoire.

Ce facteur de risque ne figure pas dans la plupart des investigations faites sur ce sujet, car la majorité d'entre elles ont été conduites dans des services de médecine.

L'alitement a été enregistré chez 33% de l'ensemble des malades inclus dans notre enquête, cette valeur est inférieure par rapport à celle enregistrée par L.Lanthier et al.[3] où 41,6% des malades étaient alités.

Dans l'étude de R. Tagajdid [103], ce facteur de risque n'a été retrouvé que dans 8% des cas seulement.

Dans notre échantillon, la prise de contraception orale ou d'un traitement hormonale substitutif était retrouvée chez 35 femmes, ce qui représente un pourcentage de 21% de l'ensemble de la population étudiée, ce résultat dépasse celui décrit dans la littérature par d'autres études, à savoir, R. Tagajdid [103] a retrouvé ce facteur dans 3,2% des cas.

Dans l'étude ENDORSE [105] faite en France, ce facteur de risque n'a été enregistré que dans 0,3% de l'ensemble des patients à risque élevé.

La présence d'un cancer multiplie par huit environ le risque veineux thromboembolique. C'est la troisième cause de MTEV. [2].

Dans notre échantillon, 20% des patients interrogés souffraient d'un cancer ; C'est le 3ème facteur de risque par sa fréquence dans notre étude.

Ce résultat est comparable à celui enregistré par A.Hamadane [102] en Algérie où la présence de néoplasie chez les malades étudiés représentait la 3ème situation la plus fréquente.

Notre résultat rejoint également celui de l'étude canadienne de L.Lanthier et al. [3] où 18,4% des malades inclus souffraient d'une néoplasie.

Dans l'enquête ENDORSE [105] en France, ce facteur de risque a été retrouvé dans 14% des cas.

L'obésité ($IMC > 29 \text{ kg/m}^2$) a été retrouvée chez 6% des malades inclus dans notre travail.

L'étude ENDORSE [105] en France avait enregistré le même chiffre chez les patients à risque élevé.

Alors que 2,5% seulement des malades admis dans l'étude de R. Tagajdid [103] souffraient d'une obésité.

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 notre échantillon, ce facteur de risque n'a été retrouvé que chez 4 malades, ce qui représente un taux de 3% de l'ensemble de la population étudiée.

L'antécédent de MTEV n'a été enregistré chez aucun des patients inclus dans notre travail, cela rejoint le résultat de l'étude de R. Tagajdid [103] ou aucun patient ne présentait cet antécédent.

Au même titre, aucun des malades interrogés ne souffrait de thrombophilie.

4-3-.ADHERENCES DE LA PRATIQUE PREVENTIVE AUX RECOMMANDATIONS DE LA THROMBOPROPHYLAXIE :

4-3-1- prescription d'une prophylaxie antithrombotique :

Dans notre travail, et selon la partie « analyse des résultats », 47 patients avaient une indication théorique de thromboprophylaxie, ce qui représente un taux de 29% de l'ensemble de la population étudiée, un traitement thromboprophylactique (tout traitement confondu) a été prescrit chez 66% de ces malades. 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. Tagajdid [103] en 2005 avait incluse 198 malades, 30,8%(61 patients) parmi eux présentaient une indication théorique de prévention, la thromboprophylaxie avait été prescrite dans seulement 7% des cas (4patients).

Dans l'étude de A.Hamadane et al.[102] en Algérie, 7,24% de l'ensemble des malades ayant un risque élevé de MTEV (1091 patients) avaient reçu un traitement thromboprophylactique.

En France, L'Etude de N.Magy-Bertrand et al.[4] avait inclus 89 patients, 47,2% parmi eux présentaient une indication théorique à un traitement thromboprophylactique, la prévention a 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 [105] 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 62,4% de ces patients.

Une étude réalisée en 2005 dans 8 hôpitaux Suisse [107] a inclus 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 et al.[3] 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 et al.[108] 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 [109] incluant 196 000 patients, 33,9% de ces malades ont été mis sous une thromboprophylaxie.

