



HAL
open science

Évaluation du risque thrombotique en chirurgie prothétique de la hanche et du genou par HemosIL ThromboPath®

Walid Chiali

► **To cite this version:**

Walid Chiali. Évaluation du risque thrombotique en chirurgie prothétique de la hanche et du genou par HemosIL ThromboPath®. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00847266

HAL Id: dumas-00847266

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00847266v1>

Submitted on 23 Jul 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Walid Chiali
Interne des Hôpitaux

**Evaluation du risque thrombotique, en
chirurgie prothétique de la hanche et du
genou, par HemosIL ThromboPath®**

NICE 2013

Université de Nice-Sophia Antipolis

Faculté de Médecine de Nice

**Evaluation du risque thrombotique, en chirurgie
prothétique de la hanche et du genou, par HemosIL
ThromboPath®**

Thèse de médecine

Présentée et soutenue publiquement le 24 mai 2013

Par

Walid Chiali

Interne des Hôpitaux

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Membres du Jury:

Président

Professeur **Marc RAUCOULES-AIME**

Assesseurs

Professeur **Jacques LEVRAUT**

Docteur **Elisabeth GAERTNER**

Docteur **Pierre TOULON**

Directeur de thèse

Professeur **Michel CARLES**

FACULTE DE MEDECINE

Liste des professeurs au **1er mars 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Assesseurs	M. BOILEAU Pascal M. HEBUTERNE Xavier M. LEVRAUT Jacques
Conservateur de la bibliothèque	M. SCALABRE Grégory
Chef des services administratifs	Mme HIZEBRY Valérie
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel	M. LALANNE Claude-Michel
M. BLAIVE Bruno	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOQUET Patrice	M. LAPALUS Philippe
M. BOURGEON André	M. LAZDUNSKI Michel
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LEFEBVRE Jean-Claude
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE BAS Pierre
M. CHATEL Marcel	M. LE FICHOUX Yves
M. COUSSEMENT Alain	M. LOUBIERE Robert
M. DAR COURT Guy	M. MARIANI Roger
M. DELMONT Jean	M. MASSEYEFF René
M. DEMARD François	M. MATTEI Mathieu
M. DOLISI Claude	M. MOUIEL Jean
M. FREYCHET Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. GILLET Jean-Yves	M. OLLIER Amédée
M. GRELLIER Patrick	M. SCHNEIDER Maurice
M. HARTER Michel	M. SERRES Jean-Jacques
M. INGLES AKIS Jean-André	M. TOUBOL Jacques
	M. TRAN Dinh Khiem
	M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIREE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction
(54.05)		
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53-01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GERARD Jean-Pierre	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme	LEBRETON Elisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique
(50.04)		
M.	ORTONNE Jean-Paul	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastroentérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUE Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOUTTE Patrick	Pédiatrie (54.01)

Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie Plastique (50.04)
M.	FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques
(54.04)		
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUERIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
(46.01)		
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie – virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
(54.04)		
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)

Mme	DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la Reproduction
(54.05)		
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
M.	GIUDICELLI Jean	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie–Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	MAGNE Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	MAGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et Mycologie (45.02)
Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention
(46.01)		
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
Mme.	KLEEFIELD Sharon	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	MAGNE Jacques	Biophysique
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

Aux membres du jury :

A mon président de thèse, Monsieur le Professeur Marc Raucoules-Aimé

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. J'ai eu la chance de pouvoir bénéficier de votre expérience et de votre enseignement, Merci pour votre bienveillance et votre disponibilité.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Michel Carles

Il est difficile pour moi de t'exprimer toute ma gratitude et admiration, pour ta disponibilité, alors que tu es tant occupé. Merci pour ta gentillesse, ta patience et ta bonne humeur toujours présentes, malgré des heures de travail. Tes qualités humaines et médicales, ta passion et investissement envers nous tous, ont fait de ces années passées avec toi, une expérience enrichissante.

Ce fut un honneur de travailler avec toi, et j'espère que cela va continuer.

A notre maitre et juge, Monsieur le Professeur Jacques Levrant

Je suis très honoré de l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de le juger. Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma sincère estime.

A notre maitre et juge, Madame le Docteur Elisabeth Gaertner

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de venir de si loin pour juger cette thèse. Tu as été à l'origine de ce travail multidisciplinaire, et tu m'as permis d'y participer. Je te suis reconnaissant de la confiance que tu m'as accordée. J'ai eu également la chance de pouvoir bénéficier de ton expérience et de tes connaissances. Je ne peux que t'exprimer ma gratitude et de mon profond respect.

A notre maitre et juge, Monsieur le Docteur Toulon

Merci de m'avoir permis d'exploiter les données de l'étude HemosIL ThromboPath. Merci d'avoir la gentillesse de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de toute notre considération

A mes parents,

Maman, même si nous n'avons pas toujours été en accord, je t'aime. Jamais je ne pourrais oublier tout les sacrifices fait pour nous. Pardonne moi si je n'ai pas toujours su te le rendre. Nous serons toujours là pour toi.

Papa, merci d'avoir toujours su nous écouter avec bienveillance et tolérance. Ta générosité et ta bonté d'âme sont un exemple pour moi.

Yacine et Lamine, comment exprimer ma fierté de vous avoir pour frères, j'espère que nous aurons plus de moments pour nous.

A ma famille, puissiez vous (me) comprendre

A Mariangela,

Mon amour, dès le début de notre histoire tu m'as fait rêver, voyager, réfléchir, me remettre en question, repousser mes limites... Je ne peux pas trouver les mots pour exprimer tout l'amour que j'ai pour toi si ce n'est à travers les Tdp, les rires et les pleurs, les incertitudes, et les rêves que nous partageant ensemble. Nous avons tant de chose à partager et à découvrir ensemble... Merci pour tous ceux que tu m'apportes. Je t'aime amour de ma vie et que ce voyage que nous avons entrepris ensemble puisse durée pour la vie.

Antonio et Marisa,

Je ne peux que vous dire une chose, vous êtes les beaux parents que tout le monde rêve d'avoir. Vous m'avez accueilli tout naturellement dans votre famille, vous avez toujours été auprès de nous, je ne sais comment exprimer tout l'affection que j'ai pour vous. Et pour tous mes amis qui me demandent régulièrement si je prête ou loue mes beaux parents la réponse est NON !

A ceux qui m'ont appris la médecine :

Loic Bornard, t'avoir comme chef est un grand honneur. Ta gentillesse, disponibilité et ton sens de la médecine m'ont beaucoup apportés. Nous nous connaissons seulement depuis quelques mois, et pourtant tu m'as déjà tant appris sur le plan professionnel comme humain, je te remercie pour m'avoir tant transmis. Tu es au top mec !

Jean Dellamonica, tu fais parti de ces personnes que l'on croise et qui vous font prendre un virage à 180 degré dans leur internat et pour cela je ne peux que t'exprimer toute ma gratitude. Merci, pour avoir su être patient avec moi, pour m'avoir appris la rigueur, tu as su me diriger tout au long de mon internat tant sur le plan professionnel que personnel. Je te remercie pour le temps passé et l'attention portée à ce manuscrit ainsi que pour leurs remarques pertinentes.

Bernard Goubaux, tu m'as accueilli au sein de ton équipe, tu m'as permis de m'épanouir et surtout tu m'as fait confiance. Tu es un patron émérite, j'espère encore pouvoir faire un bon bout de chemin avec toi.

Daisy, merci pour tes conseils de clinicienne avisée et merci pour ton humilité. Je te remercie aussi chaleureusement pour ta compréhension et ton écoute dans les moments difficiles. Tu as été pour moi un vrai mère ! J'espère un jour arriver à ton niveau.

Olivier et Philippe, mes maîtres du viscérale, vous m'avez accueilli avec beaucoup d'humilité, et transmis tant, je n'ai qu'un souhait s'est de pouvoir continuer à apprendre et travailler auprès de vous. Mon seul regret, je n'ai jamais réussi à acquérir l'humour d'Olivier, ni sans Foie !!!!

Anna Lisa et Pierre Eric, vous savez à quel point je vous apprécie, tant par l'enthousiasme et la spontanéité d'Anna Lisa que la curiosité sans fin de Pierre Eric. Merci pour votre précieuse amitié.

Sebastien Moschietto et Ludovic Grech, vous étiez lors de mon passage en réa, deux médecins complémentaires, vous m'avez rincé de savoir sur le plan médical, par la suite vous êtes devenu des amis. Avoir pu vous côtoyer pendant ces années a été une énorme source d'inspiration....vous êtes juste trop fort les mecs !!

A Manu, Thomas, et Mathieu j'ai passé tant de bon moment avec vous, merci de m'avoir accueilli au sein de votre équipe. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité. Surtout quand le poumon refuse de s'exclure tout seul comme un grand.....

Aux médecins qui m'ont fait l'honneur de me consacrer un peu de leur temps et de leur connaissance. Je tiens à remercier, par ces quelques lignes, tous ceux qui m'ont formée ou accompagnée durant tout mon cursus : Hervé, Jean-Christophe, Jean Philippe, Corinne, Stéphane, Mona, Sophie, Houssine, Phillippe, Arnaud.....

A mes amis et collègues de travail :

Julie Sumian et Nicolas Durand, vous êtes des vrais bouffées d'air frais, quand on vous croise, vous nous vendez du rêve, bref je vous kiffe !

Merwan, je ne peux que te dire une chose, tu envoies du lourd mec, tu es l'escroc du siècle, mais surtout j'ai découvert au courant de mon internat une personne généreuse et plein de bon sens. Merci pour tes précieux conseils et ta gentillesse.

Romain, tu es la dernière recrue mais quelle recrue ! Merci pour ta bonne humeur, et pour tous ces fous rires; notre semestre en réa fût un vrai bonheur, puisse t il y en avoir d'autres...Tu seras un formidable anesthésiste-réanimateur.

A tout mes **Co interne Cédric, Hayfa, Melissa, Mohamed, Alain**....merci pour tout ces bons moments de franche rigolade. Je vous souhaite une belle carrière.

A l'équipe de **Réanimation chirurgicale de l'archet, les Michels, Olivier, Cathy, Juju, Clem, Nathalie, Franck, Bea** et tant d'autre que je n'oublies pas...vous êtes au top, travaillez avec vous est un vrai plaisir, vous faites un taff d'enfer, évoluer et apprendre avec vous pendant toutes ces années a été formidable.

A l'équipe de **Réanimation médicale de l'archet, Séverine, Aurèlie, Sandra, Marianne, Najet, Fatima**, et tant d'autre, merci de m'avoir accueilli dans votre service, chaque garde avec vous, est juste un vrai plaisir, vivement les prochaines !!!!

A l'équipe de **Chirurgie thoracique, les Caroline, Souhir, Noémie, Sylvie, Laurence, Lili, Stéphanie Charlotte** vous m'avez fait rêver cette année, et ce n'est pas fini..... à quand le Karaoké au bloc !!!

L'équipe du bloc de l'Archet Marie, Marion, Thomas, Céline, Gilles, Lucette, Karima, même si je suis à Pasteur je ne vous oublie pas, merci pour tout ces bon moments passés au bloc ou aux endo, je vous kiffe !!!

Cécile et Matthias, comment vous dire que je vous adore, merci pour toutes ces bonnes soirées passées ensemble où l'on s'est vraiment bien marré, vivement le retour de l'été, on va se faire plaisir !!!!!Merci pour votre amitié que vous m'avez offert si spontanément. Et surtout Matthias, tu es un super chirurgien, mon coude droit te dois la vie et je ne l'oublierai jamais.

