

Année 2017

Thèse N° 025

# Thromboprophylaxie en milieu médical, état des lieux à l'hôpital Militaire Avicenne-Marrakech.

## THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 /03/2017

PAR

Mme. Hajar ELKHIMARI

Née Le 04 Janvier 1990 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

## MOTS-CLES

Maladie thromboembolique veineuse - Thromboprophylaxie -Milieu hospitalier  
médical- Héparine- Prévention mécanique.

## JURY

Mme.	L.ESSADOUNI Professeur de Médecine Interne	PRESIDENTE
M.	M.ZYANI Professeur agrégé de Médecine Interne	RAPPORTEUR
M.	R.BOUCHEMTOUF Professeur agrégé de Pneumologie	} JUGES
M.	H.QACIF Professeur agrégé de Médecine Interne	
M.	A.BENALI Professeur agrégé de Psychiatrie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ رَبِّ  
أَدْخِلْنِي مُدْخَلَ صِدْقٍ  
وَأَخْرِجْنِي مُخْرَجَ صِدْقٍ  
وَأَجْعَلْ لِي مِنْ لَدُنْكَ سُلْطَانًا نَصِيرًا

سورة الإسراء آية 80

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ





# *Serment d'hippocrate*

*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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**



*LISTE DES  
PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADMOU Brahim	Immunologie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	LAOUAD Inass	Néphrologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

## Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HADEF Rachid	Immunologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie

AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato-orthopédie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUALI IDRISSEI Mariem	Radiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUESS Youssef	Anesthésie-réanimation

BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

## Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDEFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale

BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
EL HARRECH Youness	Urologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- ptisiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERHANE Hind	Pneumo- ptisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire

# *DEDICACES*



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes  
les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui  
ont su me hisser vers le haut*

*Pour atteindre mon objectif... ✍*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*



*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le  
respect, la reconnaissance... ✍*

*Aussi, c'est tout simplement que... ✍*



*Je dédie cette thèse... ✍*

## À mon papa chéri, mon confident, mon modèle de sagesse

Aucun mot ne pourrait être assez fort pour exprimer toute la reconnaissance et la gratitude que je te porte. Tu t'es toujours montré protecteur, présent, affectueux, patient, généreux et dévoué pour m'aider à traverser chaque étape de ma vie. La grande complicité qui nous unit fait de toi l'épaule sur laquelle je peux me reposer et l'oreille à laquelle je peux me confier. J'admire l'homme que tu incarnes cultivés, intelligent, serein, tolérant et juste.

Je suis très fière et honorée de porter la moitié de ce précieux patrimoine génétique.

Puisse cette thèse symboliser le fruit de tes longues années de sacrifices consentis pour mes études et mon éducation.

Puisse Dieu, le tout puissant, te protéger et t'accorder meilleure santé et longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aime papa

## À la plus douce, la plus belle des mamans

Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille.

Tu as consacré toute ta vie pour mon bien être et pour faire de moi la femme accomplie que je suis. Merci pour la force de l'amour que tu m'as donnée sans compter. Merci pour ta perpétuelle disponibilité. Merci pour tes conseils, si sage, et la bénédiction que tu m'as donnée tout au long de mon existence.

Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu t'es imposés afin d'assurer mon bien être, et que Dieu tout puissant, préserve ton scurire et t'assure une bonne santé et une longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

Je t'aime maman

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْنِي  
كَمَا رَحِمْتَ بَنِي صَغِيرًا

سورة الاحزاب 24

### *À Mon Cher frère Younes,*

*Les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection.*

*Tu as toujours été là pour moi, à partager les moments les plus difficiles, mais aussi les plus joyeux. Veuille trouver, cher frère, dans ce travail le fruit de ton dévouement, l'expression de ma gratitude et mon profond amour.*

*Puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie, te procurer longue vie et réaliser tous tes rêves. J'espère que tu sois aujourd'hui fière de moi. Moi je suis très fière de toi.*

*Je t'aime Younannou*

### *À mon très cher mari Jacuad,*

*Tu es toujours présent pour me soutenir et m'encourager ! Tu as beaucoup participé à ce travail avec le mérite de me supporter dans mes moments de doute et de stress.*

*Reçois par ce travail le témoignage de l'amour et la profonde affection que j'ai pour toi.*

*Que Dieu puisse bénir notre union et m'aide à t'apporter tout le bonheur et l'amour que tu mérites.*

### *À ma très chère sœur Hanae,*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Je vous souhaite la bienvenue dans notre petite famille et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.*

*Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

*J'implore Dieu qu'il vous aide à réaliser tous vos rêves. Je vous adore Hania.*

### *À ma chère amie Samia*

*Notre amitié a débuté depuis la première année de nos études médicales. On a commencé ensemble, et nous voilà en train de tracer nos chemins ensemble.*

*On a partagé énormément de bons moments, plein de souvenirs et plein de fou rire. Tu étais toujours à mes côtés dans les meilleurs moments comme dans les pires. Tu es une sœur pour moi. Puisse dieu nous garder toujours ensemble et unies.*

*Je vous souhaite plein de bonheur et de réussite.*

### *À ma belle-famille, la famille Ghardi,*

*Avec qui j'ai vécu des moments de joie et de pur bonheur durant ces deux dernières années.*

*Votre présence dans ma vie ne cesse de s'embellir.*

*Pour tout votre amour et votre soutien, je te dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et de ma grande estime.*

### *À la famille El Mansouri*

*Je dédie ce modeste travail à Docteur Najib El Mansouri, ma tante Amina et mes deux frères Mohammed Amine et Ali. En témoignage de mon profond attachement, je vous souhaite une vie pleine de bonheur, santé et réussite. Puisse Dieu vous protéger, garder et renforcer nos liens sacrés.*

À

Ma grande mère paternelle

À mes oncles et tantes

À mes cousins et cousines

À tous les membres de ma famille

EL K HJ MARI et EL BOUANNANI

Petits et grands

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien,  
encouragements, et affection.*

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage de mes sentiments  
sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.*

*Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde*

À

La mémoire de mon cousin Moulay Rachid

Et à la mémoire de ma tante Nadia

Mes Grands-parents maternels mon Grand-père paternel

*Le destin ne m'a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur avec vous et pour  
cueillir*

*vos bénédictions interminables.*

*Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de votre âme par sa sainte  
miséricorde.*

*À mes chères amies Ghita El Ghouat, Rania Rada, Jihane Dhimni,  
Asmae Ech-chamikh, Hajar El Mourataji.*

*Notre amitié a commencé depuis notre premier stage d'externat et s'est approfondie  
jour après jour dépassant le cadre des études.*

*On a tout partagé ensemble. On se donnait la force quand on se sentait faible.*

*J'avais la chance d'avoir des sœurs à mes côtés durant tout mon parcours.*

*Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés*

*J'espère que notre amitié va durer pendant de longues années à venir.*

*Je te souhaite tout le bonheur du monde.*

*À mes amis(es) et collègues*

*Nabil Hamouch, Mourad El Aquaoui, Mohammed Amine Haouane,*

*Youssef El Khalifa, Lokman El Kharroubi, Hassna Darouich,*

*Najat El Attoul, Khaoula El Moussaoui, Oumaima Ouagga,*

*Sara Ijadla, Aida El Fakir,*

*À tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous  
souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce  
travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*

*À tous mes professeurs et maîtres*

*qui m'ont imbibé de leur Savoir*

*À tous les médecins dignes de ce nom*

*À tous ceux qui sont chers et que j'ai omi de les citer*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous apporte de même que  
ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour ma formation,  
mon instruction et mon bien être. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé,*

*bonheur et longue vie*

*Je vous dédie ce travail modeste.....*

*Cette thèse.*

*Àu personnel des services médicaux*

*de l'Hôpital Militaire Avicenne*

*Vous m'étiez d'un grand secours.*

*Merci infiniment pour votre aide.*

# *Remerciements*



*À*

الله

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

A  
NOTRE MAÎTRE  
ET PRÉSIDENTE DE THÈSE  
PROFESSEUR ESSAADOUNI Lamia  
Professeur de l'Enseignement Supérieur De Médecine Interne  
CHU MOHAMMED VI de Marrakech

*Nous sommes très honoré de vous avoir comme présidente du jury de notre thèse.  
Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines  
vous valent*

*l'admiration et le respect De tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans  
l'exercice de la profession.*

*Veillez, chère Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre  
haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respec*



A  
NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE  
PROFESSEUR ZYANI Mohammed  
Chef de service de Médecine Interne  
Hôpital militaire Avicenne de Marrakech

*C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement, Vous êtes un Homme de science rigoureux et pointilleux respecté de tout le monde, et une fierté pour notre faculté. Je suis très touchée par votre disponibilité malgré vos multiples responsabilités. Vos enseignements et conseils m'ont guidé tout au long de ce travail. Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de votre attente. Votre respect pour votre travail me servira d'exemple.*

*Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma profonde gratitude.*



A notre maître et juge de thèse  
PROFESSEUR BENALI Abdeslam

Professeur en Psychiatrie à  
L'Hôpital militaire Avicenne de Marrakech

*Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.*

A notre maître et juge de thèse  
PROFESSEUR QACIF Hassan

Professeur en Médecine Interne à  
L'Hôpital militaire Avicenne de Marrakech

*Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous m'avez accueilli.*

*Veuillez trouver ici, Professeur, le témoignage de ma grande estime et de ma sincère reconnaissance.*

A notre maître et juge de thèse  
PROFESSEUR BOUCHENTOUF Rachid

Professeur de pneumologie  
Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez de siéger parmi cet honorable jury. Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie qui restent exemplaires.*

*Qu'il nous soit permis, cher Maître, de vous exprimer notre reconnaissance et notre grande estime.*



# *Abréviations*



## Liste des abréviations:

<b>ACCP</b>	: American College of Chest Physicians
<b>Afssaps</b>	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
<b>AINS</b>	: Anti inflammatoires non stéroïdiens
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>AT</b>	: Antithrombine
<b>AVC</b>	: Accident vasculaire cérébral
<b>AVK</b>	: Anti vitamines K
<b>CE</b>	: Contention élastique
<b>CPI</b>	: Compression pneumatique intermittente
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>EP</b>	: Embolie pulmonaire
<b>ETEVE</b>	: Evénement thromboembolique veineux
<b>HBPM</b>	: Héparines de bas poids moléculaire
<b>HNF</b>	: Héparines non fractionnées
<b>IDM</b>	: Infarctus du Myocarde
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>IMPROVE</b>	: Registre international de la prévention médicale des événements thromboemboliques veineux
<b>INR</b>	: International Normalized Ratio
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>ISI</b>	: International standardized index
<b>IV</b>	: Intraveineuse
<b>MTEV</b>	: Maladie thromboembolique veineuse
<b>MTHFR</b>	: Méthyl-tétra-hydro folate réductase
<b>NAP</b>	: Nématode anticoagulant peptide
<b>PC</b>	: protéine C

<b>PG</b>	: Prostaglandines
<b>Ph</b>	: Potentiel hydrogène
<b>PS</b>	: Protéine S
<b>RPCa</b>	: Résistance à la protéine C activée
<b>SC</b>	: Sous cutanée
<b>SPT</b>	: Syndrome post thrombotique
<b>TCA</b>	: Temps de céphaline activée
<b>TFPI</b>	: Tissue Factor Pathway Inhibitor
<b>TH</b>	: Traitement hormonal
<b>THS</b>	: Traitement hormonal substitutif
<b>TIH</b>	: Thrombopénie induite par l'héparine
<b>TPA</b>	: L'activateur tissulaire du plasminogène
<b>TVP</b>	: Thrombose veineuse profonde
<b>UPA</b>	: Urokinase plasmingen activator
<b>USI</b>	: Unité de soins intensifs

# *PLAN*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>4</b>
I. PERIODE DE L'ENQUÊTE	5
II. PATIENTS	5
III. METHODE DE L'ÉTUDE	5
<b>RESULTATS ET ANALYSE</b>	<b>7</b>
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	9
1. L'âge	9
2. Le sexe	10
3. Poids, Taille, Indice de Masse Corporelle	10
4. Le service d'admission	11
II. ANALYSE DES NIVEAUX ET DES FACTEURS DE RISQUE	12
1. Répartition des niveaux de risque	12
2. Répartition des facteurs de risque dans la population étudiée	13
III. La prophylaxie	14
<b>DISCUSSION</b>	<b>17</b>
I. RAPPEL SUR LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE	18
1. INTRODUCTION	18
2. EPIDEMIOLOGIE	19
3. HISTOIRE NATURELLE DE LA MTEV	22
4. FACTEURS DE RISQUE DE LA MTEV	26
5. DIAGNOSTIC POSITIF	36
6. BILAN ETIOLOGIQUE	46
7. LES MOYENS DE LA PROPHYLAXIE	48
8. LES INDICATIONS	72
II. DISCUSSION DES RESULTATS DE NOTRE ÉTUDE	82
1. LES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	82
2. ÉTUDE DES NIVEAUX ET DES FACTEURS DE RISQUE	83
3. ADHERENCES DE LAPRATIQUE PRÉVENTIVE AUX RECOMMANDATIONS DE LA THROMBOPROPHYLAXIE	86
<b>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS</b>	<b>91</b>
<b>RÉSUMÉS</b>	<b>95</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>101</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>105</b>

# *INTRODUCTION*



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

Elle regroupe essentiellement deux entités cliniques, l'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP) [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 utilisée.

Le dernier consensus de l'ACCP recommande que chaque hôpital doive développer une stratégie active de promotion de l'utilisation de la thromboprophylaxie au sein de ses services [2].

Dans cette optique, nous avons établi un état des lieux de la thromboprophylaxie aux services médicaux dans notre hôpital, l'hôpital militaire AVICENNE de Marrakech, 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 aux services médicaux de 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 ;
- Les données de la littérature concernant l'intérêt de la thromboprophylaxie en milieu hospitalier médical.

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 médical.

*MATERIEL ET  
METHODES*



## **I. PERIODE DE L'ENQUÊTE:**

Notre investigation a été conduite pendant un mois, du 01 Novembre 2016 au 03 Décembre 2016. La base de données qui a servi à l'établissement de l'état des lieux de la thromboprophylaxie en milieu médical à « l'hôpital militaire Avicenne » de Marrakech a été réalisée à partir de l'interrogatoire des patients hospitalisés dans les différents services médicaux ainsi que de la consultation de leurs dossiers médicaux.

## **II. PATIENTS :**

Notre étude a intéressé tous les patients qui étaient hospitalisés dans les différents services médicaux de l'hôpital, totalisant ainsi une somme de 153 malades dont l'âge varie entre 12 et 86 ans.

Nous avons exclu, les patients sous traitement anticoagulant à doses curatives (11 patients), les patients qui ont séjourné moins de 48 heures à l'hôpital (21 patients) et nous avons retenu 121 patients ; quatre vingt quinze hommes et vingt six femmes.

## **III. METHODE DE L'ÉTUDE :**

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.
- ✧ Motif d'admission et diagnostic retenu.

✧ 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.
- 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

Les données avaient été saisies et analysées par logiciel EXCEL version 2010, et les résultats sont sous forme de nombres et de pourcentages.

L'anonymat et la confidentialité des informations ont été respectés lors du recueil des données.

# *RESULTATS ET ANALYSE*



La stratification du niveau de risque chez les patients inclus dans notre enquête a été réalisée grâce au score de « Kucher » [30] (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 coût/efficacité.

Etabli chez des patients hospitalisés, le score de « Kucher » prend en compte 8 variables auxquelles ont été attribués des scores de 1 à 3. On a exclu une variable « chirurgie majeure » puisque notre étude est réalisée uniquement dans les services médicaux. Le risque de thrombose est significatif si le score est supérieur ou égal à 4 et justifie l'instauration d'un traitement thromboprophylactique [30].

**TABLEAU I : SCORE DE «KUCHER»[30].**

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

Le nombre des malades interrogés dans notre enquête était de 153 malades, en tenant compte des critères d'exclusion, le nombre des patients inclus dans le travail est de 121.

Le nombre des patients qui étaient sous un traitement prophylactique était de 16 patients.