Le taux de malades interrogés qui présentaient un score de Kucher ≥ 4 justifiant un traitement thromboprophylactique dans notre travail était de 29%, ce résultat n'atteint pas les taux enregistrés par la plupart des investigations internationales menées dans ce sens, alors qu'il est comparable au chiffre enregistré par l'étude de R. Tagajdid à Rabat en 2005 [103]. Cela peut être expliqué par le fait que les méthodes de travail ne sont pas les mêmes, ainsi que les critères d'inclusion des malades qui diffèrent d'une étude à l'autre.

Dans notre série, 66% des patients qui nécessitaient une prévention ont pu bénéficier d'un traitement thromboprophylactique, ce résultat est meilleur par rapport à celui enregistré par R. tagajdid [103], ainsi que dans l'étude algérienne de A.Hamadane et al.[102], alors qu'il est comparable aux taux atteints dans la plupart des investigations internationales étudiant la thromboprophylaxie.

Ceci nous mène à conclure que les médecins de l'hôpital militaire « MY Ismail » de Meknès montre un niveau de vigilance vis-à-vis du risque thromboembolique comparable à celui qu'on peut constater chez les praticiens dans les hôpitaux des différents pays occidentaux (France, Suède, USA, Canada...)

4-3-2 - les moyens de la thromboprophylaxie :

Dans notre étude, différents moyens de prévention ont été utilisés contre le risque de la MTEV.

Parmi les 58malades qui étaient sous un traitement thromboprophylactique ; 96,5% des patients recevaient une prévention médicamenteuse, qui était héparinique dans 93% des cas :

- 84,5% des malades étaient sous Lovenox® à la dose de 0.4ml/jour par voie sous-cutanée.
- 8,62% des patients recevaient de l'HNF ; Calciparine® à la dose de 0.2ml *3/j par voie sous-cutanée.
- L'AVK (SINTROM® à la dose de 2mg*1/j) a été utilisé chez seulement 3,44% des malades jugés nécessitant une thromboprophylaxie.

Les moyens physiques employés contre la MTEV étaient la kinésithérapie de mobilisation et le port des bas de contention, ces deux méthodes ont été utilisées chez 27,5% de nos patients ; 25,8% bénéficiaient d'une kinésithérapie de mobilisation, alors que 1,72% portaient des bas de contention.

Dans l'étude de N.Magy-Bertrand et al.[4] en France, 78% des 50 patients qui bénéficiaient d'une thromboprophylaxie ont reçu de l'énoxaparine à la dose de 0.4ml en sous cutané *1/ jr, alors que 22% de ces patients ont été mis sous Calciparine® à la dose 0.2ml *2/jr par voie sous cutanée. 41,6% des malades ont porté des bas de contention.

Dans l'étude ENDORSE [105] 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 et al.[3] 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 [103], 2 malades ont reçu du Lovenox® (0,4ml*1/j), alors que les 2 autres ont eu de la calciparine® (0,3ml*3/j)

Dans l'étude de A.Hamadane et al.[102] la thromboprophylaxie a été entretenue exclusivement par de l'HBPM.

Dans la plupart des enquêtes internationales étudiant la thromboprophylaxie, la prévention a été faite essentiellement par de l'héparine, ceci concorde parfaitement avec les résultats de notre étude. En revanche, il existe une sous utilisation importante des moyens de prévention physique dans les différentes études menées dans ce sujet ainsi que dans la nôtre.

les recommandations internationales établies pour l'utilisation de la thromboprophylaxie en milieu hospitalier par Le consensus nord-américain(l'American College of Chest Physicians 2008 [101]) , indique l'utilisation de l'HBPM(enoxaparine 4000UI/jr, deltaparine 5000UI/Jr ou fondaparinux 2,5mg/j) ou de L'HNF (5000UI 2 à 3 fois par jour) associée à une contention veineuse chez les patients hospitalisés avec un risque de MTEV, sauf en cas de contre indication à un traitement anticoagulant médicamenteux, où la priorité est donnée aux moyens physiques.