Myriam et Samir, cela fait 10 ans que je vous connais, et cela m'a permis de découvrir deux très belles personnes, généreuses, enrichissantes et à l'écoute. Je ne peux oublier toutes ces soirées mémorables à Strasbourg, avec Maalik et Omar à réviser à l'aide d'une chicha... Je sais que je peux compter sur chacun de vous dans les bons comme dans les mauvais moments, alors du fond du cœur, merci d'être là !

Maalikou, malgré la distance et les années, on ne s'oublie pas. Que la vie t'offre tout ce qu'il existe de beau et de meilleure ainsi que pour toute ta petite famille. Tu nous manques chaque jour.

Omar, grâce à toi j'ai appris à voir autrement la vie, à ne pas rester dans des cases, mais au contraire

savoir prendre sa vie en main, tu es un vrai exemple pour nous tous. Mon seul regret ne pas te voir plus souvent, il faut que l'on s'organise un RDV à l'autre bout du monde.

Fred Obadia, merci pour ta joie de vivre si communicative, pour tous ces bons moments passés avec toi sur un bateau, autour d'une bonne table, dans des lieux juste magiques !!!! Tu nous manques tant mec, vivement ton retour !!!!!Merci de m'avoir présenter le grand amour. Et surtout vive le **TRAPHOS !!!!**

Taoufik, ou Maalikou junior, merci de ta disponibilité, de ton amitié, de tout ces verres et resto partagés ensemble. Tu es un vrai bol d'air frais khou ! Je te souhaite tout le bonheur du monde

Jonathan et Camille, vous êtes un couple formidable, pour Mariangela et moi vous êtes de vrais amis et surtout une vraie inspiration en ce qui concerne le design d'intérieur ! Vivement le prochain Barbecue.

Simon et Lila, vous êtes au top tous les deux, vivement que l'on puisse partir faire du bateau ensemble.

Thomas et Ali, vous êtes mes deux super potes de Strasbourg, vous m'avez accueilli dans votre famille tout naturellement, votre générosité et votre humilité sont un vrai exemple. Vivement que l'on se revoie.

Maxence, ou encore monsieur de garde en gynéco 1 jour sur 2 ...Merci pour toutes ces bonnes soirées de garde à discuter de tout et de rien, et surtout d'être mon dealer officiel de café !!!

Olivier Savy, merci pour ton professionnalisme, apprendre à te connaître est un vrai plaisir.

Pour tous ceux que je ne cite pas mais que je n'oublie pas, merci d'être là, dans les bons comme les mauvais moments...bon maintenant, il faut vraiment que je me dépêche d'aller imprimer cette thèse....

Table des Matières

Liste des abréviations

Introduction

Pré-requis

1. Epidémiologie de la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse MTEV

2. Physiopathologie de la thrombose

3. Facteurs de risques d'un événement thrombo-embolique

3.1. Facteurs de risque acquis

3.1.1. Antécédent de MTEV

3.1.2. Le cancer

3.1.3. L'âge

3.1.4. Le tabac

3.1.5. Les traitements

3.1.6. L'obésité

3.2. Facteurs de risque environnementaux

3.2.1. La chirurgie

3.2.2. Anesthésie générale *versus* anesthésie loco régionale

3.2.3. La stase et l'immobilisation

3.3. Facteurs de risque génétiques : thrombophilie constitutionnelle

4. Thrombophilie constitutionnelle et acquise.

4.1. Les principaux facteurs thrombophiliques

4.2. Les patients et les situations où il faut rechercher un facteur de risque biologique

5. Echo-doppler : intérêt et place dans le diagnostic de la MTEV.

Matériel et méthode

1. Descriptif et hypothèse de l'étude

- 1.1. Recueil des données démographique et biométrique
- 1.2. Recueil des FDR connus de MTEV
- 1.3. Recueil des données per op
- 1.4. Critères diagnostiques de la MTEV

2. Les outils diagnostiques de la MTEV

- 2.1. Diagnostic clinique
- 2.2. Diagnostic échographique
- 2.3. Test HemosIL ThromboPath®
 - 2.3.1. Prélèvement sanguin
 - 2.3.2. Description du Test HemosIL ThromboPath®
- 2.4. Autres tests
- 2.5. Diagnostic de la thromboprophylaxie

3. Analyse statistique

Résultats

4.1 Données générales et thromboprophylaxie

4.2 Résultats du test HemosIL ThromboPath®

Discussion

Bibliographie

Résumé

Liste des abréviations

ALR : anesthésie loco régionale

AG : anesthésie générale

E.P : Embolie pulmonaire

GEHT : Groupe d'Etude sur l'hémostase et la thrombose

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

IMC : indice de masse corporelle

MTEV : maladie veineuse thromboembolique

OR : odds ratio

PTH : prothèse total de hanche

PTG : prothèse total du genou

PC : protéine C

RR : risque relatif

SFMV : Société française de médecine vasculaire

SSPI : salle de surveillance post-interventionnelle

ThP : mesure de PICI%

THS : traitement hormonal substitutif

TVP : Thrombose veineuse profonde

US : Ultrasonographie veineuse par compression

Introduction

La maladie veineuse thromboembolique (MTEV) est une entité nosologique complexe et potentiellement létale, se manifestant par la thrombose veineuse périphérique (membres inférieurs et plus rarement supérieurs, voire thromboses veineuses profondes pelviennes ou intra-abdominales) et l'embolie pulmonaire. Elle est grevée de complications chroniques invalidantes : maladie post-thrombotique et hypertension artérielle pulmonaire responsables d'une détérioration de la qualité de vie des patients. La MTEV est la quatrième cause de mortalité dans les pays industrialisés et la troisième cause de mortalité cardiovasculaire [1].

La MTEV résulte de nombreux facteurs de risque génétiques et environnementaux qui, isolés ou associés, vont constituer une prédisposition individuelle aux événements thrombotiques. Cette problématique a été initialement décrite par Rudolph Virchow, dès 1856, sous la forme de la triade physiopathologique dite de Virchow, prédisposant à la MTEV et regroupant : stase sanguine, lésion de la paroi vasculaire et hypercoagulabilité (figure 1) [2]. Les mécanismes associés à l'état d'hypercoagulabilité sont nombreux [3]. Parmi ceux-ci le déficit en protéine C a été impliqué, pouvant ainsi augmenter le risque de thrombose.

Le risque de MTEV est augmenté au cours de la période péri opératoire [4]. Après une chirurgie orthopédique majeure, le risque thrombo-embolique est particulièrement élevé et a conduit à la mise en place d'une thromboprophylaxie post opératoire systématique [5] ; mais pour autant le risque d'un événement thromboembolique en période post opératoire persiste. Contrairement au risque péri opératoire de saignement lié aux troubles de coagulation, pour lesquels des tests biologiques simples et associés à ce risque sont disponibles (tels que le TP/INR, le TCA et le dosage des plaquettes), il n'existe pas de test de routine validé permettant de dépister le risque de thrombose dans ce contexte. Néanmoins la recherche de biomarqueurs et d'algorithmes diagnostiques est activement développée [6]. L'intérêt d'un tel biomarqueur serait d'établir une stratégie optimale de thromboprophylaxie, comprenant potentiellement des approches pharmacologiques et mécaniques [5] en post opératoire d'une chirurgie à risque thromboembolique élevé.

Ainsi aucun biomarqueur n'a à ce jour fait la preuve de son intérêt en contexte postopératoire pour le diagnostic de thrombose. Les D-Dimères, produits de dégradation de la fibrine, ont été initialement candidats à ce rôle et représente un outil diagnostique pour le dépistage de la thrombose veineuse profonde [7]. En particulier, leur intérêt réside dans l'exclusion du

diagnostic avec un rapport négatif de vraisemblance (*negative likelihood ratio*) très performant [8]. Malheureusement en contexte chirurgical, l'intérêt des D Dimères est altéré par les nombreux phénomènes liés au traumatisme chirurgical, entraînant de fait une coagulopathie avec dégradation de fibrine [9]. Les recherches en vue de définir un biomarqueur de la thrombose et en particulier dans ce contexte, s'orientent dans de nombreuses voies physiopathologiques de la thrombose et en particulier impliquant la protéine C [6].

L'hypothèse de notre travail repose sur l'évaluation de la fonctionnalité de l'activation de la protéine C endogène. En effet (et de façon synthétique) le processus de la MTEV comprend les premières étapes de formation du caillot conduisent à l'activation de l'hémostase (primaire et secondaire) avec génération de thrombine. La stabilisation du caillot est alors, en conditions physiologiques, contrebalancée par l'activité de protéases spécifiques telles que la protéine C. Ainsi un déficit et/ou une non-fonctionnalité de la voie d'activation de la protéine C peut être associée à un évènement thrombotique.

L'HemosIL ThromboPath® (Instrumentation Laboratory™) est un test chromogénique conçu pour évaluer globalement la fonctionnalité de la voie de la protéine C (PC) [10]. Il est fondé sur la propriété de la PC activée endogène, générée par l'action d'un venin de serpent (Protac), de réduire la génération de thrombine induite par un réactif contenant du facteur tissulaire.

L'objectif du travail présenté ici est d'explorer la voie de la protéine C *via* le test HemosIL ThromboPath® et de mettre en évidence un déficit de cette voie de signalisation, en corrélation avec l'incidence des évènements thrombotiques post opératoires. Pour cela, nous avons mené une étude de cohorte, prospective et monocentrique afin de déterminer la valeur prédictive d'un test biologique explorant la fonctionnalité de la voie de la protéine C vis-à-vis des complications thromboemboliques postopératoires [10].

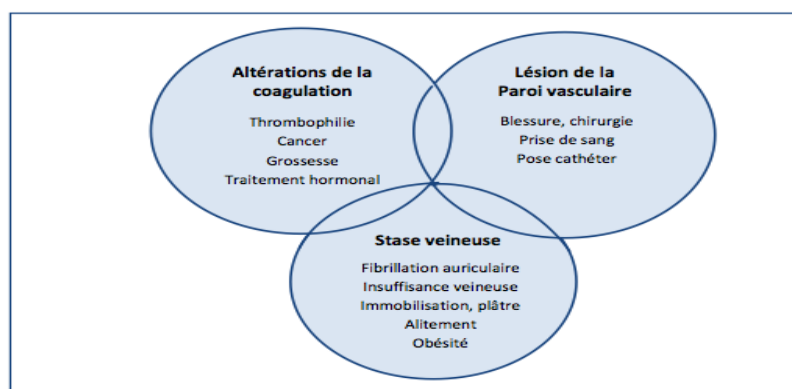


Figure 1 : Triade de Virchow

Pré-requis

Epidémiologie de la Maladie thrombo-embolique veineuse MTEV.

La MTEV est la quatrième cause de mortalité dans les pays industrialisés et la troisième cause de mortalité cardiovasculaire derrière l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux, elle représente donc un enjeu majeur de santé publique [1,11]. Les estimations concernant son incidence sont peu nombreuses et assez imprécises, car elle est souvent sous-estimée; elle peut être asymptomatique, mal diagnostiquée ou non-déclarée comme cause initiale de décès.

L'incidence de la MTEV est estimée en France à 1,8/1000/an avec des incidences respectives pour la TVP et l'EP de 1,24/1000/an et 0,60/1000/an [11], avec une mortalité associée dans 5 à 10% des cas [1,11]. Cela représente environ 150 000 cas de MTEV par an, responsables d'environ 15 000 décès par an. Elle augmente fortement avec l'âge, très rare avant 20 ans, elle atteint plus de 1/100/an après 75 ans [11] (Figure 2).

Après un premier événement, l'incidence de la récurrence est élevée, les deux premières années (de l'ordre de 5 à 10% par an) puis décroît lentement au cours du temps. Cinq ans après le premier épisode, l'incidence cumulée de récurrence de MTEV atteint 25 à 30% [12].