## I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

### 1. L'âge (figure 1) :

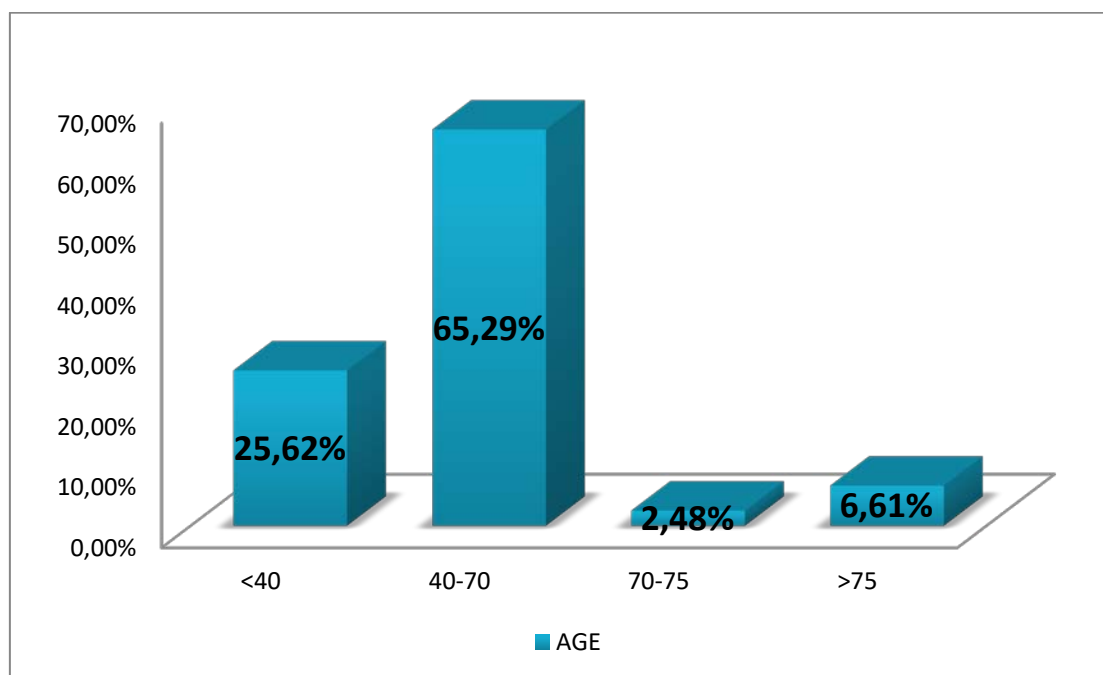
L'âge moyen des patients interrogés était de 50,56 ans, avec des extrêmes entre 12 et 86 ans.

La tranche d'âge la plus représentée était comprise entre 40 et 70 ans.

Huit patients avaient un âge supérieur à 75 ans.

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

Les tranches d'âge	Nombre des patients
Inférieur à 40 ans	31
Entre 40 et 70ans	79
Entre 70 et 75 ans	3
Supérieur à 75 ans	8

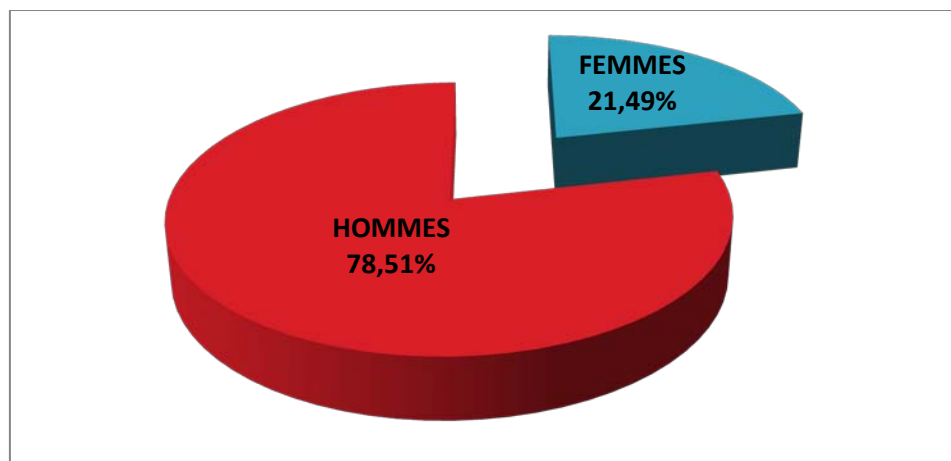


**Figure 1 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.**

## 2. Le sexe (figure 2):

Le sex-ratio H /F des malades inclus dans l'étude est de 3,65.

Le nombre de femmes est de 26, celui des hommes est de 95.



**Figure2 :** Répartition des patients selon le sexe.

## 3. Poids, Taille, Indice de Masse Corporelle (figure 3):

Le poids des patients inclus dans notre travail variait entre 42Kg et 105 Kg avec une moyenne de 67,2Kg.

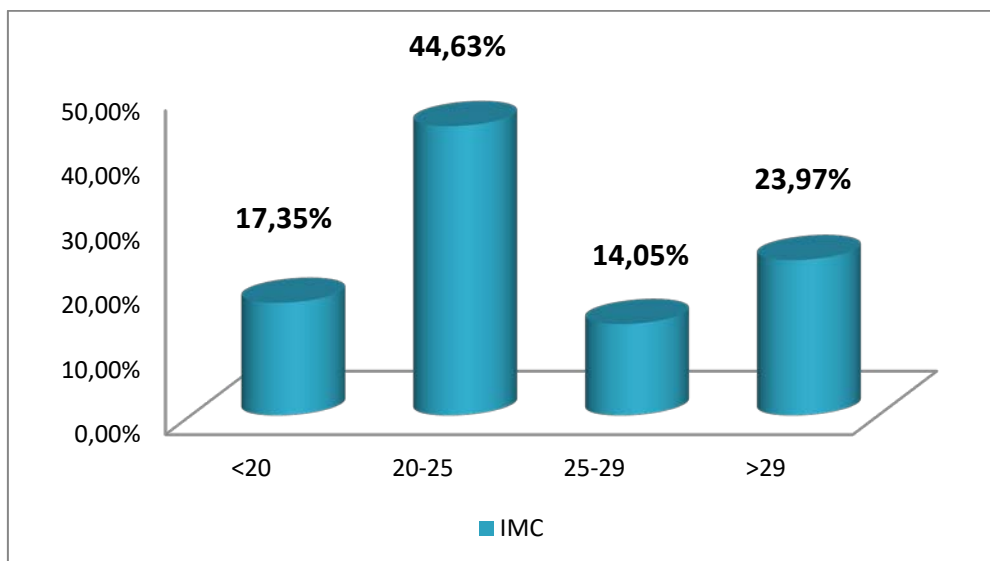
La taille moyenne est de 1,65 mètres, avec des extrêmes entre 1,34m et 1,85m.

L'indice de masse corporelle (IMC) calculé chez tous les patients interrogés était compris entre 16.4 Kg/m<sup>2</sup> et 41 Kg/m<sup>2</sup> avec une moyenne de 24,45Kg/m<sup>2</sup>.

Cinquante quatre patients avaient un IMC entre 20 Kg/m<sup>2</sup> et 25 Kg/m<sup>2</sup>, alors que 29 malades souffraient d'une obésité (IMC > 29 Kg/m<sup>2</sup>).

**Tableau III :** Répartition des patients selon leur indice de masse corporelle

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Nombre des patients
Inférieur à 20 (maigreur)	21
Entre 20 et 25 (poids normal)	54
Entre 25 et 29 (surpoids)	17
Supérieur à 29 (obésité)	29



**Figure 3 : Répartition des patients en fonction de l'IMC.**

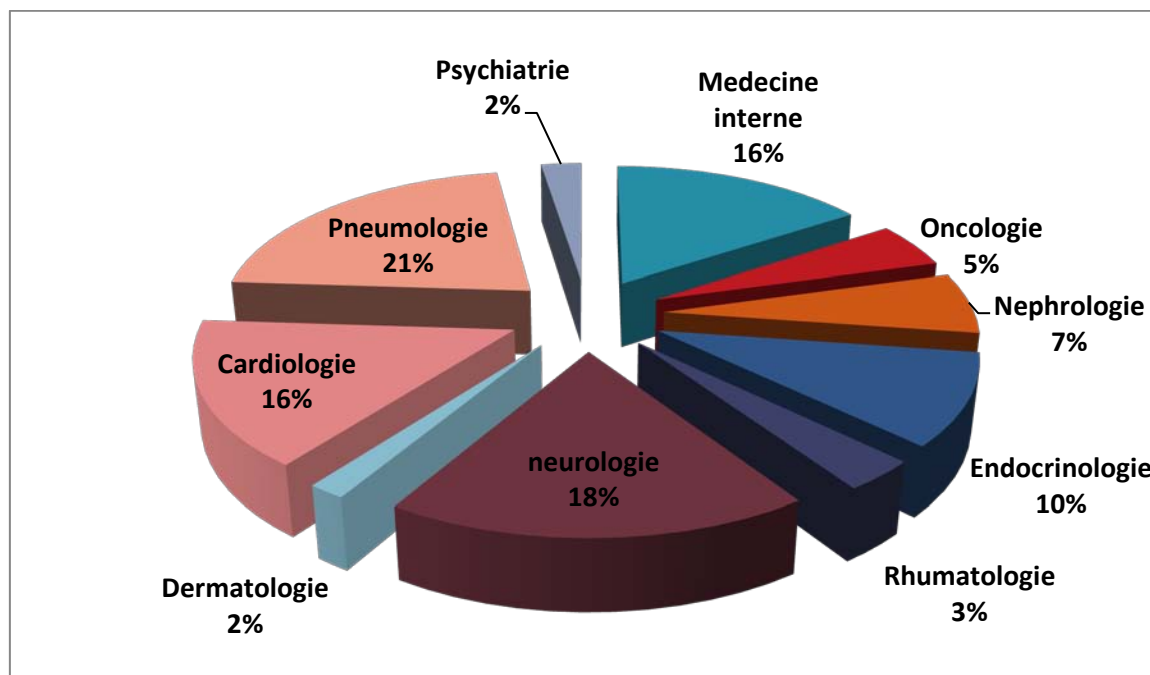
#### **4. Le service d'admission (figure 4):**

Notre enquête a été menée dans 10 services médicaux de « l'hôpital militaire Avicenne » de Marrakech.

Les services de médecine interne, cardiologie, pneumologie et neurologie étaient les plus représentés.

**Tableau IV : Nombre de patients en fonction des services d'admission.**

Les services	Nombre des patients
Service de Médecine interne	19
Service de Pneumologie	26
Service de Cardiologie	19
Service de Dermatologie	2
Service de Néphrologie	8
Service d'Endocrinologie	12
Service de Psychiatrie	3
Service de Neurologie	22
Service de Rhumatologie	4
Service d'Oncologie	6



**Figure 4 : Répartition des patients en fonction des Services d'admission.**

## **II. ANALYSE DES NIVEAUX ET DES FACTEURS DE RISQUE :**

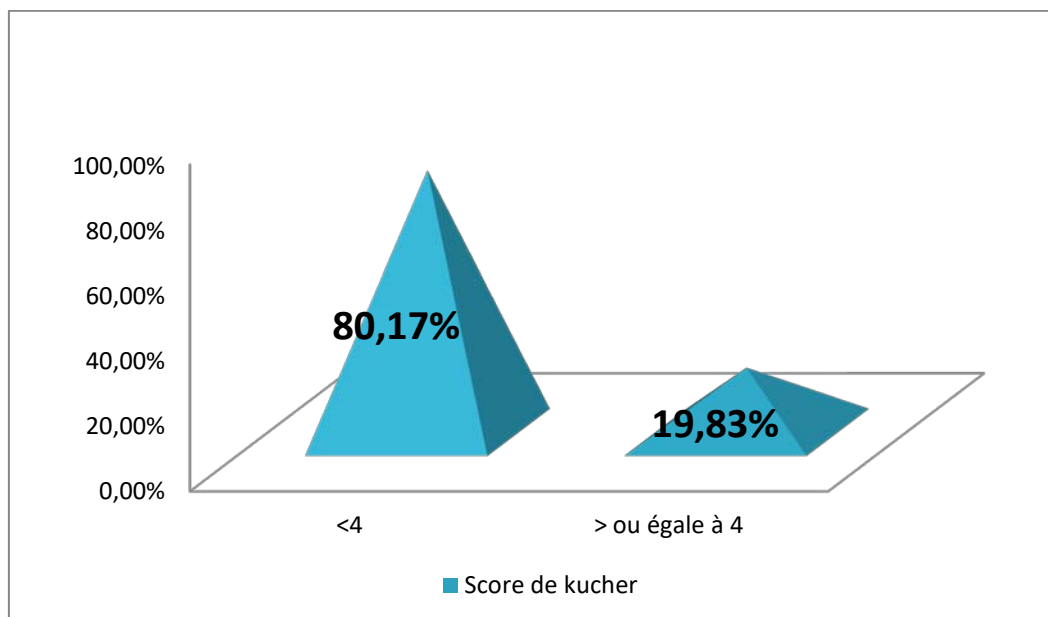
### **1. Répartition des niveaux de risque (figure 5) :**

Vingt quatre des patients inclus dans l'étude (19,83%) avaient un score de « Kucher » supérieur ou égal à 4, alors que chez 97 (80,17%), ce score était inférieur à 4.

Cinquante quatre des patients (44,63%) n'avaient aucun facteur de risque (score =0).

**Tableau V : Répartition des patients selon le niveau de risque**

Le score de « Kucher »	Nombre des patients
Inférieur ou égal à 4.	97
Supérieur à 4.	24



**Figure 5 : Répartition des patients selon le niveau de risque thrombotique**

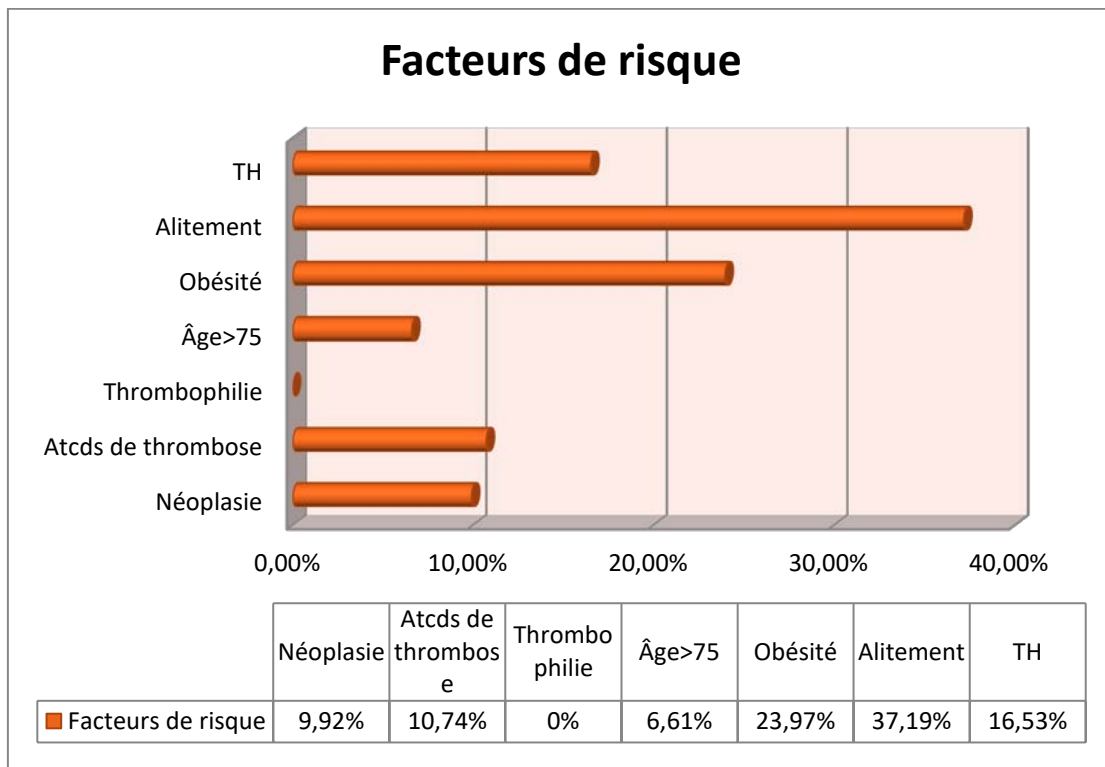
## **2. Répartition des facteurs de risque dans la population étudiée (figure 6):**

L'alitement et l'obésité étaient les facteurs de risques les plus fréquemment retrouvés chez les malades interrogés.

L'antécédent de la thrombophilie n'a été retrouvé chez aucun malade.