L'utilisation de l'héparine (HBPM ou HNF) chez les patients qui ont bénéficié d'un traitement thromboprophylactique dans notre enquête a atteint un taux de 93%, les doses prescrites étaient identiques à celles décrites dans les recommandations de l'ACCP 2008 [101], cependant, l'utilisation des moyens physiques dans notre série n'a été réalisé que dans seulement 27,5% des cas.

ce résultat traduit un niveau d'adhérence satisfaisant, des médecins de l'hôpital militaire « My ISMAIL » de Meknès, aux recommandations internationales en ce qui concerne le traitement préventif médicamenteux contre la MTEV, en revanche, il est fortement souhaitable que cette investigation permette 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.



Conclusion



V-CONCLUSION :

La prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) gagne une place de plus en plus importante dans le milieu médical et chirurgical, depuis que de nombreuses études ont bien établi son efficacité et sa sécurité. Tous les spécialistes recommandent de choisir et d'adapter le traitement prophylactique en fonction de l'importance du risque thromboembolique.

En pratique :

- Tous les patients hospitalisés pour un motif médical ou chirurgical aigu doivent être évalués pour leur risque thromboembolique veineux et hémorragique. Selon ces risques, une thromboprophylaxie sera éventuellement envisagée.
- Seuls les produits ayant montré leur efficacité doivent être utilisés en prophylaxie à la posologie indiquée.
- Les alternatives thérapeutiques comportent :
- l'héparine non fractionnée à la dose de 5000 UI toutes les 12 ou toutes les 8h en cas de risque élevé,
- l'énoxaparine 4 000 UI une seule injection SC par jour.
- La dalteparine 5 000 UI une seule injection SC par jour.
- Le fondaparinux 2,5 mg une seule fois par jour.

Les méthodes mécaniques de thromboprophylaxie doivent être utilisées en première intention chez les patients à risque hémorragique élevé.

Elles peuvent être associées à la thromboprophylaxie pharmacologique chez certains patients. L'utilisation de l'aspirine seule est en revanche déconseillée.

Au terme de ce travail, nous soutenons la thèse que 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 la première étape d'un programme qui visera l'amélioration de la qualité de la prévention de la MTEV en milieu hospitalier.

Ce programme se penchera d'abord sur la détermination de l'incidence en milieu hospitalier de la MTEV, puis sur l'étude des principaux facteurs de risque (évaluation du risque thrombotique). Si une telle évaluation du risque thromboembolique est primordiale pour la rationalisation des comportements en matière de traitement préventif et pour l'analyse étiologique de tout événement embolique, elle pourrait également permettre l'homogénéisation des populations pour faciliter la comparabilité des études ultérieures.



Annexe



HOPITAL MILITAIRE MY ISMAIL service des urgences

**Etat des lieux de la thromboprophylaxie à L'HOPITAL MILITAIRE
MY ISMAIL DE MEKNES**

Service :

Nom (initiales) :

Sexe : ♀ ♂

Âge :

Date d'entrée :

Diagnostic d'entrée :

ANTECEDENTS ET FDR :

- Néoplasie : oui non
- Antécédent de thrombose : oui non
- Thrombophilie : oui non
- Intervention chirurgicale (durée > 1h) : oui non
- Age > 75ans : oui non
- Poids :
- Taille :
- Indice de masse corporelle :
- Obésité : oui non
- Alitement : oui non
- Contraception orale ou traitement hormonal substitutif de la ménopause :
oui non

THROMBOPROPHYLAXIE :

- Thromboprophylaxie : oui non
 - Si non pourquoi
- HPBM : oui non
Type :.....dose :.....depuis(j) :.....
- Héparine : oui non
Dose :..... depuis (j) :.....
- AVK : oui non
Dose :.....depuis(j) :.....
- Bas de contention : oui non
- Kinésithérapie de mobilisation : oui non



Résumés



RESUME

Titre de la thèse : ETAT DES LIEUX DE LA THROMBOPROPHYLAXIE A «L'HOPITAL MILITAIRE MY ISMAIL DE MEKNES»

L'auteur : ES-SAADY Youssef

Mots clés : **Maladie thromboembolique veineuse – Thromboprophylaxie – Milieu hospitalier - Héparine non fractionnée - Héparine de bas poids moléculaire**

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 périodiquement par l'American College of Chest Physicians (ACCP) est devenu le standard international. Toutefois, la thromboprophylaxie demeure sous utilisées.