Une analyse de la mortalité aux États-Unis montre une réduction importante du nombre de décès par embolie pulmonaire au cours des vingt dernières années suite aux nouvelles techniques diagnostiques et aux nouveaux traitements, conduisant à une diminution importante du taux de mortalité à l'hôpital (de 12,3 à 8,2%) et des durées de séjour à l'hôpital (de 9,4 jours à 8,6 jours) [13,14]. Une meilleure prévention primaire et secondaire dans les situations considérées à risque se traduirait par des bénéfices considérables en termes de coût et de santé publique.

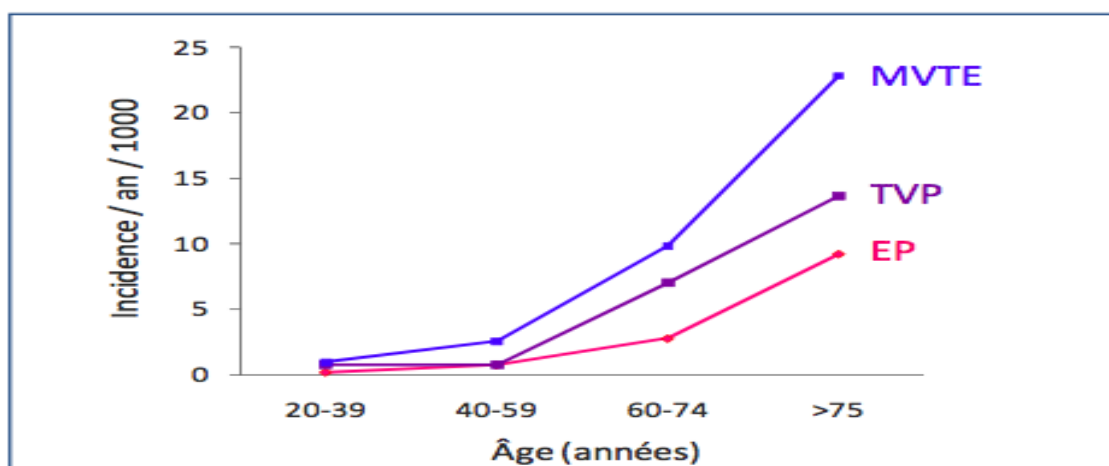


Figure 2. Incidence de la MTEV en France en fonction de l'âge [11]

Physiopathologie de la thrombose.

La thrombose veineuse résulte d'une activation localisée de la coagulation avec constitution d'un thrombus dans le système veineux. Le thrombus, peut provoquer une occlusion partielle ou totale de la lumière veineuse [15], (figure 3). IL peut se détacher, se fractionner, migrer dans les artères pulmonaires *via* la circulation sanguine et provoquer une embolie pulmonaire, complication aiguë et potentiellement fatale de la thrombose.

La compréhension du processus menant à la thrombose veineuse est encore incomplète, mais les découvertes récentes ont permis d'en préciser les différentes étapes. L'**hémostase primaire** implique l'endothélium dysfonctionnant et l'activation plaquettaire. L'exposition du collagène et du facteur tissulaire présent sur la membrane de l'endothélium permettent l'adhésion et l'agrégation plaquettaire, aboutissant à la formation d'un caillot plaquettaire fragile [6,15]. L'hémostase primaire est rapidement suivie de l'activation de la coagulation sanguine, correspondant à l'**hémostase secondaire** ayant pour rôle de stabiliser ce bouchon de plaquettes primaire. Dans les conditions physiologiques, l'activation, l'amplification et la propagation de la cascade de la coagulation puis la stabilisation du caillot sanguin sont efficacement compensés par l'activité des protéases spécifiques (dont la protéine C) et les inhibiteurs allostériques ou enzymatiques (facteur tissulaire inhibiteur de la voie et antithrombine). On décrit deux voies intervenant dans la cascade de la coagulation, la voie extrinsèque (facteur tissulaire et le facteur VII) ayant un rôle prédominant dans l'activation de la cascade, alors que les facteurs de la voie intrinsèque permettent l'amplification ultérieure et la propagation de la thrombose [16]. Ainsi, la coagulation sanguine est déclenchée par l'activation de la voie extrinsèque qui mène à une première petite quantité de thrombine, ce qui conduit alors à la propagation et l'amplification des réactions enzymatiques et de l'activation de thrombine en chaîne. Cette activation de feed-back de la voie intrinsèque est caractérisée par la génération de nombreux complexes enzymatiques actifs, entraînant la conversion du fibrinogène en fibrine, la polymérisation de la fibrine et sa stabilisation par le facteur de coagulation XIII (figure 4).

Ces étapes de la coagulation sont limitées dans le temps et l'espace, par trois inhibiteurs:

- Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, qui inactive le complexe facteur tissulaire/facteur VII activé (a) qui a initié la réaction;
- Antithrombine, laquelle inhibe la thrombine, le facteur Xa et IXa et enfin
- La protéine C activée, qui est le produit résultant de l'action de la thrombine et dégrade le facteur Va et VIIIa [17].

On distingue différents aspects physiopathologiques de la thrombose, la protéine C est le produit de l'activité de la thrombose et les D-Dimères sont le produit de la fibrinolyse (figure 5). L'activation de la protéine C est la résultante de la génération de thrombine, étape précoce de la formation du caillot et les D-Dimères sont la résultante de la dégradation de la fibrine, étape tardive de la présence du caillot.

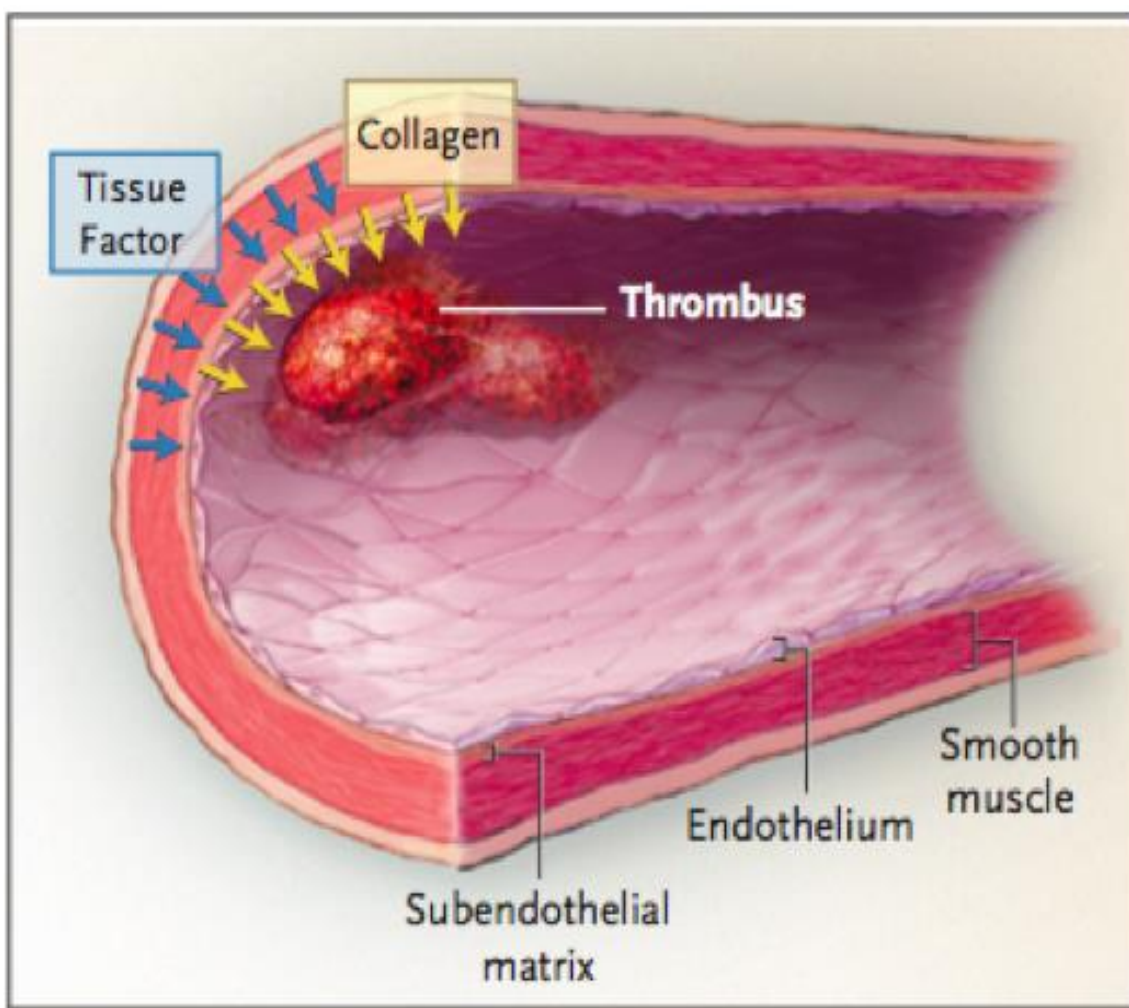


Figure 3. Réponse hémostatique suite à une lésion vasculaire [15].

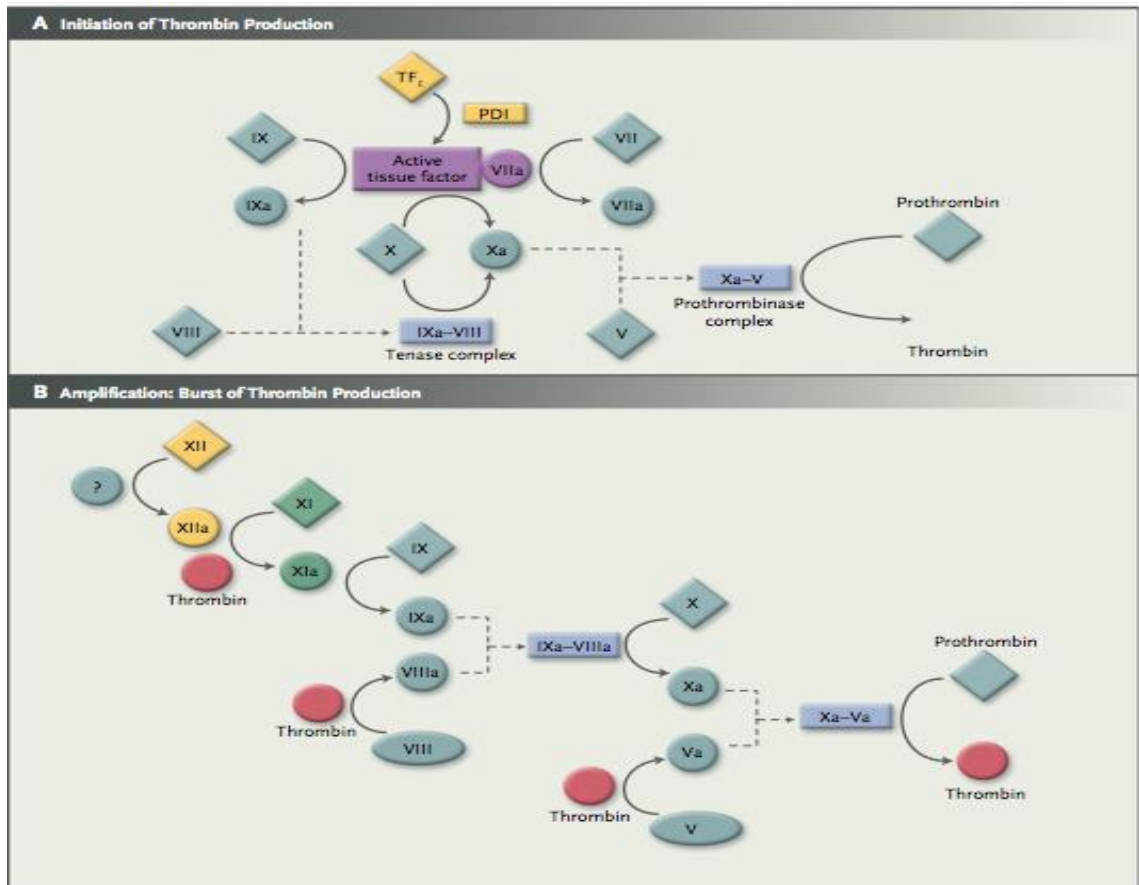


Figure 4. Voies de la coagulation sanguine au cours de l'hémostase et la thrombose [15]