**Tableau VI: Fréquence des facteurs de risque dans la population étudiée.**

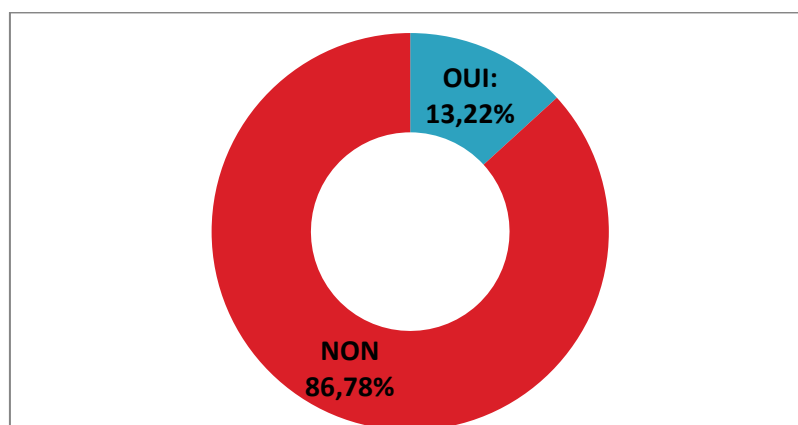
Facteurs de risque	Nombre des patients
Néoplasie	12
Antécédent de thrombose	13
Thrombophilie	0
Age >75	8
Obésité (IMC>29)	29
Alitement	45
Utilisation d'un traitement hormonal ou de contraceptifs oraux	20



**Figure 6 :** Fréquence des facteurs de risque dans la population étudiée.

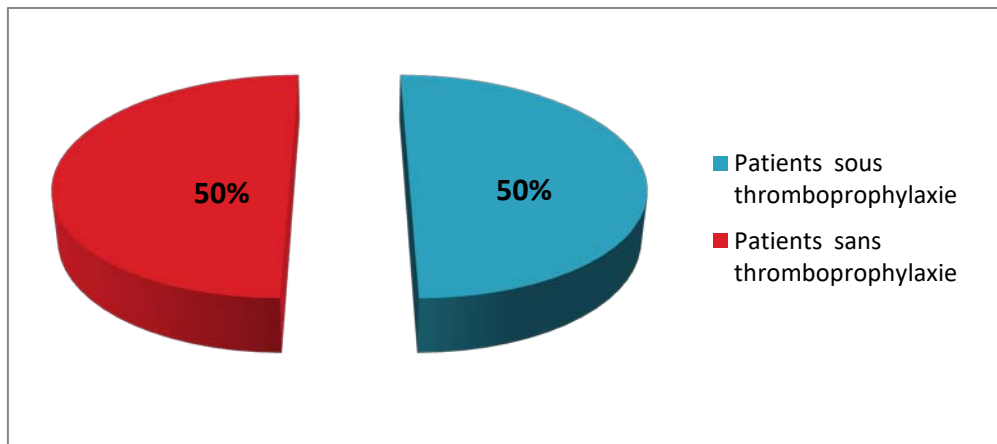
### III. La prophylaxie :

Parmi les 121 patients inclus dans notre investigation, 16 malades (13,22%) étaient sous un traitement thromboprophylactique, alors que les 105 patients restants (86,78%) ne recevaient pas de prévention. (Figure 7)



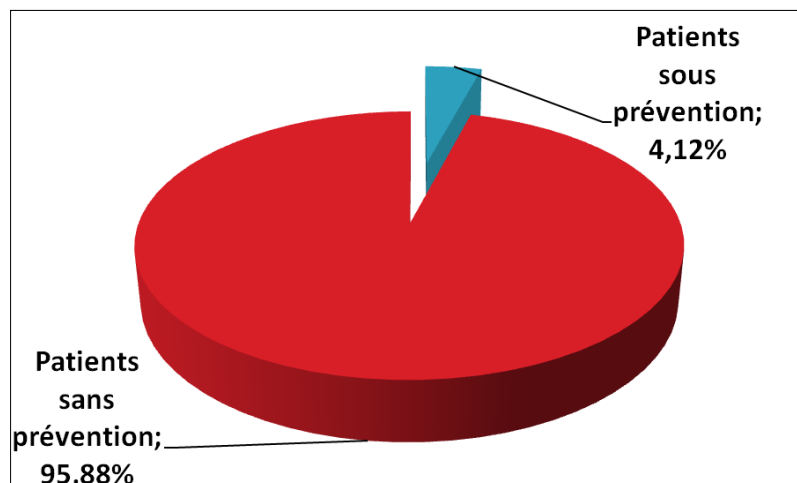
**Figure 7:** Pourcentage des patients recevant la thromboprophylaxie dans la population étudiée.

Douze patients entre les 24 chez qui on a retrouvé un score de « Kucher » supérieur ou égale à 4 étaient sous thromboprophylaxie, alors que 12 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 à 4.

Parmi les 97 malades qui avaient un score de « Kucher » inférieur à 4, quatre patients recevaient un traitement prophylactique contre la maladie thromboembolique contre 93 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 à 4.

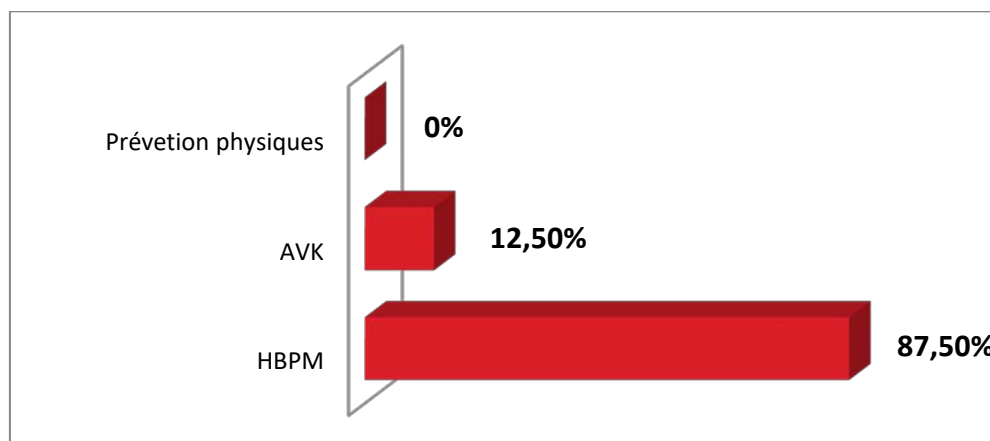
Seize patients parmi les 121 interrogés recevaient un traitement thromboprophylactique.

Cette prévention était essentiellement médicamenteuse ;

Quatorze patients (87,5%) étaient sous HBPM (13 patients sous Enoxaparine à la dose de 4000UI/jour par voie sous-cutanée et un seul patient sous Tinzaparine 2500UI/j par voie sous-cutané).

L'AVK (Acénocoumarol -SINTROM®- à la dose de 2mg\*1/j) a été prescrit chez deux patients.

Les moyens physiques de prévention; les bas de contention et la kinésithérapie de mobilisation n'ont été prescrits chez aucun patient (figure 10).



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

Le nombre de patients devant bénéficier d'un traitement prophylactique (score de «Kucher » sup ou égal à 4) était de 24 malades, ce qui représente un pourcentage de 19,83% de l'ensemble de la population étudiée.

L'âge moyen de ces malades était de 56,33 ans.

Le sex-ratio de 3; Avec 18 hommes et 6 Femmes.

Douze patients parmi eux ont été mis sous un traitement thromboprophylactique, ce qui représente un pourcentage de 50%.

L'alitement et l'obésité étaient les principaux facteurs de risque retrouvés chez ces patients.

# *DISCUSSION*



## **I. RAPPEL SUR LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE :**

### **1. INTRODUCTION :**

La MTEV est une affection fréquente qui constitue une cause majeure de morbidité chez les patients hospitalisés, avec risque de : décès, hypertension artérielle pulmonaire, syndrome post-phlébitique et récurrence.

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.

À la suite de plusieurs études qui ont démontré l'intérêt d'une thromboprophylaxie médicamenteuse chez les patients ayant une pathologie médicale aiguë. 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 malgré ces recommandations, plus de 50 % des patients hospitalisés à risque d'événements thromboemboliques veineux ne reçoivent pas de traitement prophylactique. Cela est dû à : l'absence d'évaluation du risque thromboembolique, la crainte du risque hémorragique, une thromboprophylaxie inappropriée (mauvaise dose, durée inadéquate, utilisation d'une prophylaxie moins efficace). [31]

Notre enquête menée pendant une durée d'un mois, avait pour but d'établir l'état des lieux de la thromboprophylaxie en milieu médical à « l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech », elle a consisté en une observation des pratiques de prescription des mesures prophylactiques dans les différents services médicaux 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.

## **2. EPIDEMIOLOGIE:**

La MTEV représente un vrai problème de santé publique à travers le monde entier.

Selon les sources, l'incidence annuelle de la thrombose veineuse profonde serait de 120 pour 100 000 en France et de 60 à 100 pour 100 000 au niveau international ; l'incidence annuelle de l'embolie pulmonaire, qui en est la conséquence principale, se situerait entre 60 et 111 pour 100 000 en France et entre 23 et 107 pour 100 000 sur le plan international. La MTEV serait responsable d'une mortalité déclarée en France de 7,2 pour 100 000 mais, selon les estimations issues des séries autopsiques internationales, entre 0,8 et 1% des patients hospitalisés seraient concernés par une 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 100000 personnes d'EP.

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

L'étude réalisée en France a estimé que la fréquence de la MTEV est de 180 cas pour 100 000 personnes 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. [2]

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 profondes augmente de façon exponentielle avec l'âge, Alors qu'elles s'avèrent exceptionnelles chez les enfants et les sujets jeunes, l'incidence atteint un cas pour 100 personnes par an chez les sujets âgés de 75 ans et plus. Au même titre, l'étude américaine de Heit et al. [9] a rapporté une incidence annuelle de MTEV de 1 pour 10 000 avant 40 ans, et à partir de 40 ans, le risque de MVTE double à chaque décennie. Après 70 ans, l'incidence annuelle de la MVTE atteint 1 pour

100 habitants et constitue un problème de santé publique majeur.

L'étude menée par Kearon [7] a montré que la MTEV est plus fréquente chez les Caucasiens, les Asiatiques et les Africains.

En milieu médical, l'incidence globale de MVTE est supérieure par rapport à celle rapportée dans le milieu chirurgical [8,11], ainsi, environ 80 % des patients hospitalisés pour un traitement d'une TVP et/ou d'une EP sont des patients médicaux [12]. La fréquence de la MTEV était estimée à 15 % dans l'étude « MEDENOX » [5,13] 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% , 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 MTEV (immobilisation, cancer, infection, chirurgie ...), 50 % ont au moins deux facteurs de risque et 20 % ont trois facteurs de risque ou plus [14], L'hospitalisation pour raison médicale aiguë augmente d'un facteur 8 le risque relatif de MTEV [11].

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 [15]. 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 et la thrombophilie qu'elle soit constitutionnelle ou acquise [14, 16].

La MTEV est une pathologie grave, c'est la première cause de mortalité hospitalière évitable [11]. Après les pathologies cardiovasculaires et les cancers, l'embolie pulmonaire est la troisième cause de mortalité [12].

La mort subite constituant la première manifestation de la maladie dans un certain nombre de cas [17], où la plupart des décès surviennent dans les 30 minutes suivant l'épisode aigu [18].

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 [19].

Soixante quinze pour cent des embolies pulmonaires mortelles en milieu hospitalier surviennent dans un service de médecine [20].

Dans l'étude de Heit [9] déjà citée, la mortalité globale des patients avec MTEV 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 [21], la mortalité globale de l'EP à trois mois était plus faible, atteignant tout de même 15 %. Dans le registre Riete [22], 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 aux facteurs de risque liés à la chirurgie (41% versus 11,4% respectivement). [10]

Un autre travail rétrospectif mené en 2002 dans le même hôpital [10], concernant les cas de TVP des membres inférieurs et/ou d'EP admis durant les six 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.

### **3. HISTOIRE NATURELLE DE LA MTEV:**

#### **3.1. RAPPEL : MISE EN JEU DES PARAMETRES DE LA COAGULATION [23, 24,25] :**

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 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 :

##### **a. 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 :

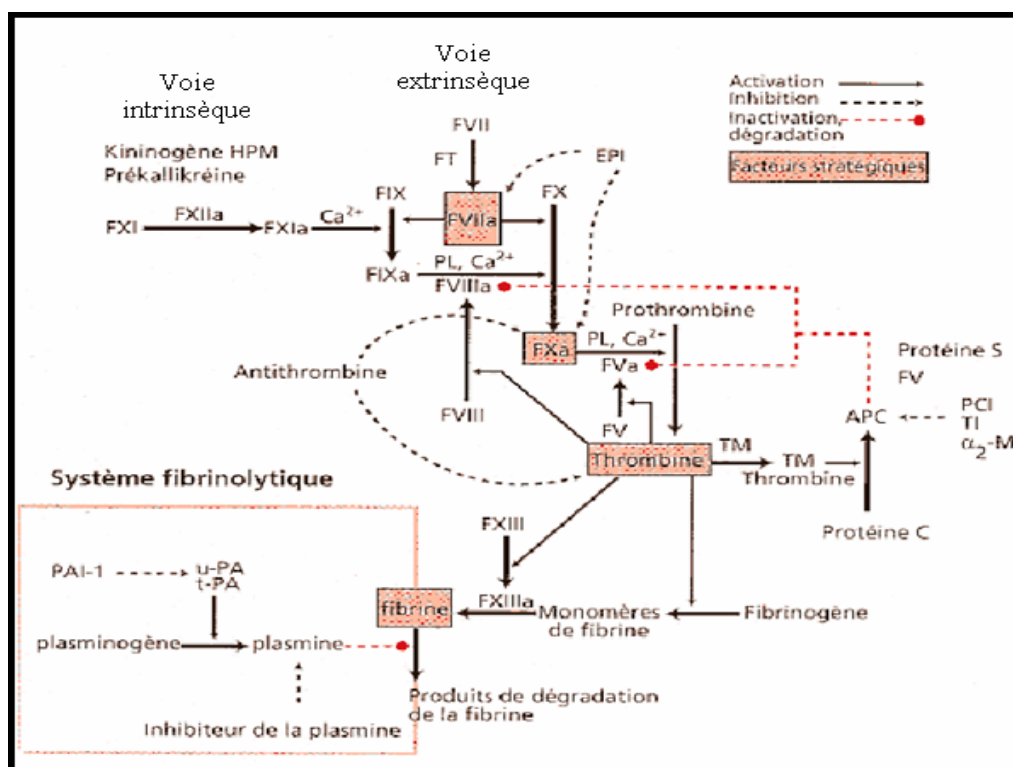
- a) La voie exogène (la plus rapide)
- b) La voie endogène (figure1)

**b. 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)

➤ Et la fibrinolyse qui entraîne la dissolution du caillot.



**Figure 1** : Schéma montrant les différentes étapes de la coagulation plasmatique. [25]

**3.2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA THROMBOSE VEINEUSE : [26]**

Selon la triade décrite par Virchow en 1856, 3 facteurs concourent à la formation d'un thrombus:

- La stase,
- l'altération de la paroi vasculaire,

- le contenu sanguin, avec en particulier les éléments figurés du sang et les facteurs de la coagulation.

**a. La stase**

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

**b. L'altération de la paroi vasculaire**

Un traumatisme direct conduisant à une altération des cellules endothéliales peut être présent en cas de chirurgie de la hanche, de la présence traumatique ou prolongée d'un cathéter, ou d'une pathologie inflammatoire de type lupus ou maladie de Behcet. Un rôle pourrait également être joué par l'hypoxie engendrée par la stase veineuse.

**c. Le contenu sanguin**

L'apparition des premières traces de thrombine concourt à l'activation plaquettaire et à l'activation de la coagulation avec transformation du fibrinogène en fibrine d'abord soluble, puis stabilisée sous l'action du facteur XIII.

Ce système de coagulation met également en jeu ses inhibiteurs, principalement protéines C et S et ATIII, un équilibre s'exerçant habituellement entre génération de thrombine et inhibition de la génération de thrombine ; la balance penche du côté de la génération de thrombine en cas d'activation de la coagulation et/ou en cas de déficit en protéines inhibitrices, conduisant au concept d'hypercoaguabilité.

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

**d. Schéma de Sevitt (figure2)**

En cas de thrombose veineuse, l'altération de la paroi vasculaire ne semble pas jouer un rôle primordial.

La stase veineuse favorise la formation de tourbillons au niveau des valvules veineuses pouvant favoriser la déposition de plaquettes et l'activation locale de la coagulation. L'apparition des premières traces de thrombine contribue à l'agrégation plaquettaire et à l'amplification de l'activation de la coagulation. Cette première étape a lieu dans le "nid" formé par une valvule et conduit à la formation de la tête du caillot, adhérente à la paroi vasculaire et source secondairement de turbulences.