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.

Notre investigation a été conduite pendant une seule journée, le 22 Mai 2012. Le nombre de patients inclus était de 163. La base de données qui a servi à l'établissement de l'état des lieux de la thromboprophylaxie a été réalisée à partir de l'interrogatoire des patients hospitalisés dans les différents services ainsi que de la consultation de leurs dossiers médicaux.

47 patients devaient bénéficier d'un traitement thromboprophylactique.

31 malades parmi les 47 ont reçu un traitement prophylactique ; ce qui représente un pourcentage de 66%. L'héparine a été utilisée chez 95% de ces patients.

Le taux d'association des moyens physiques était de 27,5 %.

Ce résultat traduit un niveau d'adhérence satisfaisant, des médecins de l'hôpital militaire « My ISMAIL » de Meknès, aux recommandations internationales en ce qui concerne le traitement thromboprophylactique médicamenteux, en revanche, il est fortement souhaitable que cette investigation permette de sensibiliser davantage les praticiens à l'importance de l'association des moyens physiques aux médicaments dans la lutte contre la survenue d'un événement thromboembolique chez les patients hospitalisés.

SUMMARY

**Thesis title: INVENTORY OF THROMBOPROPHYLAXIS TO "MY ISMAIL
MILITARY HOSPITAL IN MEKNES"**

Author: ES-SAADY Youssef

**Key words : Venous thromboembolism – thromboprophylaxis- hospital environ
Unfractionated heparin - Low molecular weight heparin.**

Venous thromboembolism is a common and serious condition. It is a real public health problem throughout the world.

The practice guideline developed periodically by the American College of Chest Physicians (ACCP) has become the international standard. However, thromboprophylaxis remains underutilized.

The aim of our study was to evaluate the practice of prescribing prophylactic measures vis-a-vis thromboembolic disease at the military hospital MY Ismail in Meknes.

Our investigation was conducted during a single day, May 22 2012.the number of patients included was 163.the database that was used to establish the state of thromboprophylaxis in "Military Hospital MY ISMAIL "Meknes was made from the examination of patients in the various services as well as consulting their medical records.

47 patients were eligible for thromboprophylaxis treatment.

31 patients out of 47 received prophylactic treatment, which represents a percentage of 66%. Heparin was used by 95% of these patients.

The rate of association of physical means was 27.5%.

This result indicates a satisfactory level of adherence, physicians Military Hospital "My ISMAIL" Meknes, to the international recommendations regarding preventive treatment against VTE, however, it is highly desirable that this investigation will allow raise awareness among practitioners of the importance of the association of physical means to medicinal means in the fight against the occurrence of thromboembolic events in hospitalized patients.

خلاصة

عنوان الأطروحة: جرد الإلتقاء الخثاري في "المستشفى العسكري المولى اسماعيل" بمكناس

المؤلف: يوسف السعدي


الكلمات الأساسية: مرض الانصمام الوريدي الخثاري-الإلتقاء الخثاري-الوسط الاستشفائي-الهيبارين غير المجزأ - الهيبارين منخفضة الوزن الجزيئي
مرض الانصمام الوريدي الخثاري حالة شائعة وخطيرة. حيث تعتبر مشكلة حقيقية من مشاكل الصحة العمومية في جميع أنحاء العالم.

أصبح الدليل التطبيقي المنجز دوريا من قبل الكلية الأمريكية لأطباء الصدر (ACCP) مرجعا دوليا. ومع ذلك، يبقى الإلتقاء الخثاري غير مستعمل بطريقة كافية.
هدف دراستنا هو تقييم ممارسة الإلتقاء الخثاري في "المستشفى العسكري المولى اسماعيل" بمكناس.