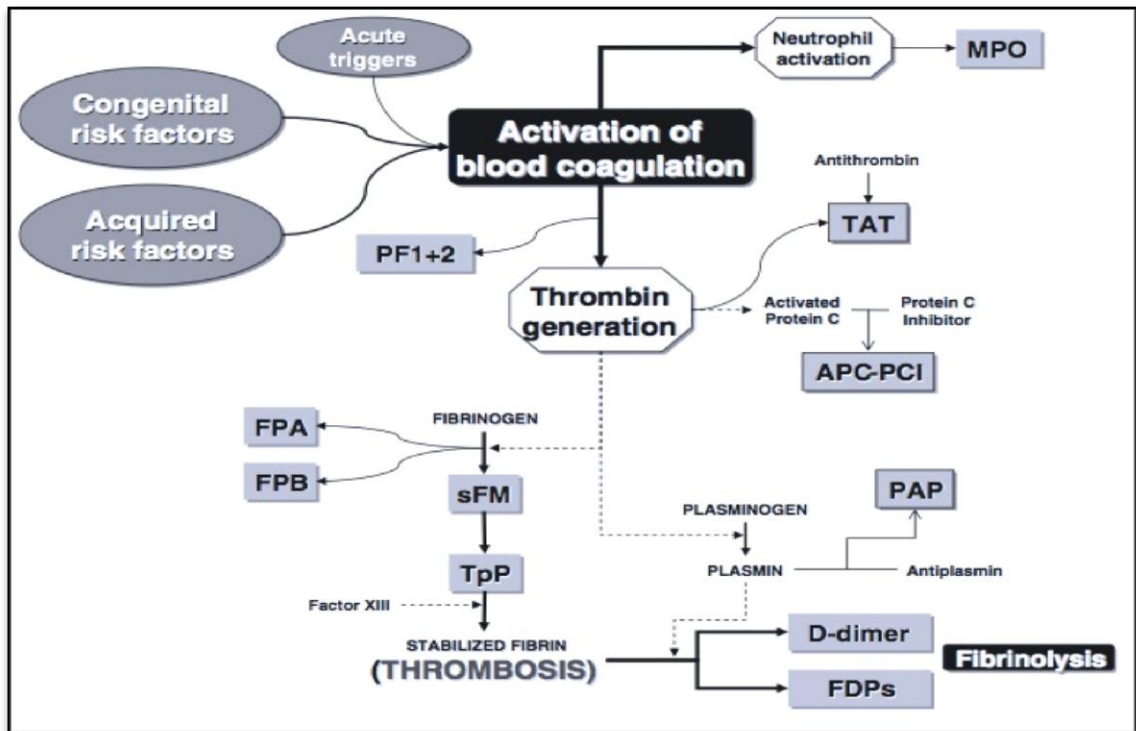


Figure 5. Marqueurs de l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse [6]

3. Les facteurs de risques d'un événement thrombo-embolique.

Ils sont multiples, répandus, complexes, souvent associés. Ils peuvent être constitutionnels, acquis ou environnementaux et peuvent se potentialiser chez un même patient [1,4,18]. Cependant, près de 40 à 50% des thromboses sont considérées comme idiopathiques [18].

3.1 Facteurs de risque acquis

3.1.1 Antécédent de MTEV

Le taux d'incidence global d'un événement thrombotique récurrent est de 25,9 pour 1000 patients/année, IC95 [20,8-31,8] [1,12], ce qui correspond à un risque annuel de 2,6%. Ce facteur de risque est classique mais complexe car pondéré par le terrain, les circonstances de survenue de l'événement et sa nature. Il existe des facteurs pouvant affecter le risque de récurrence :

- Le sexe, avec un risque de récurrence thrombotique qui est supérieur chez les hommes par rapport aux femmes avec un OR à 2,7, IC95 [1,8-4,2] [12].
- Le cancer avec un OR de 1,97 IC95 [1,20-3,23]; $p < 0,001$ [12]
- Le caractère idiopathique induit une majoration du risque avec un OR à 1,9 IC95 [1,2-2,9] [12]
- Une thrombose veineuse proximal comparé au distal, donne un OR à 2,4 IC95 [1-6] [19]
- Le risque de récurrence est plus élevé en présence d'une embolie pulmonaire qu'en présence d'une TVP isolée, RR 2,2 IC95 [1,3-3,7] [20]
- L'antécédent de MTEV en post opératoire est protecteur avec un RR à 0,27, IC95 [0,13-0,55] [20], de même pour un traitement par anticoagulation oral au long cours RR à 0,95, IC95 [0,92-0,98], $p < 0,01$ [21].

3.1.2 Le cancer

C'est le troisième facteur favorisant de MTEV après la chirurgie et les hospitalisations en milieu médical, responsable d'environ 15 % des cas chez les patients hospitalisés [22] et la deuxième cause de décès chez les patients atteints de cancer [15]. Des études cas-témoins et l'analyse d'études randomisées ont montré un risque augmenté de MTEV compris entre 2 à 6 chez les patients cancéreux. L'étude de Heit retrouve un OR à 6,5, IC95 [2,1-20,2] pour une néoplasie avec chimiothérapie et de 4,1 IC95 [1,9-8,5] sans chimiothérapie [23]. Certains types de cancer sont associés de façon fréquente à la MTEV : poumon, pancréas, utérus, cerveau, ovaire ; à l'inverse des cancers ORL y sont moins associés.

3.1.3 L'âge

Comme nous l'avons vu précédemment, le risque de MTEV augmente de façon exponentielle avec l'âge, il est multiplié par deux après chaque décade. Au-delà de 65 ans, le risque augmente plus rapidement [1,11].

3.1.4 Le tabac

C'est un facteur de risque établi de la maladie artérielle mais il pourrait aussi contribuer à la MTEV. L'exposition au tabac chez les femmes est indépendamment associée à la survenue d'EP avec un RR à 1,9 [24]. Chez les hommes, le risque relatif de MTEV associé à l'exposition au tabac est de 2,8. Un effet-dose du nombre de cigarettes sur le risque thromboembolique pourrait également avoir un impact sur le risque thrombo-embolique [25].

3.1.5 Les traitements

Les pilules œstro-progestatives présentent un risque augmenté de 3-4 [26]. Il semble plus important quand le progestatif combiné à l'œstrogène est de troisième génération [27]. Toutefois, il faut souligner que l'excès de risque ne semble pas dû à un effet délétère propre des progestatifs de troisième génération sur l'hémostase, mais plutôt à leur moindre capacité à contrebalancer l'effet des œstrogènes. Le traitement hormono-substitutif de la ménopause multiplie par un facteur de 2 à 3 le risque thromboembolique [28]. L'aspirine aurait un pouvoir protecteur mais les données sont contradictoires comme pour les statines. Pour les psychotropes, notamment les neuroleptiques, la relation paraît plus forte, RR 7,1, IC95 [2,3-22], en particulier avec la chlorpromazine [29].

3.1.6 L'obésité

Pomp et coll. ont mis en évidence chez le patient en surpoids (IMC entre 25 et 29 kg/m²) un risque 1,7 fois plus élevé, OR 1,70 IC95 [1,55-1,87] et l'obésité (IMC entre 30 ET 35 kg/m²) a un risque 2,4 fois plus élevé de thrombose veineuse, OR 2,44 IC95 [2,15-2,78] par rapport au groupe témoin, ayant un IMC inférieur à 25 kg/m².

Chez les personnes souffrant d'obésité morbide (IMC > 35 kg/m²), le risque de thrombose veineuse est augmenté de 2,6, OR 2,62 IC95 [2,06-3,33]. Avec un risque 1,1 fois plus élevé (10% d'augmentation) pour 1 kg/m² a été observée, OR 1,13 IC95 [1,11-1,16] [25].

3.2 Facteurs de risque environnementaux :

3.2.1 La chirurgie

C'est un des facteurs les plus analysés, notamment en orthopédie. Le développement de molécules anti-thrombotiques a permis de réduire le risque de MTEV après une chirurgie prothétique de hanche et du genou [4,18]. À l'origine, les études de prophylaxie de la MTEV ont été menées du fait d'un risque spontané de TVP important : environ 50% pour une prothèse totale de hanche, jusqu'à 80% pour une prothèse totale du genou et un taux de 2% d'EP fatales [30, 31].

Le risque de MTEV est accru chez les patients opérés de chirurgie orthopédique majeure (PTH et PTG), ayant:

- un antécédent de MTEV
- un antécédent de pathologie cardiovasculaire ou respiratoire
- un âge supérieur à 85 ans. [32].

Une thromboprophylaxie bien conduite, dans le cas de la PTH, permet de réduire le risque de TVP asymptomatique d'environ 5 %, de 0,5 % pour la TVP symptomatique et de 0,5 % pour l'EP [31,33].

3.2.2 Anesthésie générale *versus* anesthésie loco-régionale

Les risques de morbi-mortalités post opératoire sont augmentés après une chirurgie majeure ; actuellement il existe un débat pour savoir si le type d'anesthésie générale ou loco-régionale, peut avoir un effet substantiel sur la survenue d'évènement thrombo-embolique.

L'ALR a plusieurs effets physiologiques favorables qui fournissent une justification pour favoriser cette technique. Une méta-analyse conduite par Mauermann [34] montre une réduction de l'incidence des TVP avec un OR de 0,27 IC95 [0,17-0,42] et un OR pour l'embolie pulmonaire de 0,26, IC95 [0,12-0,56] lorsqu'une chirurgie de prothèse totale de hanche est réalisée sous bloc neuro axial (incluant rachianesthésie et péridurale) *versus* l'anesthésie générale.

3.2.3 La stase et l'immobilisation

La stase est un élément clé de la triade de Virchow et l'immobilisation un facteur de risque majeur de MTEV. 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 [1]. Selon les recommandations de la GEHT, un allongement supérieur à 3 jours ou une immobilisation plâtrée

sont des circonstances déclenchantes majeures [35]. La contention élastique ou la compression pneumatique intermittente réduisent le taux de TVP en situation post-chirurgicale [5].

3.3 Facteurs de risque génétiques : thrombophilie constitutionnelle

Les anomalies des facteurs procoagulants et anticoagulants sont rares puisqu'elles concernent moins de 1% de la population mais elles entraînent des risques majeurs de thrombose. L'augmentation du risque de MTEV est documentée pour le déficit en antithrombine, RR 42,8 IC95 [10,2-180,3], déficit en protéine C, RR 31,3 IC95 [7-138,8], déficit en protéine S, RR 35,7 IC95 [7,9-160,1][35]. Les anomalies génétiques plus fréquentes, comme la mutation du facteur V, et du facteur II augmentent le risque de thrombose. C'est l'association de facteurs de risque génétique et acquis ou environnementaux qui prédisposent à un accident thrombotique. (Figure 4 et 5)

Globalement, le risque relatif de maladie thrombo-embolique lié aux facteurs environnementaux est beaucoup plus élevé que celui en rapport avec le terrain du sujet. Ceci justifie, la généralisation des mesures préventives ponctuelles dans les situations à risque transitoire (chirurgie), alors que les indications de prévention permanente liées au risque chronique sont plus rares.