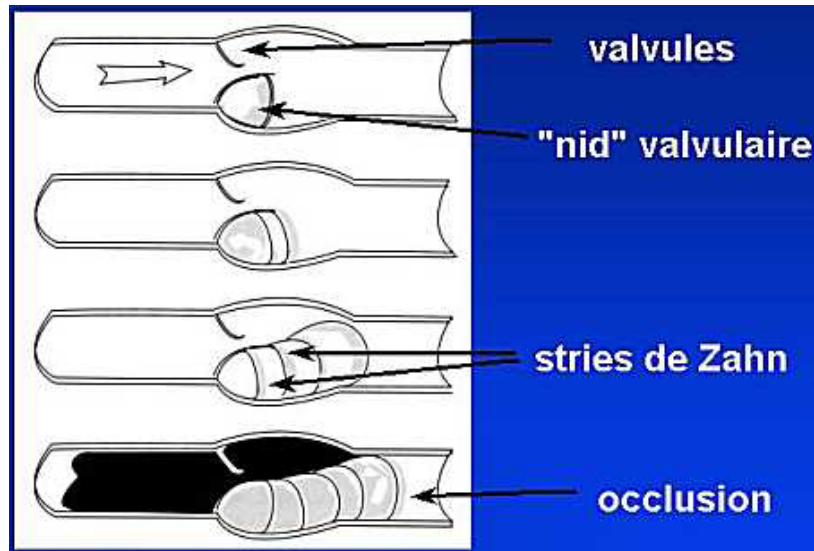
La propagation du thrombus se fait ensuite de proche en proche, avec à chaque étape l'apparition de stries de Zahn, alternant thrombus blanc riche en plaquettes dû aux turbulences, et rouge riche en fibrine dû à la stase ; cette partie forme le corps du caillot. La queue, exclusivement rouge, constitue le thrombus "d'extension", consécutif à la coagulation en bloc du sang immobilisé dans le vaisseau et pouvant se faire en amont ou en aval du thrombus initial.

**e. Evolution**

Elle peut se faire vers la disparition totale du thrombus par mise en jeu efficace du système fibrinolytique physiologique.

C'est le risque de migration embolique qui fait la gravité de la maladie par le biais de l'embolie pulmonaire.

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



**Figure2** : Schéma de Sevit [26]

#### **4. 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 //)

##### **4.1. FACTEURS DE RISQUE LIES AU PATIENT:**

###### **a. 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). [30]

###### **b. 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 [31,32]. La fréquence des TVP après une semaine d'alitement est estimée à 15%. Au-delà, elle est de 80%. [28]

**c. La grossesse et le post-partum :**

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. [2]

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.

**d. 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 [28].

**e. Voyage long courrier :**

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...) [33]. 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 [34], 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 [35].

**f. L'obésité :**

Son rôle reste controversé et probablement modéré. Il peut être lié à la sédentarité associée [28].

**g. Autres facteurs (non étudiés de manière systématique) :**

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

**4.2. AFFECTIONS MÉDICALES :**

**a. Cancers :**

*a.1. Tumeurs solides :*

La présence d'un cancer multiplie par huit environ le risque veineux thromboembolique,

c'est la troisième cause de MVTE responsable d'une proportion importante des cas de cette affection, environ 15 % [36]. 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 [38]. 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 déclarent un cancer dans l'année qui suit l'événement thromboembolique [39].

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.

**a.2. Hémopathies malignes :**

Syndromes myéloprolifératifs, leucémies, lymphomes [28].

**b. 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% [31]. L'EP est responsable d'environ 5% des décès précoces au décours d'un AVC [31].

**c. 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.

**d. Cardiopathies non ischémiques :**

L'insuffisance cardiaque congestive et la fibrillation auriculaire apparaissent comme des facteurs de risque indépendants de la thrombose veineuse [31]. L'alitement et l'œdème des membres inférieurs contribuent à la thrombinofomation.

**e. Affections rénales :**

Le risque de la MTEV au cours du syndrome néphrotique est compris entre 10 et 30% [32]. 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...

**f. Entéropathies inflammatoires [31,40] :**

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.

**g. Maladies rhumatismales:**

Arthrites aiguës des extrémités, compression vertébrale [41].

**h. Maladies infectieuses:**

Septicémie, tétanos, typhoïde, érysipèle [28].

**4.3. ANOMALIES HEREDITAIRES ET ACQUISES DE L'HEMOSTASE [14, 32,40, 42, 43,44] :**

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 1) :

**a. 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 [28]

**b. 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.

**c. 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.

**d. 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.

**e. 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.

**f. Hyperhomocystéinémie :**

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

**g. 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 antiphospholipides. Les anticorps antiphospholipides 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.

**h. 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 I : Prévalence des principales anomalies de l'hémostase dans la population générale et chez les patients ayant la MTEV. [45]**

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

#### 4.4. MALADIES SYSTEMIQUES :

- *Le lupus érythémateux disséminé* est responsable de 20% des TVP précoces récidivantes ; elles s'associent la présence d'anticorps antiphospholipides [28].
- *La maladie de Behçet* est une vascularite aux aspects divers, avec manifestations cutanéomuqueuses, articulaires, neurologiques, oculaires et vasculaires. Elle se complique dans 30 à 40% des cas de thromboses veineuses [46].
- *La thromboangéite oblitérante ou maladie de BUERGER* 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 [47].

#### 4.5. **RISQUE IATROGENE :**

- **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 [48]. Le risque est encore plus important quand le progestatif combiné à l'œstrogène est de troisième génération (gestodène, désogestrel ou norgestimate) [49].

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 [50].

De même, le THS de la ménopause multiplie par un facteur deux à trois le risque thromboembolique [51]. Ce risque pourrait être plus faible quand la voie transdermique est utilisée pour le THS [52].

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) [53]

- **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<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> 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]

➤ **thérapeutiques anti-angiogéniques utilisées dans les cancers : [31].**

- **thalidomide** : Les patients qui reçoivent la thalidomide en monothérapie dans le traitement initial du myélome ont un risque inférieur à 5 % de développer un événement thromboembolique veineux. Quand la thalidomide est associée dans une polychimiothérapie, ce risque augmente : il est estimé à 10-20 % chez les patients traités pour myélome par l'association de thalidomide avec la dexaméthasone et à 20-40 % pour l'association à une chimiothérapie en particulier doxorubicine
- **bevacizumab ou Avastin** : est un anticorps humanisé recombinant dirigé contre le VEGF. Associé à la chimiothérapie, il augmente la survie dans plusieurs localisations tumorales.

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'hypertension artérielle (HTA), les accidents hémorragiques, la perforation gastro-intestinale, les événements thromboemboliques artériels et la protéinurie

- **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 [32].

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 [31].

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 II: Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse [54]**

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

## 5. DIAGNOSTIC POSITIF : (figure3)

### 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 [56].

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 [28]. Leur recherche représente, cependant, une étape préliminaire indispensable pour évoquer le diagnostic et porter les indications aux examens paracliniques.

*a.1. Au début [29, 31]:*

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

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

*a.2. Examen clinique [27, 29, 31]:*

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.

*a.3. Autres circonstances diagnostiques :*

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

**b. Examens paracliniques:**

*b.1. Dosage des D-dimères [28, 42, 57, 58] :*

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, en postopératoire ou en 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.

*b.2. Echo-doppler veineux [27, 28, 59] :*

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 thrombus, 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 [45]. Il faut cependant souligner qu'il est opérateur dépendant et qu'il présente une limite clinique chez les patients asymptomatiques.

*b.3. Phlébographie [27, 28, 60] :*

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).

*b.4. Autres tests : le test au fibrinogène marqué à l'iode 125 ; la Pléthysmographie.*

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 [28].

**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 [56].

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 hépato-jugulaire...

L'évolution peut se faire vers [29,61] :

- Le décès (toujours redouté),
- La guérison (avec parfois évolution vers l'infarctus pulmonaire),
- Ou des récurrences fréquentes, graves, avec risque de mort subite et d'hypertension artérielle 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.

**a. Scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion [27,28,60] :**

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.

**b. Angioscanner thoracique [27, 28, 62] :**

Il y a maintenant dix ans que cette technique peu invasive est utilisée comme un moyen de 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 [56]. 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 [27,63]. Il est logique de suivre ces conclusions, compte tenu de la puissance de ces deux travaux (études multicentriques avec de larges effectifs).

**c. Angiographie pulmonaire [27,28,60] :**

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.

**d. Radiographie thoracique [27,28] :**

Elle est normale dans 20% des cas. Les signes décrits (élévation d'une coupole diaphragmatique, bandes d'atélectasie, épanchement pleural, hyperclareté 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).

**e. 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) [28].

**f. Echo-doppler veineux [27,28]:**

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.

**g. Echocardiographie:**

Elle est indiquée en cas de suspicion d'EP grave (avec choc) où elle permet de quantifier l'hypertension artérielle pulmonaire et d'éliminer les principaux diagnostics différentiels (choc cardiogénique d'autre origine, dissection aortique, choc septique...). Elle apporte de précieux renseignements pronostiques dans l'hypertension artérielle pulmonaire d'origine embolique.

**h. Electrocardiogramme:**

Il est surtout utile pour le diagnostic différentiel. Les principaux signes ne sont pas spécifiques : tachycardie sinusale, déviation axiale droite (S1Q3), bloc de branche droit, hypertrophie de l'oreillette droite, aspect d'ischémie antéro-septale. Le caractère récent de ces signes est évocateur.

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 [60].

**5.3. FORMES CLINIQUES (29,31, 64) :**

**a. Formes topographiques :**

*a.1. 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, ténesmes, épreintes, constipation, et congestion pelvienne. Le toucher rectal ou vaginal peut réveiller la douleur.

*a.2. 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

*a.3. Thromboses des veines porte et mésentérique :*

Ces localisations sont rares. Ces manifestations 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 : écho- Doppler, tomодensitométrie, IRM.

*a.4. 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.

*a.5. 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 pouvant réaliser le classique syndrome cave supérieur. Le diagnostic est posé grâce à l'angioscanner thoracique.

*a.6. 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:**

*b.1. Syndrome post thrombotique (SPT) [27, 28, 65,66]:*

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).

*b.2. 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, des signes cardiaques apparaissent. 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.

## 6. BILAN ETIOLOGIQUE :

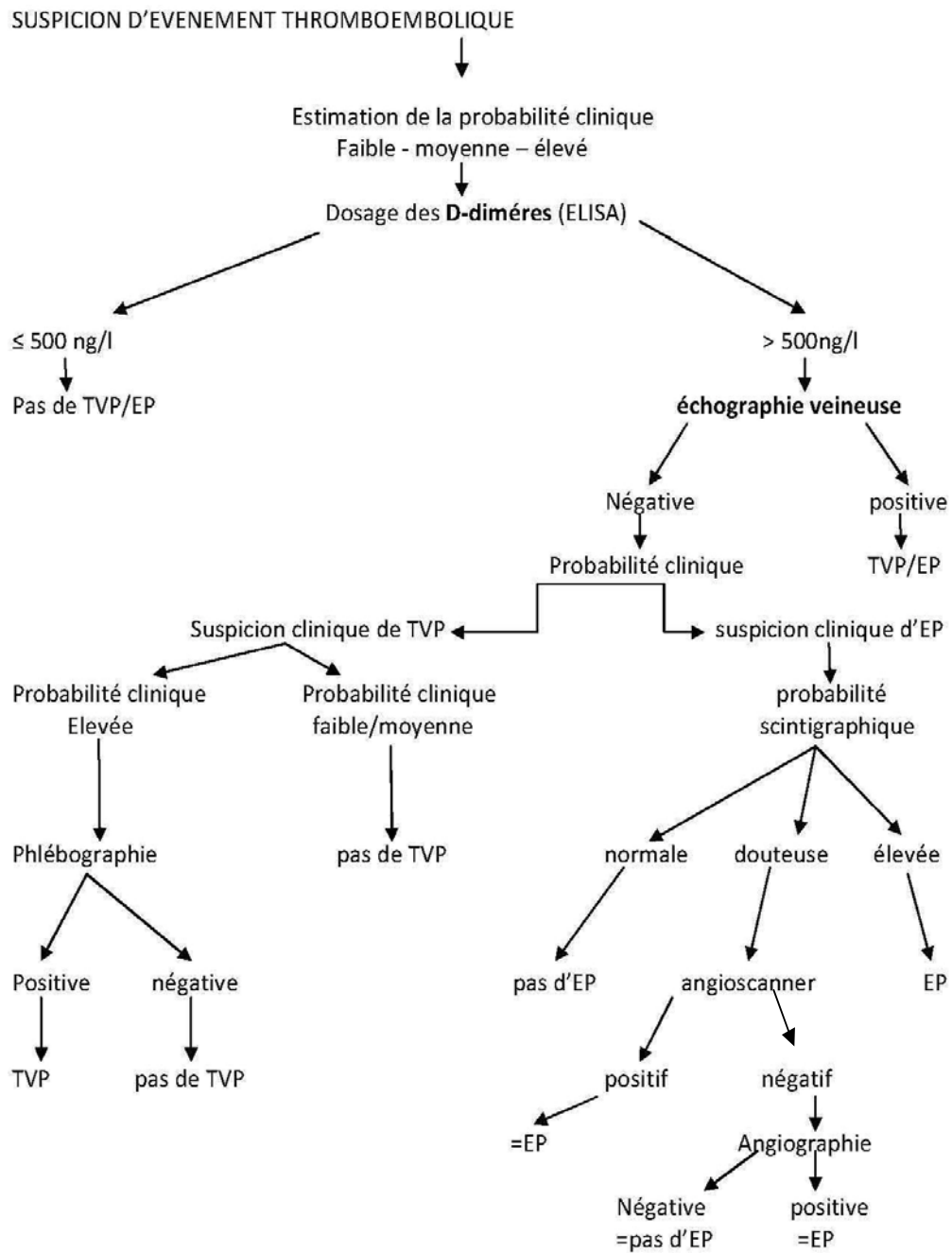
L'origine de la thrombose est souvent multifactorielle. Le clinicien doit toujours s'interroger sur l'opportunité d'une enquête étiologique devant toute thrombose veineuse.

Un bilan minimum est réalisé chez tous les patients. Il comporte [28]:

- 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, cérébrale,...), une thrombose récidivante, un facteur de risque minime ou avec des antécédents familiaux (45,31, 42).

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 3 :** Algorithme diagnostique en cas de suspicion de TVP d'EP chez un patient suspect. [55]

## 7. LES MOYENS DE LA PROPHYLAXIE:

### 7.1. OUTILS PHARMACOLOGIQUES:

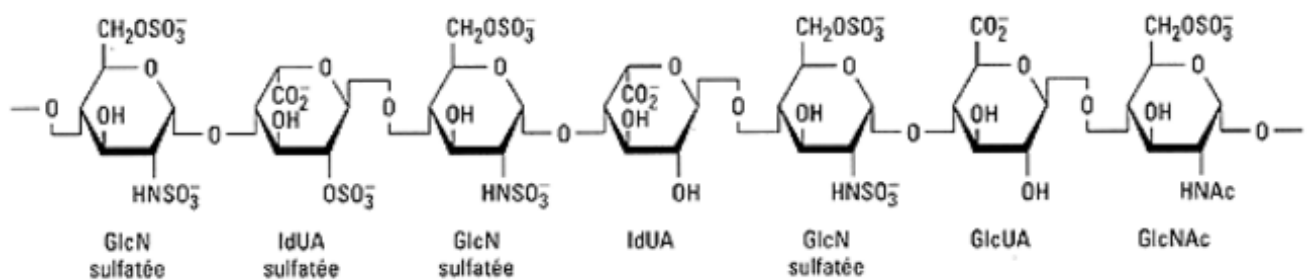
Différentes thérapeutiques sont utilisées dans le traitement préventif de la MTEV. L'héparine et l'aspirine sont les médicaments les plus expérimentés. Les thérapeutiques non médicamenteuses font appel aux bas de contention et aux conseils de mobilisation précoce.

#### a. 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 [41]. Les héparines commercialisées sont extraites de tissus animaux (poumon de bœuf, muqueuse intestinale de porc) [67].

##### a.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 [68]. Les chaînes sont porteuses de résidus aminés, sulfatés et acétylés en nombre et positions variables (figure 4).



**Figure4 : Structure de L'héparine [67]**

##### a.2. Mécanisme d'action et effets pharmacologiques : (figure5)

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 [68].

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 [67,68].