هذه الدراسة لتي أجريت خلال يوم واحد، 22 مايو 2012، شملت 163 مريضا. قاعدة البيانات التي تم استخدامها لإنشاء المعاينة الميدانية لإستعمال الإلتقاء الخثاري تم إنشاؤها انطلاقا من استجواب المرضى في مختلف المصالح وكذلك من معاينة سجلاتهم الطبية.
47 مريضا كانوا يحتاجون إلى اتقاء خثاري. تلقى 31 مريضا من أصل 47 العلاج الوقائي، وهو ما يمثل نسبة 66%.

تم استخدام الهيبارين عند 95% من هؤلاء المرضى. معدل استعمال وسائل الاتقاء الخثاري الجسدية لم يتعدا 27.5%.

هذه النتائج تعكس مستوى التزام جيد للأطباء الممارسين في "المستشفى العسكري المولى اسماعيل" بمكناس تجاه التوصيات الدولية بشأن العلاج الوقائي الدوائي ضد مرض الانصمام الخثاري، ومع ذلك، فمن المرغوب جدا أن يسمح هذا التحقيق من رفع مستوى الاهتمام لدى الممارسين لاستعمال الوسائل الجسدية في مكافحة إصابة المرضى بعلت الانصمام الخثاري في الوسط الاستشفائي.



*Références
bibliographiques*



-
- [1] Larousse medical edition 2006
- [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, pp : 254—266.
- [3] **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) 36, pp : 3-8.
- [4] **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* 31(2010) pp : 406-410.
- [5] **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(2), pp: 76-84
- [6] **Bénard.E, Lafuma.A, Ravaud.P.**
Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. *Presse Med* 2005; 34, pp: 415-19

- [7] **KEARO .C.**
Epidemiology of venous thromboembolism vascular medicine
2001.01/0076026.
- [8] **Oger E, EPI-GETBO Study Group.**
Incidence of venous thromboembolism : a community-based study in
Western France. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale.
Thromb Haemost 2000;83, pp:65760.
- [9] **Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al.**
The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Thromb
Haemost 2001;86, pp:452—63.
- [10] **Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al.**
Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest
Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest
2008;133, pp:381S—453S.
- [11] **Rosencher N, Vielpeau C, Emmerich J, et al.**
Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: the
ESCORTE study. J Thromb Haemost 2005;3:2006—14.
- [12] **Samama CM, Ravaud P, Parent F, et al.**
Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty:
the FOTO study. J Thromb Haemost 2007;5:2360—7.

- [13] **Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al.**

Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, noninferiority trial. *Lancet* 2007;370:949—56.

- [14] **DOUKALI L.**

Epidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse [thèse]. Rabat : Université Mohamed V ; 2000.

- [15] **Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al.**

Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2004 ; 126 : 338S-400S.

- [16] **Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al.**

A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991 ; 151 : 933-8.

- [17] **Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al.**

A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793—800.

- [18] **WILLIAMS H., GEERTS WH., GRAHAM F.**

Prevention of VTE. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *CHEST* 2004;126:338S-400S.

-
- [19] **Anderson Jr FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al.**
The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. Arch Intern Med 1992;152:1660—4.
- [20] **Bergmann JF, Kher A.**
Venous thromboembolism in the medically ill patient : a call to action. Int J Clin Pract 2005 ; 59 : 555-61.
- [21] **Samama MM.**
An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: The Sirius study. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 3415-20
- [22] **Sandler DA, Martin J-F.**
Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients : are we detecting enough deep vein thrombosis. J R Soc Med 1989 ; 82 : 198-200.
- [23] **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.
- [24] **Stein PD, Henry JW.**
Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest 1995;108:978—81.
- [25] **Hampton KK.**
Thromboprophylaxis in medical patients. Hosp Med 2000;61:656—9.