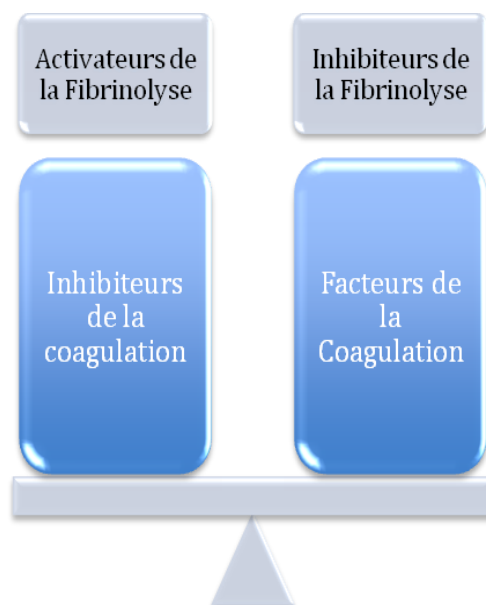


Figure 6. L'hémostase repose sur un équilibre entre procoagulants et anticoagulants.

4.2 Thrombophilie constitutionnelle et acquise.

La thrombophilie est caractérisée par une tendance clinique ou des anomalies biologiques prédisposant aux thromboses. Elle peut être congénitale et le plus souvent héréditaire, ou acquise. Ces anomalies modifient l'équilibre qui existe dans l'organisme entre coagulation et anticoagulation physiologiques. Ces facteurs thrombophiliques associés entre eux et/ou à la présence d'autres risques favorisent la thrombose et mettent en avant l'origine multifactorielle de la thrombophilie.

4.1 Les principaux facteurs thrombophiliques

Déficit en antithrombine, protéine C et S. Les déficits des inhibiteurs de la coagulation ont été les premiers mis en évidence dans les années 1960. Il s'agit des déficits en antithrombine, en protéine C et en protéine S. L'antithrombine inhibe notamment les facteurs X et II (la thrombine) activés, alors que les protéines C et S inhibent les facteurs V et VII activés, respectivement cofacteurs du Xa pour l'activation du II, et du IXa pour l'activation du X [6].

Les déficits peuvent être quantitatifs et/ou qualitatifs. Les déficits en antithrombine peuvent selon leur type être sévères et justifier un traitement anticoagulant au long cours. Les anomalies portant sur les inhibiteurs de la coagulation sont rares dans la population générale moins de 0,5 %, et concernent 5 % des patients ayant présenté une thrombose. De multiples mutations génétiques peuvent en être responsable, aussi leur diagnostic repose en pratique sur le dosage pondéral et la mesure de leur activité. Les dosages de la protéine C, S et antithrombine sont modifiés à la phase aiguë de la thrombose, mais aussi sous héparine pour l'antithrombine, et sous anti vitamine K pour les protéines C et S qui sont des protéines vitamino-K dépendantes. En outre, la prise d'une contraception œstro progestative, d'un THS de la ménopause ou la grossesse perturbent le dosage de la protéine S.

Mutations Leiden et variant G20210A. Il y a une quinzaine d'années ont été découvertes deux nouvelles anomalies procoagulantes intervenant dans la voie de la protéine C: la mutation Leiden du gène du facteur V, et la mutation du gène de la prothrombine, encore appelée variant G20210A de la prothrombine [36]. La mutation du gène du facteur V par modification de son site de clivage, le rend insensible à l'action inhibitrice de la protéine C activée. La mutation du gène de la prothrombine se traduit par une augmentation du potentiel prothrombinique.

À côté de ces facteurs de risque constitutionnels, des anomalies acquises de l'hémostase sont également impliquées dans la MTEV. Le cancer, les pathologies inflammatoires et le syndrome néphrotique rentrent dans cette catégorie.

4.2 Les patients et les situations où il faut rechercher un facteur de risque biologique

Des recommandations françaises ont été établies à ce sujet par un groupe multidisciplinaire constitué du Groupe d'étude de l'hémostase et de la thrombose (GEHT) et de la Société française de médecine vasculaire (SFMV). Les principales indications retenues pour la recherche d'une thrombophilie sont [35] :

- En cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP survenant avant 60 ans, dans un contexte de MTEV non provoquée.
- Une récurrence de TVP proximale et/ou EP provoquée ou non, dont le premier épisode est survenu avant 60 ans.
- Une récurrence de TVP distale non provoquée dont le 1^{er} épisode est survenue avant 60 ans.
- Chez les femmes en âge de procréer, que l'épisode soit provoqué ou non, compte tenu de l'impact sur la prise en charge des grossesses.

Les facteurs thrombophiliques ne sont pas associés au même risque de MTEV. Certaines anomalies sont exceptionnelles mais s'associent à un risque thrombotique élevé (déficit en antithrombine par exemple). D'autres anomalies au contraire ont une prévalence très forte dans la population (environ 5 % de prévalence du facteur V Leiden en France), mais ne constituent qu'un facteur de risque modéré.

Si chaque déficit décrit plus haut (facteur V, protéine C et S) est associé à un risque de premier épisode, ceci n'est pas toujours le cas en ce qui concerne le risque de récurrence. La mutation du facteur V est exemplaire à cet égard. L'ensemble des études montre que sa présence à l'état hétérozygote est associée à un risque multiplié par 4 de faire un premier épisode thrombotique. Parmi les patients ayant une thrombose, ceux portant le facteur V ne présentent pas de risque plus élevé de récurrence après l'arrêt du traitement anticoagulant que les patients indemnes, limitant grandement l'implication thérapeutique de la découverte de cette mutation. Les durées de traitement et les mesures de prévention secondaire ne sont pas différentes chez ces patients [36].

Il faut rester prudent quant à l'imputabilité des anomalies retrouvées. La plupart des sujets porteurs de ces anomalies ne développeront jamais de MTEV. La MTEV est multifactorielle et la survenue d'un épisode résulte le plus souvent de la conjonction de facteurs de risque constitutionnels et environnementaux. Ainsi, sauf en présence d'anomalies multiples ou particulièrement à haut risque, la découverte d'une « thrombophilie biologique » ne suffit pas à expliquer l'épisode thrombotique.

Les explorations biologiques sont souvent peu contributives, les anomalies décrites ci-dessus ne sont mise en évidence que chez moins de la moitié des patients atteints de MTEV non provoquée. Les patients chez lesquels l'exploration reste négative pourraient être porteurs d'une anomalie encore inconnue à ce jour, pouvant expliquer l'absence de risque accru de récurrence chez les patients porteurs du facteur V Leiden, les patients indemnes ayant peut-être une autre anomalie associée à un risque similaire de récurrence [27].

5. Echo-doppler : intérêt et place dans le diagnostic de la MTEV

Un test diagnostique fiable de thrombose est crucial car les signes cliniques sont non spécifiques et peu sensibles. De nombreux outils ont été évalués, la phlébographie étant le « gold standard » pour les études cliniques. Néanmoins cette technique est d'utilisation quotidienne invasive et de ce fait peu utilisée ; L'écho-doppler est devenu la référence dans la pratique clinique de par sa mise en œuvre simple, peu coûteuse et non invasive. Nous examinons ici sa performance comme outil diagnostique de la MTEV.

L'écho-doppler est le plus utilisé pour le diagnostic positif et l'exclusion de TVP aigüe symptomatique [37], avec une sensibilité de 92-95% et une spécificité de 97-100% pour les TVP proximales, mais moins sensible pour les thromboses profondes du mollet [36, 37]. Les conditions de réalisation imposent : équipement de haute résolution, choix de sonde adapté, réalisation d'un examen bilatéral et comparatif de tout le réseau veineux superficiel et profond, opérateur compétent. En cas de TVP symptomatique, le signe échographique direct est l'incompressibilité veineuse : valeur prédictive positive 97% et valeur prédictive négative de 98% [38]. Des facteurs altèrent la sensibilité, tels que l'obésité morbide, l'œdème des membres inférieurs et la présence de dispositifs d'immobilisation.

L'écho-doppler est moins fiable en cas de thrombose asymptomatique, thrombose isolée et distale et profonde récidivante, comparé au diagnostic d'un 1^{er} épisode symptomatique. Comparée à la phlébographie, l'échographie reste moins sensible (31,1%) pour le dépistage de TVP asymptomatique après chirurgie orthopédique majeure [39].

Matériel

&

Méthode

1. Descriptif et hypothèse de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte, monocentrique prospective réalisée au sein du CHU de Nice, de février 2010 à janvier 2012, des patients hospitalisés pour une chirurgie programmée de type prothèse totale de hanche (PTH) ou prothèse totale de genou (PTG).

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'intérêt du test HemosIL ThromboPath® (permettant d'évaluer globalement la fonctionnalité de la voie de la protéine C, PC) pour le dépistage précoce de la thrombose post opératoire. Notre hypothèse est une fréquence plus élevée de valeur basse de ThP, testée en préopératoire (attestant une altération de la fonctionnalité de la PC), chez les patients présentant une complication thromboembolique post opératoire, par rapport aux patients indemnes de complication. Une telle anomalie biologique, pouvant témoigner d'un état pré- ou pro-thrombotique latent, permettrait de définir un groupe de patients à haut risque thrombotique, pouvant nécessiter de ce fait d'une thromboprophylaxie plus importante.

Après obtention de l'accord du CPP Sud-Méditerranée V (soins courants), tous les patients programmés pour une chirurgie prothétique de hanche ou du genou au CHU de Nice sont inclus dans l'étude. Pour chaque patient, les items suivants ont été recueillis :

1.1 Recueil des données démographique et biométriques

- Sexe, Age, Poids, Taille, IMC.

1.2 Recueil des facteurs de risques connus de MTEV

- Antécédent de MTEV, Tabac, alcool, cancer évolutif, allongement prolongé, maladie auto-immune, AC/FA. Présence d'un traitement interférant avec la coagulation.

1.3 Recueil des données per op

- Type d'intervention
- Type d'anesthésie : AG ou ALR
- Caractéristique per et post opératoire : Durée opératoire, Durée SSPI, apport per opératoire et en SSPI, temps de garrot, Température corporelle en SSPI, hémoglobine pré et post opératoire, volume d'autotransfusion, transfusion per ou post opératoire.
- Délai entre la fin de l'intervention et le début de la thromboprophylaxie.

1.4 Critères diagnostiques de la MTEV

- Éléments cliniques en faveur d'une MTEV
- Echo-doppler veineux permettant le diagnostic de confirmation d'une MTEV
- Test HemosIL ThromboPath®

2. Les outils diagnostiques de la MTEV

2.1 Diagnostic clinique

Recherche des signes cliniques permettant d'évoquer le diagnostic de thrombose :

- La douleur : signe d'appel le plus fréquent (60%) et le plus important, elle est exagérée ou provoquée par la palpation le long des trajets veineux, par le ballottement ou la compression manuelle du mollet ou par la dorsi-flexion du pied (signe de Homans)
- L'œdème ne prenant pas le godet
- Les signes généraux sont généralement peu intenses avec fébricule aux alentours de 38 ° C.

2.2 Diagnostic échographique

- En cas de suspicion clinique de MTEV en post opératoire, un échodoppler des membres inférieurs est réalisé afin de confirmer ou infirmer le diagnostic
- Une recherche systématique d'éventuelles thromboses veineuses profondes asymptomatiques par écho-doppler veineux des membres inférieurs est réalisé lors de la sortie du service, à J8±4 de l'intervention.

2.3 Test HemosIL ThromboPath®

2.3.1. Prélèvement sanguin

Un bilan biologique préopératoire, incluant un tube destiné aux examens d'hémostase (TP, TCA), est prélevé lors de la visite pré anesthésique (J-1). Deux tubes supplémentaires de même contenance (3,5 ml contenant du citrate de sodium 0,109 M soit 6,3 ml de sang) sont prélevés.