L'héparine possède d'autres actions; [67, 68, 69]:

◆ **Actions sur les plaquettes :**

Adsorption sur la membrane plaquettaire et inhibition *in situ* de l'activation de l'hémostase (majoration du risque hémorragique)

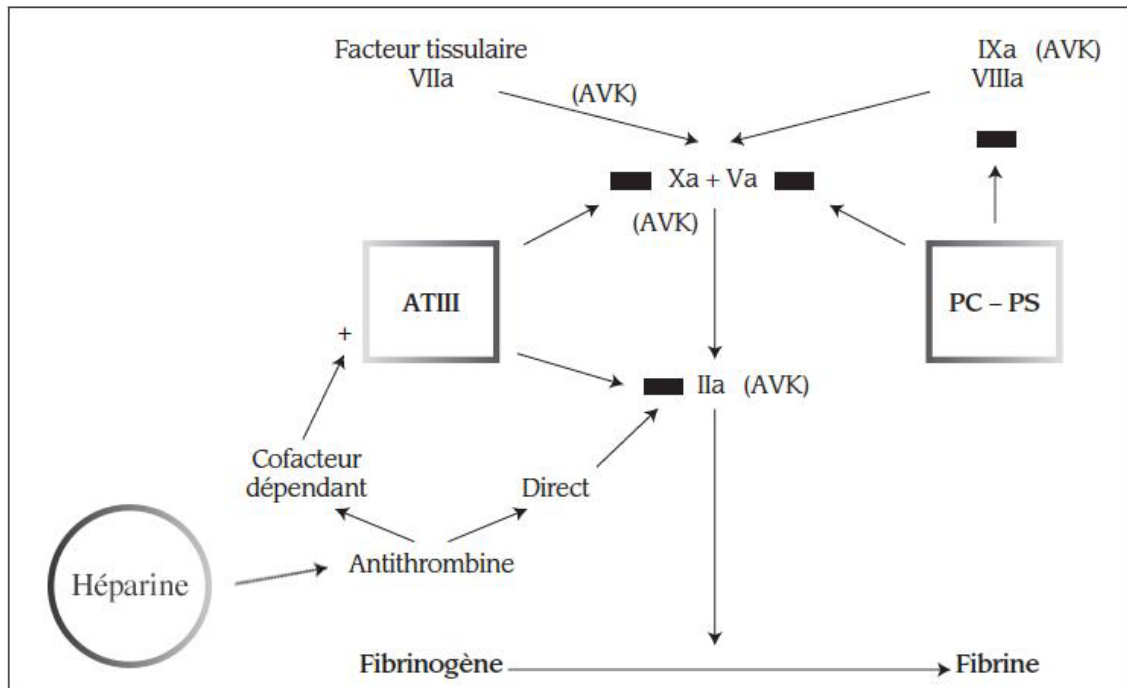
◆ **Modulation des fonctions des cellules endothéliales :**

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 »).



**Figure 5 :** Mode d'action de l'héparine. [67]

### *a.3. Pharmacocinétique [67, 68,69]:*

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.

*a.4. Effets secondaires [67, 68, 69, 71]:*

- 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 hémorragie locaux (polypectomie, ulcère duodénal...).
- 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 immunitaire contre le complexe HNF-Facteur 4 plaquettaire) ; la thrombopénie est alors sévère et s'accompagne généralement de thromboses. Elle survient entre le 8<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> jour du traitement (avec un pic de fréquence aux environs du 10<sup>ème</sup> jour) mais peut survenir beaucoup plus précocement lorsqu'il 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 :

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

*a.5. Interactions médicamenteuses [67,69] :*

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)...

*a.6. Contre indications [69] :*

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.

*a.7. Surveillance [67, 68, 69]:*

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.

## **b. LES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE (HBPM):**

### *b.1. Structure [67]:*

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont obtenues par dépolymérisation enzymatique ou chimique de l'héparine standard. Elles ont été développées dans le but d'obtenir une dissociation entre l'action anticoagulante et l'action anti thrombotique, et par conséquent, une réduction du risque hémorragique.

Les produits obtenus sont des fragments d'héparine dont la masse moléculaire varie de 4000 à 8000 daltons.

### *b.2. Mécanisme d'action – Effets pharmacologiques [67,68, 72]:*

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.

### *b.3. Pharmacocinétique [67, 69, 72]:*

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<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> 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.

*b.4. Effets secondaires [67, 69, 72]:*

❖ **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.

❖ **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.

*b.5. Interactions médicamenteuses [67,69]:*

❖ **Certains médicaments sont déconseillés:**

- AINS (voie générale) ; acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse 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.

*b.6. Contre indications [67, 69]:*

❖ **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).

*b.7. Surveillance [67, 69, 70,72]:*

❖ **Surveillance plaquettaire:**

L'Afssaps informe les prescripteurs de la mise à jour de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des HBPM, concernant les modalités de la surveillance plaquettaire en fonction des situations cliniques. Un allègement de cette surveillance est proposé dans certaines situations.

Cette actualisation fait suite aux récentes recommandations de bonne pratique sur la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. L'Afssaps rappelle que le traitement par HBPM peut s'accompagner d'une complication rare mais grave, la thrombopénie induite par l'héparine (TIH), et distingue : (tableauIII)

- Les situations nécessitant une surveillance plaquettaire systématique pendant toute la durée du traitement, que l'indication du traitement soit préventive ou curative :
  - contexte chirurgical ou traumatique (immobilisation plâtrée ...) actuel ou récent (dans les 3 mois).
  - contexte non chirurgical / non traumatique chez des patients à risque :
    - > Antécédents d'exposition à l'Héparine Non Fractionnée ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu du risque de TIH (risque de TIH > 0.1%, voire > 1%), > comorbidité importante, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.
- Les situations ne nécessitant pas de surveillance plaquettaire systématique :
  - contexte non chirurgical / non traumatique (risque de TIH < 0.1%) : il est rappelé que l'insuffisance cardiaque quelle qu'en soit l'origine, toute affection nécessitant

un décubitus prolongé ainsi que les maladies infectieuses, les hémopathies, les polyglobulies et les affections oncologiques peuvent être à l'origine de thromboses veineuses profondes.

L'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence nécessitant un avis spécialisé. Toute baisse significative (de l'ordre de 50% de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne le seuil critique (< 150 000 mm<sup>3</sup>).

- La constatation d'une diminution du nombre de plaquettes impose :
  - Un contrôle immédiat de la numération ;
  - La suspension du traitement héparinique, en l'absence d'une autre étiologie évidente, si la baisse est confirmée (voire accentuée) lors de ce contrôle ;
  - La prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH.
  
- Les signes évocateurs d'une TIH sont :
  - Aggravation ou nouvelle suspicion d'événements thrombo-emboliques veineux et/ou artériels.
  - Lésion cutanée douloureuse au point d'injection sous-cutanée.
  - Manifestation systémique anaphylactoïde.

**Tableau III: Recommandations 2011 de l'Afssaps.[70]**

Traitement par HBPM	Contexte chirurgical ou traumatique	Contexte non chirurgical / non traumatique (sauf patients à risque)
<b>Surveillance plaquettaire</b>	<b>systématique</b>	<b>non systématique</b>
<b>Dosage plaquettaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement,</li> <li>• Puis 2 fois par semaine pendant 1 mois</li> <li>• Puis 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement, en cas de traitement prolongé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement,</li> <li>• En cas de manifestation clinique évocatrice de thrombopénie induite par l'héparine.</li> </ul>

#### ❖ Contrôle 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 inexpliquée, 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 précédant le plein effet de l'AVK utilisé, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'international normalized ratio (INR) soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors de deux contrôles successifs.

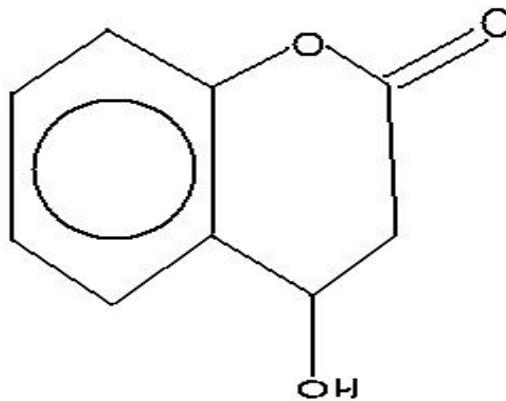
**c. LES ANTI VITAMINES K (AVK) :**

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 [67].

*c.1. Structure (figure6) :*

Les AVK possèdent une parenté de structure avec la vitamine K. ils appartiennent à deux grandes classes:

- les coumariniques (sintrom<sup>®</sup>, Apegmone<sup>®</sup>, Coumadine<sup>®</sup>);
- les dérivés de l'indandione (Pindione<sup>®</sup>, Préviscan<sup>®</sup>).



**Figure 6 :** Structure chimique des AVK. [67]

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

*c.2. Mécanisme d'action et effets pharmacologiques [67,73]*

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 [62]

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 N 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.

### *c.3. Pharmacocinétique [67,69, 73]*

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 IV résume les principales caractéristiques pharmacocinétiques des AVK.

Seule la forme libre est active, elle va gagner les cellules hépatiques où elle exerce son action inhibitrice sur la vitamine K 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 IV : principales caractéristiques pharmacocinétiques des AVK [10] :**

Nom commercial	Demi-vie (heures)	Durée d'action (jours)	Dose/comprimé (mg)
<b>Demi-vie courte</b>			
Sintrom®*	8-9	3	4
Pindione®	5-10	3	50
<b>Demi-vie longue</b>			
Apegmone®	24	3	4
Préviscan®	30	3	20
Coumadine®	35-45	3 à 7	2 ou 5 ou 10

\*Seul AVK disponible au Maroc.

*c.4. Effets secondaires [67,69] :*

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 aiguë, 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.

*c.5. Interactions médicamenteuses [67,69] :*

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 V).

**Tableau V : Principales interactions médicamenteuses avec les AVK [73] :**

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

*c.6. Contre indications [67, 69]:*

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.

*c.7. Surveillance [67, 69,74] :*

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

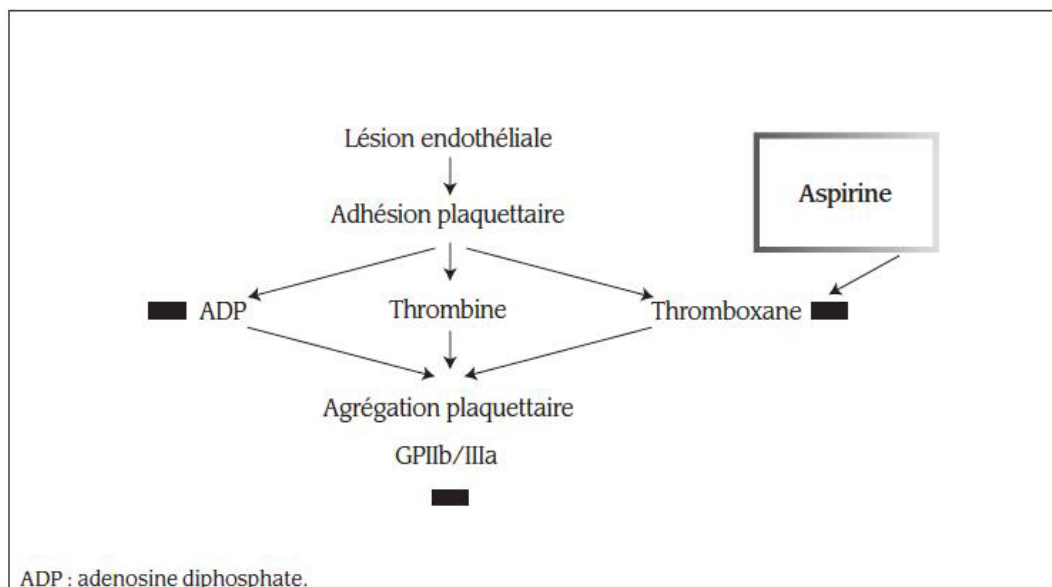
taux de prothrombine) convertit en INR. L'INR (temps de Quick malade/ temps de Quick témoin élevé à la puissance ISI = international standardized index) est un mode d'expression du niveau d'anti coagulation indépendant de la sensibilité de la thromboplastine. Il permet de définir un niveau d'anti coagulation 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<sup>eme</sup> ou 48<sup>eme</sup> 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.

#### d. LES ANTIAGREGANTS PLAQUETAIRES :

L'aspirine (acétylsalicylate de D-Lysine) est un antiagrégant plaquettaire appartenant à la classe des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1. La cyclo-oxygénase 1 permet la synthèse de thromboxane A2 et de prostaglandine. L'aspirine agit en bloquant cette enzyme de façon irréversible (Figure 7) ; par ce mécanisme, l'aspirine a des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques. À faible dose (kardegic\*, aspegic\*, 75 à 500mg), il existe une inhibition préférentielle du thromboxane A2 (substance proagrégante) au niveau des plaquettes.

L'aspirine se dissocie instantanément dans l'eau, puis est absorbée sous forme d'acide acétylsalicylique. Ce dernier est fortement métabolisé au niveau hépatique, puis excrété par voie urinaire.



**Figure 7 : Mode d'action de l'aspirine. [69]**

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

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

Des précautions sont à prendre en cas d'association avec des anticoagulants, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'autres antiagrégants plaquettaires, des thrombolytiques. La prescription d'aspirine n'est pas indiquée en cas de terrain asthmatique (risque de bronchoconstriction par inhibition des prostaglandines à effet bronchodilatateur), et en cas d'insuffisance rénale.

Les principaux effets indésirables de l'aspirine sont un syndrome hémorragique et une toxicité gastrique avec un possible saignement digestif.

#### **e. 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.

##### *e.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 [75]. Le fondaparinux inhibe également le facteur Xa lié au caillot.

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

**Tableau VI : Principales caractéristiques pharmacocinétiques du fondaparinux [75, 76,77].**

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

**Tableau VII : Avantages et inconvénients du fondaparinux [75, 76,77].**

<b>AVANTAGES DU FONDAPARINUX</b>	<b>INCONVENIENTS DU FONDAPARINUX</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>*Absence d'effets sur les principales fonctions plaquettaires y compris sur l'agrégation à l'inverse de l'héparine non fractionnée.</li> <li>*Absence de libération de TFPI contrairement aux héparines.</li> <li>*Liaison à plus de 95% à l'AT.</li> <li>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.</li> <li>*Aucun ajustement de la dose ou monitoring n'est exigé.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Pas de moyen pour suivi biologique.</li> <li>*↑ du risque hémorragique potentiel</li> <li>*Insuffisance rénale et poids extrême</li> <li>*Seulement par voie SC</li> <li>*Pas d'antidote</li> <li>*Prix élevé</li> </ul>

Parmi les nouvelles drogues anti thrombotiques, le fondaparinux (Arixtra®) est le seul à être évalué dans la prévention MTEV chez les malades médicaux [78,79].

L'idraparinux est un analogue structural de Fondaparinux dont les propriétés pharmacocinétiques ont été améliorées [76, 77, 80] :

- 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'a pas d'implications pratiques en prophylaxie pour l'instant.

*e.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 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 :

○ *Les inhibiteurs directs de la thrombine [77, 81, 82] :*

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'enoxaparine.

○ *Les inhibiteurs indirects de la thrombine [77,80] :*

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.

○ Les inhibiteurs directs du facteur X activé [76, 77, 83] :

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.

○ Les inhibiteurs du complexe FT-FVIIa [77,83] :

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.

○ Le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) [77,83] :

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.

○ Le NAPc2 (nematode anticoagulant peptide) [77,83]

C'est une petite protéine isolée d'un nematode, *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 (50 heures) et il semble agir comme le TFPI en atténuant la coagulopathie induite par le sepsis chez l'animal.

○ Produits renforçant l'activité anticoagulante physiologique [77,83, 84] :

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 celles 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.

○ Modulation de l'activité fibrinolytique physiologique [77,83, 84]:

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 rend plus résistante à l'action lytique du plasmin. L'inhibition du facteur XIII favoriserait donc la lyse de thrombus. On connaît 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 chaînes gamma de la fibrine et qui promet une approche nouvelle contrecarré du facteur XIII.

## 7.2. MOYENS PHYSIQUES :

### a. LA CONTENTION ELASTIQUE (CE) [85] :

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

Pour être efficace, cette contention doit être mise en place deux heures avant le début de l'intervention et conservée en période postopératoire jusqu'à la reprise active de la déambulation.

Cette méthode, seule, réduit l'incidence des TVP phlébographiques de 60 % en chirurgie générale devant un risque faible à modéré.

Elle est cependant insuffisante pour un risque supérieur. Elle est d'autant plus efficace qu'elle est associée à une héparinothérapie.

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

- L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) avec un indice de pression systolique (IPS) < 0,6.
- La microangiopathie diabétique évoluée (pour une compression supérieure à 30mmHg).
- La phlegmatia coerulea dolens (phlébite bleue douloureuse avec compression artérielle).
- La thrombose septique.

Le port de bas de contention et le lever précoce des patients entrent dans le cadre de la politique de la réhabilitation précoce des patients chirurgicaux.

**b. LA COMPRESSION PNEUMATIQUE INTERMITTENTE (CPI)[27,31,85]:**

Cette méthode a une efficacité prouvée dans la réduction de l'apparition d'une TVP [15]. Elle consiste en une compression pneumatique au niveau du mollet ou de la cuisse pendant dix secondes toutes les minutes.

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

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



**Figure 8** : Contention élastique graduée et compression pneumatique intermittente installées sur un patient. [97]

**c. AUTRES METHODES PHYSIQUES [27, 31, 85]:**

*c.1. 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.