- [26] **Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M.**
Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386—9.
- [27] **Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al.**
Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711—6.
- [28] **CAEN J.,LARRIEU MJ.,SAMAMA MM.**
physiologie de l'homostase. In : L'hémostase : méthodes d'exploration et diagnostic pratique Paris : flammarion ; 1975.10-31.
- [29] **BERNARD J. ,LEVY JP., VARET B. et al.**
Hémostase, coagulation et fibrynolyse : physiologie et exploration. In : abrégé d'hématologie. Paris : Masson ; 1996.293-311.
- [30] **LEVY JP.VARET B., CLAUVEL JP., LEFRERE F., BEZEAUD A.,GUILLIN MC.**
Physiologie de l'hémostase. In : hématologie et transfusion. Paris Masson ;2001.297-308
- [31] **Szwebel.T-A, Le Jeunne.C.**
Prévention en médecine de la maladie thrombo - embolique veineuse. *LA Revue du Praticien* Novembre 2011 ; vol : 61, pp :1213-1219

- [32] **RAMELET AA., MONTI M.**
Abrégé de phlebologie. Paris : editions Masson ; 1999
- [33] **BOCCALON H.**
Thromboses veineuses des membres inferieurs et de la veine cave inférieure. Encycl Méd Chir, cardiologie – angéologie, 11-730-A-10,1996,14p
- [34] <http://www.anapath.necker.fr/>
- [35] www.pharmacie.univ-lille2.fr/recherche/labs/hemato/ressourcespedagogiqueshemostase.htm
- [36] **Emile.C.**
Facteurs de risque et scores de la maladie thromboembolique veineuse. Option Bio 2012, 467 :17-18
- [37] **LEGER P.,BARCAT D.,BOCCALON C. et al.**
Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inferieure. Encycl Méd Chir, cardiologie – angéologie, 11-730-A-10,2004,14p
- [38] **BERGMAN JF.,MAHE I.**
Prévention de la thrombose veineuse profonde en Medecine. Ann Med Intern 2000 ;151(3) :207-214.
- [39] **Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, et al.**
Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). PLoS Med 2006;3:e307.

-
- [40] **Lapostolle F, Surget V, Borron SW, et al.**
Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345:779—83.
- [41] **Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, et al.**
The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organisations. *PLoS Med* 2007;4:e290.
- [42] **Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al.**
Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387—94.
- [43] **Noboa S, Mottier D, Oger E.**
Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: a community-based prospective study. *J Thromb Haemost* 2006;4:2720—2.
- [44] **Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al.**
Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809—15.
- [45] **Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al.**
Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943—9.

- [46] **Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al.**
Systematic review: the nTrousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008;149:323—33.
- [47] **SOLEM CA., LOFTUS EV., TREMAINE WJ., SANDBORN WJ.**
Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *AM J Gastroenterol.* 2004.99(1):97-101.
- [48] **COHEN A.**
Identification of medical patients at risk of thrombosis. VTE experts' meeting 2004.
- [49] **ALEXANDER GG., BERNARD SP., GREGORY YH.**
ABC of entitrombotic therapy venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *BMJ* 2002;325:887-890.
- [50] **GOUIN-THIBAUT I., SAMAMA MM.**
Thrombose veineuse et cancer. *Annales de biologie clinique* 2000 ;58 :675-82.
- [51] **ALHENC-GELAS M., AIACH M.**
génétique de la maladie thromboembolique veineuse *archives des maladies du cœur et des vaisseaux* 2003 ;96 :1111-15

- [52] **GRENARD AS., MAHE I., TOURDE V., BERGMANN JF.,**
L'enquête étiologique dans la maladie thromboembolique : quels examens pour quels patients ? 104 observations. La presse médicale 2003 ;32 :1310-16
- [53] **WECHSLER B.,DU BOUTIN TH.**
Maladie de behçcet. Encycl Méd Chir, Appareil locomoteur, IV-98, 14-206-B-10.1999,6p
- [54] **JACQ F., FIESSINGER JN.**
Thromboangéite oblitérante ou maladie de Burger. Encycl Méd Chir, Angéiologie, 19-1530,1997,4p.
- [55] **Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Buller HR, et al.**
Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. Arch Intern Med 1999;159:65—70.
- [56] **Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al.**
Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. Lancet 1995;346:1589—93.
- [57] **Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM, et al.**
Effect of secondand third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. Blood 2004;103:927—33.

- [58] **Beral V, Banks E, Reeves G.**

Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002;360:942—4.

- [59] **Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G.**

Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428—32.

- [60] **Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al.**

Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy — results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000;84:961—7.

- [61] **Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients.**

Thromboembolic risk factors (THRIFT) consensus group. *BMJ* 1992;305(6853):567-743.

