

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 62

**HEPARINOTHERAPIE : TRAITEMENT ET PREVENTION
DES MALADIES THROMBOEMBOLIQUES VEINEUSES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Soukaina CHADLI
Née le 28 Septembre 1991 à Rommani

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Maladie thromboembolique veineuse – Thrombose veineuse profonde –
Embolie pulmonaire – Héparine de bas poids moléculaire – Héparine non fractionnée.

JURY

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سورة البقرة

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

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



Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A Allah

Le Tout Puissant

Qui m'a inspiré

Et m'a guidée dans le bon chemin

Je Lui dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour Sa clémence et Sa miséricorde.

A 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 sa 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 imposées afin d'assurer mon bien être, et que Dieu tout puissant, préserve ton sourire et t'assure une bonne santé et une longue vie afin que je puisse te combler à mon tour...

Je t'aime maman

A mon papa chéri, mon confident, mon modèle de sagesse

Aucun mot ne pourrait être assez fort pour exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemple, l'ami et le conseiller. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué.

Que Dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant de mon chemin...

Je t'aime papa

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْنِي
كَمَا رَبَّيْنِي صَغِيرًا

سورة البقرة، آية 24

A Mon Cher frère Jihad,

Les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection. Tu es l'exemple du frère parfait... merci pour ton grand soutien qui m'a toujours rendu plus forte. Merci d'avoir toujours été là dans les bons comme les pires moments.

Nous y voilà arrivés enfin à ce jour durement attendu. Que mon travail soit témoignage de mon grand amour et respect.

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.

A Ma chère sœur Isslame

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour envers toi. Je suis très heureuse d'avoir une petite sœur comme toi.

Tu n'as pas cessé de me soutenir et m'encourager durant toutes les années de mes études. Tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Je te souhaite la réussite dans ta vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour te combler.

À la mémoire de mes grands parents

J'aurais tant aimé que vous soyez présents.

Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

A mes chers cousins et cousines

Vous êtes pour moi des frères, des sœurs et des amis. L'amour et la gentillesse dont vous m'avez entouré m'ont permis de surmonter les moments difficiles.

Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et de réussir dans votre vie.

A mes Tantes et Oncles

L'affection et l'amour que je vous porte, sont sans limite.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et le respect Que j'ai pour vous.

Puisse dieu vous préserver et vous procurer tout le bonheur et la prospérité.

A Toute ma famille qui m'a soutenu tout au long de mes études

La famille CHADLI

A mes très chères amies

A mes amis avec qui j'ai passée des meilleurs moments Sahar, Chaimaa, Randa, Zakia, Meryem, Awatif, Sanaa, Karima, Nora

En témoignage de la forte amitié qui nous unit, de l'attachement, des souvenirs de ces années pendant lesquelles nous avons partagé joies et difficultés, des préparations passées ensemble et de nos disputes parfois, je vous dédie, chers amis, ce travail signe de l'affection que j'ai pour vous avec tous mes meilleurs vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Après ma famille, vous êtes les personnes qui comblent mon quotidien dont j'apprends énormément.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

A mes amis(es) et collègues,

A tous les moments qu'on a passé ensemble ! 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.



Remerciements

À notre maître et président de thèse

Monsieur AZLARAB MASRAR

Professeur d'hématologie biologique

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant aimablement de présider mon Jury de thèse.

Vous m'avez accueilli avec beaucoup de gentillesse et d'égard. Votre compétence, vos qualités humaines et surtout la clarté et la simplicité de votre enseignement ont suscité en nous une profonde admiration.

Veillez chère professeur, trouver dans ce travail, le témoignage de ma gratitude, ma haute considération et mon profond respect.

A mon maitre et rapporteur de thèse

Madame BENKIRANE SOUAD

Professeur d'hématologie biologique

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail.

Merci pour m'avoir guidée tout au long de ce travail. Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois.

Veillez accepter, chère maître, l'expression de ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

À notre maitre et juge de thèse

Monsieur DAMI ABDELLEAH

Professeur de biochimie

C'est un immense honneur pour moi de vous voir siéger dans mon jury de thèse.

Nous avons toujours eu une profonde admiration pour vous et pour la qualité de vos enseignements que nous avons reçus au cours de notre formation.

Veillez accepter, cher maitre, dans ce travail mes sincères remerciements et mon profond respect.

A notre maitre et juge de thèse

Madame NAZIH MONA

Professeur d'hématologie biologique

Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.

Veillez accepter Madame, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

Soyez assurée que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.



Liste des abréviations

Abreviations

AMM	: Autorisation de la mise sur le marché
AOD	: Anticoagulant oral direct
AT	: Antithrombine
ATCD	: Antécédent
AVK	: Anitivitamine K
CO	: Contraception orale
EP	: Embolie pulmonaire
Facteur I	: Fibrinogène
Facteur II	: Prothrombine
Facteur IX	: Facteur antihémophilique B
Facteur V	: Proaccélérine
Facteur VII	: Proconvertine
Facteur VIII	: Facteur antihémophilique A
Facteur X	: Facteur Stuart
Facteur XII	: Facteur hageman
Facteur XIII	: Facteur stabilisant de la fibrine
FDR	: Facteur de risque
FT	: Facteur tissulaire
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HNF	: Héparine non fractionnée
ICAM-1	: InterCellular Adhesion Molecule

IL	: Interleukine
INR	: International Normalized Ratio
IV	: Intraveineuse
KHPM	: Kininogène de haut poids moléculaire
MTEV	: Maladie thromboembolique veineuse
OR	: Odds Ratio
PAI 1	: Inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène
PC	: Protéine C
PK	: Prékallikréine
PS	: Protéine S
RPCA	: Résistance à la protéine C activée
SAPL	: Syndrome antiphospholipides
SC	: Sous-cutané
TCA	: Temps de céphaline activé
TEV	: Thromboembolie veineuse
TFPI	: Tissue Factor Pathway Inhibitor
THS	: Traitement hormonal substitutif
TIH	: Thrombopénie induite par héparine
TNFα	: Facteur de nécrose tumorale
tPA	: Activateur tissulaire du plasminogène
TVP	: Thrombose veineuse profonde
VCAM	: VascularCellular Adhesion Molecule



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Formation d'une thrombose veineuse	5
Figure 2 : L'ascension d'un caillot vers les poumons	6
Figure 3 : Triade de Virchow.....	11
Figure 4 : Etapes de la coagulation	18
Figure 5 : Schéma classique de la coagulation	20
Figure 6 : Rôle de la protéine C	21
Figure 7 : Structure de l'héparine	39
Figure 8 : Mode d'action d'héparine	40
Figure 9 : Stratégie diagnostique de la thrombose veineuse profonde	44
Figure 10 : Stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire	45
Figure 11 : Approche du traitement aigu de la MTEV (début des 5 ^e et 10 ^e jours)	48
Figure 12 : Cibles pharmacologiques des anticoagulants	52
Figure 13 : Approche du traitement à long terme et prolongé de la MTEV (après un traitement aigu de 3 à 6 mois après le diagnostic)	54

Liste des tableaux

Tableau I : Incidence de la maladie en nombre de cas pour 1000 et par an, par sexe et classe d'âge	8
Tableau II : Facteurs de la coagulation	17
Tableau III : Principaux facteurs de risque de la MTEV	22
Tableau IV : Facteurs de risque acquis de thrombose veineuse	23
Tableau V : Catégories de risque de MTEV maternelle au cours de la grossesse et de post-partum et après césarienne	28
Tableau VI : Risque relatif (estimé par Odds Ratio) de la MTEV selon le type de contraceptif et l'existence ou non d'un facteur génétique associé	29
Tableau VII : Fréquence de survenue d'une EP fatale en dehors de toute prophylaxie	31
Tableau VIII : Classification du risque de la MTEV en postopératoire	31
Tableau IX : Catégories de risque de la MTEV lors d'un voyage aérien	32
Tableau X : Conséquences cliniques des différents types de déficits en antithrombine	35
Tableau XI : Risque relatif de 1 ^{re} thrombose	36
Tableau XII : Classes des héparines et leurs spécificités	42
Tableau XIII : Contre-indications du traitement anticoagulant.	43
Tableau XIV : modalités du traitement anticoagulant initial de la MTEV en dehors de la période post-opératoire immédiate de chirurgie lourde	47

Tableau XV : Recommandations internationales sur la durée du traitement anticoagulant de la MTEV	49
Tableau XVI : Indications de prévention de la MTEV pendant la grossesse et le postpartum	50
Tableau XVII : Traitement curatif et préventif de TVP et d'EP.	51
Tableau XVIII : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des AODs ...	52
Tableau XIX : Deux stratégies du traitement ambulatoire et en hospitalisation de TVP et d'EP par les AODs	53



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE1 : MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE	4
I. DEFINITION.....	5
II. EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE THROMBEEMBOLIQUE VEINEUSE	7
III. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA THROMBOSE VEINEUSE	9
1. SIEGE ET POINT DE DEPART DE LA THROMBOSE	10
2. HISTOIRE NATURELLE DE LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE	11
2.1. Stase veineuse	12
2.2. Lésion endothéliale	14
2.3. Modification de l'hémostase	15
IV. FACTEURS DE RISQUE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE	22
1. Facteurs de risque acquis.....	23
1.1. Facteurs de risques persistants.....	23
1.2. Facteurs de risque réversibles.....	26
2. Facteurs de risque génétiques-Thrombophilies constitutionnelles-	34
2.1. Déficit en antithrombine.....	35
2.2. Déficit en protéine C et en protéine S	36

2.3. Facteur V Leiden et résistance à la protéine C activée	36
2.4. Mutation G20210A sur le gène de la prothrombine	36
2.5. Hyperhomocystéinémie majeure	37
2.6. Excès du facteur VIII	37
PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE	38
I. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE PAR LES HEPARINES.....	39
1. But du traitement.....	39
2. Différents types d'héparine	39
2.1. Héparine non fractionnée	41
2.2. Héparine de bas poids moléculaire	41
2.3. Fondaparinux (Arixtra[®]).....	41
3. Indications et recommandations thérapeutiques.....	43
3.1. Traitement anticoagulant de thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire	46
3.1.1. Traitement initial à la phase aiguë	46
3.1.2. Traitement au long cours	48
3.2. Traitement fibrinolytique à la phase aiguë de l'embolie pulmonaire.....	54
II. COMPLICATION DU TRAITEMENT.....	55
1. Thrombopénies induites par l'héparine.....	55

2. Résistance à l'héparine	55
3. Accidents hémorragiques	55
4. Autres accidents iatrogènes du traitement.....	56
III. TRAITEMENT NON MEDICAMENTEUX (préventif).....	56
IV. CONCLUSION.....	58

RESUMES

REFERENCES ET WEBOGRAPHIES



INTRODUCTION

Le concept de maladie thromboembolique veineuse est une entité clinique comportant deux manifestations la thrombose veineuse profonde ou superficielle et l'embolie pulmonaire. Elle constitue avec l'infection de l'un des risques post-opératoires multifactoriels connus et étudiés depuis le 19^{ème} siècle [1]. Elle représente ainsi par sa morbidité et sa mortalité un problème de santé publique.

La MTEV est une pathologie récidivante, potentiellement fatale et dont l'incidence augmente fortement avec l'âge.

C'est la troisième maladie cardiovasculaire la plus fréquente après l'infarctus du myocarde [2, 3] et l'accident vasculaire cérébral [4], dont l'incidence varie entre 1 et 2/1000/an [5, 6].

Le diagnostic de la MTEV doit être évoqué systématiquement en prenant en compte les signes cliniques mais également le contexte clinique et la présence de facteurs de risque éventuellement réversibles. La confirmation par des examens complémentaires repose essentiellement sur la triade « D-dimères, écho doppler et angio-scanner thoracique » [7].

La physiopathologie d'une MTEV repose sur plusieurs facteurs de risque cardinaux dont les trois principaux ont été identifiés il y a plus de 100 ans par Virchow (stase veineuse, hypercoagulabilité et lésion endothéliale) [8].

La gravité de la maladie thromboembolique veineuse tient à court terme au risque embolique immédiat et la mise en jeu du pronostic vital, puis à moyen terme au risque de récurrences et enfin à plus long terme à celui de syndrome post-thrombotique (associant douleurs, varices et troubles trophiques) [9]. Il est donc nécessaire de mettre en route un traitement adapté et précoce.


La gestion du traitement anti-thrombotique implique l'initiation du traitement thrombolytique par un anticoagulant parentéral comme l'héparine non fractionnée ou l'héparine de bas poids moléculaire qui est devenue préférable à l'HNF dans la gestion de la MTEV en raison de sa facilité d'administration, de l'absence de surveillance biologique en dehors du chiffre plaquettaire et de la réduction de la thrombopénie induite par l'héparine [10].

Il est actuellement évident que l'association de thrombo-prophylaxie mécanique (contention élastique) et pharmacologique dans certaines situations peut réduire le taux de morbidité et de mortalité et augmenter l'efficacité thérapeutique sans augmenter le risque hémorragique [11].

L'objectif de notre travail est d'étudier la prise en charge thérapeutique de la maladie thromboembolique veineuse sous ces deux aspects embolie pulmonaire et/ou thrombose veineuse profonde.

Avant de présenter cette prise en charge, nous mettrons la lumière sur certaines données récentes concernant :

- Les aspects épidémiologiques, physiopathologiques de la MTEV
- Les facteurs de risque prédisposant à la MTEV.



*PARTIE 1 : MALADIE
THROMBOEMBOLIQUE
VEINEUSE*

I. DEFINITION

La MTEV se manifeste habituellement par une thrombose veineuse caractérisée par l'obstruction totale ou partielle d'une veine par un thrombus, communément appelé « caillot » et l'EP est représentée par l'obstruction d'une artère pulmonaire [9].

La TVP (figure1) se présente cliniquement par un œdème de la jambe, une perte du ballant du mollet, une augmentation de la chaleur locale, une douleur du mollet à la dorsi-flexion du pied jambe en extension (signe de Homans) avec parfois des symptômes plus atypiques comme une fièvre. La TVP peut être distale (réseau jambier profond) ou proximale (réseau profond des veines iliaques primitives aux veines poplitées) [12].

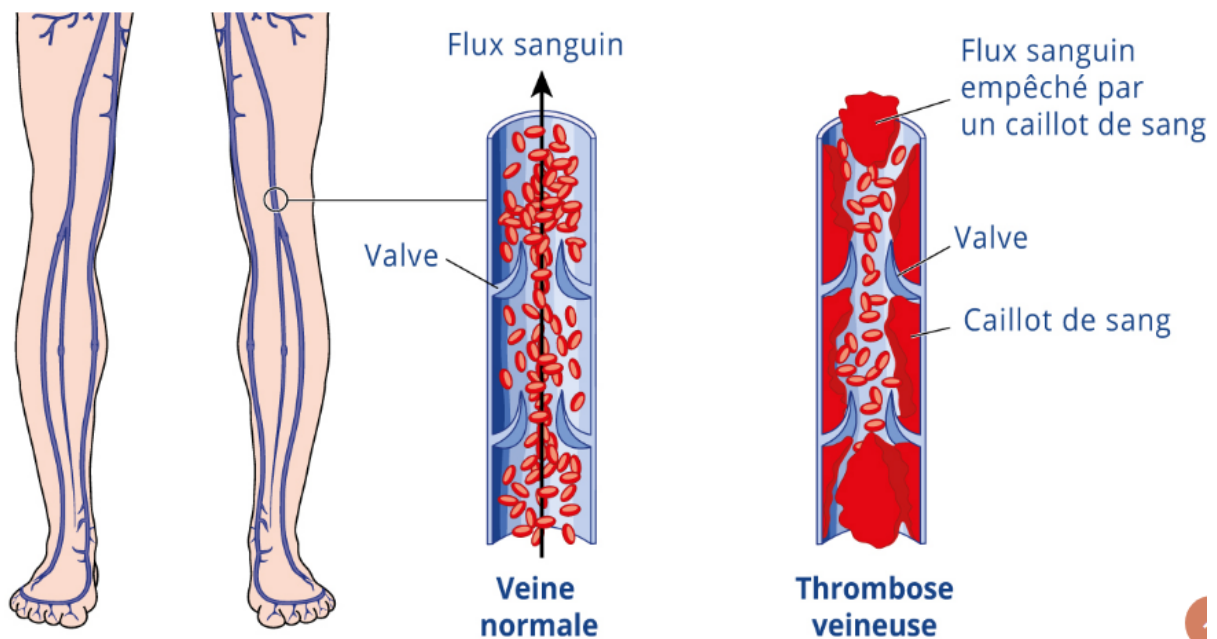


Figure 1 : Formation d'une thrombose veineuse [13].

L'EP (figure2) se définit par la survenue d'une occlusion partielle ou totale du tronc ou d'une des branches de l'artère pulmonaire par un corps étranger circulant, le plus souvent un caillot fibrinocruorique migré à partir d'une TVP [14]. Elle est souvent associée à une TVP (70% des cas) et est parfois considérée comme une complication de la TVP [12].