*c.2. Compression plantaire:*

Il s'agit d'une « semelle » qui va se gonfler et étirer la voûte plantaire à intervalles réguliers (toutes les 20 secondes) afin de favoriser la chasse veineuse (« foot pump »).

En chirurgie orthopédique, la compression plantaire associée aux bas de contention permet une réduction nette du risque de TVP, en particulier du risque de thrombose proximale.

*c.3. 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.

## **8. LES INDICATIONS:**

### **8.1. EVALUATION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE DU MILIEUHOSPITALIER:**

**[26,30]**

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 réduire considérablement l'incidence des événements thromboemboliques veineux à 90 jours chez les patients hospitalisés à haut risque.

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 VIII).

**Tableau VIII: Score de « Kucher » et validation du registre Verity [30]**

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 (ETEVE) 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 ETEVE, >7 chez 70 %). [26]

Le score de Lecumberri [26], 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 IX].

**Tableau IX: Lecumberri score [26]**

Cancer actif, antécédent d'ETE, 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 sup à 60 ans, tabac	1

Un score cumulatif  $\geq 4$  définit l'augmentation du risque.

Le score de Khorana prédit le risque de MTEV des patients avec cancer, avant la mise en route d'une chimiothérapie (tableau X).

**Tableau X : score de Khorana [87].**

Caractéristiques du patient	Score
<b>Site du cancer :</b>	
- Très haut risque (estomac, pancréas)	2
- Haut risque (poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule)	1
• Taux de plaquettes avant la chimiothérapie $\geq 350000/\text{mm}^3$	1
• Taux d'hémoglobine $< 10\text{g/dl}$	1
• Taux de leucocytes avant la chimiothérapie $> 11000/\text{mm}^3$	1
• Indice de masse corporelle $\geq 35\text{kg/m}^2$	1
<b>Note : le haut risque est défini par un score <math>\geq 3</math></b>	

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.

## **8.2. EVALUATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE EN MILIEU HOSPITALIER [26]:**

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 [26]**

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/mm <sup>3</sup>	4
Antécédent de saignement dans les 3 mois avant l'admission	4
Ulcère gastroduodenal actif	3,5

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

### **8.3. 8<sup>ème</sup> RECOMMANDATIONS NORD-AMERICAINES SUR LA PRÉVENTION DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (ACCP) [86]:**

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 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. [86]**

<b>Niveau de risque thromboembolique</b>	<b>Risque approximatif sans Thromboprophylaxie. Fréquence (%) des accidents thromboemboliques</b>	<b>Thromboprophylaxie</b>
<b>Risque faible :</b> Chirurgie mineure chez des patients mobiles Patients médicaux mobiles	< 10	Pas de thromboprophylaxie spécifique Déambulation précoce et attentive
<b>Risque intermédiaire</b> 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	10-40	HBPM aux doses recommandées (HNF, 2 ou 3 fois/jour, fondaparinux)
<b>Risque élevé</b> Arthroplastie de la hanche ou du genou, fracture de hanche, traumatisme majeur, fracture vertébrale Risque élevé TE mais risque élevé de saignement	40-80	HBPM aux doses recommandées fondaparinux, AVK (INR 2-3) Thromboprophylaxie mécanique

**a. RECOMMANDATIONS DE THROMBOPROPHYLAXIE : [86]**

*a.1. 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 (tableauXIII).

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.

**TableauXIII : Thromboprophylaxie médicamenteuse  
en fonction du risque TE en dehors du cancer.**

Niveau de risque thromboembolique	DCI		POSOLOGIES
Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de thromboprophylaxie spécifique</li> <li>• Déambulation précoce et attentive</li> </ul>		
Risque intermédiaire	HBPM	Nadroparine Enoxaparine Daltéparine Tinzaparine	3000UI/24h 2000UI/24h 2500UI/24h 2500UI/24h
	HNF	Héparine calcique	<i>5000 UI toutes les 12 heures par voie SC.</i>
Risque élevé	HBPM	Nadroparine Enoxaparine Daltéparine Tinzaparine	40 U/kg puis 60 U/kg/24h 4000UI/24h 5000UI/24h 4500UI/24h
	Anti-thrombotique	Fondaparinux	2,5 mg, une fois par jour, administrée par injection SC.
	AVK	Acénocoumarol	A adapter en fonction de l'INR (2-3)

*a.2. Patients cancéreux en milieu médical :[87]*

Recommandations pour la bonne pratique clinique ont été élaborées en 2013 par le groupe thrombose et cancer émanant des sociétés scientifiques marocaines suivantes :

- Société Marocaine des Maladies Vasculaires,
- Société Marocaine de Médecine Interne,
- Association Marocaine de Formation et de Recherche en Oncologie Médicale,

- Société Marocaine d'Anesthésie Réanimation,
- Société Marocaine d'Hématologie
- Société Marocaine des Sciences Médicales

**Recommandation 1 : Thromboprophylaxie en cas d'hospitalisation médicale**

- Nous recommandons une thromboprophylaxie par HBPM\* ou fondaparinux pour risque élevé en première intention chez les patients ayant un cancer évolutif et qui sont hospitalisés pour une affection intercurrente.
- En cas de contre-indication aux anticoagulants, une thromboprophylaxie mécanique est recommandée.
- En raison du sur-risque particulièrement élevé, nous suggérons l'association de méthodes mécaniques à l'injection d'HBPM quotidienne.

*\* seules l'enoxaparine et la dalteparine ont l'AMM pour cette indication*

**Recommandation 2 : Thromboprophylaxie en cas de chimiothérapie ambulatoire**

- La prophylaxie anti-thrombotique n'est pas systématique chez les patients ambulatoires recevant une chimiothérapie.
- Nous recommandons d'évaluer le risque thrombotique lié au patient, selon le modèle de score proposé par Khorana, à sa tumeur et à son traitement. En cas de score  $\geq 3$ , nous suggérons de discuter de l'intérêt d'un traitement prophylactique antithrombotique. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser une HBPM aux doses prophylactiques pour un risque élevé.

**Recommandation 3 : Thromboprophylaxie dans des cas particuliers**

Myélome multiple

- En l'absence de facteur de risque thrombotique, l'utilisation de l'aspirine est possible, avec une vigilance particulière sur le risque hémorragique clinique
- En présence d'au moins 1 facteur de risque de thrombose, on utilisera une HBPM à visée prophylactique.

En cas de traitement par tamoxifène ou par Bevacizumab

- Le traitement thromboprophylactique systématique n'est pas recommandé.

**Tableau XIV : Doses d'antithrombotiques en thromboprophylaxie pour risque élevé. [87]**

	Posologies pour la prophylaxie de la MTEV en cas de cancer
HNF calcique	5000 UI x3/j
Enoxaparine	4000 UI/j
Dalteparine	5000 UI/j
Nadroparine	3700 UI /j
Tinzaparine	4500 UI/j
Bemiparine	3500 UI/j
Fondaparinux	2.5 mg/j

*a.3. 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 à l'aide d'une HBPM sont recommandées.

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.

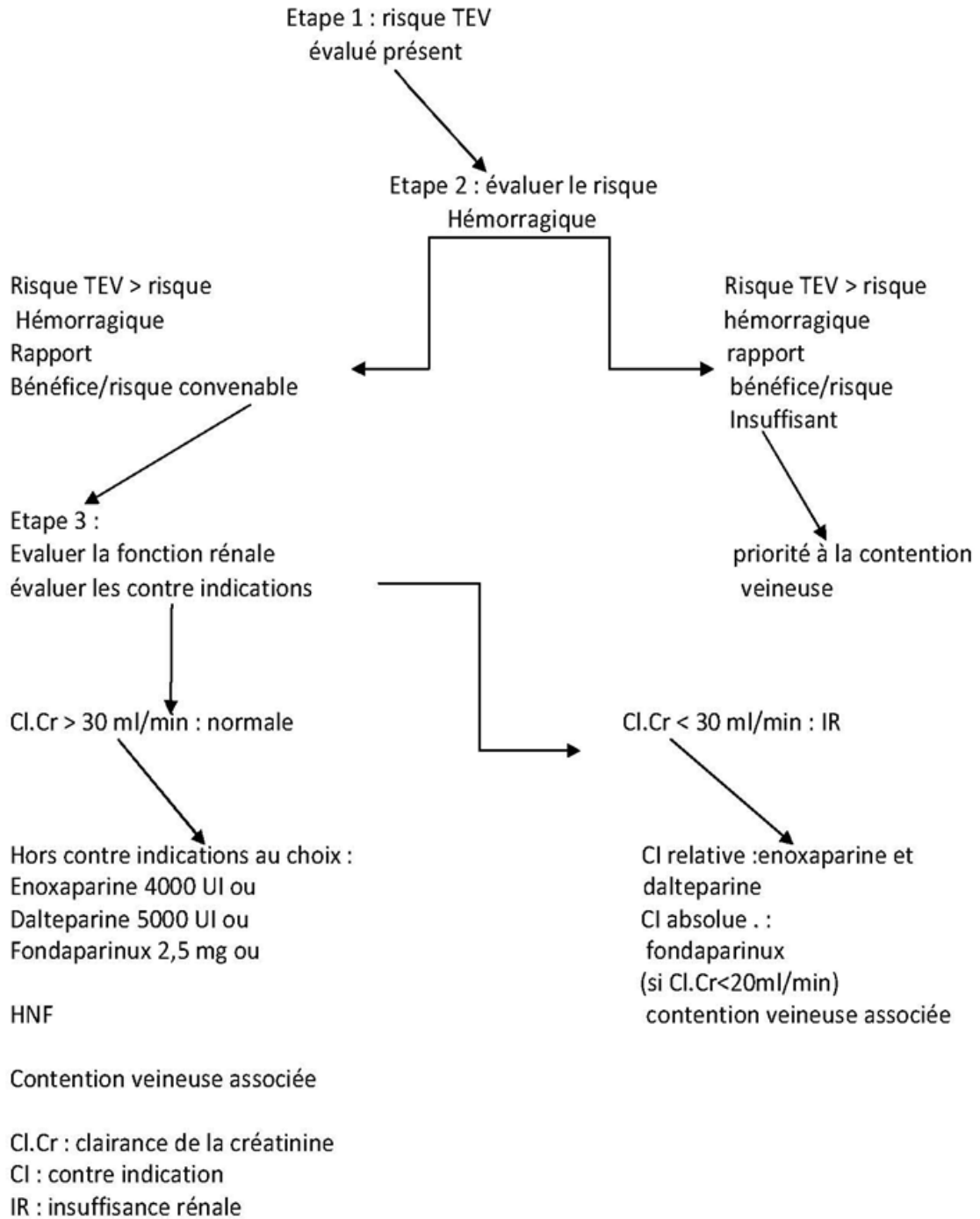
*a.4. Voyages longs courriers :*

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 des exercices de contraction du mollet et conseiller une hydratation convenable.

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.

**b. SCHEMAS RECAPITULATIF DE LA THROMBOPROPHYLAXIE EN MILIEU HOSPITALIER [96]**



**Figure 9 : Conduite à tenir devant un risque thromboembolique veineux présent.**

## II. DISCUSSION DES RESULTATS DE NOTRE ÉTUDE :

### 1. LES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE :

L'âge moyen des patients recrutés dans notre investigation était de 50,5ans. Cet âge est plus avancé par rapport à ceux décrits dans l'étude menée par R. Tagajdid [89] au service de Médecine Interne au CHU d'Avicenne à Rabat en 2005, qui a révélé un âge moyen plus jeune de 42 ans ainsi que l'étude réalisé à l'hôpital militaire My Ismail de Méknes en 2013 menée par Y.Esaadi qui a enregistré un age moyen de 48 ans[113].

Par contre L'étude canadienne de L.Lanthier [3] réalisée en 2008 incluant 320 patients hospitalisés dans des services médicaux et chirurgicaux a enregistré un âge moyen de 66,5 ans, et l'autre étude effectuée en même année dans un service de médecine interne en Algérie par A.Hamadane, l'âge moyen des 1091 patients inclus était de 55ans. [88].

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

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 3,65. notre étude a inclut plus d'hommes que de femmes à la difference de la plupart des études menées dans ce sens qui ont colligé presque autant d'homme que de femmes.

L'IMC était normal chez 44,63% des cas (poids moyen =67,2kg).

Ce résultat rejoint la valeur enregistrée par Y.Esaadi qui rapporte un poids moyen de 69kg.

Alors que ce chiffre est sensiblement supérieur par rapport au résultat retrouvé par R. Tagajdid [89], qui était de 63kg, et celui de POTTIER [90] dans un service de Médecine Interne, qui rapporte un poids moyen de 65kg.

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

Dans notre étude, l'exploitation a inclus uniquement les services médicaux, par contre les autres études ont inclus les services de chirurgies et de médecines.

En 2013 l'étude faite par Y.Essadi 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 [3], 43% parmi les 320 malades inclus étaient dans des services de chirurgie alors que 57% étaient admis dans des services médicaux.

En revanche, l'étude en France réalisée en 2007 a inclus 32% de patients chirurgicaux contre 68% médicaux. [4]

## **2. ÉTUDE DES NIVEAUX ET DES FACTEURS DE RISQUE:**

### **2.1. Etude des niveaux de risque:**

Dix neuf pour cent des patients de notre série ont présenté un risque thromboembolique élevé (score de Kucher  $\geq 4$ ), 44,63% des malades n'avaient aucun facteur de risque (score de Kucher=0).

Le résultat trouvé par Y.Esaadi est de 29% des patients ont présenté un risque thromboembolique élevé (score de Kucher  $\geq 4$ ), 32% des malades n'avaient aucun facteur de risque (score de Kucher=0). Ce résultat reproduit celui retrouvé par R. Tagajdid [89], 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 [92] 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  $\geq 4$ , 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 ainsi que l'étude de Y.Essadi ont été illustrés dans le tableau XV.

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

L'étude ENDORSE [91] en France a estimé que 49% des patients avaient un risque élevé.

Cinquante sept pour cent des malades inclus dans l'évaluation de L.Lanthier [3] présentaient une indication théorique de thromboprophylaxie.

Notre étude ne retrouve pas les mêmes valeurs que celles rapportées dans les études précédentes, cela peut être expliqué par le fait que l'enquête est faite aux services médicaux seuls ou bien 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.

**Tableau XV : tableau comparant les niveaux de risque de notre enquête avec celle réalisée par Y.Esaadi [97] etp.peudepiece [92]**

Score de kucher	Nombre de patients dans chaque classe dans notre étude	Nombre de patients dans chaque classe dans l'étude d'Y.Esaadi	Nombre de patients dans chaque classe dans l'étude de P.Peudepiece.
0	54(44, 63%)	52(31, 9%)	46(23%)
1	26 (21, 49%)	23(14, 1%)	68 (35 %)
2	12(9, 92%)	17(10, 4%)	49 (25 %)
3	5(4, 13%)	24(14, 7%)	5
4	16(13, 22%)	15(9, 2%)	13 (6,5 %)
5	3(2, 48%)	20(12, 2%)	10 (6,5 %)
6	5(4, 13%)	8(5%)	1
7	0	4(2, 4%)	0
8	0	0	1

## 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, ce facteur de risque ne figure pas ainsi que 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 était le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé chez les malades interrogés avec un pourcentage estimé à 37,19%, cette valeur est inférieure par rapport à celle enregistrée par L.Lanthier [3] où 41,6% des malades étaient alités et elle est proche de celle enregistrée par Y.Esaadi [97] avec un pourcentage de 38%.

Dans l'étude de R. Tagajdid [89], ce facteur de risque n'a été retrouvé que dans 8% des cas seulement.

L'obésité ( $IMC > 29 \text{ kg/m}^2$ ) a été retrouvé chez 23,97% des malades inclus dans notre travail, alors que seulement 6% des malades inclus dans l'étude d'Y.Esaadi présente une obésité.

L'étude ENDORSE [91] en France avait enregistré le même chiffre 6% chez les patients à risque élevé.

Alors que 2,5% seulement des malades admis dans l'étude de R. Tagajdid [89] souffraient d'une obésité.

Dans notre échantillon, la prise de contraception orale ou d'un traitement hormonal substitutif était retrouvée chez 20 femmes, ce qui représente un pourcentage de 16,53% de l'ensemble de la population étudiée, ce résultat reste inférieur à celui trouvé dans l'étude d'Y.Esaadi [97] qui est de 21% et dépasse celui décrit dans la littérature par d'autres études, à savoir, R. Tagajdid [89] a retrouvé ce facteur dans 3,2% des cas.

Dans l'étude ENDORSE [91] 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, 9,92% des patients interrogés souffraient d'un cancer ;

Alors qu'il constitue le 3ème facteur de risque par sa fréquence dans l'étude d'Y.Esaadi à l'hôpital My Ismail de Méknès et d'A.Hamadane [88] en Algérie avec un pourcentage environ

de 20%, ainsi que l'étude canadienne de L.Lanthier et al. [3] où 18,4% des malades inclus souffraient d'une néoplasie.