- [62] **EMMERICH J.**

Maladie thromboembolique veineuse : traitement et étiologie *Sang Thromboses Vaisseaux* 1999 ;5(11) :337-42

- [63] **GARNIER M., DELAMARE V., et al.**

Dictionnaire des termes médicaux. Paris : Maloine ; 23eme édition 1992

- [64] **Lidwine W ., Evelien T., Theo VV.**
Practical Diagnostic Management of patients with Clinically Suspected Deep Vein Thrombosis by Clinical Probability Test, Compression Ultrasonography, and D-dimer Test. Am J Med.2002;113:630-635.
- [65] **TONYA L., RICHARD H., RICHARD L.**
Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review . BMJ 2004;329/821-25
- [66] **BARRELLIER MT.,LEZIN B., LANDY S., LE HELLO C.**
Prévalence de la thrombose veineuse diagnostiquée par échographie-doppler des membres inférieurs dans la suspicion d'embolie pulmonaire et dans l'embolie pulmonaire confirmée. Journal des Maladies Vasculaires 2001 ;26(1) :23-30.
- [67] **BOUNAMEAUX H., PERRIER A.**
Approche diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse. SVT 1999 ;5(11) :327-36
- [68] **MAYER G., SANCHEZ O.**
Embolie pulmonaire. Encycl Méd Chir 2003,36-827-A-40.
- [69] **BOURIOT K., et al.**
Place de l'angioscanner spiralé dans l'embolie pulmonaire .Chest 2003 ; 123 :359-365

-
- [70] **TURKSTRA F., BULLER H. R.**
La maladie thromboembolique veineuse est-elle une seule et même entité Clinique ? Sang Thrombose Vaisseaux 1998 ; 10(5) :263-7
- [71] **CRASSARD I., BOUSSER M.-G.**
Thromboses veineuses cérébrale : mise au point. La Revue de Médecine Interne Article in Press, Corrected Proof.
- [72] **SUSAN R., KAHN JS., GINSBERG MD.**
Relationship between deep vein thrombosis and the post thrombotic syndrome. Arch Inter Med 2004;164:17-26.
- [73] **SUSAN R., KAHN JS., GINSBERG MD.**
The post thrombotic syndrom : current knowledge, controversies, and directions for future research. Blood reviews 2002;16:155-165
- [74] **MOULIN M.**
Anticoagulants. In : Abrégé de pharmacologie Paris Mansson ; 1998.425-444.
- [75] **HIRSH J.**
Heparin and low molecular weight heparin. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. CHEST 2004,126:188S-203S.
- [76] **VIDAL 2012.**
- [77] **HARENBERG J.,ROEBROCK P.,STEHLEN G. et al.**
Heparin study in internal Medecine:design and preliminary results. Thromb Res 1992;68:33-43

- [78] **KAKKAR K.**
LOW-and-ultra-low-molecular-weight heparins. Best practice and research clinical haematology 2004;17(1):7-87.
- [79] **KUCHER N., LEIZOROVICZ A., PAUL T.**
Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients : A subgroup analysis of the prevent trial . Arch Intern Med 2005;165:341-345.
- [80] **LEVESQUE H.**
L'histoire des traitements anticoagulants. La revue de médecine interne 2004 ;25 :\$315-\$317
- [81] **SMONNET V., CMBUS JP., LEGER P., BONEU B.**
Antivitamines K : utilisation pratique. Encycl Méd Chir,hématologie,13-022-D-50,2003,10p
- [82] **DEBRAY M. , PAUTAS E., COUTURIER P.**
Anticoagulation orale en pratique gériatrique. La Revue de Médecine Interne 2003 ;24 :107-117
- [83] **PATRONO C., COLLER B., GARRET A., HIRSH J., ROTH G.**
Platelet-Activ Drugs : the relationships among dose,effictiveness, and side effects. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. CHEST 2004,126:234S-264S

[84] LEVESQUE H.

Aspirine et maladie thromboembolique veineuse : des indices mais aucune certitude. Rev Méd Intern 2000 ;21 :943-5

[85] KENNETH B.