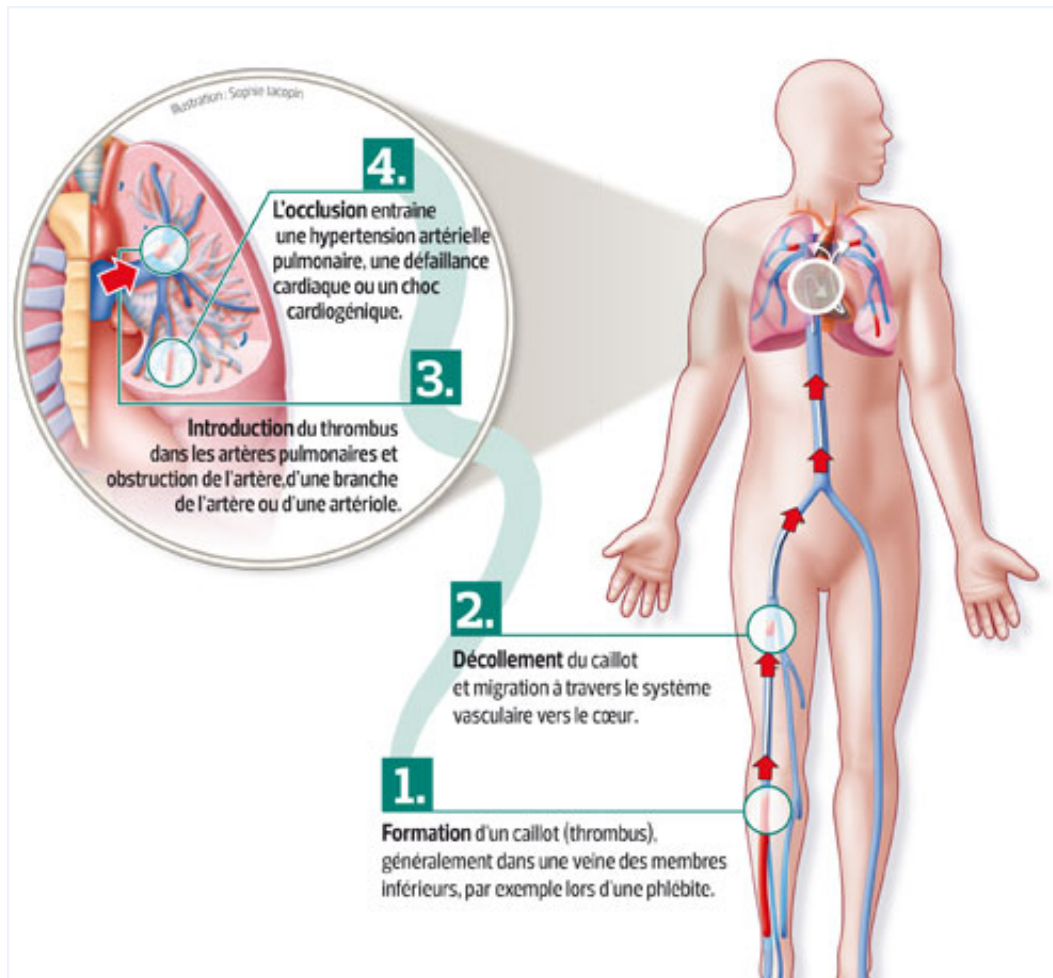


Figure 2 : L'ascension d'un caillot vers les poumons [15].

II. EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE THROMBEMBOLIQUE VEINEUSE

Les estimations concernant l'incidence de la MTEV sont peu nombreuses et assez imprécises. En effet, l'incidence de la MTEV est souvent sous-estimée car elle peut être asymptomatique, mal diagnostiquée ou non-déclarée comme cause initiale de décès.

Selon les estimations retenues lors de la Conférence de consensus de 1997 sur la prévention des accidents thromboemboliques veineux, l'incidence annuelle des TVP était de 160 cas pour 100 000 personnes, celle des EP symptomatiques (non mortelles) de 20 cas pour 100 000 personnes, et celle des EP mortelles (diagnostiquées en post-mortem) de 50 cas pour 100 000 personnes [16].

L'étude d'Anderson et al.[16] fournit des taux d'incidence annuels de 48 cas pour 100000 personnes et 23 cas pour 100000 personnes respectivement pour les TVP et les EP. Les mêmes auteurs, considérant la part des MTEV non hospitalisées, ont convenu que, dans la population générale des États-Unis, l'incidence annuelle des TVP devait plutôt se situer autour de 245 cas pour 100 000 personnes, estimation assez proche de celle de l'étude canadienne, mais plus élevée que celle des études américaines et suédoises.

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 [16].

En France l'étude d'Oger (EPI-GETBO) [17], réalisée en population générale a estimé l'incidence annuelle globale de la MTEV à 180 cas pour

100 000 personnes (120 cas pour 100 000 personnes de TVP et 60 cas pour 100 000 personnes d'EP).

La prévalence de la MTEV semble être la même chez les deux sexes [18].

Par ailleurs, les résultats de l'étude d'Oger montrent une très forte augmentation de l'incidence avec l'âge. Alors qu'elle s'avère exceptionnelle 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 [17].

Tableau I : Incidence de la maladie en nombre de cas pour 1000 et par an, par sexe et classe d'âge[19].

Âge	Femmes		Hommes	
	TVP	EP	TVP	EP
0-19	0,02	0	0,02	0
20-39	0,42	0,15	0,33	0,07
40-59	0,76	0,29	0,03	0,48
60-74	3,19	1,34	3,88	1,44
≥ 75	7,03	5	6,6	4,21
Total	1,32	0,71	1,05	0,47

TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire.

Au même titre, l'étude américaine de Heit et al. [20] 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 MTEV atteint 1 cas pour 100 000.

La MTEV est une pathologie grave, c'est la première cause de mortalité hospitalière évitable [21].

Au Maroc, nous ne disposons pas de chiffres exacts concernant cette pathologie. L'étude rétrospective réalisée en 2002 dans l'Hôpital Avicenne, 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 [22].

III. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA THROMBOSE VEINEUSE

Une TV consiste en l'oblitération plus ou moins complète d'une veine profonde par un thrombus dont le mécanisme de formation résulte d'une coagulation intra vasculaire localisée, induite principalement par la conjugaison de trois facteurs sous le terme de **triade de Virchow**, décrite par le pathologiste berlinois Rudolph Virchow en 1856.

Ces trois facteurs sont primordiaux, additifs et complémentaires dans la compréhension du mécanisme de formation d'une TV. Cependant ils ne sont pas nécessairement présents tous les trois en cas de thrombose [23].

Cette triade est définie par [23] :

- Ralentissement de l'écoulement sanguin (stase veineuse)
- Lésion de la paroi vasculaire (lésion endothéliale)

- Modification de l'hémostase (trouble de coagulation: hypercoagulabilité / thrombophilie).

Des avancées significatives ont été réalisées dans la compréhension des facteurs humoraux d'hypercoagulabilité, cependant les mécanismes des interactions entre l'endothélium, les plaquettes sanguines et les leucocytes ont été moins bien étudiés [24, 25].

1. SIEGE ET POINT DE DEPART DE LA THROMBOSE

Toutes les veines de l'organisme peuvent être le siège de thromboses.

La thrombose est dite **distale** lorsqu'elle est sous poplitée et alors peu emboligène et elle est dite **proximale** lorsqu'elle est sus poplitée et alors le risque pulmonaire est plus important.

Classiquement, la plupart des thromboses proviennent des veines profondes des membres inférieurs et du pelvis. Les thromboses des membres supérieurs sont majoritairement liées à la présence d'un cathéter [26].

Elles apparaissent au niveau des zones à bas débit sanguin: les sinus veineux ou les sacs valvulaires des veines profondes des membres inférieurs. En effet, 70 à 80% des thromboses débutent au niveau des sinus veineux du triceps sural, qui se vide lors de la contraction musculaire. Lorsque celle-ci est absente de façon prolongée pour une raison quelconque, les sinus séquestrent une importante quantité de sang, ce qui favorise la thrombose. 20 à 30% des TVP débutent au niveau des troncs collecteurs, surtout au niveau des valves qui sont le siège de turbulence favorisant le dépôt des thrombus veineux [27].

2. HISTOIRE NATURELLE DE LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE

Les mécanismes de la constitution d'une thrombose veineuse ont été décrits par Virchow en 1856, donnant lieu à la classique Triade de Virchow (figure 3). Il s'agit de la stase veineuse, l'hypercoagulabilité et de la lésion endothéliale[28].

L'intégrité de l'endothélium est l'élément principal. Une agression de l'endothélium peut modifier le flux circulatoire local (facteur hémodynamique) et la coagulabilité. D'autre côté, des modifications du flux sanguin (turbulences, stase) peuvent être responsable de lésions endothéliales. Les éléments de la triade de Virchow peuvent être isolés ou interagir pour entraîner la formation d'un thrombus.

Tous les facteurs de risque de la MTEV modifient d'une manière ou d'une autre les éléments de la triade de Virchow[29].

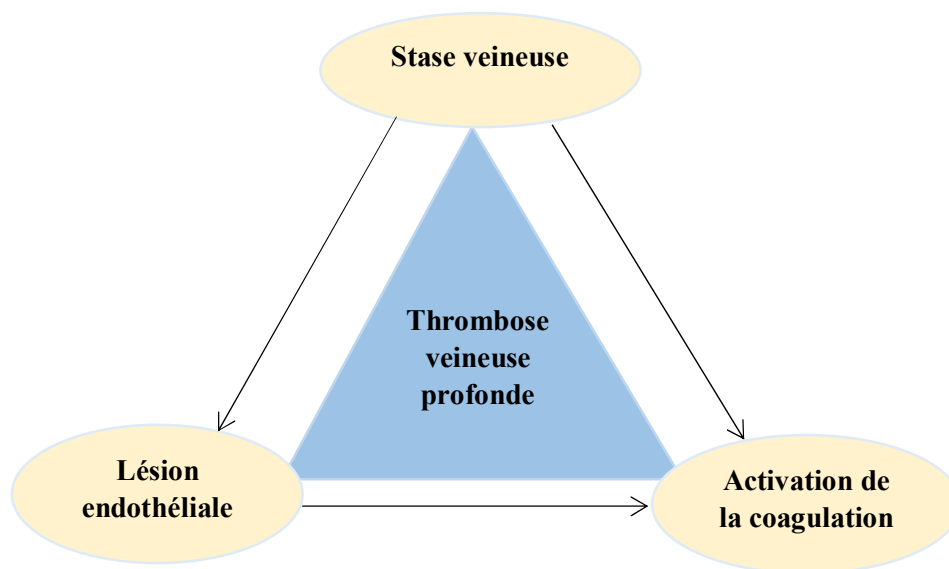


Figure 3 : Triade de Virchow

2.1. Stase veineuse

La stase veineuse est un facteur déclenchant principal des manifestations thromboemboliques veineuses au cours des pathologies médicales qui s'accompagnent fréquemment d'une réduction de mobilité [30]. Elle ralentit le flux sanguin dans les veines, favorise d'une part l'accumulation des différents facteurs pro coagulants et d'autre part limite l'élimination des facteurs activés [31].

Parmi les phénomènes qui sont responsables du ralentissement du flux sanguin :

- L'immobilisation ralentit le retour veineux par défaut de contraction musculaire. La réduction de la marche liée à l'état grabataire ou à l'impotence fonctionnelle est un facteur de risque démontré d'accident thrombotique veineux postopératoire [32];
- L'obésité, responsable d'une mobilité réduite et associée à une réduction de l'activité fibrinolytique, pourrait ainsi majorer le risque de TVP postopératoire [33] ;
- La compression extrinsèque symptomatique évolutive (responsable d'œdèmes des membres inférieurs) ou la persistance de séquelles post-thrombotiques [34] gênant le retour veineux, majorent le risque thrombotique ;

- La paralysie totale d'un segment de membre, telle celle engendrée par un plâtre, une hémiplégie [35], un traumatisme médullaire ou toute autre forme de paralysie et d'immobilisation;
- L'insuffisance veineuse symptomatique avec ou sans varices [36] traduite par une dermite ocre et/ou un œdème de stase et/ou un trouble trophique [37];
- La déshydratation peut renforcer l'hypercoagulabilité plasmatique éventuelle par l'hémoconcentration des facteurs procoagulants [38].
- L'hyperviscosité sanguine en cas d'hypercytose (polyglobulie, hyperleucocytose, leucémie...), de dysglobulinémie (myélome, Waldenström...) est un élément à ne pas négliger[33].
- Les dilatations veineuses ou varices, peuvent majorer le risque thrombotique en contexte chirurgical postopératoire, en cas de grossesse ou de prise de contraception orale oestroprogestative [31].

En outre, la stase entraîne une hypoxie locale qui favorise l'apparition de lésions endothéliales et l'expression du facteur tissulaire FT [39].

Certes, si la stase est un phénomène physique important de la thrombogenèse, elle est incapable à elle seule de générer un thrombus. En effet, des études ultrastructurales ont révélé l'existence de lésions endothéliales associées responsables d'une perméabilité vasculaire accrue, d'une adhésion leucocytaire et d'une migration cellulaire importante [40].

2.2. Lésion endothéliale

L'endothélium vasculaire n'est pas une simple barrière anatomique entre le sang circulant et les cellules musculaires lisses vasculaires, mais il joue un rôle essentiel dans de multiples régulations physiologiques fondamentales [41].

Les progrès récents de l'hémostase et de la biologie cellulaire ont souligné le rôle actif primordial de la cellule endothéliale dans les mécanismes de régulation de la coagulation, de la fibrinolyse et du maintien de la thromborésistance de la paroi vasculaire [42, 43]. Un dysfonctionnement endothélial peut favoriser le processus thrombogène.

Les cellules endothéliales capables de synthétiser des substances antithrombotiques telles que la prostacycline, la thrombomoduline, le tPA les glycosaminoglycanes [40].

Elles secrètent aussi le monoxyde d'azote NO qui est un facteur vaso-actif important qui régule la vasodilatation par action sur les cellules musculaires lisses mais aussi inhibe l'agrégation plaquettaire et l'adhésion leucocytaire sur la paroi vasculaire [41].

En cas de lésions endothéliales, il y'a une sécrétion de facteurs pro coagulants: facteur tissulaire, PAI-1 (inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène) et facteur Von Willebrand. Par ailleurs, les cellules endothéliales possèdent de nombreuses molécules adhésives, assurant les interactions intercellulaires telles que l'adhésion leucoplaquettaire ou leucoendothéliale (E-sélectine, VCAM-1, ICAM-1). Elles secrètent diverses cytokines pro inflammatoires, contribuant à amplifier l'activation cellulaire au sein du

compartiment vasculaire et à renforcer ainsi le profil pro coagulant en cas de lésion vasculaire (IL1, IL8, TNF alpha...) [40, 42-44].

Parmi les causes de la lésion endothéliale :

- Les traumatismes opératoires présents en cas de chirurgie de la hanche ou du genou sont particulièrement associés à une incidence accrue de phlébites [45] ;
- Les sclérothérapie : la survenue de thromboses veineuses n'est pas négligeable au décours de séances itératives de sclérothérapie [46] ;
- Les cathéters veineux: la prévalence de thrombose sur cathéter des gros troncs veineux est d'environ 5% et un tiers des TV des membres supérieurs seraient dues à un cathéter veineux [47] ;
- La mise en place d'une sonde de stimulation cardiaque [48] ;
- Les injections multiples des toxicomanes : ce contexte associe le caractère traumatique itératif au caractère procoagulant des substances injectées (cocaïne, amphétamines, quinine...) [40] ;
- Les ATCD de TV limitent le retour veineux et aggravent la stase veineuse [40].

Même si la lésion endothéliale entraîne bien une adhérence plaquettaire, elle n'est pas suffisante à elle seule pour créer une thrombose [49].

2.3. Modification de l'hémostase

➤ Rappels physiologiques

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à la prévention et à l'arrêt des saignements et de la thrombose. Elle participe à la

réparation de la brèche vasculaire et d'une façon générale, elle assure le maintien de l'intégrité des vaisseaux [50].

Elle comprend trois étapes [51]:

- Hémostase primaire, première étape d'urgence du contrôle hémorragique, conduisant au thrombus plaquettaire ;
- Coagulation plasmatique ou hémostase secondaire, dont le rôle est de consolider le thrombus plaquettaire par la constitution d'un réseau protéique de fibrine qui participe, avec les globules rouges et les plaquettes, à la formation du thrombus, dit thrombus rouge ;
- Fibrinolyse assurant secondairement la dégradation enzymatique de la masse fibrino-plaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire.

La thrombose survient lorsque le système se déséquilibre au profit de la phase de coagulation.

La coagulation est la succession de réactions enzymatiques en cascade, impliquant les facteurs de la coagulation, qui aboutissent à la formation du réseau de fibrine qui enserre l'amas de plaquettes fixées sur la brèche vasculaire. Le processus central de la coagulation est la génération de la molécule de thrombine, enzyme clé de la coagulation, permettant la transformation du fibrinogène en fibrine et assurant la rétro-activation et l'amplification des différentes étapes tant de la coagulation que de l'hémostase primaire [51].