Après centrifugation à 3000 x g pendant 15 minutes deux fois et réalisation des tests de coagulation classiques (TP et TCA), le plasma restant est décanté en aliquots de 100 à 300 µl (n>3), en prenant soin de ne pas aspirer les 0,5 ml situés au dessus de la couche leuco-plaquettaire, qui sont congelés à -80°C jusqu'à leur utilisation.

2.3.2. Description du Test HemosIL ThromboPath®

L'HemosIL ThromboPath® (Instrumentation Lab.) est un test chromogénique conçu pour évaluer globalement la fonctionnalité de la voie de la protéine C (PC) [10]. Il est fondé sur la propriété de la PC activée endogène, générée par l'action d'un venin de serpent (Protac) de réduire la génération de thrombine induite par un réactif contenant du facteur tissulaire. Schématiquement, la densité optique (405 nm) est mesurée après addition d'un substrat chromogène spécifique de la thrombine, en présence (OD A) ou en absence (OD B) de Protac. Les résultats sont exprimés en PICl% (Protac-Induced Coagulation Inhibition) :

$$\text{ThP} = \text{PICl}\% = \frac{\text{OD B} - \text{OD A}}{\text{OD B}} \times 100$$

Les performances de ce test dans le diagnostic d'une anomalie de la voie de la PC (déficit en PC ou en PS, et résistance à la protéine C activée due le plus fréquemment à la mutation Leiden du facteur V) ont été établies dans une étude multicentrique internationale ayant inclus 554 sujets, ayant ou non des antécédents thromboemboliques et chez qui les différents paramètres du système de la PC avaient été évalués. La valeur seuil du PICl% fournissant le meilleur rapport sensibilité/spécificité a été définie, dans chacun des centres, comme étant la moyenne -1 ET des valeurs mesurées chez 30 sujets sains sans anomalie. Ce mode de calcul simple était aussi performant que l'analyse ROC des résultats.

Il est montré que le test est sensible :

- La sensibilité aux mutations Leiden du Facteur V est de 100% (n=79/79)
- La sensibilité aux anomalies combinées de la voie de la PC est de 100% (n=55/55)
- La sensibilité aux déficits en PC est de 95% (n=38/40)
- La sensibilité aux anticoagulants de type lupique est de 100% (n=44/44)
- La sensibilité aux déficits en PS est de 87.1% (n=54/62)

Il est à noter que ce test est également sensible à d'autres anomalies de l'hémostase tels que les taux élevés de facteur VIII ou de facteur II et la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique.

Ainsi, en utilisant les valeurs seuil définies de chaque centre, la sensibilité du test pour les anomalies de la voie de la PC est de 95 % IC95 [91.8-97.3], sa spécificité 86.4% IC95 [81.8-90.2], sa valeur prédictive négative 94.4% IC95 [90.8-96.7] et sa valeur prédictive positive 87.9% IC95 [83.7-91.3] [10]. Un des résultats notables, dans l'étude de Toulon et coll. réside dans le fait que 5 à 15% des patients sans anomalie avérée de la voie de la PC ont un résultat du test anormal, ce qui peut

témoigner d'un éventuel état prothrombotique. Enfin, une étude préliminaire menée chez 34 patients devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure a montré que la seule patiente ayant développé une phlébite post-opératoire était la seule à avoir un résultat de ce test anormal en préopératoire, alors qu'aucun facteur de risque connu de thrombose n'avait pu être mis en évidence [40].

2.4 Autres tests

Le test HemosIL ThromboPath® ainsi que les dosages spécifiques de la PC, de la PS, et du facteur VIII et la recherche d'un phénotype de résistance à l'action anticoagulante de la PC activée et d'un anticoagulant circulant de type lupique sont réalisés en aveugle de l'éventuelle survenue d'une complication thromboembolique postopératoire. Les tests biologiques utilisés sont ceux utilisés en routine au Laboratoire :

- . Protéine C : activité sur substrat chromogène (HemosIL Protein C, IL)
- . Protéine S : concentration antigénique de la forme libre (HemosIL Free Protein S, IL)
- . Facteur VIII : test de coagulation en un temps (plasma déficitaire en facteur VIII de Siemens, et réactif CK-Prest, Diagnostica Stago).
- . RPCA : APCR-FV (Chromogenix)
- . Lupus Anticoagulant selon les recommandations de l'ISTH [41]

Nous ne présenterons dans ce mémoire que les résultats cliniques, échographiques et ceux du test HemosIL ThromboPath®.

2.5 Thromboprophylaxie

Les médecins participants sont les chirurgiens orthopédistes et les anesthésistes réanimateurs du service d'orthopédie. La prescription de la thromboprophylaxie est celle incluse dans le protocole du service d'orthopédie, en accord avec les recommandations, [30,31,32]. Les tests de coagulation ont été réalisés au sein du laboratoire d'hématologie du CHU de Nice.

Il n'y a aucune modification de la prise en charge opératoire du patient ni du schéma thérapeutique per- et post-opératoire particulièrement concernant la prévention de la maladie thromboembolique veineuse. Celle-ci consiste actuellement en une injection sous-cutanée quotidienne d'énoxaparine (40 mg) ou de fondaparinux (2,5 mg) ou en la prise orale dabigatran (110mg puis 220mg, ou 75mg puis 150mg) ou de rivaroxaban (10mg) débuté en post-opératoire, traitement qui est poursuivi pendant 6 semaines pour les PTH et 4 semaines pour les PTG, selon

les recommandations de la SFAR. Pendant et après la chirurgie, les patients portaient des bas de contention. Le premier lever est réalisé dans les 48h suivant la chirurgie.

3. Analyse Statistique

Les données sont exprimées en moyenne \pm déviation standard (DS). Les tests statistiques utilisés ont été le test t de Student pour séries non appariées ou un test non paramétrique de Mann-Whitney selon la distribution des séries de valeurs (test de normalité de d'Agostino-Pearson). Les données qualitatives ont été comparées en utilisant un test exact de Fisher.

Les paramètres associés à la survenue d'une MTEV ont fait l'objet d'une analyse univariée avec détermination du risque relatif avec intervalle de confiance à 95% (RR [IC95 min-max]). A posteriori, une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée à partir des paramètres atteignant en analyse univariée une valeur seuil de $p = 0,15$.

La détermination de la valeur seuil (cut-off) du test HemosIL ThromboPath[®] pour le diagnostic de thrombose est approchée par la réalisation d'une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic), outil graphique permettant de trouver le point de meilleur compromis entre sensibilité et spécificité. Les valeurs suivantes sont calculées :

- sensibilité ($VP/VP+FN$) et spécificité ($VN/VN+FP$) en définissant les VP (vrais positifs) comme les patients ayant une valeur inférieure au seuil défini et présentant un épisode thrombotique, les FP (faux positifs) comme les patients ayant une valeur inférieure au seuil défini et ne présentant pas un épisode thrombotique, les VN (vrais négatifs) comme les patients ayant une valeur supérieure au seuil défini et ne présentant pas un épisode thrombotique et les FN (faux négatifs) comme les patients ayant une valeur supérieure au seuil défini et présentant un épisode thrombotique.
- valeur prédictive négative ($VPN = FN/FN+VN$) et valeur prédictive positive ($VPP=VP/VP+FP$)
- les rapports de vraisemblance : Les rapports de vraisemblance ("*likelihood ratios*") sont des indices qui facilitent le calcul de la probabilité post test de maladie. Ils correspondent, pour un résultat d'examen donné, au rapport de la probabilité d'être malade sur la probabilité de ne pas l'être. Il varie donc selon que le résultat de l'examen diagnostique est positif ou négatif. Le rapport de vraisemblance d'un test positif est le rapport (sensibilité/1-spécificité). Le rapport de vraisemblance d'un test négatif est le rapport (1-sensibilité/spécificité).

Interprétation des rapports de vraisemblance :

Valeur du rapport de vraisemblance		Changement entre la probabilité pré-test et post-test d'avoir la maladie
Test positif 10 et plus	Test négatif 0,1 et moins	Important
5 – 10	0,1 – 0,2	Modéré
2 – 5	0,2 – 0,5	Faible mais parfois cliniquement significatif
1 – 2	0,5 – 1	Faible rarement cliniquement significatif
1	1	Aucun

Le recueil des données a été effectué sur un logiciel Excel™ (Microsoft Software). Les données recueillies ont été analysées en utilisant les logiciels Statview 5.0 et MedCalc 10.0.

Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

Résultats

1. Données générales et thromboprophylaxie

Quatre cent vingt cinq patients ont été inclus dans l'étude, quarante quatre patients ont été exclus en cours d'étude car certains échantillons n'ont pas pu être analysés pour diverses raisons :

- Tubes jamais arrivés au laboratoire
- Anomalie pré-analytique (tube coagulé, insuffisamment rempli...), soit non congelés, soit présentant des interférences avec le dosage
- Patient n'ayant pas eu d'intervention chirurgicale à type de PTH ou de PTG.

Au total, trois cents quatre vingt un patients sont analysés avec des prélèvements réalisés en pré opératoire dans un contexte de chirurgie à type de PTH ou PTG.

Huit patients ont développé un évènement thrombo-embolique dont

- Sept événements mis en évidence par échographie des membres inférieurs et une par un angioscanner thoracique en cours de suivi (figure 7).
- Quatre symptomatiques (dont une embolie pulmonaire) en post opératoire

Le taux d'évènement thrombo-embolique, est de 2,1%, dont 0,78% de TVP symptomatique, 1,05 % de TVP asymptomatique et 0,26% d'embolie pulmonaire.