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

[86] JEFFREY I., WEITZ J., HIRSH L., et al.

New anticoagulant drugs. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. CHEST 2004;126:265S-286S.

[87] BURA-RIVIERE A., FIESSINGER JN.

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

[88] DAVIDE I., DOMENICO P.

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

[89] ALEXANDER T., COHEN MS.

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

[90] MIKDAM M., KHARCHAFI A., TOULOUNE F., ARCHANE MI.

Quoi de neuf dans le traitement anti thrombotique ? .Annales de Biologie Clinique 2002 ;60(2) :131-41

[91] **ROSENCHER N., DROUET L.**

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

[92] **BRAMLAGE P.,PITTROW D., KIRCH W.**

Ximelagatran for secondary prevention of venous thromboembolism. European journal of clinical investigation 2005;35(suppl.1):4-11

[93] **CAEN J.**

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

[94] **VICTOR J., MICHAEL H.**

Foundation and sites of action of antithrombotic agents. Best practice end research Clinical haematology2004;17(1):3-22

[95] **Leclerc-Fouras.S, 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 : 862-870

[96] **NICOLAIDES AN.,BREDDIN HK., FAREED J. et al.**

Prevention of venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. Int Angiol 2001;20:1-37

- [97] **Léger. P.**
Prévention en médecine. Journal des Maladies Vasculaires September 2009, Vol 34, Supplement, , pp :S5-S6.
- [98] **MISMETI P., KHER A., LAPORTE L.**
Héparines et prévention des événements thromboemboliques en milieu médical : synthèse SVT 2000 ;2(12) :76-82
- [99] **BERGMANN JF., MOULY M.**
thromboprophylaxis in medical patients : focus on France semin thromb hemost 2002;28:051-056
- [100] **BAUESACHS RM.**
Fondaparinux : an update on nex study results. European journal of clinical investigation 2005;35(suppl.1):27-32
- [101] **M.M. Samama.**
8èmes recommandations nord-américaines sur la prévention de la maladie thromboembolique veineuse. Sang Thrombose Vaisseaux 2009, Volume 21, n° 5-6, pp : 269-74 .
- [102] **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.

[103] **M.R. Tagajdide.**

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

[104] **POTTIER P., PLANCHER B. , PISTORIUS MA., GROLLEAU JY.**

Facteur de risque et incidence de la maladie thromboembolique veineuse en médecine interne : une étude descriptive prospective sur 947 patients hospitalisés. La revue de médecine interne 2001 ; 22 :348_59.

[105] **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, pp: e528–e537.

[106] **P. Peudepièce, C. Le Gall, M. Dutech, S. Marhez, R. QuitellierR. Guyennon.**

Évaluation de la prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) dès les urgences pour les patients hospitalisés en médecine. Journal Européen des Urgences Mars 2008, Volume 21, Supplément 1, Pages A89.

[107] **P.Chopard, J.Dörffler-Melly, U.Hess, WA. Wuillemin, D.Hayoz, A.Gallino, et [al].**

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

[108] **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. Thromb Res 2007; 119; pp: 145-55.

[109] **Amin, S. Stemkowski, L.Lin, G.Yang.**

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

[110] <http://www.chufes.ma/amirf/Cours/biologie/14.pdf>

[111] **Mahé.I, Medjkane.A, Bosquet.A.**

Prévention de la thrombose veineuse profonde. Médecine juin 2007, pp : 258-261.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

**جرد الإتقاء الخثاري في المستشفى العسكري
المولى اسما عيل بمكناس
أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد : يوسف السعدي

المزاد في: 13 أبريل 1987 بمكناس

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مرض الإنصمام الوريدي الخثاري - الإتقاء الخثاري - الوسط الإستشفائي -
الهيبارين الغير مجزأ - الهيبارين منخفضة الوزن الجزيئي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : عبد الكريم شوحو

أستاذ في الجراحة العامة

مشرف

السيد : سيدي محمد حنفي

أستاذ في التخدير والإنعاش

أعضاء

السيد : العربي أمحجي

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل

السيد : محمد البعاج

أستاذ مبرز في الطب الباطني