Les facteurs de la coagulation sont désignés par des numéros allant de I à XIII. A l'exception du facteur XIII qui intervient dans la dernière étape de la coagulation, ainsi le facteur XII initie la coagulation et le facteur I la termine. Chaque facteur existe sous forme activée, indiquée par la lettre « a » [31].

Ils sont synthétisés au niveau du foie par l'hépatocyte sauf le facteur VIII, et toute insuffisance hépatocellulaire sévère entraîne une diminution globale des facteurs de la coagulation par défaut de production [51].

Tableau II : Facteurs de la coagulation [52].

	Dénomination	Lieu de synthèse	Demi-vie (en heures)
Facteurs			
I	Fibrinogène	Foie	100-150
II	Prothrombine	Foie + vitamine K	50-120
V	Proaccélérine	Foie	12-36
VII	Proconvertine	Foie + vitamine K	4-6
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Foie	10-16
IX	Facteur anti-hémophilique B	Foie + vitamine K	24
X	Facteur Stuart	Foie + vitamine K	36-48
XI	Facteur Rosenthal ou PTA	Foie	40-80
XII	Facteur Hageman	Foie	50-70
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Foie	150-300
PK	Prékallcréine = facteur Fletcher		35
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire		150
Inhibiteurs			
ATIII	Antithrombine III	Foie	50-70
PC	Protéine C	Foie + vitamine K	6-8
PS	Protéine S	Foie + vitamine K	ND
ND = non déterminé			

Parmi les facteurs procoagulants, la thrombine joue un rôle essentiel. Elle est produite par la transformation protéolytique de la prothrombine, activé par le facteur Xa, par le complexe coagulant membranaire appelé prothrombinase [53]. C'est une glycoprotéine formée de deux chaînes polypeptidiques réunies par un pont disulfure.

Elle favorise la coagulation[53] :

- ✓ La fibrinoformation : en transformant le fibrinogène en fibrinopeptides et fibrine

- ✓ La stabilisation de la fibrine : en activant le facteur XIII qui devient le XIIIa qui stabilise la fibrine
- ✓ La contraction des agrégats plaquettaires : en activant les facteurs V et VIII qui deviennent Va et VIIIa, notamment au niveau des plaquettes.

Elle termine la chaîne des réactions de la coagulation en produisant et stabilisant le caillot de fibrine [53].

La coagulation se déroule en trois phases [54] :

- Initiation de la coagulation
- Amplification et propagation
- Fibrinoformation

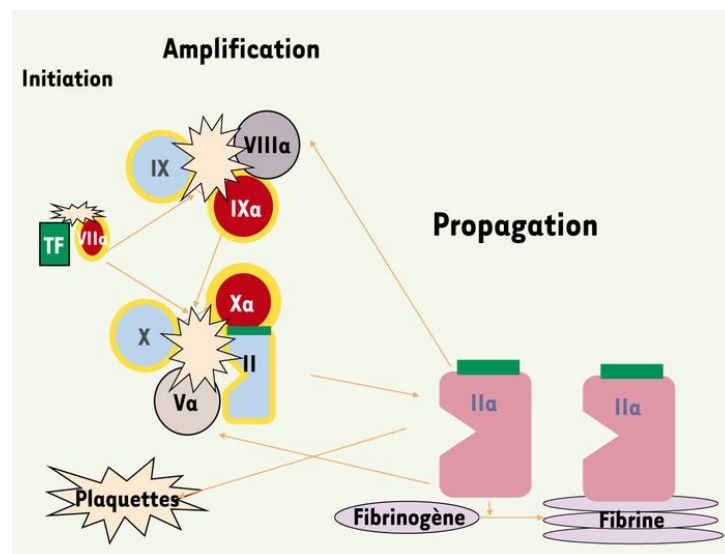


Figure 4 : Etapes de la coagulation [54].

- **Phase d'initiation**

-In Vivo, la coagulation est initiée par le facteur tissulaire présent dans le sous endothélium ;

-Le FT fixe à la fois le FVII et le FVIIa, à l'état de trace dans le sang circulant ;

- L'autoactivation en présence du FT du F VII e n F VIIa

-Le complexe binaire FT/F VIIa active le FX et l e F IX : L'activation directe du FX est faible car elle est limitée par un inhibiteur : Tissue Factor Pathway Inhibitor.

-Le F Xa, en présence de F V a transformé la prothrombine et génère ainsi les premières traces de thrombine.

- **Phase d'amplification**

La rétro-activation et production explosive de thrombine libre et de thrombine liée au caillot.

La faible quantité de thrombine générée entraîne:

-L' activation et le recrutement de nouvelles plaquettes

-L' activation des cofacteurs F V et F VIII

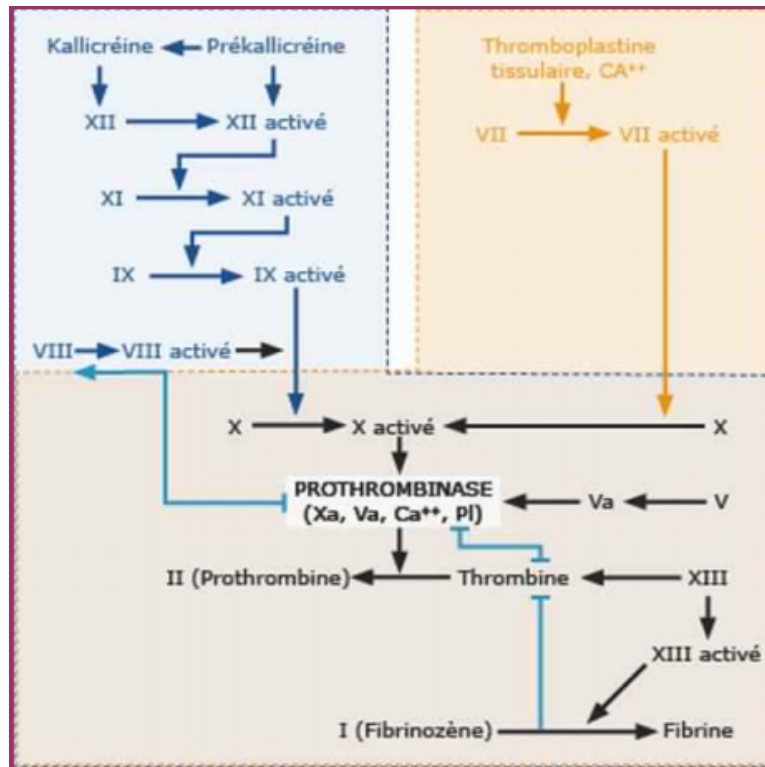
- L'activation du F XI

-Le F XIa active le F IX

-KHPM et PK activent le F XII en F XIIa capable d'activer le F XI

- **Phase de fibrinoformation**

Le “pic de thrombine” provoque la transformation du fibrinogène en fibrine aboutissant à la formation d’un caillot de fibrine Stable après action du F XIIIa.



*En bleu, la voie endogène ;
 En orange, la voie exogène ;
 En noir, la voie finale commune ou tronc commun*

Figure 5 : Schéma classique de la coagulation [55].

Ce système de coagulation met également en jeu ses inhibiteurs, principalement protéine C, protéine S, TFPI et antithrombine (inhibiteur des FXa et IIa), un équilibre s'exerçant habituellement entre génération de thrombine et inhibition de la génération de thrombine ; la balance penche du côté de la

génération de thrombine en cas d'activation de la coagulation et/ou en cas de déficit en protéines inhibitrices, conduisant au concept d'hypercoagulabilité [22].

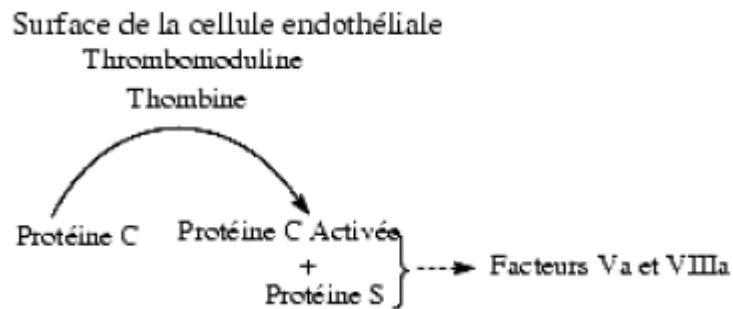


Figure 6 : Rôle de la protéine C [56].

Parallèlement, le système fibrinolytique est mis en jeu après activation du plasminogène en plasmine par le tPA. 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 [57].

Parmi les facteurs de risque d'hypercoagulabilité [58] :

- Les antécédents personnels de phlébites multiples inexplicables [37];
- La contraception par estrogènes quelle que soit la dose [59, 60];
- La grossesse ou un post-partum [61];
- Le déficit personnel authentifié en PC, PS, AT III ou une résistance à la protéine C activée [62-64];
- La notion d'un anticorps anti-phospholipide, anti-cardiolipine ou anti-prothrombinase [65, 66];
- Le syndrome inflammatoire [67, 68].

IV. FACTEURS DE RISQUE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

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 [19].

Actuellement une autre classification, reprise dans le tableau 2 [69] repose sur les facteurs de risque acquis, génétiques et mixtes.

Tableau III : Principaux facteurs de risque de la MTEV [69].

Facteurs de risque acquis	Facteurs de risque génétiques	Facteurs de risque mixtes
<ul style="list-style-type: none"> - Age - Antécédent de MTEV - Chirurgie - Immobilisation - Traitement hormonale (œstrogène) - Anticorps antiphospholipides - Syndromemyéloprolifératif - Grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit en AT III - Déficit en protéine C - Déficit en protéine S - Facteur V Leiden - Facteur II Leiden - Dysfibrinogénémie - Groupe sanguin non O 	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperhomocystéinémie - Concentration élevée en fibrinogène - Concentration élevée en facteur XI - Concentration élevée en facteur IX

1. Facteurs de risque acquis

Ces facteurs peuvent être divisés en facteurs de risque persistants et facteurs de risque réversibles (Tableau IV) [70].

Tableau IV : Facteurs de risque acquis de thrombose veineuse [70].

FDR persistants	FDR réversibles
<ul style="list-style-type: none">• Age• Cancer, syndrome myéloprolifératif• ATCD de TV• Insuffisance cardiaque• Insuffisance veineuse• Obésité	<ul style="list-style-type: none">• Chirurgie• Grossesse et post-partum• Contraception orale• Traitement hormonal substitutif• Traitement neuroleptique• Immobilisation prolongé• Long voyage

1.1. Facteur de risque persistants

❖ Age

C'est un facteur de risque majeur. En effet, la MTEV est extrêmement rare chez l'enfant [71] mais son incidence annuelle d'un premier épisode augmente de façon quasi exponentielle avec l'âge, passant d'environ de 0,28% entre 20 et 39 ans à 5% après 75 ans [17]. Cela correspond à un risque relatif de 18 (le risque de thrombose veineuse est 18 plus important chez une personne âgée de plus de 75ans par rapport à une personne jeune âgée de 20 à 39 ans) [70].

❖ **Cancer et syndrome myéloprolifératif**

La relation entre TVP et cancer est bien connue depuis la description d'Armand Trousseau en 1865 [72].

Le cancer est un facteur de risque indépendant de la MTEV. Cette dernière représente la deuxième cause de mortalité chez les patients cancéreux et constitue un facteur prédictif indépendant de mortalité chez les patients cancéreux hospitalisés [73].

En effet, les patients atteints d'un cancer, lorsqu'on les compare aux patients sans cancer appariés sur l'âge et les comorbidités, ont un risque relatif de développer un épisode de MTEV compris entre 4 et 7 [74].

L'incidence des récidives thromboemboliques est accrue chez les patients atteints de cancer, en particulier chez ceux qui reçoivent une chimiothérapie [75].

La majorité des cancers associés à la MTEV sont de type abdominopelvien (pancréas, ovaire, utérus, prostate, rein), thoracique (poumon) et hématologique (leucémies, lymphomes) [76]. Alors que, les cancers ORL sont moins associés au risque de la MTEV [77].

Les mécanismes responsables de thrombose en cas de cancer sont nombreux et concernent notamment des anomalies des fonctions plaquettaires, la sécrétion par la tumeur de substances pro-coagulantes (FT, cystéine, protéase) ou encore la synthèse d'anticoagulants circulants. La compression directe d'une veine par la tumeur n'est pas le mécanisme le plus souvent en cause [70, 78].

Ainsi une thrombose peut survenir au décours de l'évolution d'un cancer connu mais peut également révéler une néoplasie occulte, d'autant plus qu'il s'agit d'une thrombose idiopathique ou récidivante [70].

Les syndromes myéloprolifératifs sont fortement associés à la survenue de la MTEV.

❖ **ATCD de thrombose veineuse**

C'est un facteur de risque très important avec une incidence cumulée de récurrence à cinq ans de 20% après un premier épisode.

Le risque de récurrence est majoré pour les thromboses veineuses proximales et les thromboses idiopathiques [70].

❖ **Affections médicales[79]**

- Insuffisance Cardiaque Congestive ;
- Insuffisance Respiratoire Chronique;
- Accidents vasculaires cérébraux;
- Affections rhumatologiques aiguës ;
- Maladies inflammatoires digestives ;
- Insuffisance veineuse chronique...

Les cardiopathies non ischémiques augmentent le risque de MTEV selon la gravité de l'insuffisance cardiaque et/ou l'existence d'une fibrillation auriculaire (ACFA).

La maladie thromboembolique survient plus volontiers lors d'un accident ischémique qu'hémorragique.

La paralysie d'un membre inférieur constitue un facteur majeur de thrombose.

❖ **Autres facteurs**

Le rôle de l'obésité et la présence des varices, comme FDR, reste controversée [80].

1.2. Facteur de risque réversibles

❖ **Chirurgie et traumatisme des membres inférieurs**

C'est l'un des facteurs de risque le plus important et fréquent de la MTEV.

- À l'origine, les études de prophylaxie de la MTEV ont été menées du fait de taux importants de TVP après arthroplastie de hanche (environ 50 %) et de genou (jusqu'à 80 % de thrombose) et un taux d'EP fatales inacceptable de 2 % alors qu'une thromboprophylaxie bien conduite réduit le taux de TVP phlébographiques à moins de 5 % et un risque d'EP fatale très faible [21, 81].

- La chirurgie carcinologique et la neurochirurgie sont associées à des taux de thromboses post-opératoires élevés [82-84].

- En chirurgie générale, le risque est multiplié par un facteur compris entre 4 et 22, en fonction du type de chirurgie et des méthodes de prophylaxie [81, 85].

La grande variation du risque est liée aux différentes procédures chirurgicales ainsi qu'au risque du patient lui-même notamment en cas de cancer [77].

❖ **Grossesse et post-partum**

La MTEV est une des complications les plus fréquentes de la grossesse, survenant en anténatal et en post-partum. Ainsi que l'embolie pulmonaire est la principale cause de mortalité maternelle [86].

Au cours de la grossesse, le risque relatif de présenter un accident thromboembolique est multiplié par 5 et est supérieur à celui d'une femme du même âge non enceinte [87]. Ce risque de MTEV est augmenté pendant toute la grossesse et jusqu'à six semaines post-partum [88], mais la majorité des TVP survient durant le troisième trimestre de la grossesse et dans la période du post-partum [87]. Alors que l'EP est plus fréquemment observée en post-partum [89].

A noter que, la césarienne multiplie le risque par 5 [87].

Parmi les causes favorisantes, on peut noter entre autre des modifications de facteurs de la coagulation au cours de la grossesse notamment d'un *état de résistance acquis à la protéine C activée* [70].

Tableau V : Catégories de risque de la MTEV maternelle au cours de la grossesse et de post-partum et après césarienne [89].

<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Risque majeur <ul style="list-style-type: none"> ○ ATCD de MTEV multiples ○ Malades traités au long cours par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie ⇒ Risque élevé <ul style="list-style-type: none"> ○ ATCD de MTEV, sans FDR retrouvé ○ ATCD de MTEV associé à l'un des facteurs biologiques de risque suivants : <ul style="list-style-type: none"> •Déficit en AT*, SAPL* •Mutation homozygote isolée 20210 A ou FV Leiden •Anomalies hétérozygotes combinées* (surtout mutation 20210A+Leiden hétérozygote) ○ ATCD de MTEV lors d'une grossesse antérieure ou au cours d'un traitement œstrogénique ⇒ Risque modéré <ul style="list-style-type: none"> ○ ATCD de MTEV, avec facteur déclenchant temporaire lors de l'épisode antérieur ○ Antécédent de MTEV avec facteur biologique de risque (autre que ceux cités ci-dessus) ○ Présence d'un des facteurs biologiques de risque, asymptomatique et dépisté dans le cadre d'une MTEV familiale, surtout si : <ul style="list-style-type: none"> •Déficit en AT*, SAPL* •Mutation homozygote isolée 20210 A ou FV Leiden •Anomalies hétérozygotes combinées* (surtout mutation 20210A+Leiden hétérozygote) ○ Césarienne en urgence ○ Césarienne et chirurgie pelvienne majeure associée ○ Présence de ≥ 3 facteurs de risque faible ⇒ Risque faible <ul style="list-style-type: none"> ○ Aucun facteur de risque ○ ou présence de < 3 facteurs suivants : <ul style="list-style-type: none"> •âge > 35 ans, obésité (IMC > 30 ou poids > 80 kg), varices, HTA •facteurs obstétricaux: césarienne, multiparité > 4, pré-éclampsie, allaitement strict prolongé, hémorragie du post-partum, etc.) •maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI en poussée, infection intercurrente systémique, etc.)
<p>IMC : indice de masse corporelle ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin.</p> <p>* : Pour les formes asymptomatiques de syndrome antiphospholipide et de déficit en antithrombine, l'évaluation du risque est établie au cas par cas selon notamment l'importance des antécédents familiaux</p>

❖ **Contraception orale œstroprogestative**

La MTEV est le premier événement indésirable de la CO, le plus fréquent et le plus rapide [90].