Figure 7 : Schéma de la sélection des patients de la cohorte

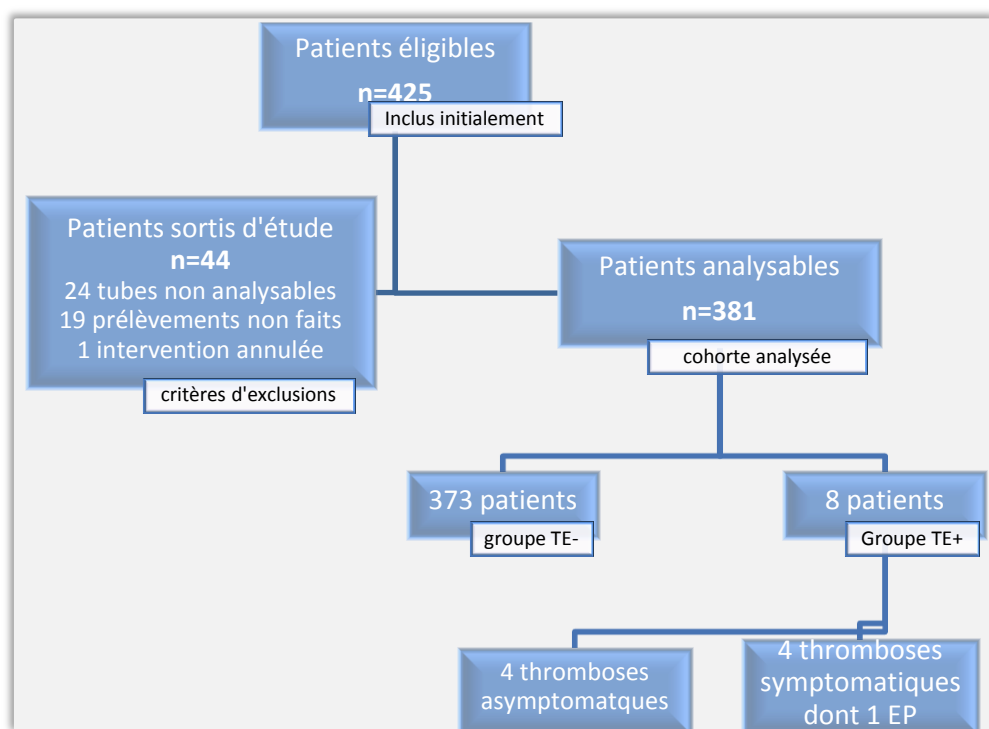


Tableau 1 : Données générales et concernant la thromboprophylaxie

	Groupe TE-	Groupe TE+	p
	n= 373 (%)	n=8 (%)	
Age (ans)	68,3	64,2	0,33
IMC (kg /m ²)	27,41	26,8	0,77
Sexe			0,91
Homme	179 (47,89 %)	4 (50%)	
Femme	194 (52,01 %)	4 (50 %)	
ATCD thrombo-embolique			0,023
TVP	33 (8,83 %)	3 (37,5%)	
EP	2 (0,53 %)	0 (0%)	
Type de chirurgie			0,58
PTH	197 (52,81 %)	5 (62,5 %)	
PTG	176 (47,18 %)	3 (37,5%)	
Type Anesthésie			0,12
AG	177 (47,45%)	6 (75%)	
ALR	196 (52,54%)	2 (25%)	
Durée chirurgie (min)	69,3	119,3	<0,0001
Durée opératoire totale (min)	150,18	191,85	0,0162
Apport liquidien per op + SSPI (ml)	1723,84	1950,0	0,292
Temps garrot pour une PTG (min)	31,90	30,28	0,913
Durée SSPI (min)	178,07	139,37	0,538
Température corporelle à l'arrivée SSPI (°C)	35,98	35,16	0,83
Hémoglobine (g/dl)			
Pré opératoire	14,15	13,40	0,12
Post opératoire, J1	11,35	10,91	0,80
Hb pré op-Hb post op	2,79	2,48	0,86
Volume autotransfusion	68,61	87,5	0,675
Transfusion (nombre de culots globulaires)			
Au bloc	0,0127	0	0,74
Post opératoire	0,153	0	0,42
Début thromboprophylaxie post opératoire (min)	328,9	393,75	0,42

Le tableau 1 décrit les caractéristiques démographiques et péri-opératoires à l'inclusion, des deux groupes ainsi constitués à savoir le groupe sans événement thromboembolique TE- n=375 et le groupe événement thromboembolique TE+ n=8. Il n'existe pas de différence entre les deux groupes concernant les données démographiques et le délai de mise en route de thromboprophylaxie postopératoire.

On peut remarquer que les deux populations ont un âge moyen supérieur à 60 ans, présentent un surpoids et que le recours à la thromboprophylaxie systématique intervient dans un délai approprié selon les recommandations de la SFAR et la GEHT [20]. Par contre, la température corporelle en SSPI (possible facteur interférant avec la coagulation) est inférieure aux recommandations (<36°C) pour les 2 groupes.

En analyse multivariée par régression logistique, l'antécédent de MTEV et la durée de chirurgie sont des marqueurs indépendants pour le risque d'évènement thrombo-embolique, avec respectivement un RR à 5,76 IC95 [1,24-26,6] p=0,025, et un RR à 1,018 IC95 [1,006-1,030] p=0,0031.

Thromboprophylaxie	Groupe TE - (n=373)	Groupe TE + (n=8)
Dabigatran	254 (68%)	2 (25%)
Rivaroxaban	73 (19,5%)	4 (50 %)
HBPM iso coagulant	35 (9,3%)	2 (25%)
HBPM curative	8 (2,10%)	0
HNF iso coagulant	1(0,26%)	0
HNF curative	2 (0,52%)	0

Tableau 2 : Description de la thromboprophylaxie post opératoire

Le tableau 2 décrit les caractéristiques de thromboprophylaxie pharmacologique post opératoire de chaque groupe. On souligne la différence de thromboprophylaxie : 50 % du groupe TE+ ont eu une thromboprophylaxie pharmacologique par rivaroxaban (Xarelto), contre 19,5% pour le groupe TE- .

2. Résultats du test HemosIL ThromboPath®

Les moyennes de valeur du test HemosIL ThromboPath® en fonction de l'évènement thrombose post opératoire ne met pas de différence, $p=0,34$ (Mann-Whitney) : la valeur moyenne de ThP du groupe TE- est de $86,3 \pm 6,9\%$ versus $84,9 \pm 5,3\%$ pour le groupe TE+.

La réalisation de la courbe ROC pour la recherche du meilleur compromis entre sensibilité et spécificité n'a pas été concluante.

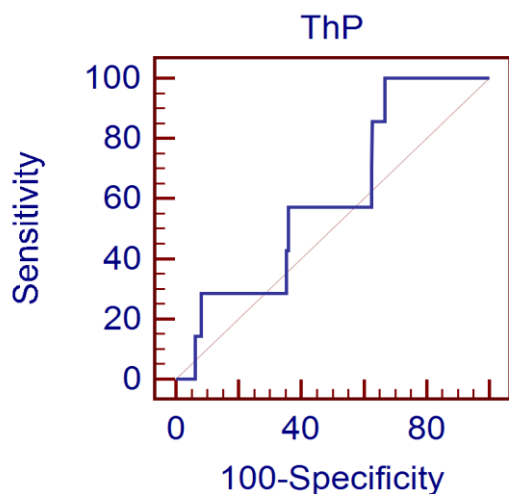


Figure 8 : courbe ROC des valeurs du test HemosIL ThromboPath®, avec pour un seuil de 89,3 une sensibilité de 100% pour une spécificité de 33%.

Les valeurs de sensibilité, valeurs prédictives et rapports de vraisemblances sont rapportés dans le tableau 2. Le cut-off de 78,9 présente les meilleurs compromis de valeurs prédictives et de rapports de vraisemblance.

Thp	≤ 89,3	≤ 78,9	≤ 76,0
Sensibilité	100%	28%	14%
Spécificité	33%	92%	93%
Valeur prédictive positive	2,7%	6%	3%
Valeur prédictive négative	100%	98%	98%
Rapport de vraisemblance +	1,5	3,52	2,3
Rapport de vraisemblance -	0	0,787	0,91

Tableau 3. Evaluation de la valeur diagnostique du test HemosIL ThromboPath®

Les valeurs du test HemosIL ThromboPath® en fonction de la présence d'un antécédent d'évènement thrombo-embolique ou non (indépendamment d'un évènement thromboembolique post opératoire) met en évidence un ThP plus bas avec une moyenne de 83,78 % *versus* 86,6 % pour les patients sans antécédent thrombo-embolique, $p=0,014$.

Discussion

Les résultats de notre étude permettent d'apporter une meilleure compréhension de l'intérêt et des limites d'un test explorant la fonctionnalité de la voie de la protéine C (HemosIL ThromboPath®) par une approche quantitative de la protéine C endogène évaluée en préopératoire immédiat vis-à-vis du risque de complications thromboemboliques postopératoires en chirurgie orthopédique prothétique.

Dans cette étude de cohorte de 427 patients ayant un risque élevé de thrombose post opératoire [42] malgré la mise e œuvre d'une prophylaxie conforme aux recommandations, il a été mis en évidence uniquement 8 cas d'évènements thrombo-emboliques soit 1,9%. Ce pourcentage ne correspond pas à la fréquence d'un tel évènement retrouvé dans les données de la littérature. Une thromboprophylaxie bien conduite pouvant réduire le risque d'environ 5 % pour une TVP suite à une PTH [31,33].

Les résultats de cette étude prospective suggèrent qu'en utilisant une valeur seuil définie à 78,9%, le dosage de ThromboPath HemosIL® n'est pas performant pour l'identification des sujets à risque de thrombose post opératoire alors qu'ils sont atteints potentiellement d'anomalies combinées de la voie de la protéine C ; la sensibilité du test et la VPP sont basses mais avec une spécificité à 92%, valeur prédictive négative à 98% et un rapport de vraisemblance négatif inférieur à 1 pour un seuil à 78,9%, suggérant son intérêt potentiel pour infirmer l'hypothèse diagnostique.

Nos résultats qui montrent la difficulté d'utiliser un test marqueur d'une voie impliquée dans les mécanismes initiateurs de la coagulation pour appréhender le caractère multifactoriel de la maladie thrombo-embolique, pathologie de fréquence augmentée par la combinaison chez un même individu de plusieurs facteurs de risque, dont un ou plusieurs facteurs biologiques. L'identification d'un facteur de risque biologique en l'occurrence un déficit quantitatif de la voie de la protéine C peut prédisposer mais ne peut être la seule condition pour déclencher une thrombose. C'est la présence concomitante d'un ou plusieurs facteurs de risques supplémentaires qui peut entraîner ce phénomène [18,43].

Dans une récente étude rétrospective menée entre 2003 et 2004, les explorations de facteurs de risque biologiques (déficits en inhibiteurs, polymorphismes génétiques) n'ont donné lieu à aucune prise en charge spécifique chez 77% des patients investigués [45]. D'ailleurs, il n'y a actuellement aucune donnée qui permette d'identifier de façon prédictive et sur de larges échantillons de populations (par exemple en contexte chirurgical) par le recours à l'association de critères biologiques et clinique, les patients à haut risque thromboembolique et de comparer

différents schémas de prise en charge thérapeutique de ces patients en fonction des facteurs biologiques diagnostiqués. Pour Lijfering [18], les déficits en inhibiteurs sont très rares dans la population générale et le risque relatif de premier épisode et de récurrence thrombotique est, de fait, significativement supérieur à celui lié aux mutations génétiques de protéines procoagulantes ; ainsi, étudier un déficit en protéine C (ou un autre facteur thrombophilique) n'est pas dépourvu d'intérêt mais sans impact clinique démontrée à ce jour.

Les résultats du test montre également que les patients ayant un antécédent thrombo-embolique ont un ThP plus bas, alors même que ces patients avaient une probabilité plus importante de refaire un évènement thrombo embolique ; ceci suggère que l'identification d'un déficit de la voie de la protéine C peut contribuer à mieux évaluer le risque de récurrence, ou par ailleurs que l'existence d'un antécédent thrombo-embolique est de nature à modifier les résultats du test HemosIL ThromboPath®. Ces considérations sont à mettre en balance avec l'incidence augmentée de la maladie thromboembolique veineuse (initiale ou récurrence) avec l'âge [12] ; or la présence d'un facteur biologique ne semble pas avoir d'impact sur le risque de récurrence d'évènements thromboemboliques au-delà de 60 ans [35].

En ce qui concerne les points forts de cette étude, c'est la première grande étude concernant le test HemosIL ThromboPath® en pré opératoire d'une chirurgie orthopédique afin d'évaluer son utilité pour prédire une thrombose postopératoire. Pour limiter le biais d'inclusion, les patients ont été inclus de manière consécutive pendant la période d'étude, afin d'étudier une cohorte homogène (même chirurgiens, même anesthésistes-réanimateurs, mêmes techniques préventives et prise en charge). Par ailleurs, cette étude amène des informations sur l'utilisation effective des nouveaux anti-thrombotiques oraux directs au CHU de Nice.

Les limites de notre étude doivent être considérées :

- Sur la totalité des patients éligibles, plus de 10% ont du être exclus pour les raisons suivantes : perte de données sur la feuille d'anesthésie, perte de tube ou des anomalies pré analytiques des tubes. Néanmoins, aucun des patients exclus n'a présenté de MTEV au cours du suivi, ayant de ce fait un impact faible sur les résultats de notre série.
- Concernant le diagnostic de certitude de la MTEV, l'écho doppler peut être discuté par rapport à la phlébographie, toujours considérée comme référence. Néanmoins de nombreuses études sur la MTEV utilisent l'écho doppler comme outil diagnostique de

référence, ce qui également le cas dans notre étude. Certes la thrombose « chirurgicale », concerne le patient en situation postopératoire, couché et bien souvent asymptomatique, ce qui rend le diagnostic par écho doppler veineux difficile (sensibilité 31,1% et spécificité 93,3%) [45]. Les limites de la phlébographie ont été soulignées par ailleurs et limitent sa pratique [46,47].