Dans l'enquête ENDORSE [91] en France, ce facteur de risque a été retrouvé dans 14% des cas.

L'antécédent de MTEV a été enregistré chez 13 patients inclus dans notre travail, par contre le résultat de l'étude de R. Tagajdid [89] et d'Y.Esaadi [97] ou aucun patient ne présentait cet antécédent.

D'après l'étude de Epi-Getbo [2], l'incidence de la MTEV atteint un cas pour 100 personnes par an chez les sujets âgés de 75 ans et plus, 75 % des cas de MVTE inclus dans cette étude avaient plus de 60 ans, et 40 % avaient 75 ans et plus.

Dans l'étude de Y.Esaadi, ce facteur de risque ne présente que 3% des patients étudiés.

Dans notre échantillon, ce facteur de risque n'a été retrouvé que chez 8 malades, ce qui représente un taux de 6,61% de l'ensemble de la population étudiée.

Aucun des malades interrogés dans notre enquête ne souffrait de thrombophilie ainsi que dans les autres études citées.

### **3. ADHERENCES DE LA PRATIQUE PRÉVENTIVE AUX RECOMMANDATIONS DE LA THROMBOPROPHYLAXIE:**

#### **3.1. Prescription d'une prophylaxie antithrombotique :**

Après l'analyse des résultats, 24 patients avaient une indication théorique de thromboprophylaxie, ce qui représente un taux de 19,83% de l'ensemble de la population étudiée, un traitement thromboprophylactique a été prescrit chez 50% de ces malades. Alors que 4,2% des 97 patients n'ayant pas de risque théorique justifiant une prévention recevaient par excès une thromboprophylaxie.

L'étude présentée par Y .Esaadi [97] en 2013 avait incluse 198 malades, 29% (47 patients) parmi eux présentaient une indication théorique de prévention, la thromboprophylaxie avait été prescrite dans seulement 66% des cas alors que 23,27% des 116 patients n'ayant pas de risque théorique justifiant une prévention recevaient par excès une thromboprophylaxie.

L'étude réalisée par R. Tagajdid [89] en 2005 avait incluse 198 malades, 30,8% (61 patients) parmi eux présentaient une indication théorique de prévention, la thromboprophylaxie avaient été prescrite dans seulement 7% des cas (4 patients).

En France, L'Étude de N.Magy-Bertrand [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 [91] 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.

Dans l'étude d'A.Hamadane [88] en Algérie, 7,24% de l'ensemble des malades ayant un risque élevé de MTEV (1091 patients) avaient reçu un traitement thromboprophylactique.

Une étude réalisée en 2005 dans 8 hôpitaux en Suisse [93] a inclut 1372 malades pour étudier la thromboprophylaxie en milieu médical, 55,1% des patients qui avaient une indication théorique de prévention ont reçu un traitement thromboprophylactique, alors que le taux de malades ayant reçu un traitement préventif par excès a atteint 41,3%.

L'étude de L.Lanthier [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 [94] 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 [95] 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  $\geq 4$  justifiant un traitement thromboprophylactique dans notre travail était de 19,83%, ce résultat est différent des autres investigations menées dans ce sens. 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, 50% des patients qui nécessitaient une prévention ont pu bénéficier d'un traitement thromboprophylactique, ce résultat est comparable aux taux atteints dans l'étude réalisée dans 8 hôpitaux en Suisse en 2005 ; il est meilleur par rapport à celui enregistré par R. Tagajdid [89], ainsi que dans l'étude algérienne de A. Hamadane [88], et reste satisfaisant comme les autres investigations cités.

### **3.2. Les moyens de la thromboprophylaxie :**

Dans notre étude, seule la prévention médicamenteuse était utilisée contre le risque de la MTEV.

Parmi les 16 malades qui étaient sous un traitement thromboprophylactique recevaient une prévention médicamenteuse, qui était héparinique dans 87,5% des cas :

- 92,86% des malades étaient sous l'énoxaparine à la dose de 4000 UI/jour par voie sous-cutanée.
- 7,14% des patients recevaient Tinzaparine à la dose de 2500UI/j par voie sous-cutanée.
- L'AVK (SINTROM® à la dose de 2mg\*1/j) a été utilisé chez 12,5% des malades jugés nécessitant une thromboprophylaxie.

Aucun moyen physique n'a été employé contre la MTEV.

Dans l'étude de Y. Esaadi réalisée à l'hôpital My Ismail de Meknes 84,5% des 58 patients qui bénéficiaient d'une thromboprophylaxie ont reçu de l'énoxaparine à la dose de 4000 UI en sous cutané \*1 / jr, alors que 8,62% de ces patients ont été mis sous l'héparine calcique à la dose 5000 UI \*3/jr par voie sous cutanée et 3,44% des malades étaient sous AVK à la dose de 2mg/j ;

25,8% bénéficiant d'une kinésithérapie de mobilisation alors que 1,72% portant des bas de contention.

Dans l'étude de N.Magy-Bertrand [4] en France, 78% des 50 patients qui bénéficiaient d'une thromboprophylaxie ont reçu de l'énoxaparine à la dose de 4000 UI en sous cutané \*1/ jr, alors que 22% de ces patients ont été mis sous Héparine calcique à la dose 5000UI \*2/jr par voie sous cutanée. 41,6% des malades ont porté des bas de contention.

Dans l'étude ENDORSE [91] 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 [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 [89], 2 malades ont reçu l'énoxaparine, alors que les 2 autres ont eu de l'héparine calcique (7500UI\*3/j).

Dans l'étude de A.Hamadane [88] la thromboprophylaxie a été entretenue exclusivement par de l'HBPM.

Donc on constate que l'héparine était le principal moyen utilisé dans la plupart des enquêtes nationales et internationales étudiant la thromboprophylaxie, ceci concorde parfaitement avec les résultats de notre étude. En revanche, nos praticiens ont négligé l'importance de l'utilisation des moyens de prévention physique dans notre étude ainsi que les différentes études menées dans ce sujet.

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 [86] , 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 87,5%, les doses prescrites étaient identiques à celles décrites dans les recommandations de l'ACCP 2008 [86], cependant, l'utilisation des moyens physiques est négligée dans notre série.

On conclut que les médecins des services médicaux de l'hôpital militaire «Avicenne » de Marrakech ont un niveau d'adhérence satisfaisant 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 ET  
RECOMMANDATIONS*



Les patients hospitalisés sont à risque de maladie TEV en raison de la combinaison de facteurs de risque liés à des pathologies chroniques (âge, insuffisance cardiaque, antécédent TEV) à des facteurs de risque transitoires liés à des pathologies aiguës conduisant à l'hospitalisation souvent source d'une réduction de mobilité prolongée. Le risque de ces patients est très hétérogène. À titre d'exemple, les patients avec AVC et déficit moteur périphérique ont une incidence de thrombose veineuse profonde (TVP) de 55 %, les patients avec infarctus myocardique sans traitement antithrombotique de 22 % (études anciennes), alors que d'autres situations médicales (insuffisance cardiaque décompensée, insuffisance respiratoire décompensées, infections) ont un risque compris entre 15 et 20 %. Les autres facteurs de risque sont mineurs et ne confèrent un risque thromboembolique veineux significatif que s'ils sont associés : le risque est cumulatif [4]. Au total, l'objectif principal de la thromboprophylaxie est de réduire de manière significative le risque de survenue d'évènements TEV, prévenir la mortalité par embolie pulmonaire, les récurrences de TVP et la survenue de syndrome post-phlébitique. La prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) gagne une place de plus en plus importante dans le milieu médical, 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 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 moyens physiques de prévention doivent être utilisés 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 doit être un élément non négligeable dans la pratique des médecins ; il constitue de nos jours un *challenge* pour l'ensemble des praticiens intéressés par cette affection. Notre travail pourra enrichir les autres études intéressantes sur ce sujet et probablement constituera la première étape d'un programme qui visera l'amélioration de la qualité de la prévention de la MTEV en milieu hospitalier médical à l'Hôpital Militaire Avicenne.

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.

Dans ce cadre, et suite au constat de cette étude, et pour améliorer la qualité de la thromboprophylaxie nous allons proposer à l'administration de l'hôpital de créer un comité « Prévention de la maladie thromboembolique » regroupant aussi bien les représentants des services médicaux que chirurgicaux afin d'adopter une politique préventive standardisée.

De notre part, en milieu médical nous proposons la fiche (annexe 2) qui servira de guide d'appréciation du risque thromboembolique et propose la thromboprophylaxie adéquate à tout patient admis dans le service.

Par ailleurs, nous allons insister encore plus auprès du service de pharmacie et d'approvisionnement de l'hôpital pour s'investir davantage pour mettre à disposition des praticiens les moyens physiques nécessaires pour la thromboprophylaxie (Bas élastiques anti-thrombotiques et jambières à compression intermittente).

# *ANNEXES*



## Thromboprophylaxie en milieu médical, Etat des lieux à L'HÔPITAL MILITAIRE AVICENNE-Marrakech

Service d'admission : .....

Nom (initiales) : .....

Sexe : ♀♂

Âge : .....

Mutuelle : FAR  CNOPS  AUTRES  SANS

Numéro du dossier : .....

Numéro d'ordre : .....

Date d'entrée : .....

Motif d'admission : .....

### ANTECEDENTS ET FDR :

- Néoplasie : oui  non
- Antécédent de thrombose : oui  non
- Thrombophilie : 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

### Diagnostic retenu:

- Cancers

#### **1. tumeurs solides :**

Cancer du poumon

Cancer de la prostate

Cancer des ovaires

Cancer de la pancréas

Cancer du côlon

Cancer des seins

Cancer de l'estomac

Cancer de l'utérus

Autres : .....

Stade de la tumeur : localisée  localement avancée  métastatique

Traitement : Chirurgie oui  non

Radiothérapie : oui  non

Chimiothérapie : oui  non  / protocole choisi : .....

## 2. Hémopathies malignes :

- Syndromes myoleproliferatifs: Maladie de Vaquez   
Thrombocytémie primitive   
Leucémie myéloïde chronique
- Myelodysplasies
- Syndromes lymphoproliferatifs : Maladie de Hodgkin (lymphome de Hodgkin)   
Les lymphomes malins non-Hodgkiniens   
Myélome   
Leucémies lymphoïdes chroniques

Traitement : Chirurgie                    oui                     non   
Radiothérapie :                    oui                     non   
Chimiothérapie :                    oui                     non  / protocole choisi : .....

### • Affections neurologiques :

Accident vasculaire cérébral ischémique:  Poly radiculo névrites  sclérose en plaque :   
Neuropathies périphériques:  Syndrome extrapyramidal:  Autres: .....

• Infarctus du Myocarde (IDM) :

• Cardiopathies non ischémiques :

• Pneumopathies : infectieuses  Infiltratives  IRC

### • Affections rénales:

Néphropathies glomérulaires:  Syndrome néphrotique:

Insuffisance rénale chronique :  néphrite tubulo-interstitielle chronique :

Autres : .....

• Entéropathies inflammatoires

• Les hépatopathies :

• Maladies rhumatismales :

• Maladies infectieuses :

• ANOMALIES HEREDITAIRES ET ACQUISES DE L'HEMOSTASE :

• affections psychiatriques :

• MALADIES SYSTEMIQUES :

### 1. Les connectivites :

Le lupus érythémateux disséminé :                    oui                     non

La polyarthrite rhumatoïde :                    oui                     non

Les myopathies:                    oui                     non

### 2. Les vascularites :

La maladie de Behçet :                    Oui                     non

Artérite à cellules géantes (Horton) :                    Oui                     non

Granulomatose avec poly angéite (Wegener) : Oui  non

**3. Les granulomatoses :**

Sarcoïdose : Oui  non

*Autres maladies de systèmes* : .....

• *Autres diagnostics* : .....

**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



## Hôpital Militaire Avicenne-Marrakech

### Prescription de Thromboprophylaxie (patient non-chirurgical)

DIAGNOSTIC :

PATHOLOGIES CHRONIQUES :

ALLERGIES :

AUCUNE ALLERGIE CONNUE:  POIDS(KG) : \_\_\_\_\_ TAILLE(CM) : \_\_\_\_\_ IMC : \_\_\_\_\_

#### CRITÈRES D'EXCLUSION :

- Saignement actif
- Coagulopathie (hémophilie, von Willebrand)
- Dyscrasie sanguine acquise (allongement INR ou TCA ou insuffisance hépatique)
- Thrombopénie (plaquettes moins que 100 000)
- Lésion à risque de saignement élevé (ulcère actif, AVC massif)
- HTA grave non maîtrisée
- Hypersensibilité et/ou thrombocytopénie à l'héparine ou à un HFPM
- Rétinopathie diabétique ou hémorragique
- Patient recevant un anticoagulant oral
- Patient sous héparine ou HFPM à dose thérapeutique
- Antécédent de thrombocytopénie induite par l'héparine



#### CRITÈRES D'UTILISATION :

- Insuffisance cardiaque décompensée
- Insuffisance respiratoire aiguë
- Maladie infectieuse aiguë
- Durée d'alitement prévue  $\geq$  3 jours ET au moins un facteur de risque





**FACTEURS DE RISQUE**

- ATCD d'événements thromboemboliques
- Néoplasie évolutive ou suspectée
- Immobilisation ou paralysie des MI
- AVC non hémorragique
- Thrombophilie héréditaire ou acquise
- Trauma récent (majeur ou des MI)
- Âge avancé
- Obésité
- Prise de contraceptif oral ou thérapie de remplacement Hormonal
- Traitements antinéoplasiques (chimio. ou radiothérapie, hormonothérapie, prise de bevacizumab (Avastinmd), raloxifène (Evistamd) ou de tamoxifène (Nolvadexmd)
- Désordre myéloprolifératif
- Maladie inflammatoire de l'intestin
- Grossesse active et période post-partum
- Syndrome néphrotique
- Voie centrale
- Veines variqueuses
- Compression veineuse des MI (hématome, tumeur, anomalie artérielle)

PROPHYLAXIE PHARMACOLOGIQUE		
Si DFGe > 30 ml/min/1,73m2	Si DFGe < 30 ml/min/1,73m2	
	CI relative	CI absolue DFGe < 20 ml/min/1,73m2
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ l'héparine non fractionnée à la dose de 5000 UI toutes les 12 ou toutes les 8h en cas de risque élevé,</li> <li>✓ l'énoxaparine 4 000 UI une seule injection SC par jour.</li> <li>✓ La dalteparine 5 000 UI une seule injection SC par jour.</li> <li>✓ Le fondaparinux 2,5 mg une seule fois par jour.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ l'énoxaparine 4 000 UI une seule injection SC par jour.</li> <li>✓ La dalteparine 5 000 UI une seule injection SC par jour.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Le fondaparinux 2,5 mg une seule fois par jour.</li> </ul>
PROPHYLAXIE MÉCANIQUE		
Bas élastiques anti-emboliques	Jambières à compression intermittente	



Médecin : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_



# RÉSUMÉS



## Résumé

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) constitue un vrai problème de santé publique à travers le monde. 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 prospectif est d'évaluer la pratique de prescription des mesures prophylactiques vis-à-vis de la maladie thromboembolique en milieu médical à l'hôpital militaire AVICENNE de Marrakech.

Notre investigation a été conduite sur une durée d'un mois du 01 Novembre au 03 Décembre 2016. 121 patients ont été inclus (95 hommes et 26 femmes), d'âge moyen de 50,56ans (huit patients avaient un âge supérieur à 75ans), IMC moyen de 24,45 Kg/m<sup>2</sup> (29 malades souffraient d'obésité). 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 médicaux ainsi que de la consultation de leurs dossiers médicaux.

L'alitement (37,19%) et l'obésité (23,97%) étaient les facteurs de risques les plus fréquents, les antécédents de thrombose et la néoplasie représentaient 10% chacune.

Parmi les 24 patients qui devaient bénéficier d'une thromboprophylaxie selon le score de KUCHER, seuls 12 malades ont reçu le traitement prophylactique soit 50%. L'HBPM (Enoxaparine et Tinzaparine) a été utilisée chez 87,5% des patients. L'AVK (Acenocoumarol) chez deux patients. Les moyens physiques de prévention n'ont été utilisés chez aucun patient.

Ce résultat traduit un niveau d'adhérence satisfaisant, des médecins de l'hôpital militaire « Avicenne » de Marrakech, 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.

## **Abstract**

Venous thromboembolism 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 objective of our prosperous work is to evaluate the practice of prescribing prophylactic measures against thromboembolic diseases in medical hospital environment at the AVICENNE military hospital in Marrakech.