La contraception œstroprogestative multiplie par 4 environ le risque de MTEV notamment au cours de l'année qui suit le début du traitement [19, 91].

En ce qui concerne le type de progestatif, les molécules de 3^e génération (Désogestrel, Gestodène) sont plus à risque que celles de 2^e génération (Norgestrel, Lévonorgestrel, dans Adépal®, Minidril®) [90], et ce risque est majoré par l'existence d'une anomalie constitutionnelle associée comme un facteur V Leiden (Tableau VI) [92]. Par contre les contraceptifs oraux de 1^{re} génération ne sont plus utilisés [90].

Tableau VI : Risque relatif (estimé par Odds Ratio) de la MTEV selon le type de contraceptif et l'existence ou non d'un facteur génétique associé [92].

	Absence de facteur génétique	Facteur V Leiden
Contraceptifs de 2 ^e génération	3	20-30
Contraceptifs de 3 ^e génération	6	30-50

❖ **Traitement hormonal substitutif**

Le THS de la ménopause multiplie par un facteur 2 à 3 le risque thromboembolique [93] avec une augmentation plus importante durant la première année de traitement. Ce risque pourrait être plus faible quand la voie transdermique est utilisée pour le THS [94].

❖ **Traitement neuroleptique**

Pour les psychotropes, la relation parait plus forte avec un risque relatif de MTEV de 7,1 ; en particulier avec la chlorpromazine [77].

❖ **Immobilisation prolongée**

C'est un facteur indépendant de thrombose veineuse.

La prévalence de la TVP est d'au moins 15% pour un alitement de moins d'une semaine et de 80% au-delà d'une semaine [11].

L'hospitalisation multiplie par 100 le risque de développer une thrombose par rapport à la population générale après ajustement sur l'âge et le sexe [77, 95].

La chirurgie, et surtout le type de chirurgie, est l'un des facteurs de risque les plus importants de TEV. Certaines opérations orthopédiques standardisées, par ex. l'arthroplastie de la hanche a été utilisée comme modèle pour l'étude des problèmes thromboemboliques postopératoires et de l'efficacité prophylactique [96].

La fréquence de la thrombose postopératoire après la neurochirurgie est élevée. Bien que le traumatisme chirurgical en lui-même soit plutôt petit et le temps de fonctionnement est souvent long [96].

Tableau VII : Fréquence de survenue d'une EP fatale en dehors de toute prophylaxie [96].

Chirurgie	Fréquence (%)
Chirurgie générale	0,5-1,0
Chirurgie de fracture de hanche	3,6-12,9
Arthroplastie de la hanche	0,1-0,4
Arthroplastie du genou	0,1-0,2
Fracture pelvienne	0,2
Cholécystectomie laparoscopique	0,02

Tableau VIII : Classification du risque de la MTEV en postopératoire [96].

⇒ Risque faible <ul style="list-style-type: none"> ○ 40 ans, aucun autre facteur de risque ○ 40 ans, chirurgie mineure
⇒ Risque modéré <ul style="list-style-type: none"> ○ Chirurgie majeure abdominale / pelvienne, plus au moins un autre facteur de risque
⇒ Risque élevé <ul style="list-style-type: none"> ○ > 40 ans, chirurgie orthopédique majeure ou chirurgie abdominale / pelvienne pour cancer

❖ Voyage long

Il s'agit d'un facteur de risque modéré, avec une multiplication par 2 environ du risque thromboembolique veineux chez les personnes récemment exposées à un voyage par rapport à des personnes n'ayant pas voyagé [97].

Ce risque augmente en présence d'autres facteurs de risques (obésité, anomalies constitutionnelles de l'hémostase, antécédent de MTEV, prise d'œstrogènes. . .) [98].

Les voyages aériens d'une durée supérieure à 6 heures représentent une circonstance déclenchante modérée ou mineure de MTEV [99]. En effet, le risque augmente de 26% toutes les deux heures de vol et augmente également avec la répétition de vols successifs [97, 100].

Pour les voyages prolongés, des mesures de prévention devront être envisagés selon le risque individuel.

Tableau IX : Catégories de risque de la MTEV lors d'un voyage aérien [101].

⇒	Risque faible
	○ Distance < à 5000 km ou une durée < à 6 heures
⇒	Risque modéré
	○ Distance > à 5000 km ou une durée > à 6 heures chez les passagers âgés de plus de 60 ans ou de moins de 60 ans mais porteurs de varices ou sous traitement estrogénique (contraception ou substitution post-ménopause) ou chez les femmes enceintes.
⇒	Risque élevé
	○ Distance > à 5000 km ou une durée > à 6 heures chez les passagers ayant des ATCD personnels de MTEV, une thrombophilie connue, un traumatisme, plâtre ou chirurgie de moins de six semaines, un cancer évolutif ou sous traitement.

❖ **Thrombophilie acquise**

Le terme de « thrombophilie » désigne d'une part des situations cliniques caractérisées par la survenue de thromboses veineuses précoces ou récidivantes ou de siège inhabituel, d'autre part des situations biologiques caractérisées par une hypercoagulabilité [102]. On distingue les thrombophilies constitutionnelles (héréditaires) et acquises [103].

La thrombophilie acquise regroupe le syndrome des antiphospholipides, l'hyperhomocystéinémie modérée et le syndrome de Trousseau.

- **Le syndrome des antiphospholipides**

C'est la principale anomalie biologique acquise reconnue clairement comme FDR de MTEV [9].

Le SAPL est une maladie auto-immune non inflammatoire qui se définit par l'association de thromboses et/ou de complications obstétricales avec la présence d'anticorps antiphospholipides [104].

Le diagnostic de SAPL nécessite la présence d'au moins un critère clinique et d'un critère biologique. Les critères cliniques sont la thrombose vasculaire (veineuse ou artérielle) et les complications obstétricales qui comprennent les pertes fœtales survenant après la 10^e semaine ou la survenue de trois avortements spontanés avant la 10^e semaine survenant de manière inexplicée. Les critères biologiques sont la positivité des anticorps antiphospholipides à deux reprises à au moins 12 semaines d'intervalle entre les deux prélèvements [103].

Le SAPL est dit « primaire » lorsqu'il est isolé et « secondaire » lorsqu'il est associé à une pathologie auto-immune (dont le lupus érythémateux disséminé le plus fréquemment) [9].

- **L'hyperhomocystéinémie modérée**

L'homocystéine est un acide aminé issu du métabolisme de la méthionine. Une hyperhomocystéinémie peut être primitive ou secondaire à une carence vitaminique en folates, B6, B12, à la prise d'antagonistes de folates (comme le méthotrexate, la phénytoïne) ou de la vitamine B6 (comme les estrogènes, le tabac, la théophylline), à une insuffisance rénale (le rein est le principal site de catabolisme de l'homocystéine)[105].

Cette anomalie est responsable de 5 à 10% des événements thromboemboliques et multiplie le risque de MTEV par 2 [106].

2. Facteurs de risque génétiques-Thrombophilies constitutionnelles-

La thrombophilie constitutionnelle est une maladie héréditaire prédisposant aux thromboses, d'expression clinique hétérogène et d'origine souvent multigénique [107].

Les anomalies biologiques rencontrées dans les états de thrombophilie constitutionnelles sont les déficits en AT, en protéine C ou en protéine S, la RPCA induite par la mutation V Leiden, la mutation G20210A sur le gène de la prothrombine, l'excès de facteur VIII, l'hyperhomocystéinémie et antécédents familiaux de MTEV [108]. Celles qui augmentent le plus le risque de MTEV sont les déficits en PC et en AT [105].

Cette thrombophilie est retrouvée chez moins de 2 % des patients se présentant avec une TV. Cette fréquence est nettement augmentée lorsqu'une thrombose survient chez l'enfant [108].

2.1. Déficit en antithrombine

Les déficits constitutionnels en AT ont été les premières thrombophilies biologiques décrites, en 1965. L'antithrombine est le principal inhibiteur physiologique de la coagulation. Son action inhibitrice est accélérée par l'héparine, dont elle est le cofacteur [102].

Les déficits constitutionnels en AT sont de deux types [109] :

- Le type I (quantitatif) : est caractérisé par une diminution identique de l'activité fonctionnelle et de l'antigène.
- Le type II (qualitatif) : est caractérisé par un taux d'antigène normal avec une activité diminuée due à une dysfonction de la protéine.

Les déficits en AT forment un groupe très hétérogène, avec des conséquences cliniques variées (Tableau X) [110].

Tableau X : Conséquences cliniques des différents types de déficits en antithrombine [110].

<p>Type I homozygote : apparemment non viable.</p> <p>Type II RS et type I hétérozygotes : risque thrombotique veineux important.</p> <p>Type II HBS hétérozygote : risque thrombotique faible.</p> <p>Type II HBS homozygote : complications artérielles fréquentes</p>
<p>RS = réactive site</p> <p>HBS = héparine binding site</p>

2.2. Déficit en protéine C et en protéine S

Les PC et PS sont des facteurs vitamine K-dépendant, inhibiteurs physiologiques de la coagulation.

La PC, après activation par la thrombine et en présence de thrombomoduline, agit comme un inactivateur des facteurs Va et VIIIa. Ainsi que la PS est le cofacteur de la PCA pour l'inactivation des facteurs Va et VIIIa [102].

2.3. Facteur V Leiden et résistance à la protéine C activée

Il s'agit d'une mutation du Facteur V (connue sous le nom de Leiden) qui altère son affinité avec la PC, et par là sa désactivation par cette dernière [111].

2.4. Mutation G20210A sur le gène de la prothrombine

Il s'agit d'un polymorphisme en position 20210 sur le gène du facteur II. Cette mutation, présente dans 2 à 3% de la population générale, induit une augmentation des taux plasmatiques de Facteur II, et un risque de MTEV environ trois fois supérieur à celui de la population générale [111].

Tableau XI : Risque relatif de 1^{re} thrombose [102].

Facteur de risque	Risque relatif
Déficit en AT	15-40
Déficit en PC	5-12
Déficit en PS	0-10
Facteur V Leiden	3-8
G20210A (FII)	3-5
Facteur V Leiden+G20210A(FII)	≈20

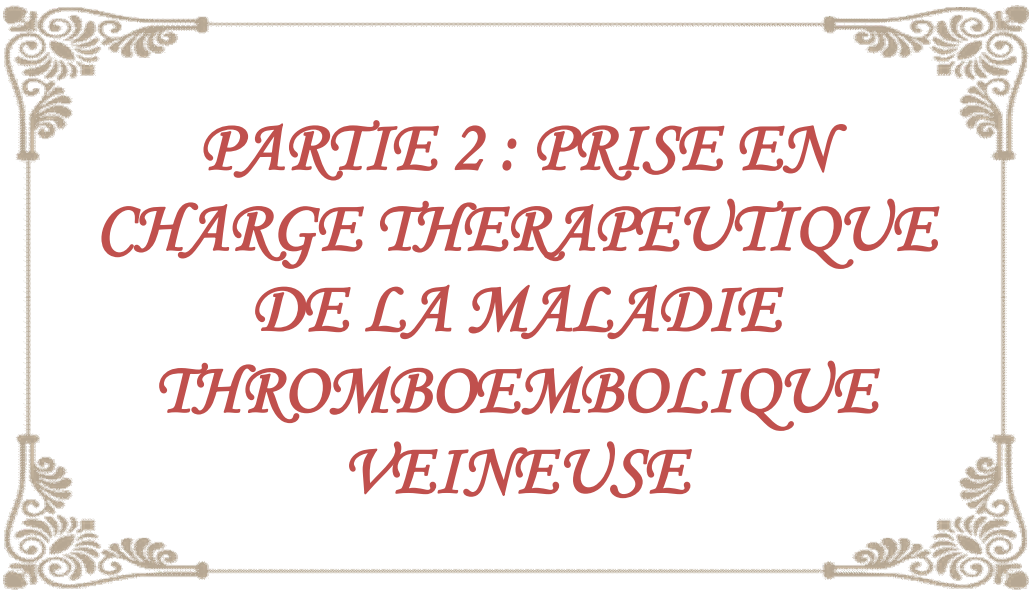
2.5. Hyperhomocysteinémie majeure

L'hyperhomocysteinémie se définit par une élévation du taux plasmatique de l'homocystéine. Un taux plasmatique d'homocystéine supérieur à 18,5 $\mu\text{mol/l}$ est associé à la survenue d'une thrombose veineuse profonde dans deux méta-analyses avec un OR de 2 à 2,5 [110].

2.6. Excès du facteur VIII

Un taux de l'activité coagulante du FVIII supérieur à 150 UI/dl ou 150 % est reconnu comme facteur de risque indépendant associé à une augmentation du risque de survenue de TVP de 4,7 à 6 fois. Cette élévation serait constitutionnelle et indépendante de la phase aiguë inflammatoire [110, 112].

On conclut que, les facteurs de risque génétiques jouent un rôle moindre que les facteurs acquis (environnementaux) dans le déterminisme de cette pathologie.



*PARTIE 2 : PRISE EN
CHARGE THERAPEUTIQUE
DE LA MALADIE
THROMBOEMBOLIQUE
VEINEUSE*

I. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE PAR LES HEPARINES

1. But du traitement

L'objectif du traitement est d'améliorer les symptômes et d'éviter l'extension et les récurrences ainsi que leurs conséquences cliniques sur la morbidité (EP, syndrome post-thrombotique, hypertension pulmonaire aiguë ou chronique) et sur la mortalité (EP fatale). L'anticoagulation est la pierre angulaire du traitement de la TVP.

2. Différents types d'héparine

L'héparine est une substance naturelle très hétérogène de structure glycosaminoglycane sulfatée. Les chaînes sont porteuses de résidus aminés, sulfatés et acétylés en nombre et positions variables (figure 7) [113].

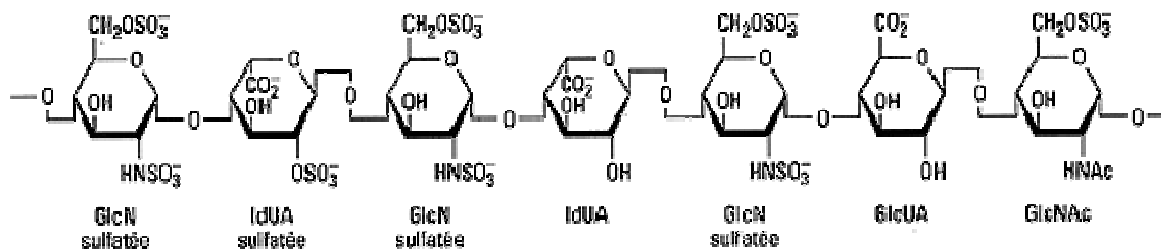


Figure 7 : Structure de l'héparine [113].

Les héparines représentent le traitement parentéral de référence de nombreuses pathologies thromboemboliques. Du fait de leurs mécanismes d'action et de leurs propriétés pharmacocinétiques, elles ont un effet anticoagulant quasi immédiat [114].

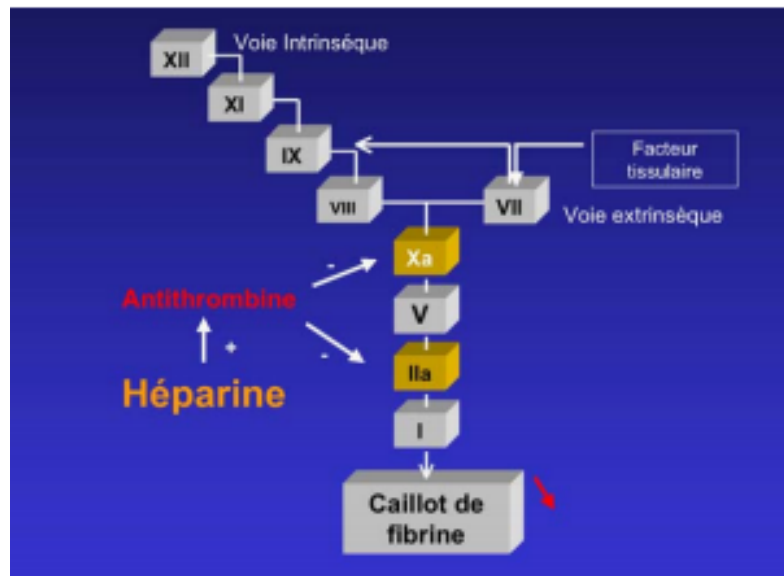


Figure 8 : Mode d'action d'héparine [114].