- Le taux d'événements thrombo-embolique dans notre étude est globalement de 1,9% dont 0,9% de thromboses symptomatiques (TVP ou EP), alors que les données de la littérature concernant la fréquence d'événements thrombo-emboliques symptomatiques sous prophylaxie post opératoire après chirurgie prothétique de la hanche ou du genou retrouvent une fréquence de 4-5%, y compris avec les nouveaux anticoagulants oraux [31,33]. Ainsi la puissance de notre étude a été largement altérée par une hypothèse de fréquence prévisible de survenue de l'évènement thrombo-embolique (5 fois supérieure à ce qu'elle est finalement dans notre série (0,9% d'événements symptomatiques pour 4-5% attendus).

Le taux de thrombose peut être expliqué par une mise en route précoce de la thromboprophylaxie pharmacologique (328 min/393 min) et mécanique, associées à un lever précoce des patients [5,32]; nous ne pouvons néanmoins exclure une sous estimation du nombre de thrombose ayant pu passer inaperçu car elle peut être asymptomatique, distale, non diagnostiquée à l'écho doppler [38,39]. La recherche de thromboses a eu lieu pendant toute l'hospitalisation et en consultation post opératoire, mais on ignore le nombre d'évènements pendant la convalescence.

La thrombose veineuse est une complication fréquente après une pose de PTH ou de PTG et crée une impotence et un risque pour les patients, ainsi qu'un coût pour le système de santé et donc mettre en évidence un sous groupe pouvant bénéficier d'une thromboprophylaxie plus important paraît substantielle. Si la mise en évidence des thrombophilies biologiques est une avancée majeure dans la compréhension de la maladie, leur portée clinique reste limitée, à l'exception de quelques situations particulières (anti phospholipides, déficit en antithrombine). Par ailleurs, le bilan de thrombophilie est potentiellement délétère s'il est mal compris, avec un risque de surmédicalisation des patients atteints sans démonstration de bénéfice, et à l'inverse un risque de complications à type d'hémorragie.

En conclusion, les résultats de cette étude monocentrique, prospective ne nous permet pas de démontrer l'intérêt du test ThromboPath HemosIL® dans la stratégie systématique de dépistage des thromboses post opératoires. Le dépistage pré-opératoire immédiat d'un déficit relatif de la protéine C endogène n'apparaît pas comme pertinent pour prédire un évènement thrombo-embolique post opératoire en chirurgie prothétique de la hanche ou du genou, chez les patients tout-venants.

Un marqueur biologique de prédisposition à la thrombose, plus « global », pourrait faire l'objet d'une étude de ce type, associé à une recherche systématique en post-opératoire de thrombophlébite.

En raison de l'intérêt du test ThromboPath HemosIL® pour le dépistage du déficit endogène en protéine C, et tenant compte de la faible fréquence du déficit en protéine C dans la population générale, l'étude de l'intérêt de ce test sur des sous-populations sélectionnées de patients est à envisager. En particulier, les modifications chez les patients présentant un antécédent de MTEV nécessitent d'être mieux comprises.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107 (23 Suppl 1):I4-8.
- [2] Virchow, R. (1856). "Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion". *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn. 219–732
- [3] Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med*. 1993 Oct 15; 119(8):819-27.
- [4] Muntz JE, Michota FA. Prevention and management of venous thromboembolism in the surgical patient: options by surgery type and individual patient risk factors *Am J Surg*. 2010 Jan;199(1 Suppl):S11-20
- [5] Yngve Falck-Ytter, MD; Charles W. Francis, MD. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2):e278S–e325S
- [6] Lippi G, Cervellin G, Franchini M, Favaloro EJ. Biochemical markers for the diagnosis of venous thromboembolism: the past, present and future. *J Thromb Thrombolysis*. 2010 Nov; 30(4):459-71
- [7] Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005 Jul 30;331(7511):259.
- [8] Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004 Apr 20;140(8):589-602.
- [9] Rever G, Blanchard J, Bounameaux H. Inability of serial fibrin monomer measurements to predict or exclude deep venous thrombosis in asymptomatic patients undergoing total knee arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:305–8.
- [10] Toulon PA, Smirnov M, Triscott M, Tripodi A. A new chromogenic assay (HemosIL ThromboPath) is sensitive to major prothrombotic risk factors affecting the protein C pathway. Results of a multicenter study *Blood* 2007; 110 (Suppl.): 485a.
- [11] Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. *Thrombosis and haemostasis*. 2000 May;83(5):657-60.
- [12] Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005 ; 293 : 2352-61.
- [13] Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998 : an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*, 2003 ; 163 : 1711-7.
- [14] Park B, Messina L, Dargon P, Huang W, Ciocca R, Anderson FA (2009) Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: findings from the nationwide inpatient sample. *Chest* 136:983–990
- [15] Bruce Furie, M.D., and Barbara C. Furie, Ph.D. Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med* 2008; 359:938-49.

- [16] Lippi G, Franchini M, Guidi GC (2007) Diagnostic approach to inherited bleeding disorders. *Clin Chem Lab Med* 45:2–12
- [17] Horne M. Overview of hemostasis and thrombosis; current status of antithrombotic therapies. *Thromb Res.* 2005;117(1-2):15-7; discussion 39-42. Epub 2005 Aug 1.
- [18] Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *British journal of haematology.* 2010 Jun;149(6):824-33.
- [19] Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med*, 2001 ; 110 : 515-9
- [20] Eichinger S, Weltermann A, Minar E, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, 2004 ; 164 : 92-6.
- [21] Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*, 2000 1 ; 160 : 769-74.
- [22] Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J, et al. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients *Arch Intern Med* 1992 ; 152 : 1660-64
- [23] Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 809-15
- [24] Goldhaber S.Z., Grodstein F., Stampfer M.J, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women *JAMA* 1997 ; 277 : 642-45
- [25] Hansson P.O., Eriksson H., Welin L, et al. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: “the study of men born in 1913” *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 1886-90
- [26] Bloemenkamp K.W., Rosendaal F.R., Buller H.R, et al. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias *Arch Intern Med* 1999; 159 : 65-70
- [27] Kemmeren J.M., Algra A., Meijers J.C.M, et al. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial *Blood* 2004; 103 : 927-33
- [28] Beral V., Banks E., Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy *Lancet* 2002; 360 : 942-44
- [29] Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet*, 2000; 356: 1219-23.
- [30] FalckYtter Y, Francis CW, Johanson NA et al (2012) Prevention of VTE in orthopedic surgery patients-antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edn. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2):e279S–e325S
- [31] Eymin G, Jaffer AK. Thromboprophylaxis in major knee and hip replacement surgery: a review. *J Thromb Thrombolysis.* 2012 Nov; 34(4):518-25. doi: 10.1007/s11239-012-0751-5.
- [32] Samama CM, Gafsou B, Jeandel T. French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. French Society of Anaesthesia and Intensive Care. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011 Dec; 30(12):947-51.

- [33] Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial *Lancet* 2007 ; 370 : 949-56
- [34] William J. Mauermann, MD Ashley M. Shilling, MD Zhiyi Zuo, MD, PhD. A Comparison of Neuraxial Block Versus General Anesthesia for Elective Total Hip Replacement: A Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2006;103: 1018–25
- [35] Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE. When to test for thrombophilia. *Rev Prat.* 2009 Oct 20;59 (8):1044-6
- [36] Marchiori A., Mosena L., Prins M.H, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies *Haematologica* 2007 ; 92 : 1107-14
- [37] Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med* 1998; 128(8):663-77.
- [38] Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129(12):1044-9.
- [39] Schellong SM, Beyer J, Kakkar AK, Ultrasound screening for asymptomatic deep vein thrombosis after major orthopaedic surgery: the VENUS study. *J Thromb Haemost.* 2007.5(7):1431-7.
- [40] Toulon PA, Rosencher N, Guigon A, Simon A. Sensitivity of a new global assay for protein C (PC) pathway abnormalities and significance of an abnormal test result as a risk factor/marker for thrombosis independently of its sensitivity for PC pathway abnormalities. *Blood* 2005; 106 (Supl.): 740a. Abstract
- [41] Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185-90.
- [42] Bergqvist D, Arcelus JI, Felicissimo P, ETHOS Investigators. Evaluation of the duration of thromboembolic prophylaxis after high-risk orthopaedic surgery: the ETHOS observational study. *Thromb Haemost* 2012;107: 270–9.
- [43] Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ (2009) Unsuspected triggers of venous thromboembolism trivial or not so trivial? *Semin Thromb Hemost* 35:597–60
- [44] Coppens, van Mourik JA, Eckmann CM, Büller HR, Middeldorp S. Current practise of testing for inherited thrombophilies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2007; 10: 1979–81.
- [45] Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 1998; 279(14):1094-9.
- [46] Jaffe TA, Yoshizumi TT, Toncheva G, Anderson-Evans C, Lowry C, Miller CM, et al. Radiation dose for body CT protocols: variability of scanners at one institution. *Am J Roentgenol* 2009;193: 1141–7.
- [47] Das M, Muhlenbruch G, Mahnken AH, Weiss C, Schoepf UJ, Leidecker C, et al. Optimized image reconstruction for detection of deep venous thrombosis at multidetector-row CT venography. *Eur Radiol* 2006;16: 269–75.

Résumé

Introduction : la maladie veineuse thromboembolique (MTEV) est fréquente, complexe et potentiellement létale. Elle peut être dû à un état d'hypercoagulabilité suite à un déficit de la voie de la protéine C (PC). L'objectif est de mettre en évidence un déficit de la voie de signalisation de la PC *via* le test HemosIL ThromboPath®, en corrélation avec l'incidence des évènements thrombotiques post opératoires.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte, prospective et monocentrique, pour déterminer la valeur prédictive du test biologique, chez 425 patients consécutifs ayant une chirurgie orthopédique prothétique. Notre hypothèse est une fréquence plus élevée de valeur basse de ThP, en préopératoire, chez les patients présentant une complication thromboembolique post opératoire. La détermination de la valeur seuil du test HemosIL ThromboPath® est approchée par la réalisation d'une courbe ROC.

Résultats : 383 patients sont analysés, 8 patients ont développé un évènement thromboembolique (1,9%). En analyse multivariée, l'antécédent de MTEV et la durée de chirurgie sont des marqueurs indépendants pour le risque d'évènement thrombo-embolique, avec un RR à 5,76 IC95 [1,24-26,6] $p=0,025$, et un RR à 1,018 IC95 [1,006-1,030] $p=0,0031$. Les moyennes de valeur du test en fonction de l'évènement thrombose post opératoire ne met pas de différence, $p=0,34$: la valeur moyenne de ThP du groupe TE- est de $86,3\pm 6,9\%$ *versus* $84,9\pm 5,3\%$ pour le groupe TE+. La réalisation de la courbe ROC n'a pas été concluante. Le cut-off de 78,9 présente les meilleurs compromis de valeurs prédictives et de rapports de vraisemblance.

Conclusions : les résultats ne nous permettent pas de démontrer l'intérêt du test ThromboPath HemosIL® dans la stratégie systématique de dépistage des thromboses post opératoires. En raison de l'intérêt du test pour le dépistage du déficit en PC, et tenant compte de la faible fréquence du déficit en PC dans la population générale, l'étude de ce test sur des sous-populations sélectionnées de patients est à envisager.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.