Our investigation was conducted for one month from 01 November to 03 December 2016. 121 patients were included (95 men and 26 women), mean age 50.56 years (eight patients were older than 75 years), mean BMI of 24.45 Kg / m<sup>2</sup> (29 patients suffered from obesity). The database that was used to establish the state of thromboprophylaxis in "Military Hospital Avicenne " Marrakech was made from the examination of patients in the various medical services as well as consulting their medical records.

Bed rest (37.19%) and obesity (23.97%) were the most frequent risk factors, previous history of thrombosis and neoplasia were 10% each.

Of the 24 patients who were to receive thromboprophylaxis according to the KUCHER score, only 12 patients received prophylactic treatment, be 50%. LMWH (Enoxaparin and Tinzaparin) was used in 87.5% of these patients. AVK (Acenocoumarol) was prescribed in two patients. Physical means of prevention have not been used in any patient.

This result indicates a satisfactory level of adherence, physicians Military Hospital "AVICENNE" Marrakech, 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

مرض الانصمام الوريدي يعتبر مشكلة حقيقية من مشاكل الصحة العمومية في جميع انحاء العالم. اصبح الدليل التطبيقي المنجز دوريا من قبل الكلية الامريكية لاطباء الصدر مرجعا دوليا. ومع ذلك, يبقى الاتقاء الخثاري غير مستعمل بطريق كافية.

هدف دراستنا هو تقييم ممارسة الاتقاء الخثاري بالمصالح الطبية في " المستشفى العسكري ابن سينا " بمراكش

هذه الدراسة التي اجريت خلال شهر، من 1 نونبر الى 3 دجنبر 2016، شملت 121 مريضا (95 رجلا و 26 امرأة) بمتوسط عمر 50,65 عام (ثمانية مرضى سنهم يتجاوز 75 سنة)، متوسط مؤشر كتلة الجسم 24.45 كجم/م<sup>2</sup> (29 مريضا يعانون من السمنة). قاعدة البيانات التي تم استخدامها لانشاء المعاينة الميدانية لاستعمال الاتقاء الخثاري تم انشاؤها انطلاقا من استجواب المرضى في مختلف المصالح وكذلك من معاينة سجلاتهم.

كانت الراحة في الفراش (37.19%)، والسمنة (23.97%) من أكثر عوامل الخطر شيوعا، تجلط الدم والأورام شكلت 10% لكل منهما.

من بين 24 مريضا الذين كانوا يحتاجون الى خثاري (نقاط كوتشر أكبر من 4)، تلقى 12 فقط من المرضى العلاج الوقائي. وهو ما يمثل نسبة 50%.

تم استخدام الهبارين عند 87,5 بالمئة، استعمل مكافح الفيتامين ك عند مريضين. بينما لم يتم استعمال وسائل الاتقاء الخثاري الجسدية.

هذه النتائج تعكس مستوى التزام جيد للاطباء الممارسين بالمصالح الطبية في " المستشفى العسكري ابن سينا" بمراكش تجاه التوصيات الدولية بشأن العلاج الوقائي الدوائي ضد مرض الانصمام الخثاري، ومع ذلك، فمن المرغوب جدا ان يسمح هذا التحقيق من رفع مستوى الاهتمام لدى الممارسين لاستعمال الوسائل الجسدية في مكافحة اصابة المرضى بعلة الانصمام الخثاري في الوسط الاستشفائي.

# *BIBLIOGRAPHIE*



1. **Jean-Pierre Wainsten.**  
Larousse medical.Paris : Hachette livre, 2006,1216. (ISBN: 2035604257)
2. **Delluc, F. Le Ven, D. Mottier, G. LeGala.**  
Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. Revue des Maladies Respiratoires 2012 ; 29: 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 ; 30 : 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 2010 ; 31 : 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, Février 2007 ; 19:76-84.
6. **Bénard.E, Lafuma.A, Ravaud.P.**  
Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. Presse Med 2005; 34:415-19.
7. **KEARO.C.**  
Epidemiology of venous thromboembolism vascular médecine 2001.01/0076026.
8. **Oger E, EPI-GETBO StudyGroup.**  
Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. Groupe d'Étude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost 2005;83:65760.
9. **Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, etal.**  
The epidemiology of venous thromboembolism in the community.Thromb Haemost 2001; 86:452-63.
10. **DOUKALIL.**  
Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse [thèse].Rabat : Université Mohamed V ; 2014.

11. **Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al.**  
Prévention of venous thromboembolism. Chest 2004; 126: 338S-400S.
12. **Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al.**  
A population-based perspective of the hospital incidence and case-facility rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism The Worcester DVT Study. Arch Intern Med 1991;151: 933-8.
13. **Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al.**  
A comparison of enoxaparin with placebo for the prévention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med 1999; 341:793-800.
14. **Anderson Jr FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al.**  
The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. Arch Intern Med 2000; 152:1660-4.
15. **Bergmann JF, KherA.**  
Venous thromboembolism in the medically ill patient: a call to action. Int J Clin Pract 2005; 59: 555-61.
16. **SamamaMM.**  
An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: The Sirius study. Arch Intern Med2000; 160: 3415-20.
17. **Sandler DA, MartinJ-F.**  
Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis. J R Soc Med 1989;82: 198-200.
18. **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.
19. **Stein PD, HenryJW.**  
Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy.Chest 1995; 108:978-81.
20. **Hampton KK.**  
Thromboprophylaxis in medical patients. Hosp Med 2000; 61:656-9.

21. **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.
22. **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.
23. **CAEN J., LARRIEU MJ., SAMAMAMM.**  
L'hémostase. Méthodes d'exploration et diagnostic pratique. Paris : L'Expansion Scientifique 1975;p.344–347.
24. **BERNARD J., LEVY JP., VARET B. et al.**  
Hémostase, coagulation et fibrynolyse : physiologie et exploration. In : abrégé d'hématologie. Paris : Masson 1996 ; 293–311.
25. **LEVY JP.VARET B., CLAUVEL JP., LEFRERE F., BEZEAUD A., GUILLINMC.**  
Physiologie de l'hémostase. In : hématologie et transfusion. Paris Masson2001 ; 297–308.
26. **Docteur Nicolas MENEVEAU.**  
*THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE DES MEMBRES INFÉRIEURS, 2001.Disponible sur :(<http://www.besancon-cardio.org/cours/26-thrombose.php#02>)* (consulté le 15.07.2003).
27. **RAMELET AA., MONTIM.**  
Abrégé de phlebologie. Paris : editions Masson, 1999.
28. **BOCCALONH.**  
Thromboses veineuses des membres inferieurs et de la veine cave inférieure. *Encycl Méd Chir, cardiologie –angéologie* 1996,14–15.
29. **Fourcade J., Janbon C.**  
Thrombose veineuse profonde des membres inferieurs, 2005.disponible sur : ([lille2.fr/recherche/labos/hemato/ressourcespedagogiqueshemostase.htm](http://lille2.fr/recherche/labos/hemato/ressourcespedagogiqueshemostase.htm)) (consulté le 8.3.2005)
30. **Emile.C.**  
Facteurs de risque et scores de la maladie thromboembolique veineuse. *Option Bio* 2012 ; 467 :17–18

31. **LEGER P., BARCAT D., BOCCALON C. et al.**  
Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. *Encycl Méd Chir, cardiologie-angéologie* 2004;14-16.
32. **BERGMAN JF., MAHEI.**  
Prévention de la thrombose veineuse profonde en Médecine. *Ann Med Intern* 2000; 151:207-214.
33. **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; 3:307.
34. **Lapostolle F, Surget V, Borron SW, et al.**  
Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345:779-83.
35. **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.
36. **Noboa S, Mottier D, OgerE.**  
Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: a community-based prospective study. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2720-2.
37. **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.
38. **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.
39. **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.
40. **SOLEM CA., LOFTUS EV., TREMAINE WJ. SANDBORNWJ.**  
Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *AM J Gastroenterol* 2004; 99:97-101.
41. **COHENA.**  
Identification of medical patients at risk of thrombosis.VTE experts'meeting 2004.

42. **ALEXANDER GG, BERNARD SP., GREGORYYH.**  
ABC of entitrombotic therapy venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prévention. *BMJ* 2002;325:887–890.
43. **GOUIN-THIBAUT I., SAMAMAMM.**  
Thrombose veineuse et cancer. *Annales de biologie clinique* 2000;58:675– 82.
44. **ALHENC-GELAS M., AIACHM.**  
Génétique de la maladie thromboembolique veineuse archives des maladies du cœur et des vaisseaux 2003 ; 96 :1111–15
45. **GRECARD AS., MAHE I., TOURDE V., BERGMANNJF.,**  
L'enquête étiologique dans la maladie thromboembolique : quels examens pour quels patients ? 104 observations. *La presse médicale* 2003 ; 32 :1310–16
46. **WECHSLER B.,DU BOUTINTH.**  
Maladie de behçcet. *Encycl Méd Chir, Appareil locomoteur, IV-98, 14-206-B- 10.2005, 6p*
47. **JACQ F., FIESSINGERJN.**  
Thromboangéite oblitérante ou maladie de Burger. *Encycl Méd Chir, Angéologie, 19-1530, 1997,4p.*
48. **Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Buller HR, etal.**  
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.
49. **Jick H, Jick SS, Gurewich V, etal.**  
Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components.*Lancet* 1995; 346:1589–93.
50. **Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM, etal.**  
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.
51. **Beral V, Banks E, ReevesG.**  
Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360:942–4.

52. **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.
53. **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.
54. **Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients.**  
Thromboembolic risk factors (THRIFT) consensus group. *BMJ* 1992;305(6846):567-743.
55. **EMMERICH J.**  
Maladie thromboembolique veineuse : traitement et étiologie *Sang Thromboses Vaisseaux* 1999 ; 5(11) :337-42.
56. **GARNIER M., DELAMARE V., et al.**  
Dictionnaire des termes médicaux. Paris : Maloine ; 23eme édition 2003.
57. **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.
58. **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.
59. **BARRELLIER MT., LEZIN B., LANDY S., LE HELLOC.**  
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.
60. **BOUNAMEAUX H., PERRIERA.**  
Approche diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse. *SVT* 1999 ; 5(11) :327-36.
61. **MAYER G., SANCHEZO.**  
Embolie pulmonaire. *Encycl Méd Chir* 2003,36-827-A-40.
62. **BOURIOT K., et al.**  
Place de l'angioscanner spiralé dans l'embolie pulmonaire .*Chest* 2003; 123:359-365.

63. **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.
64. **CRASSARD I., BOUSSERM.-G.**  
Thromboses veineuses cérébrale : mise au point. La Revue de Médecine Interne Article  
in Press, Corrected Proof.
65. **SUSAN R., KAHN JS., GINSBERGMD.**  
Relationship between deep vein thrombosis and the post thrombotic syndrome. Arch  
Inter Med 2004; 164:17-26.
66. **SUSAN R., KAHN JS., GINSBERGMD.**  
The post thrombotic syndrom : current knowledge, controversies, and directions for  
future research. Blood reviews 2002; 16:155-165.
67. **MOULINM.**  
Anticoagulants. In : Abrégé de pharmacologie Paris Mansson 1998,425- 444.
68. **HIRSHJ.**  
Heparin and low molecular weight heparin. The seventh ACCP conference  
onantithromboticandthrombolytictherapy.CHEST2004, 126:188S-203S.
69. **Collectif.Dictionnaire VIDAL.**  
France:vidal, 2015,3648. (ISBN 13 : 9782850912061).
70. **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.**  
Modification des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par  
Héparine de Bas Poids Moléculaire,2011.Disponible sur:  
([http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeabab.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeabab.pdf))(consulté le 11.10.2011).
71. **HARENBERG J., ROEBROCK P., STEHLEN G. et al.**  
Heparin study in internal Medecine: design and preliminary results. Thromb Res 1992;  
68:33-43.
72. **KAKKARK.**  
LOW-and-ultra-low-molecular-weight heparins. Best practice and research clinical  
haematology 2004; 17(1):7-87.

73. **SMONNET V., CAMBUS JP., LEGER P., BONEUB.**  
Antivitamines K : utilisation pratique. Encycl Méd Chir, hématologie, 13-022-D-50, 2003,10p.
74. **DEBRAY M., PAUTAS E., COUTURIER P.**  
Anticoagulation orale en pratique gériatrique. La Revue de Médecine Interne 2003 ; 24:107-117.
75. **KENNETH B.**  
Fondaparinux : a new synthetic and selective inhibitor of factor X. Best practice and research medical clinical haematology 2004;17(1):89-104.
76. **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.
77. **BURA-RIVIERE A., FIESSINGER JN.**  
Les nouveaux anticoagulants dans la MTEV. La Revue de Médecine Interne 2003 ;24 /7386744.
78. **DAVIDE I., DOMENICOP.**  
Venous thromboembolism prophylaxis in medical patients: future perspectives. Thrombosis research 2005 in print
79. **ALEXANDER T., COHEN MS.**  
Discoveries in Thrombosis Care for Medical Patients. Semin thromb hemost 2002; 28:013-018.
80. **MIKDAM M., KHARCHAFI A., TOULOUNE F., ARCHANEMI.**  
Quoi de neuf dans le traitement anti thrombotique ? .Annales de Biologie Clinique 2002 ; 60(2) :131-41
81. **ROSENCHER N., DROUET L.**  
Les antithrombines directs dans la prévention et le traitement des TVP. SVT 2000 ;7(12) :440-7.
82. **BRAMLAGE P., PITTROW D., KIRCHW.**  
Ximelagatran for secondary prevention of venous thromboembolism. European journal of clinical investigation 2005;35(suppl.1):4-11.

83. **CAENJ.**  
Les anticoagulants de demain s'annoncent moins dangereux .La Presse Médicale 2003.32(8): 339-40.
84. **VICTOR J., MICHAELH.**  
Foundation and sites of action of antithrombotic agents. Best practice end research Clinical haematology2004; 17(1):3-22.
85. **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 : 762-870
86. **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.
87. **Z.Belkhadir, Z.Tazi Mezalek, W.Bono, K.Doghmi, L.Barrou, M.Miguiet al.**  
Traitement prophylactique de la MTEVchez le patient atteint de cancer.Esperance médicale. 2013 ;(20) ,192 :8-14.
88. **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 VasculairesVolume 34, Issue 2, March 2009, Pages 139.
89. **M.R.Tagajdide.**  
Evaluation prospective de l'utilisation de la thromboprophylaxie en milieu medical. Thèse en Pharmacie à Rabat 2005.
90. **POTTIER P., PLANCHER B. , PISTORIUS MA., GROLLEAUJY.**  
Facteur de risque et incidence de la maladie thromboembolique veineuse en médecine interne : une étude descriptive prospective sur 947 patients hospitalisés. Larevuedemedecineinterne2001;22:348-59.
91. **J.F Bergmann. Et[al].**  
Risque thromboembolique veineux et pratique de prévention hospitalière : résultats obtenus en France de l'étude internationale ENDORSE. Presse Med. 2011; 40:528-537.

92. **P. Peudepièce, C. Le Gall, M. Dutech, S. Marhez, R. Quitellier, R. 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.
93. **P. Chopard, J. Dörffler-Melly, U. Hess, W. A. 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.
94. **S. R. Kahn, A. Panju, W. Greetz, G. F. Pineo, L. Desjardins, A. G. Turpie, et [al].**  
Multicenter evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. Thromb Res 2007; 119; pp:145-55.
95. **Amin, S. Stemkowski, L. Lin, G. Yang.**  
Thromboprophylaxis in US medical centers: success or failure? J Thromb Haemost 2007; 5 :1610-6.
96. **Mahé, I., Medjkane, A., Bosquet, A.**  
Prévention de la thrombose veineuse profonde. Médecine juin 2007, pp : 258-261.
97. **y. ES-SAADI.**  
Evaluation prospective de l'utilisation de la thromboprophylaxie en milieu médical. Thèse en médecine à Rabat 2013.

# قسم الطبیبج

أقسِم بالله العظیم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلا وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض  
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.  
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلا رعايتي الطبية للقريب والبعيد،  
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية  
متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

# جرد الالتقاء الخثاري بالمصالح الطبية للمستشفى العسكري "ابن سينا" بمراكش

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 10 / 03 / 2017

من طرف

السيدة هاجر الخماري

المزودة في 04 يناير 1990 بمراكش

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات الأساسية:

مرض الانصمام الوريدي الخثاري – الالتقاء الخثاري – الوسط الاستشفائي الطبي –  
الهيبارين- وسائل الالتقاء الخثاري الجسدية.

## اللجنة

الرئيس

ل. السعدوني

السيدة

المشرف

أستاذة في الطب الباطني

السيد

م. زياني

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيد

ر. بوشنتوف

أستاذ مبرز في أمراض الجهاز التنفسي

السيد

ح. قاصف

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيد

ع. بنعلي

أستاذ مبرز في طب النفس

الحكام