Les héparines exercent leur activité anticoagulante de façon indirecte en se liant à l'AT par l'intermédiaire d'une séquence spécifique pentasaccharidique. La liaison entre cette séquence pentasaccharidique et l'AT induit un changement de conformation de l'AT et accélère l'inactivation des enzymes de la coagulation. Deux facteurs de la coagulation sont plus sensibles à cette inhibition : le facteur IIa et le facteur Xa [115].

En ce qui concerne les formes utilisables en thérapeutique sont les suivantes:

- Les héparines non fractionnées;
- Les héparines de bas poids moléculaire;
- Le fondaparinux.

2.1. Héparine non fractionnée

C'est un glycosaminoglycane, polymère de haut poids moléculaire, d'origine porcine, exerçant leur action anticoagulante par leur activité antiXa et antiIIa. Elle comprend l'héparine sodique et l'héparine calcique (*Calciparine*[®]) [116].

Elle représente à ce jour le traitement recommandé chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/mn)

2.2. Héparine de bas poids moléculaire

Elle est obtenue par dépolymérisation chimique ou enzymatique des HNF, plus homogènes en masse moléculaire, constituées essentiellement de chaînes courtes, ce qui leur confère une activité antiXa prédominante. Les HBPM sont [116]:

- Enoxaparine sodique (*Lovenox*[®]) ;
- Daltéparine sodique (*Fragmine*[®]) ;
- Tinzaparine (*Innohep*[®]) ;
- Nadroparine calcique (*Fraxiparine*[®]).

2.3. Fondaparinux (*Arixtra*[®])

C'est un pentasaccharide obtenu par synthèse à partir d'une portion de l'héparine, à activité exclusivement antiXa en se liant à l'AT [116].

En 2011, le fondaparinux a obtenu l'AMM dans la prévention thromboembolique veineuse [117] :

- En chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte (fracture de hanche, chirurgie majeure du genou) ;

- En chirurgie abdominale, chez les patients considérés à haut risque de complications thromboemboliques (chirurgie abdominale pour cancer) ;
- Chez les patients considérés à haut risque alités pour une affection médicale aiguë ;
- Dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë, sans thrombose veineuse profonde associée.

Tableau XII : Classes des héparines et leurs spécificités [118-120].

	Mode d'administration	Elimination	Demi-vie(H)	Avantages	Inconvénients	Contre-indication	Effets indésirables
HBPM	Sous-cutané	Rénale	3-6	-Posologie fixe -Action rapide -Risque modéré de TIH -Effet mesurable	-Injection SC	-ATCD de TIH -Risque d'accumulation en cas d'IR sévère	Risque hémorragique ; Hématome au point d'injection ; Thrombopénie ; Ostéoporose ; Elévation transitoire des transaminases
HNF	Sous-cutané ou intraveineuse	Cellule endothéliale et rénale	HS : 1-2 HC : 4	-Effet mesurable - Antagonisable	-Effet variable -Risque de TIH le plus élevé -Perfusion IV	-ATCD de TIH	Risque hémorragique ; Thrombopénie ; Hématomes ; Ostéoporose
Fondaparinux (Nouveau anticoagulant)	Sous-cutané	Rénale	17-21	-Posologie fixe -Effet mesurable -Risque minime de TIH	-Injection SC -Grossesse et allaitement : manque de données	-Risque d'accumulation en cas d'IR sévère	

TIH : Thrombopénie induite par héparine, IR : Insuffisance Rénale

HS : Héparine Sodique, HC : Héparine Calcique

Tableau XIII : Contre-indications du traitement anticoagulant.

Contre-indications absolues
-Hémorragies patentes ; -AVC hémorragique récent (moins de 2 semaines) ; -Intervention neurochirurgicale, oculaire ou médullaire récente (moins de 3 semaines), traumatisme crânien grave ; -Thrombopénie (moins de 50 000 plaquettes/mm ³) ; -ATCD de thrombopénie par l'héparine (contre-indication des héparines) ; -Toute anomalie sévère de l'hémostase.
Contre-indications relatives
-Intervention chirurgicale récente (délai en fonction du type de chirurgie) ; -Tumeur cérébrale ; -Hémorragie digestive récente (10 à 15 jours) ; -HTA (systolique >200 mmHg, diastolique >100mmHg) ; -Hématurie macroscopique ; -Ulcère gastroduodéal en évolution.

HTA : Hypertension artérielle, AVC : Accident Vasculaire cérébrale

3. Indications et recommandations thérapeutiques

La prise en charge de la TVP s'effectue le plus souvent en ambulatoire de manière aussi sûre et efficace qu'en milieu hospitalier [121], depuis l'utilisation des HBPM.

Le traitement par héparine est débuté dès la suspicion clinique. La poursuite de ce traitement ne peut se réaliser sans avoir obtenu la confirmation du diagnostic par un test objectif, idéalement dans une période ne devant pas dépasser 24 à 48 heures (Figure 9 et 10) [122].

Actuellement, ce traitement est accepté que pour les patients avec une forte probabilité clinique de TVP, et sans risque hémorragique élevé (Figure 9) [123]. Il doit s'accompagner d'une surveillance biologique très stricte avant et pendant le traitement [124].

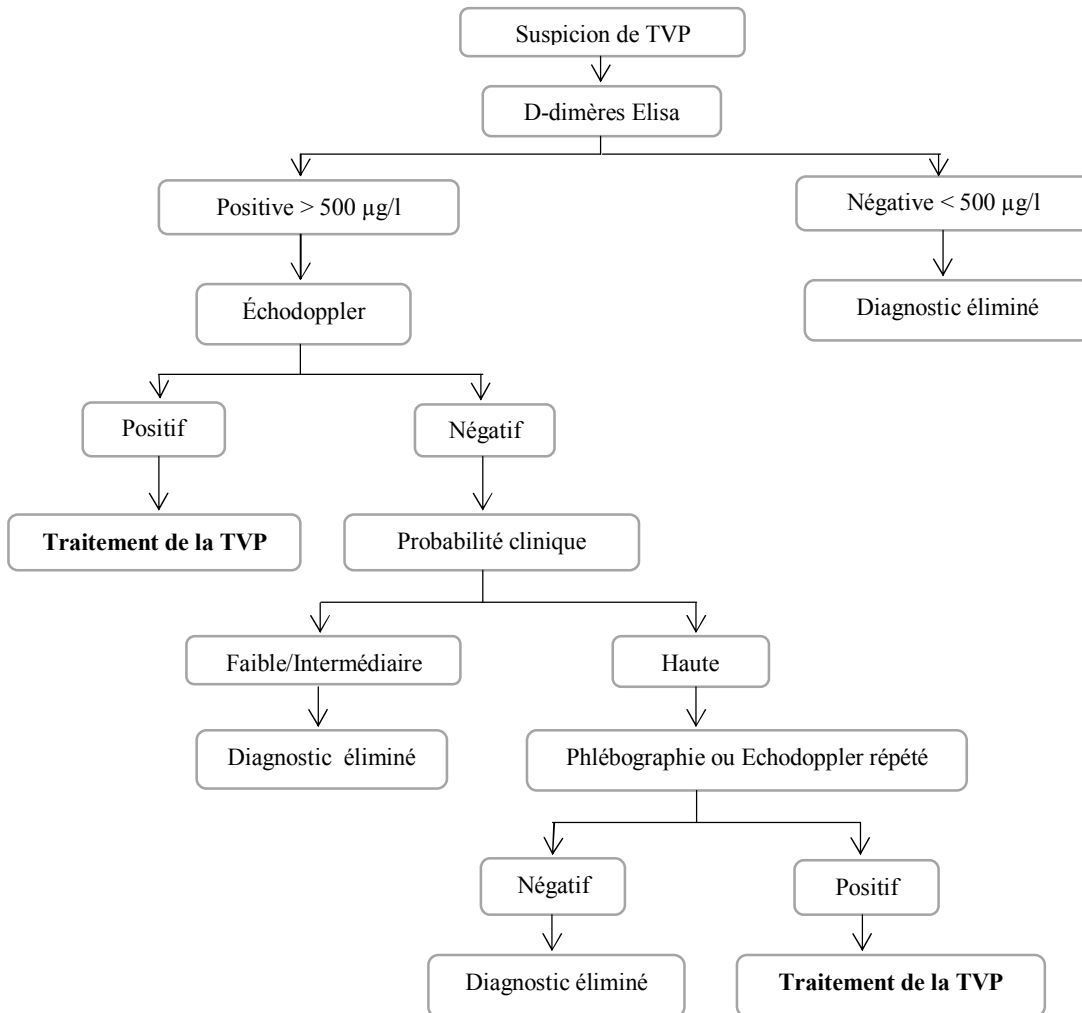
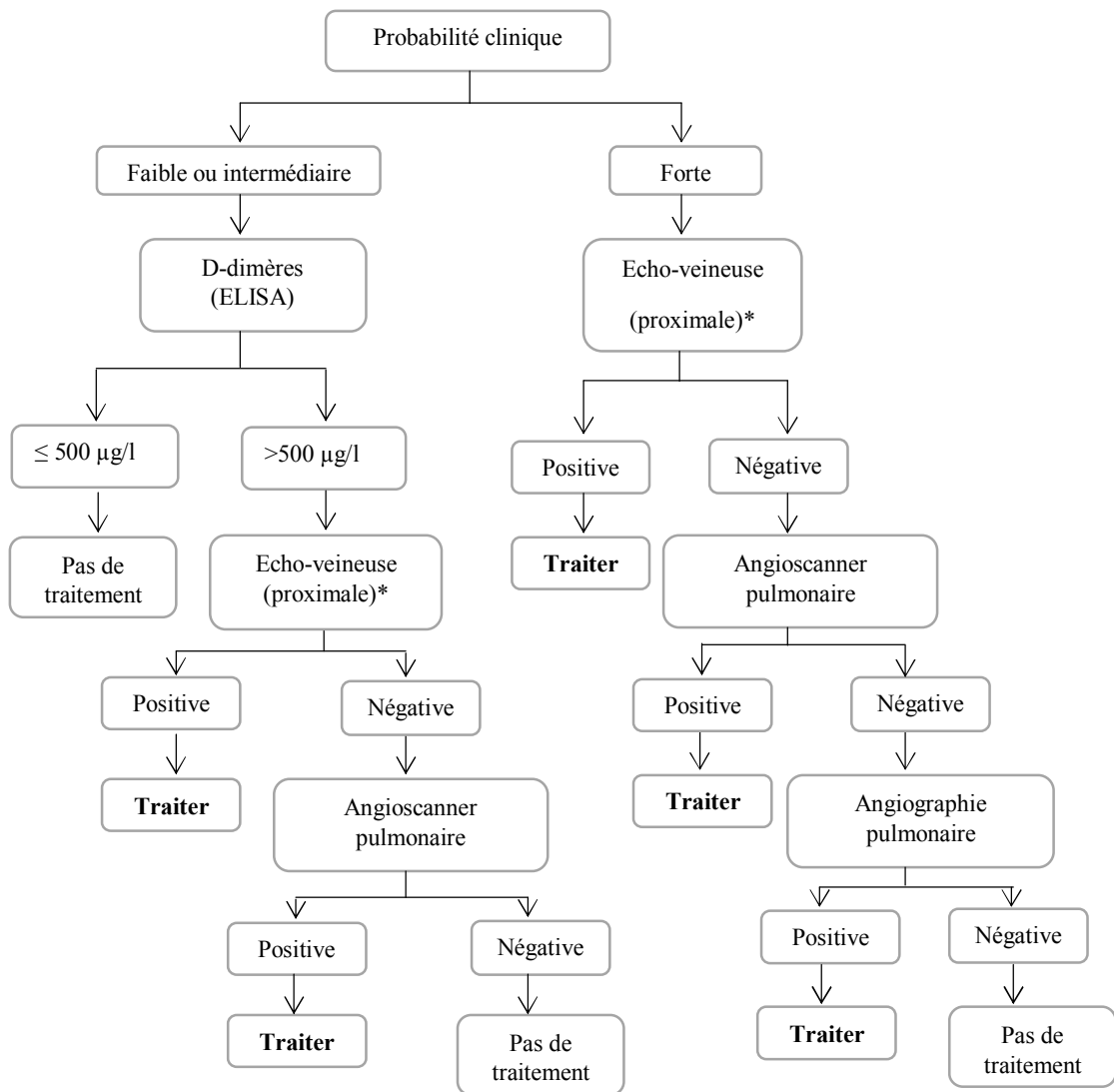


Figure 9 : Stratégie diagnostique de la thrombose veineuse profonde [123].



* : Echographie limitée aux veines proximale

Figure 10 : Stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire [123].

Devant des signes faisant évoquer une EP grave, la prise en charge doit être réalisée en urgence.

3.1. Traitement anticoagulant de thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire

On peut distinguer trois phases de traitement de TVP. La phase aiguë durant les cinq à dix premiers jours, la phase intermédiaire pendant les trois premiers mois, et une phase au long terme au-delà de ces trois mois [125].

3.1.1. Traitement initial à la phase aiguë

Dans la phase aiguë, les objectifs du traitement sont, à court terme, la prévention de l'EP et de l'extension de la thrombose ainsi que la diminution des symptômes aigus [125, 126].

Avant la mise en route du traitement, il faut contrôler [123]:

- le taux de prothrombine ;
- le temps de céphaline avec activateur (TCA) afin de dépister d'éventuelles anomalies de l'hémostase ;
- L'hémogramme pour disposer d'un chiffre plaquettaire de référence ;
- Ainsi qu'une mesure de la créatininémie en début de traitement ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement pour évaluer la fonction rénale, à partir d'une estimation de la clairance de la créatinine selon Cock-croft <30 mL/min, qui permettra de déterminer le choix du traitement anticoagulant [127].

La stratégie thérapeutique actuelle consiste en un traitement parentéral initial par HNF ou sous-cutanée par HBPM ou encore Fondaparinux suivi d'un relais précoce d'entretien par une antivitamine K, qui doit être débuté dès le premier jour de traitement parentéral (Tableau XIV), dont la dose est adaptée à

l'International normalized ratio pour une durée de trois mois minimum [125, 126, 128]. L'HNF, l'HBPM ou le fondaparinux pourront être arrêtés au bout de 5 jours à condition que deux INR consécutifs à 24 heures d'intervalle soient supérieurs à 2 (2-3).

En cas de traitement par les HBPM, le relais par les AVK se fait avec les mêmes modalités qu'avec l'HNF, sans modifier les doses d'HBPM.

Quel que soit le contexte clinique, une durée minimale de 3 mois de traitement anticoagulant est recommandée [129].

Néanmoins, le Fondaparinux et les HBPM (Enoxaparine, Nadroparine, Daltéparine, Tinzaparine) constituent les traitements standards de la TVP car ils sont efficaces, plus faciles à utiliser et présentent un risque hémorragique moindre que les HNF [119].

Tableau XIV : modalités du traitement anticoagulant initial de la MTEV en dehors de la période post-opératoire immédiate de chirurgie lourde [122].

- HNF (IV) bolus de 80UI/kg puis perfusion 18 UI/Kg/h adaptée au TCA (2 à 3 fois le témoin) équivalent à une héparinémie entre 0,3 et 0,6 UI dosée 6 h après chaque changement de posologie et au moins une fois par jour. Surveillance des plaquettes 2 fois par semaine.
- Ou HBPM (SC) à dose curative en 1 ou 2 injections par jour. Pas de contrôle biologique sauf les plaquettes à j3 et j5.
- AVK dès j1 (warfarine 5 mg/j).
- Dose ajustée à L'INR (entre 2 et 3) à partir de j3
- Arrêt de l'héparine après au moins 5 jours et 2 INR successifs > 2 à 24h d'intervalle.
- Surveillance ultérieure de l'INR 1 à 2 fois par semaine et 48 h après chaque changement de posologie pendant toute la durée du traitement par AVK.

AVK : antivitamines K ; INR : international normalized ratio, HBPM (SC) : héparine de bas poids moléculaire sous-cutanée ; HNF (IV) : héparine non fractionnée intraveineuse.

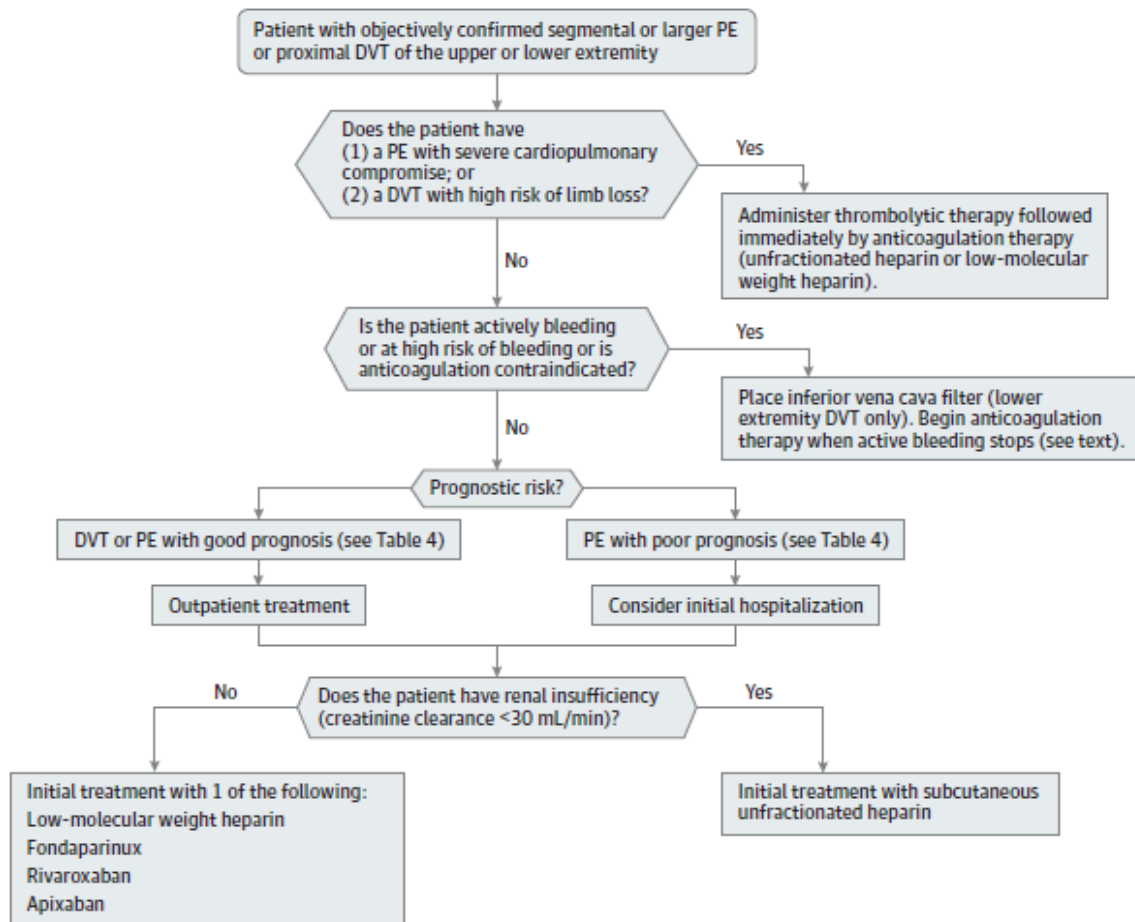


Figure 11 : Approche du traitement aigu de la MTEV (début des 5^e et 10^e jours) [125].

3.1.2. Traitement au long cours

Les objectifs du traitement sont, à plus long terme, la prévention de récurrences thromboemboliques et du syndrome post-thrombotique [125, 126].

Durant la phase intermédiaire d'au moins trois mois et si nécessaire à plus long terme (au-delà de trois mois), le traitement de TVP et/ou d'EP repose sur un traitement oral par AVK ou par Rivaroxaban (un anticoagulant oral direct) dans la majorité des cas. Chez les patients atteints de néoplasie active, un traitement avec l'HBPM seule est proposé [119].

L'anticoagulation au long cours peut être proposée aux patients qui ont eu une TVP ou une EP sans facteur déclenchant, ceux qui ont une récurrence de MTEV ou une MTEV secondaire au cancer, en tenant compte de leur risque hémorragique [130].

Au-delà de 3 mois, le contexte clinique de survenue de MTEV est le paramètre déterminant du risque de récurrence thromboembolique et de la durée du traitement anticoagulant [122].

Tableau XV : Recommandations internationales sur la durée du traitement anticoagulant de la MTEV [122].

3 mois	-premier épisode de MTEV secondaire à un facteur de risque transitoire (chirurgie, traumatismes, immobilisation, traitements hormonaux...).
6 à 12 mois	-premier épisode de MTEV idiopathique. -premier épisode de MTEV avec un déficit documenté en antithrombine, protéine C, protéine S, ou facteur V Leiden ou mutation 20210 du facteur II, hyperhomocystéinémie.
1 an ou plus	-patients atteints de MTEV et d'un cancer (traitement anticoagulant poursuivi jusqu'à la rémission complète). -premier épisode de MTEV associée à des anticorps anti-phospholipides. -premier épisode de MTEV associée à des anomalies complexes de la coagulation (par exemple, mutations hétérozygotes du V et II). -récurrence de MTEV (traitement poursuivi à vie).

➤ Et concernant, **le traitement de la MTEV pendant la grossesse**, nous recommandons [131] :

- soit une HBPM à dose ajustée pendant toute la grossesse,
- soit HNF voie IV (bolus suivi d'une injection continue pour maintenir le TCA dans la zone thérapeutique) pendant au moins 5 jours, puis dose ajustée d'HNF ou HBPM pendant le reste de la grossesse.

Les anticoagulants doivent être administrés pendant au moins 6 semaines en post-partum.

Tableau XVI : Indications de prévention de la MTEV pendant la grossesse et le postpartum [132].

Indications	Pendant la grossesse	Post-partum	Prévention recommandée
Risque très élevé	+	+	-Relais des anticoagulants oraux par HBPM à doses curative -Reprise des AVK en post-partum
Risque élevé	+	+	-HBPM à doses préventives
Risque modéré	Non systématique	+	-HBPM à doses préventives
Risque non défini	Attitude à définir au cas par cas	+	-Attitude à définir au cas par cas : surveillance clinique ou HBPM si déficit en AT ou > à 2 FDR ou ATCD familial sévère

Tableau XVII : Traitement curatif et préventif de TVP et d'EP.

Traitement	TVP	EP
Traitement curatif	HBPM ou HNF	HNF ou HBPM
	Relai AVK	± Thrombolyse
	+ contention	Relai AVK
Traitement préventif	HBPM +++	

➤ **Anticoagulants oraux directs**

Récemment, ces AODs ont été mis sur le marché et ils sont proposés comme une alternative à la thérapie anticoagulante par héparine et AVK, afin d'améliorer le rapport bénéfices/risques (diminution des événements hémorragiques et thrombotiques). Ils disposent d'une variabilité biologique importante mais d'un intervalle thérapeutique large permettant leur administration sans contrôle biologique[133] ce qui a pour effet de simplifier la prise en charge et d'améliorer l'observance [134].

Ils inhibent de façon directe, réversible et spécifique les facteurs de la coagulation activés, soit le facteur IIa, soit le facteur Xa [133] [135]:

- Les « -gatrans », ou inhibiteurs directs de la thrombine (facteur IIa) :
Dabigatran(**Pradaxa**[®]) ;
- Les « -xabans », ou inhibiteurs directs du facteur Xa :
Rivaroxaban(**Xarelto**[®]), Apixaban(**Eliquis**[®]), Edoxaban(**Lixiana**[®]).

Aujourd'hui on remarque un large recours à ces nouvelles molécules bien que les AVK restent encore majoritairement prescrits.

Tableau XVIII : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des AODs [133, 135].

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Demi-vie (heure)	12-14	5-9 11-13 chez les personnes âgées	12	8-10
Voie d'élimination	80% rénale	1/3 rénale métabolite inactif 1/3 rénale forme inchangée 1/3 fécale	27% rénale et 50% fécale	35% rénale et 65% fécale

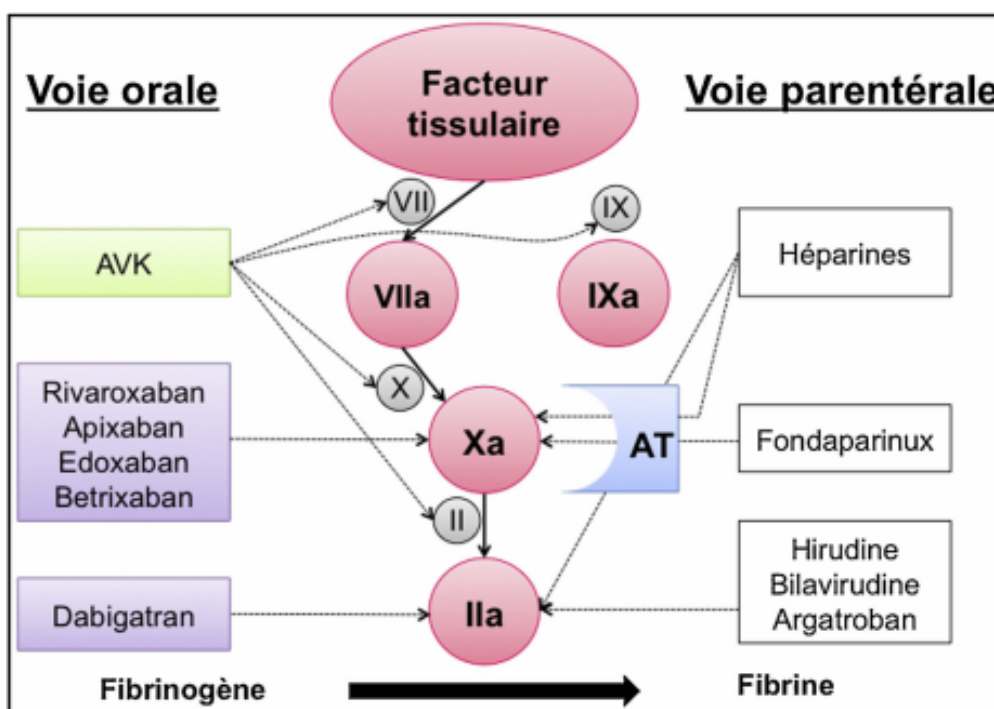


Figure 12 : Cibles pharmacologiques des anticoagulants [133].

Seul le Rivaroxaban est indiqué dans le traitement de TVP, d'EP et dans la prévention de leur récurrence chez l'adulte [136].

Ils sont prescrits en 2^e intention car :

- Absence d'antidote (néanmoins produit en développement) ;
- Absence de possibilité de mesurer en pratique le niveau d'anticoagulant.

Tableau XIX : Deux stratégies du traitement ambulatoire et en hospitalisation de TVP et d'EP par les AODs [133, 135].

		TVP ou EP	
		Hospitalisation	Ambulatoire
Phase aiguë	HBPM (5-14jours)		-Rivaroxaban (Xarelto [®]) 15mg : 2 fois par jour pendant 3 semaines. -Apixaban (Eliquis [®]) 10mg : 2 fois par jour pendant 7 jours.
Phase stabilisée	-Dabigatran (Pradaxa [®]) 150mg : 2 fois par jour. -Edoxaban (Lixiana [®]) 60mg : 1 fois par jour sauf si la ccreat 30-50 mL/min ou <60kg		-Rivaroxaban (Xarelto [®]) 20mg : 1 fois par jour. -Apixaban (Eliquis [®]) 5mg : 2 fois par jour.

Ccreat : clairance de la créatinine

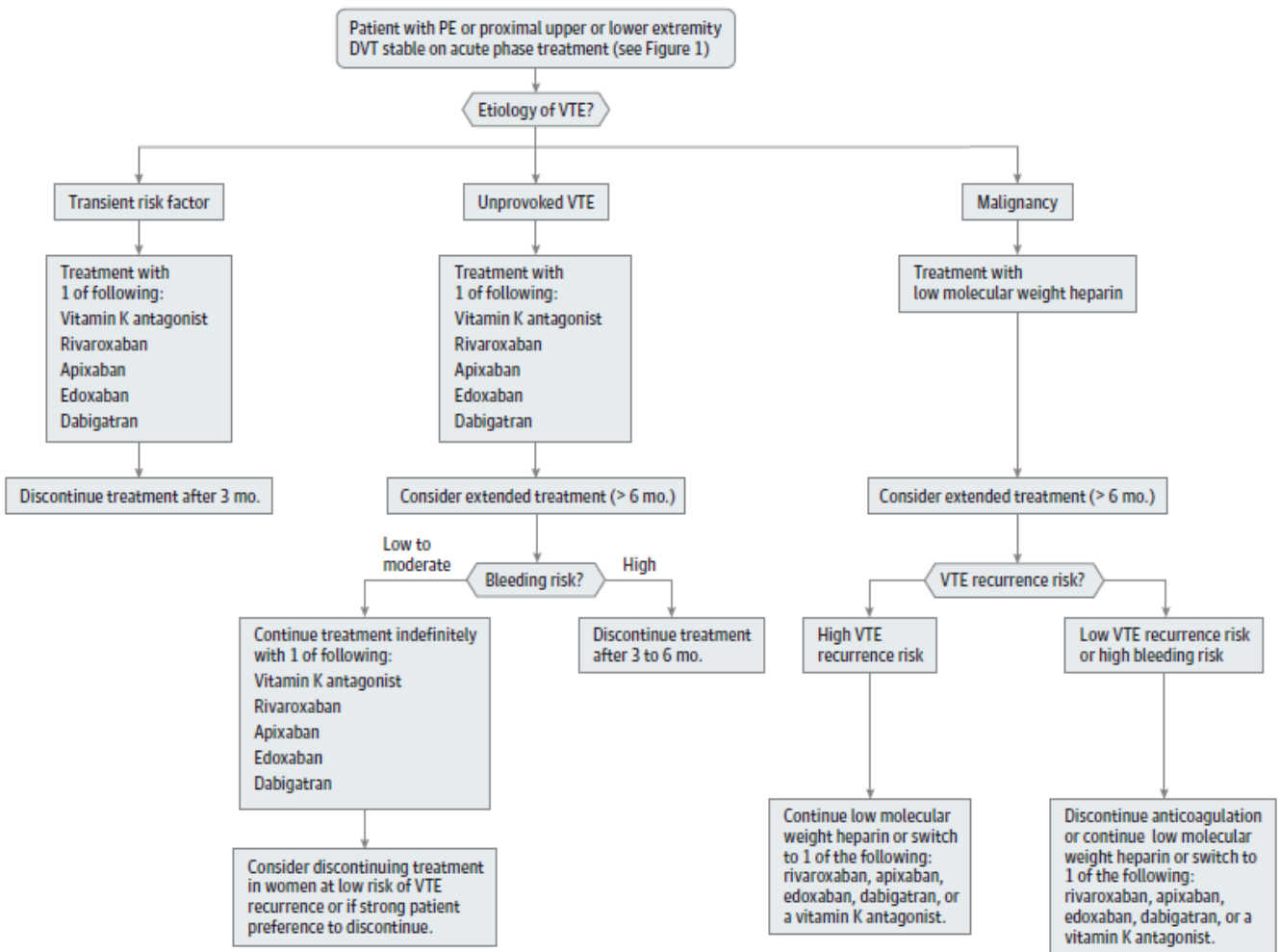


Figure 13 : Approche du traitement à long terme et prolongé de la MTEV (après un traitement aigu de 3 à 6 mois après le diagnostic) [125].

3.2. Traitement fibrinolytique à la phase aiguë de l'embolie pulmonaire

Il est recommandé chez les malades atteints d'EP avec état de choc [129].

II. COMPLICATION DU TRAITEMENT

Les anticoagulants exposent dans certains cas à des accidents iatrogènes différents :

1. Thrombopénies induites par l'héparine

La TIH est une complication immuno-allergique médicamenteuse. Elle se voit chez environ 1 à 5 % des patients sous HNF, beaucoup plus rarement (0,1 à 0,5 %) avec les HBPM. On distingue deux types de thrombopénies : thrombopénie type I et thrombopénie type II [137, 138].

La TIH de type I est précoce (1 à 2 jours de traitement), modérée et passagère, et elle se corrige spontanément malgré la poursuite de l'héparinothérapie. Celle de type II apparaît habituellement entre le 5^e et le 21^e jour de traitement et peut se compliquer d'accidents thrombotiques artériels et/ou veineux parfois très sévères voire mortels [139].

2. Résistance à l'héparine

Elle est essentiellement décrite avec l'HNF lorsque dans un contexte de thrombose veineuse un accroissement progressif des doses d'héparine, supérieures à 35 000 UI/24 h, est nécessaire pour maintenir le TCA dans la fourchette thérapeutique définie par le laboratoire [140].

3. Accidents hémorragiques

Ils sont plus fréquents au début du traitement. Ils surviennent dans moins de 5 % des cas. Ainsi qu'ils sont favorisés par les surdosages (INR > 3 pour les AVK, TCA > 3 pour l'HNF) mais aussi par l'âge, les pathologies majeures

associées, le traitement associé par aspirine, la consommation d'alcool, le sexe féminin [26].

4. Autres accidents iatrogènes du traitement

- Intolérances cutanées ;
- Allergie au point de piqûre ;
- Ostéoporose dans les traitements au long cours.
- Elévation des transaminases ;
- Hyperéosinophilie ;
- Hypoaldostéronémie.

III. TRAITEMENT NON MEDICAMENTEUX (préventif)

La prévention mécanique des thromboses pourrait précéder la prescription médicamenteuse dans la démarche du clinicien.

Elle fait appel à des différents moyens non médicamenteux : contention élastique, surélévation des pieds au lit, levée précoce...

Elle doit être adaptée au niveau de risque. L'estimation du niveau de risque doit tenir compte du type de chirurgie ou de la pathologie médicale, mais aussi des FDR liés au malade.

Par exemple :

- Lors de voyage de plus de 6-8 heures, il est recommandé de prescrire une anticoagulation prophylactique aux patients avec un antécédent de TVP idiopathique, avec un cancer actif, ou bien réaliser des exercices musculaires pour

faire fonctionner la pompe veineuse du mollet, une déambulation fréquente, bien s'hydrater, porter des bas jarrets de compression (de force de 15 à 30 mmHg) et à moins des 6 semaines d'un traumatisme ou d'une opération[141].

- Pour les patients avec un ATCD de TVP secondaire (traumatisme, chirurgie...), avec une obésité, >190cm ou <160cm, une thrombophilie, une cardiopathie, un problème de mobilité, grossesse ou dans le post-partum immédiat (2 semaines), il est recommandé de prescrire des bas de contention aux genoux.

La place des AODs dans la prophylaxie au long cours de la MTEV après un premier épisode idiopathique est également intéressante.

Le traitement non médicamenteux comporte :

⇒ **Le port de chaussettes ou de bas de compression veineuse élastique** délivrant 30 à 40 mmHg à la cheville a été recommandé en cas de TVP, pour une durée minimale de 2 ans (ou plus s'il persiste des symptômes) [126, 129]. Sa prescription est fondamentale car elle réduit de moitié le risque de syndrome post-thrombotique.

⇒ **Surélévation des membres inférieurs** accroît la vitesse de circulation veineuse et réduit le calibre veineux [142]. Elle doit être systématique en l'absence d'artériopathie associée [143].

⇒ **Lever précoce** est actuellement préconisé. Il peut être réalisé au bout de 24 à 48 heures en cas de TVP proximale. Ce délai peut être prolongé en cas d'EP associée [143].

⇒ **Drainages lymphatiques** selon la méthode de Leduc sont nécessaires en cas d'œdème et de douleurs importantes [123].

IV. CONCLUSION

Malgré les progrès de la prophylaxie anti-thrombotique, la MTEV représente toujours un problème de santé publique.

La MTEV est une pathologie multifactorielle, fréquente et grave. Sa gravité est liée à la survenue d'une EP, principale complication en phase aiguë de la TVP.

La prise en charge thérapeutique de la MTEV repose essentiellement sur l'héparinothérapie afin d'éviter l'extension des thrombus et prévenir les récurrences. On commence le traitement par l'HBPM pendant cinq jours suivi d'un relais aux AVK pendant trois mois minimum. En fait, la durée du traitement est influencée par la présence des facteurs de risque transitoires et persistants.

Aujourd'hui on remarque un large recours aux alternatives des AVK appelées AODs bien que les AVK restent encore majoritairement prescrits, afin de diminuer les événements hémorragiques et thrombotiques.

Donc, la prévention de la MTEV doit faire partie intégrante de la démarche thérapeutique pour réduire la mortalité et la morbidité et offrir au patient une meilleure qualité de vie.



RESUMES

Résumé

Titre : Héparinothérapie : traitement et prévention des maladies thromboemboliques veineuse.

Auteur : CHADLI Soukaina.

Mots clés : maladie thromboembolique veineuse, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, héparine de bas poids moléculaire, héparine non fractionnée.

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) constitue un vrai problème de santé publique à travers le monde. C'est une pathologie à laquelle est confronté le médecin quel que soit son type d'exercice.

L'objectif de notre travail est d'étudier la prise en charge thérapeutique de la maladie thromboembolique veineuse sous ces deux aspects embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde.

La MTEV est une pathologie multifactorielle, fréquente et grave dont l'incidence augmente avec l'âge. Elle comprend la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP).

La principale complication de la TVP est l'EP car elle met en jeu l'évolution possible vers un cœur pulmonaire chronique à moyen et à long terme. Donc il est nécessaire de mettre en route un traitement adapté et précoce.

Depuis les années 1990, le traitement de première intention de MTEV comprend l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) par voie parentérale pendant 5-7 jours en association avec un relais aux antivitamines K (AVK) qui est maintenue pendant trois mois minimum.

Plus récemment, plusieurs molécules actives par voie orale ont été évaluées dans le traitement de la MTEV, dont un inhibiteur direct de la thrombine et des inhibiteurs directs du facteur Xa, appelées les anticoagulants oraux directs (AOD). Ces molécules évitent certains inconvénients du traitement conventionnel.

La connaissance des facteurs de risque transitoires (chirurgie, alitement, immobilisation...) ou persistants (âge, cancer, thrombophilie acquise ou biologique...) influence la durée du traitement.

Le traitement médicamenteux doit obligatoirement s'accompagner d'autres procédures thérapeutiques tels que : la contention élastique, surélévation des pieds sur le lit, lever précoce...pour réduire la mortalité et la morbidité des patients.

Summary

Title:Heparin Therapy: Treatment and Prevention of Thromboembolic Diseases.

Author: CHADLI Soukaina.

Key words:Thromboembolic disease, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, low molecular weight heparin, unfractionated heparin

Venous thromboembolism (VTE) is a real public health problem around the world. It is a pathology that is faced by the doctor regardless of his type of exercise. Venous thromboembolic disease is a common, serious, and multifactorial disease, the incidence of which increases with age. It includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).

The objective of our work is to study the therapeutic management of venous thromboembolism in these two aspects pulmonary embolism and / or deep vein thrombosis.

The main complication of DVT is PE because it involves the possible evolution to a chronic pulmonary heart in the medium and long term. So it is necessary to start a suitable and early treatment.

Since the 1990s, standard therapy for VTE has comprised an initial 5–7 day course of parenteral anticoagulant plus warfarin continued for at least 3 months. Recently, several orally active small molecules have been evaluated in the treatment of VTE, including a direct thrombin inhibitor and direct Factor Xa inhibitors, called direct oral anticoagulants (AOD). These molecules avoid certain disadvantages of conventional treatment.

Risk factors, whether transient (surgery, plaster immobilization, bed rest/hospitalization) or chronic/persistent (age, cancer, clinical or biological thrombophilia, etc.), modulate the duration of treatment.

Drug treatment must be accompanied by other therapeutic procedures such as: elastic compression, elevation of the feet on the bed, early lifting... to reduce the mortality and morbidity of patients.

ملخص

العنوان: العلاج والوقاية من أمراض الانصمام الخثاري الوريدي بالهيبارين .

المؤلف: سكينـة شـدلي

الكلمات الأساسية : مرض الانصمام الخثاري الوريدي، تخثر الأوردة العميقة ، الانسداد الرئوي ، الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي ، الهيبارين غير المجزأ.

مرض الانصمام الخثاري الوريدي هي مشكلة صحية عامة حول العالم .هو علم الأمراض التي يواجهها الطبيب بغض النظر عن نوع ممارسته.

هو مرض شائع ومتكرر يزداد حدوثه مع تقدم العمر و يشمل الخثار الوريدي العميق والانسداد الرئوي .

الهدف من عملنا هو دراسة ا لرعاية العلاجية للجلطات الدموية الوريدية في هذين الجانبين الانسداد الرئوي و / أو ، تخثر الأوردة العميقة .

المضاعفات الرئيسية للخثار الوريدي العميق هي الانسداد الرئوي لأنها تتطوي على التطور المحتمل لقلب رئوي مزمن على المدى المتوسط والطويل لذلك من الضروري بدء علاج مناسب ومبكر.

منذ سنة 1990 علاج الخط الأول من الانصمام الخثاري الوريدي تضم الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي حقنا لمدة 5-7 أيام في توليفة مع الترحيل إلى فيتامين K لمدة ثلاثة أشهر على الأقل.

وفي الآونة الأخيرة، عدة جزيئات نشطة شفويا تم تقييمها في علاج الانصمام الخثاري الوريدي ، بما في ذلك المانع الثر ومبين المباشرة ومثبطات العامل Xa المباشر ، وتسمى مضادات التخثر الفموية المباشرة وهذه الجزيئات تجنب عيوب معينة من العلاج التقليدي

عوامل الخطر العابرة (الجراحة ، الراحة في الفراش ، عدم الحركة ، الخ) أو عوامل الخطر المستمرة (العمر ، السرطان ، أو أهبة التخثر الحيوية ، الخ) تؤثر على مدة العلاج.

يجب أن يكون العلاج الدوائي مصحوبًا بإجراءات علاجية أخرى مثل: الضغط المرن ورفع القدمين على السرير ورفع المبكر ... لتقليل معدل وفيات المرضى.



*REFERENCES
ET WEBOGRAPHIES*

- [1] **Bina S.** Epidémiologie de la maladie thromboembolique dans le service de chirurgie traumatologique et orthopédique du CHU Gabriel TOURE [doctorat en médecine]. Bamako: Université de BAMAKO faculté de médecine et de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de BAMAKO; 2007.
- [2] **Abildstrom S, Rasmussen S, Rosen M, Madsen M.** Trends in incidence and case fatality rates of acute myocardial infarction in Denmark and Sweden. *Heart*. 2003;89(5):507-11.
- [3] **Ferrie J, Cambou J-P, Ruidavets J-B, Pous J.** Trends in acute myocardial infarction prognosis and treatment in southwestern France between 1985 and 1990 (the MONICA Project-Toulouse). *American Journal of Cardiology*. 1995;75(17):1202-5.
- [4] **Ellekjær H, Holmen J, Indredavik B, Terent A.** Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996: incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke*. 1997;28(11):2180-4.
- [5] **Anderson F, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al.** A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch intern med*. 1991;151(5):933-8.
- [6] **Næss IA, Christiansen S, Romundstad P, Cannegieter S, Rosendaal FR, Hammerstrøm J.** Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2007;5(4):692-9.

- [7] **Rouf S.** la thrombose veineuse profonde: expérience du service de médecine interne CHU d'Oujda [doctorat en médecine]. Fes: université sidi mohammed ben abdellah faculté de médecine et de pharmacie -FES- ; 2015.
- [8] **Dickson BC.** Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. Univ Toronto Med J. 2004;81(3):166-71.
- [9] **Azoulai C.** La maladie veineuse thromboembolique chez la femme jeune: étude descriptive des facteurs de risque sur 300 patientes [doctorat en médecine]. université de Bordeaux; 2014.
- [10] **Rondina MT, Pendleton RC, Wheeler M, Rodgers GM.** The treatment of venous thromboembolism in special populations. Thrombosis research. 2007;119(4):391-402.
- [11] **Boukili K.** Maladie thromboembolique veineuse: Expérience du service de cardiologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, étude rétrospective à propos de 100 de cas [Doctorat en pharmacie]. Rabat: Faculté de médecine et de pharmacie 2008.
- [12] **Nicolas P.** Prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique en post-partum: étude de pratique au CHU de Brest en 2013-2014. 2015.
- [13] **Betroune K.** phlébite profonde ou thrombose veineuse profonde. 2016:[Available from: <http://www.phlebologue.fr/phlebite-profonde-ou-thrombose-veineuse-profonde/>].

- [14] **Lambert B.** l'embolie pulmonaire en pratique clinique: A propos de 839 cas consécutifs en hôpital général: Etude STEP [doctorat en medecine]. NANCY université HENRI POINCARE, NANCY 1 Faculté de medecine; 2003.
- [15] **Pauline L.** L'embolie pulmonaire mieux diagnostiquée. Le Figaro santé:[Available from: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/05/08/10857-lembolie-pulmonaire-mieux-diagnostiquee>.
- [16] **Bénard É, Lafuma A, Ravaud P.** Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. La presse médicale. 2005;34(6):415-9.
- [17] **Oger E, group E-Gs.** Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. Thrombosis and haemostasis. 2000;84(05):657-60.
- [18] **Kearon C, editor Epidemiology of venous thromboembolism.** Seminars in vascular medicine; 2001: Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.
- [19] **Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G.** Epidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. Revue des maladies respiratoires. 2012;29(2):254-66.
- [20] **Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al.** The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Thrombosis and haemostasis. 2001;86(01):452-63.

- [21] **Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al.** Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3):338S-400S.
- [22] **Ekhimari H.** Thromboprophylaxie en milieu médical, état des lieux à l'hôpital Militaire Avicenne-Marrakech. [doctorat en médecine]. Marrakech: Université Cadi Ayyad Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech; 2017.
- [23] **Lapostolle F, Lapandry C, Adnet F.** Accidents thromboemboliques et voyages aériens. *La Presse Médicale*. 2012;41(3):234-8.
- [24] **Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, Jy W, Jimenez JJ, Ahn E, et al.** Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(9):1467-71.
- [25] **Merli GJ.** Pathophysiology of venous thrombosis and the diagnosis of deep vein thrombosis–pulmonary embolism in the elderly. *Cardiology clinics*. 2008;26(2):203-19.
- [26] **Meyer G, Sanchez O.** Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. *Revue du Praticien*. 2009;59:393-404.
- [27] **Regragui A.** Pathologie circulatoire www.medramo.ac.ma 2005.

- [28] **Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M.** Pulmonary embolism in pregnancy. *The Lancet*. 2010;375(9713):500-12.
- [29] **Janas A.** Evaluation de la pratique clinique des médecins généralistes de la région de MIDI PYRENEES concernant la prescription du bilan étiologique dans la maladies thromboembolique veineuse [Doctorat en médecine]. Toulouse: Université TOULOUSE III - Paul SABATIER Faculté de médecine; 2015.
- [30] **Le Jeune S, Pistorius M-A, Planchon B, Pottier P.** Risque thromboembolique veineux au cours des affections médicales aiguës. Partie 1: modèles pathogéniques fondamentaux et cliniques, épidémiologie descriptive et analytique. *La Revue de médecine interne*. 2008;29(6):452-61.
- [31] **Oueriagli NZ.** La maladie thromboembolique veineuse au chu Hassan II de Fès. Etude rétrospective a propos de 204 cas 2008.
- [32] **McKinley WO, Jackson AB, Cardenas DD, Michael J.** Long-term medical complications after traumatic spinal cord injury: a regional model systems analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1999;80(11):1402-10.
- [33] **Gensini GF, Prisco D, Falciani M, Comeglio M, Colella A, editors.** Identification of candidates for prevention of venous thromboembolism. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 1997: Copyright© 1997 by Thieme Medical Publishers, Inc.

- [34] **Sigel B, Justin JR, Gibson M, Felix Jr M.** Embolism by Multivariate Analysis. Arch Surg. 1979;114:188-92.
- [35] **Brandstater ME, Roth EJ, Siebens HC.** Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice. Archives of physical medicine and rehabilitation. 1992;73:S379-S91.
- [36] **Prescott R, Jones D, Vasilescu C, Henderson J, Ruckley C.** Smoking and risk factors in deep vein thrombosis. Thrombosis and haemostasis. 1978;40(1):128-33.
- [37] **Kakkar VV, Stringer MD, Hedges AR, Parker CJ, Welzel D, Ward VP, et al.** Fixed combinations of low-molecular weight or unfractionated heparin plus dihydroergotamine in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. The American journal of surgery. 1989;157(4):413-8.
- [38] **Goldhaber SZ.** Clinical overview of venous thromboembolism. Vascular Medicine. 1998;3(1):35-40.
- [39] **Franco RF, de Jonge E, Dekkers PE, Timmerman JJ, Spek CA, van Deventer SJ, et al.** The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation. Blood. 2000;96(2):554-9.
- [40] **Elalamy I.** Mécanismes et facteurs de risque des thromboses veineuses. EMC 2002:19-2095.

- [41] **Prati C, Demougeot C, Guillot X, Godfrin-Valnet M, Wendling D.** Dysfonction endothéliale et rhumatisme. *Revue du Rhumatisme*. 2014;81(5):362-7.
- [42] **Doran F, Drury M, Sivyer A.** A simple way to combat the venous stasis which occurs in the lower limbs during surgical operations. *British Journal of Surgery*. 1964;51(7):486-92.
- [43] **Mammen EF.** Pathogenesis of venous thrombosis. *Chest*. 1992;102(6):640S-4S.
- [44] **Ware JA, Heistad DD.** Platelet-endothelium interactions. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(9):628-35.
- [45] **Planes A, Vochelle N, Fagola M.** Total hip replacement and deep vein thrombosis. A venographic and necropsy study. *Bone & Joint Journal*. 1990;72(1):9-13.
- [46] **Green D.** Sclerotherapy for the permanent eradication of varicose veins: theoretical and practical considerations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998;38(3):461-75.
- [47] **Smith JP.** Thrombotic complications in intravenous access. *Journal of intravenous nursing: the official publication of the Intravenous Nurses Society*. 1998;21(2):96-100.
- [48] **Monsuez J, Larroque P, Fiessinger J, Giudicelli C, Aubert I, Rouffy J, editors.** Phlebitis of the arm. Apropos of 45 cases. *Annales de medecine interne*; 1986.

- [49] **Thomas D, Merton R, Wood R, Hockley D.** The relationship between vessel wall injury and venous thrombosis: an experimental study. *British journal of haematology*. 1985;59(3):449-57.
- [50] **Nejjar N.** La phase préanalytique en hémostase: Données de la littérature et enquête réalisée au laboratoire d'hématologie de l'HMIMV de Rabat 2010.
- [51] **De Revel T, Doghmi K.** Physiologie de l'hémostase. EMC-dentisterie. 2004;1(1):71-81.
- [52] **Balédent F.** Biologiste, Hôpital de Saint-Denis, 93205, France : Available from: <http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10934.html>.
- [53] **Jobin F.** L'hémostase: Presses Université Laval; 1995.
- [54] **Drouet L, Ripoll L.** Cibles des médicaments antithrombotiques. *M/S : médecine sciences*. (2006) ; 22(10), 887–892.
- [55] **Hermans C, Dessomme B, Lambert C, Deneys V, editors.** Malformations veineuses et coagulopathie. *Annales de chirurgie plastique esthétique*; 2006: Elsevier.
- [56] **Allain P.** Coagulation proprement dite: les facteurs impliqués :[Available from: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-coagulation/coagulation-proprement-dite-facteurs-impliqués/>].

- [57] **Meneveau N.** Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs 2001 :[Available from: <http://www.besancon-cardio.org/cours/26-thrombose.php#02>.
- [58] **Pottier P, Planchon B, Pistorius M, Grolleau J.** Facteurs de risque et incidence de la maladie thromboembolique veineuse en médecine interne: une étude descriptive prospective sur 947 patients hospitalisés. *La Revue de médecine interne.* 2001;22(4):348-59.
- [59] **Devor M, Barrett-Connor E, Renvall M, Feigal D, Ramsdell J.** Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. *The American journal of medicine.* 1992;92(3):275-82.
- [60] **Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D.** Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *British medical journal (Clinical research ed).* 1986;292(6519):526.
- [61] **Coon WW.** Epidemiology of venous thromboembolism. *Annals of surgery.* 1977;186(2):149.
- [62] **Finazzi G, Barbui T.** Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of antithrombin III, protein C and protein S. *Thrombosis and haemostasis.* 1994;71(1):15-8.
- [63] **Pabinger I, Schneider B.** Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III-, protein C-and protein S-deficiency taking oral contraceptive medication. The GTH Study Group on Natural Inhibitors. *Thrombosis and haemostasis.* 1994;71(5):548-52.

- [64] **Bauer KA, Rosenberg RD.** Congenital antithrombin III deficiency: insights into the pathogenesis of the hypercoagulable state and its management using markers of hemostatic system activation. *The American journal of medicine.* 1989;87(3):S39-S43.
- [65] **Simioni P, Prandoni P, Zanon E, Saracino M, Scudeller A, Villalta S, et al.** Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. A case-control study. *Thrombosis and haemostasis.* 1996;76(2):187-9.
- [66] **Ames P, Tommasino C, Iannaccone L, Brillante M, Cimino R, Brancaccio V.** Coagulation activation and fibrinolytic imbalance in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies--a crucial role for acquired free protein S deficiency. *Thrombosis and haemostasis.* 1996;76(2):190-4.
- [67] **Koster T, Rosendaal F, Reitsma P, Briet E, Vandenbroucke J.** Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms--the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thrombosis and haemostasis.* 1994;71(6):719-22.
- [68] **Wakefield T, Greenfield L, Rolfe M, Strieter R, Abrams G, Kunkel S, et al.** Inflammatory and procoagulant mediator interactions in an experimental baboon model of venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis.* 1993;69(2):164-72.
- [69] **Ozgur T.** Bilan d'activité de la coordination du CHU de Nancy sur la Maladie Thromboembolique Veineuse. 2006:131.

- [70] **Oger E, Lacut K, Scarabin P, editors.** Thrombose veineuse profonde: épidémiologie, facteurs de risque acquis. Annales de cardiologie et d'angiologie; 2002: Elsevier.
- [71] **Anderson JF, Wheeler HB.** Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. Clinics in chest medicine. 1995;16(2):235-51.
- [72] **Bosson J, Lurel D, Lutz J, Brachet A, Carpentier P.** Maladie thrombo-embolique veineuse et cancer: quelques questions. A propos d'une enquete epidemiologique en Isere. Médecine et hygiène. 1997:138-40.
- [73] **Mahé I, Chidiac J.** Cancer et récurrence thromboembolique veineuse: non-respect des recommandations de traitement. Bulletin du Cancer. 2014;101(3):295-301.
- [74] **Benzidia I, Connault J, Solanilla A, Michon-Pasturel U, Jamelot M, Nguessan MK, et al.** Nouvelles recommandations internationales pour le traitement curatif et prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'un cancer et application dédiée pour smartphone. JMV-Journal de Médecine Vasculaire. 2017;42(6):375-83.
- [75] **Mahé I, Benhamou Y, Helfer H, Chidiac J.** Cancer et récurrence thromboembolique veineuse : les clés d'une prise en charge optimale. Bulletin du Cancer. 2018.

- [76] **Sevestre M-A, Roy P-M, Morange P-E, Quéré I, Pernod G.** Maladie thromboembolique veineuse: questions et controverses. Séminaire pédagogique du DESC de médecine vasculaire (22 novembre 2007). Journal des Maladies Vasculaires. 2009;34(1):44-9.
- [77] **Sevestre M, Labarere J, Brin S, Carpentier P, Constans J, Degeilh M, et al.** Optimisation de l'interrogatoire dans l'évaluation du risque de maladie thromboembolique veineuse: l'étude OPTIMEV. Journal des maladies vasculaires. 2005;30(4):217-27.
- [78] **Falanga A, Zacharski L.** Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. Annals of oncology. 2005;16(5):696-701.
- [79] **Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N.** Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. haematologica. 2003;88(12):1410-21.
- [80] **Stein PD, Beemath A, Olson RE.** Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. The American journal of medicine. 2005;118(9):978-80.
- [81] **Tooher R, Middleton P, Pham C, Fitridge R, Rowe S, Babidge W, et al.** A systematic review of strategies to improve prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals. Annals of surgery. 2005;241(3):397.

- [82] **Flinn WR, Sandager GP, Silva MB, Benjamin ME, Cerullo LJ, Taylor M.** Prospective surveillance for perioperative venous thrombosis: experience in 2643 patients. *Archives of surgery.* 1996;131(5):472-80.
- [83] **Bergqvist D.** Low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery. *British journal of surgery.* 2004;91(8):965-74.
- [84] **Powers SK, Edwards MS.** Prophylaxis of thromboembolism in the neurosurgical patient: a review. *Neurosurgery.* 1982;10(4):509-13.
- [85] **Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmüller A, Decousus H.** Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *BJS.* 2001;88(7):913-30.
- [86] **Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH.** Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2008;199(2):125. e1-. e5.
- [87] **Aiach M.** Risque thrombotique veineux, grossesse et traitement œstroprogestatif. *Revue Française des Laboratoires.* 2003;2003(349, Supplement):11-3.
- [88] **Horellou MH, Plu-Bureau G, Lepercq J.** Maladie thrombo-embolique veineuse et grossesse. *La Revue de Médecine Interne.* 2015;36(3):219-24.

- [89] **Benhamou D, Mignon A, Aya G, Brichant J-F, Bonnin M, Chauleur C, et al., editors.** Maladie thromboembolique périopératoire et obstétricale. Pathologie gynécologique et obstétricale. Annales francaises d'anesthesie et de reanimation; 2005: Elsevier.
- [90] **Émile C.** Contraception orale et thrombose veineuse profonde. Option/Bio. 2008;19(399):12.
- [91] **Ruivard M, Vaillant-Roussel H, Ouchchane L, Dauphin C, Rieu V, Le Guenno G, et al.** Caractéristiques et facteurs de récidence d'une maladie thrombo-embolique veineuse survenue sous contraception œstro-progestative (172 patientes). La Revue de Médecine Interne. 2009;30:S379-S80.
- [92] **Emmerich J, Aiach M, editors.**Facteurs génétiques de risque de thrombose. Annales de cardiologie et d'angeiologie; 2002: Elsevier.
- [93] **Beral V, Banks E, Reeves G.** Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. The Lancet. 2002;360(9337):942-4.
- [94] **Scarabin P-Y, Oger E, Plu-Bureau G.** Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. The Lancet. 2003;362(9382):428-32.
- [95] **Heit JA, Melton LJ, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, et al., editors.** Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. Mayo Clinic Proceedings; 2001: Elsevier.

- [96] **Bergqvist D.** Update on in hospital venous thromboembolism prophylaxis. *European journal of vascular and endovascular surgery.* 2007;33(3):343-50.
- [97] **Chleir F.** Maladies thromboemboliques des voyages aériens. *EMC-Angéiologie.* 2012:1-5.
- [98] **Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR.** Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS medicine.* 2006;3(8):e307.
- [99] **Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizières M, Sordelet D, Lapandry C, et al.** Severe pulmonary embolism associated with air travel. *New England Journal of Medicine.* 2001;345(11):779-83.
- [100] **Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, Robyn L, Büller HR, Rosendaal FR.** The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organisations. *PLoS medicine.* 2007;4(9):e290.
- [101] **Sanchez O.** Thrombose veineuse et voyages aériens. *La Revue de Médecine Interne.* 2008;29(6):445-8.
- [102] **Jude B, Susen S, Zawadzki C, Trillot N.** Les thrombophilies constitutionnelles. *Laboratoire d'hématologie, CHRU, Lille.* 2016.
- [103] **Manzocchi Besson S, Fontana P.** Bilan de thrombophilie dans la maladie thromboembolique veineuse. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique.* 2015;2015(241):20-2.

- [104] **Urbanus RT, Derksen RH, de Groot PG.** Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Blood reviews.* 2008;22(2):93-105.
- [105] **Roux A, Sanchez O, Meyer G.** Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique ? *Réanimation.* 2008;17(4):355-62.
- [106] **Berrut G, Ghali A, Quere I, Ternisien C, Gallois I, Roy P-M, et al.** La mutation C677T du gène de la 5, 10-méthyltétrahydrofolate réductase est associée aux thromboses veineuses idiopathiques. *La Revue de médecine interne.* 2003;24(9):569-76.
- [107] **Fadil F, Elfatoiki F, Mortaji K, Lasry F, Itri M, Khadir K, et al.** Purpura fulminans et thrombose veineuse compatible avec une thrombophilie constitutionnelle chez un nourrisson. *Archives de Pédiatrie.* 2013;20(5):499-502.
- [108] **Emmerich J.** Thrombophilies rares. *La Revue de médecine interne.* 2008;29(6):482-5.
- [109] **Moussaoui S.** Etude des facteurs de risque génétiques de la maladie thromboembolique veineuse chez une population de l'Est-Algérien [Doctorat 3ème cycle]: Université Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie 2016.
- [110] **Giansily-Blaizot JFS.** Les facteurs de risque génétiques de la maladie thromboembolique veineuse. *La Lettre du Pneumologue - Volume V - n°2.* 2002:47-51.

- [111] **Antoni G.** Identification de facteurs génétiques modulant deux phénotypes intermédiaires de la maladie thrombo-embolique veineuse: les taux de facteurs VIII et von Willebrand: Intérêt de l'utilisation de différentes approches de recherche pangénomique: Université Paris Sud-Paris XI; 2012.
- [112] **Sam R, Wong M, Adam D, Fegan C, Silverman S, Bradbury A.** The association between raised coagulation factor levels and venous thrombo-embolism. European journal of vascular and endovascular surgery. 2005;30(5):539-44.
- [113] Université de Sorbone- Pharmacologie cardio-vasculaire : [Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.8.1.html>].
- [114] **Mismetti P, Bertolotti L.** Chapitre 26 - Héparines. In: Lacroix P, editor. La maladie thrombo-embolique veineuse. Paris: Content Repository Only!; 2015. p. 235-41.
- [115] **Hirsh J, Raschke R.** Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(3):188S-203S.
- [116] **Huret M.** Prophylaxie thromboembolique lors des voyages aériens long-courriers : recommandations et pratiques des médecins généralistes. UNIVERSITÉ PARIS; 2013.

- [117] Avis- Commission de la transparence : Arixtra - CT15789 22 mars 2017:[Available from: Haute autorité de la santé https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2752872/fr/arixtra-1-5-mg-fondaparinux-anticoagulant.
- [118] **Faure S.** Héparines de bas poids moléculaire. Actualités Pharmaceutiques. 2013;52(523):55-8.
- [119] **Erdmann AA, R. P. Engelberger, M. Depairon, L. Calanca, L. Mazzolai.** Quelle prise en charge pour une suspicion de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ? 2015. Available from: Revue Médicale Suisse – <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-460/Quelle-prise-en-charge-pour-une-suspicion-de-thrombose-veineuse-profonde-des-membres-inferieurs>.
- [120] **Faure S.** Héparines non fractionnées. Actualités pharmaceutiques. 2013;52(522):53-5.
- [121] **Nicolaidis A, Cesarone M, Laurora G, De Sanctis M, Incandela L, Barsotti A, et al.** Comparison of low-molecular-weight heparin, administered primarily at home, with unfractionated heparin, administered in hospital, and subcutaneous heparin, administered at home for deep-vein thrombosis. *Angiology*. 1999;50(10):781-7.
- [122] **Sanchez O, Wermert D, Allain YM, Sors H, Meyer G.** Traitement de la maladie thromboembolique veineuse. *La Presse Médicale*. 2005;34(19, Part 2):1427-34.

- [123] **Delsart D, Girard G, Moulin N, Rivron-Guillot K, Décousus H.** Thrombose veineuse: diagnostic et traitement. Médecine d'urgence. 2007;25:190-10.
- [124] **Du T.** l'activité anti Xa D, Xa A, Xa AA, de Quick T. les anticoagulants. 2006.
- [125] **Wells PS, Forgie MA, Rodger MA.** Treatment of venous thromboembolism. Jama. 2014;311(7):717-28.
- [126] **Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al.** Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2):e419S-e96S.
- [127] **Messas E, Wahl D, Pernod G, vasculaire Cdedm.** Prise en charge de la thrombose veineuse profonde en 2015. Journal des Maladies Vasculaires. 2016;41(1):42-50.
- [128] **Goldhaber SZ, Bounameaux H.** Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. The Lancet. 2012;379(9828):1835-46.
- [129] **Mismetti P, Baud J, Becker F, Belmahdi F, Blanchard P, Constans J, et al.** Guidelines for good clinical practice: prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients. Journal des maladies vasculaires. 2010;35(3):127.

- [130. **Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS.** Anticoagulants et grossesse .2005
- [131] **Mavrakanas T, Perrier A.** Diagnostic et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en 2013. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. 2014;6(2):93-101.
- [132. **Horelloua MH, Plu-Bureau G, Lepercq J.** Maladie thrombo-embolique veineuse et grossesse : la Société nationale française de médecine interne. 2014
- [133] **Delavenne X.** Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. La presse médicale. 2013;42(9):1206-12.
- [134] **Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alvrtsyan H, Rao Y, et al.** Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2013:CIRCOUTCAMES. 113.000192.
- [135] **Trad L.** Les anticoagulants oraux directs: Enquête sur la compréhension, la perception et l'usage de ces nouvelles molécules par les médecins 2016.
- [136] **Haute Autorité de Santé (HAS).** Commission de la Transparence Xarelto (Fibrillation Atriale) 2012 :[Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242080/fr/xarelto-avcavisct11771].

- [137] **Warkentin TE.** HIT: lessons learned. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis.* 2006;35(1-2):50-7.
- [138] **Greinacher A.** Heparin-induced thrombocytopenia: frequency and pathogenesis. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis.* 2006;35(1-2):37-45.
- [139] **Saida MB, Guermazi S.** Thrombopénies induites par l'héparine. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2013;2013(457):51-9.
- [140] **Massignon D.** Surveillance biologique des malades sous héparine ou sous fondaparinux. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2014;2014(463):29-35.
- [141] **Stansal A, Perrier E, Coste S, Bisconte S, Manen O, Lazareth I, et al.** Risque veineux thromboembolique et sa prévention lors d'un rapatriement sanitaire. *Journal des Maladies Vasculaires.* 2015;40(6):391-4.
- [142] **Samama CM, Orliaguet G, Sztark F, Perrotin D.** Prévention de la maladie thromboembolique en réanimation : méthodes mécaniques et moyens médicamenteux ; indications et contre-indications. *Réanimation.* 2001;10(5):462-72.
- [143] **Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jiménez-Puente A, Sánchez-Cantalejo E, Del Toro J, Grau E, et al.** Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest.* 2005;127(5):1631-6.

Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم



- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
 - ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
 - ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
 - ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
 - ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
 - ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.
- "والله على ما أقول شهيد"

العلاج والوقاية من أمراض الانصمام الختاري الوريدي بالهيبارين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: سكيحة شدي

المودادة في 28 شتمبر 1991 بالرماني

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مرض الانصمام الختاري الوريدي – تخثر الأوردة العميقة – الانسداد الرئوي –
الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي – الهيبارين غير المجزأ.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عز العرب مسرار

مشرف

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أعضاء

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي