



Évaluation de l'utilisation de l'énoxaparine 2000 UI au CHU Grenoble-Alpes

Benjamin Sonnet

► To cite this version:

Benjamin Sonnet. Évaluation de l'utilisation de l'énoxaparine 2000 UI au CHU Grenoble-Alpes. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02330689

HAL Id: dumas-02330689

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02330689>

Submitted on 24 Oct 2019

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

Année 2019

**ÉVALUATION DE L'UTILISATION DE L'ENOXAPARINE 2000 UI
AU CHU GRENOBLE-ALPES**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

SONNET Benjamin

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le 18/10/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Monsieur le Professeur PERNOD Gilles

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur BRUDIEU Etienne

Membres : Madame le Professeur BLAISE Sophie

Monsieur le Docteur GILLOIS Pierre

Madame le Docteur DREVET Sabine

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUTI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Table des matières

Remerciements	8
Résumé	10
I. Introduction	12
II. Matériel et Méthodes	14
II. 1) Description de l'étude	14
II. 2) Objectifs et critères de jugements de l'étude	14
II. 2A – Objectif principal	14
II. 2B – Critère de jugement principal	14
II. 2C – Objectifs secondaires	14
II. 2D – Critères de jugement secondaires	15
II. 3) Population étudiée	15
II. 3A – Critères d'inclusion	15
II. 3B – Critères d'exclusion	15
II. 4) Recueil des données	15
II. 4A – Modalités du recueil des données	15
II. 4B – Modalités d'information des patients	16
II. 4C – Variables relevées – Données recueillies	16
II. 4D – Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)	17
II. 4E – Confidentialité des données	17
II. 5) Analyses statistiques	17
II. 5A – Analyse des données	17
II. 5B – Nombre de sujets à inclure	18
III. Résultats	19
III. 1) Description de la population	19
III. 2) Caractéristiques de la population	19
III.3) Objectif principal	20
III.4) Objectifs secondaires	21
III. 4A – Incidence des événements thromboemboliques veineux à 3 mois	21
III. 4B – Incidence des événements hémorragiques à 3 mois	23
IV. Discussion	24
V. Conclusion	27
VI. Références bibliographiques	29
VII. Annexes	31
VII. 1) Page de signature du protocole ENOXO2000	31
VII. 2) Engagement de l'investigateur – Recherche n'impliquant pas la personne humaine	32
VII. 3) Notice d'information sur un projet de recherche	34
VII. 4) Poster – Congrès S.F.M.V. 2019	35

Remerciements

À mes parents, ma famille.

Aux membres de mon jury :

Au Professeur Gilles Pernod : Je vous serai éternellement reconnaissant de m'avoir permis de découvrir le monde de la médecine vasculaire, de vos apprentissages quotidiens et de votre humanisme ; merci de me faire l'honneur de présider ma thèse.

Au Professeur Sophie Blaise : Merci pour vos conseils bienveillants, vos remarques scientifiques qui ont élevé mon niveau de conscience médicale ; je serai ravi de continuer à apprendre auprès de vous.

Au Docteur Pierre Gillois : Merci de l'accompagnement pour la réalisation de cette thèse, pour votre disponibilité et vos conseils méthodologiques.

Au Docteur Etienne Brudieu : Merci de me faire l'honneur d'être le directeur de cette thèse, merci pour votre disponibilité.

Au Docteur Sabine Drevet : Merci de me faire l'honneur de juger ce travail ; sachez que mon internat fut facilité par les nombreux conseils que vous aviez prodigués lors de conférences ECN.

Au Professeur Patrick Carpentier : Merci pour tous vos conseils que je garde précieusement en mémoire, je tâcherai de m'inspirer de votre humilité et de vos leçons d'humanité.

Aux Docteurs Seinturier, Imbert, Menez, Yver, Satger, Zenati, Nasri, Fontaine : Merci pour tous vos enseignements et votre bienveillance au quotidien, qui me font confondre travail et plaisir. Merci d'accepter de me supporter encore deux ans.

Aux Docteurs Escobar, Villemur, Bernard : Merci pour m'avoir fait découvrir le monde passionnant de la rééducation vasculaire, j'ai eu énormément de plaisir à travailler et apprendre auprès de vous.

Aux Docteurs Gignoux, Mansoux, Netter : L'apprentissage de la médecine générale que vous m'avez offert a un impact quotidien dans ma vie professionnelle ; merci pour votre sincère bienveillance.

À mes amis :

- À mes amis du monde vasculaire : Marion ; Laure, Nicolas, Lou, Pauline, Smaïl ; Chloé, Amina, Pauline, Alexandru.
- À celles et ceux qui m'ont accompagné pendant l'internat : Kevin, Axelle, Florian, Valentine, Laetitia, Damien, Marie ; à Laura.
- À Sabine.
- Aux aventures de l'équipe B2-B3 : Alexandre(s), Amine, Honoré, Kevin, Nicolas, Xavier.
- À l'équipe annemassienne : Adel, Karim, Moussa.

Évaluation de l'utilisation de l'énoxaparine 2000 UI au CHU Grenoble - Alpes

Résumé

Objectifs : L'ANSM a récemment autorisé l'usage de l'énoxaparine 2000UI pour la prévention de la MTEV chez l'insuffisant rénal sévère. L'étude MEDENOX n'avait pas montré de différence entre enoxaparine 2000UI et placebo pour la prévention de la MTEV. Le but de notre étude est d'évaluer l'utilisation de l'énoxaparine 2000UI chez les patients hospitalisés au CHU Grenoble-Alpes.

Matériels et méthodes : Notre étude est observationnelle rétrospective monocentrique. L'objectif principal est d'évaluer si la prescription d'énoxaparine 2000UI est conforme à son AMM (clairance 15-30mL/min). Les objectifs secondaires étaient d'évaluer efficacité et sécurité de l'énoxaparine 2000UI à M3. Nous avons inclus tous les patients hospitalisés au CHUGA traités par enoxaparine 2000UI entre 01/09/2017 et 30/09/2018. Les critères d'exclusion étaient : hospitalisation en pédiatrie ou USLD ; anticoagulation pour autre raison ; posologie différente de 2000UI/j ; prescriptions non-validées ; hospitalisations itératives.

Résultats : Parmi 142 patients inclus, seulement 30% étaient insuffisants rénaux sévères. A 3 mois : le taux d'ETEV symptomatiques était de 5,6%, le taux d'évènements hémorragiques était de 22,5%. Chez l'insuffisant rénal sévère, il n'y pas eu d'augmentation des ETEV (OR 0,32 ; p-value 0,44). Dans la population IR sévère, la survenue de complications hémorragiques à M3 n'a pas été plus importante (OR 0,77 ; p-value 0,66).

Conclusion : 70% des prescriptions d'énoxaparine 2000UI ont été réalisées hors AMM. Chez le patient insuffisant rénal sévère, l'énoxaparine 2000UI a une efficacité similaire sans surcoût hémorragique.

Mots clés : Thromboprophylaxie ; insuffisance rénale ; enoxaparine

Pour mes parents.

I. Introduction

L'incidence de la maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire) a été estimée à 184 pour 100000 sujets en France en 2011, soit un total annuel de 119670 événements ^[1]. En phase aiguë, le taux de mortalité est estimé à 12% chez les patients hospitalisés ^[2].

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est également responsable de la survenue de complications au long cours. L'hypertension pulmonaire chronique post-embolique est caractérisée par un taux de survie de 30% à 5 ans chez les patients non traités^[3], ainsi que par un handicap physique et psychologique important^[4,5]. Le syndrome post-thrombotique quant à lui peut affecter 23% à 60% des patients selon les séries. Il est responsable d'une nette altération de la qualité de vie et sa prise en charge est onéreuse^[6].

La prévention de la MTEV est, au vu de ces éléments, un enjeu de santé publique.

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), développées à partir des années 1970, sont le traitement de référence, du fait de leur meilleure biodisponibilité, de la diminution du nombre d'injections, mais aussi grâce à la diminution du risque de survenue d'une thrombopénie induite par l'héparine lors de leur usage.

De nombreuses études ont étudié l'efficacité et la sécurité des héparines de bas poids moléculaires, notamment l'enoxaparine, qui, lorsqu'elle est utilisée dans le cadre de la prévention thromboembolique veineuse des patients hospitalisés dans des services de médecine à la dose de 4000 UI, réduisait significativement le risque de survenue d'événements thromboemboliques veineux. Ce bénéfice était persistant à 3 mois^[8] et était également associé à une réduction significative de la mortalité^[7].

A contrario, dans cette étude, la dose quotidienne de 2000 UI n'a pas montré d'efficacité versus placebo.

L'élimination des HBPM est principalement rénale et leur activité est corrélée à la fonction rénale^[9].

Ainsi, l'utilisation de l'enoxaparine à dose standard chez des patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine 15 à 30 mL/min) peut entraîner son accumulation, responsable d'une augmentation significative du risque hémorragique et d'une multiplication par 3,88 des saignements majeurs ^[11]. Différents auteurs suggéraient alors de diminuer les doses d'enoxaparine en cas d'insuffisance rénale sévère pour réduire le risque hémorragique^[11,12,13].

L'utilisation de l'énoxaparine en cas d'insuffisance rénale sévère était contre-indiquée en France jusqu'au 26 juin 2017, date à laquelle l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a mis à jour sa position concernant son utilisation dans la prévention de la MTEV.

Il est désormais possible d'utiliser l'énoxaparine 2000 UI par injection sous-cutanée, une fois par jour, dans le cadre de la prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient insuffisant rénal sévère^[14].

Le but de notre étude est d'évaluer l'utilisation de l'énoxaparine 2000 UI dans une population de patients hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes (CHUGA), dans le cadre de la prévention de la MTEV.

Nous nous attendons, conformément à l'autorisation de mise sur le marché (AMM), à ce que tous ces patients soient insuffisants rénaux sévères, à savoir ayant une clairance de la créatinine calculée entre 15 et 30mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault.

Nous étudierons secondairement l'efficacité et la tolérance de l'énoxaparine 2000 UI chez ces patients, en termes de survenue de complications thrombotiques et hémorragiques.

II. Matériel et Méthodes

II. 1) Description de l'étude

Les caractéristiques de la recherche sont définies par les termes standards suivants :

- Étude observationnelle descriptive menée entre le 1^{er} septembre 2017 et le 30 septembre 2018
- Étude rétrospective portant sur des données historiques.
- Étude monocentrique au CHU Grenoble-Alpes.
- Étude n'impliquant pas la personne humaine.

II. 2) Objectifs et critères de jugements de l'étude

II. 2A – Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer si la prescription quotidienne sous-cutanée d'énoxaparine 2000 UI est bien conforme à son autorisation de mise sur le marché, à savoir réservée au patient insuffisant rénal sévère dans le cadre de la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse.

II. 2B – Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de notre étude consiste à calculer la clairance de la créatinine du patient selon la formule de Cockcroft et Gault, afin de s'assurer que le patient présente une insuffisance rénale au stade d'insuffisance rénale sévère.

Ainsi, le résultat du calcul de la clairance selon Cockcroft doit être compris entre 15 et 30mL/min.

II. 2C – Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de notre étude sont d'évaluer d'une part l'efficacité et d'autre part la tolérance à trois mois de l'énoxaparine 2000 UI par jour, respectivement en termes de survenue de complications thromboemboliques veineuses symptomatiques et hémorragiques.

II. 2D – Critères de jugement secondaires

1. Incidence à trois mois des événements thromboemboliques veineux symptomatiques objectivés par écho doppler veineux ou angioscanner, dont les comptes rendus sont disponibles au sein du réseau Intranet du CHUGA.

2. Incidence à trois mois des événements hémorragiques selon les critères de l'International Society on Thrombosis & Haemostasis (hémorragie fatale ou dans un organe critique, perte de plus de deux grammes par litre d'hémoglobine, hémorragie ayant nécessité la transfusion d'au moins deux culots de globules rouges) à partir de l'analyse des biologies et examens d'imagerie disponibles au sein du réseau Intranet du CHUGA.

II. 3) Population étudiée

II. 3A – Critères d'inclusion

Tous les patients hospitalisés au CHUGA bénéficiant d'une injection sous-cutanée d'enoxaparine 2000 UI par jour dans le cadre d'une prévention de la maladie thromboembolique veineuse, entre le 1^{er} septembre 2017 et le 30 septembre 2018 ont été inclus.

II. 3B – Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Patients hospitalisés en service de pédiatrie ou en Unité de Soins de Longue Durée.
- Anticoagulation préalable pour une raison médicale autre que la prévention de la MTEV.
- Patients recevant une posologie quotidienne d'enoxaparine différente de 2000 UI.
- Prescriptions médicales non-validées.
- Hospitalisations itératives (seule la première hospitalisation est prise en compte).

II. 4) Recueil des données

II. 4A – Modalités du recueil des données

Les données ont été extraites à partir des dossiers informatisés des services hospitaliers et des bases de données d'utilisation des médicaments de la pharmacie hospitalière.

La consultation des dossiers médicaux a été réalisée au sein du service de médecine vasculaire, directement au sein d'une base de données de type tableur. Aucun examen n'a été demandé en complément de ce recueil.

Ces données ont été saisies dans un tableur Excel sur un poste hospitalier sécurisé du service de médecine vasculaire et analysées après gel de la base au Département de Médecine et de l'Information de Santé (DMIS) ; aucune transmission extérieure au CHUGA n'a été envisagée.

II. 4B – Modalités d'information des patients

Une lettre d'information générale et note spécifiques à l'étude ont été affichées au sein du service de médecine vasculaire durant la période de recueil des données.

II. 4C – Variables relevées – Données recueillies

Le responsable du traitement s'est engagé à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche, qui appartenaient à la liste des données à caractère personnel définie lors de la délibération n° 2018-155 du 03.05.2018.

Les données ont été recueillies directement dans une base de données sans utilisation d'un cahier d'observation électronique.

Les données recueillies ont été les suivantes :

- Numéro d'anonymat
- Données typologiques : sexe, âge, taille (m), poids (kg), indice de masse corporelle (kg/m²)
- Données « évènements » : motif d'hospitalisation, type d'unité d'hospitalisation, date d'entrée dans le service, date d'introduction de l'enoxaparine 2000 UI, durée du traitement par enoxaparine 2000 UI (jours), autre anticoagulant dans les suites
- Données « biologie initiale » : créatinine plasmatique (μmol/L), clairance mesurée selon la formule de Cockcroft et Gault (mL/min), hémoglobine (g/L), plaquettes (G/L)
- Données « suites » : durée de séjour (jours), mode de sortie, décès
- Données « efficacité à trois mois » : survenue d'une thrombose veineuse profonde (avec le cas échéant la date de l'écho doppler ou de l'angioscanner), survenue d'une embolie pulmonaire (avec le cas échéant la date de l'angioscanner).
- Données « tolérance à trois mois » : survenue d'une perte de plus de 2 grammes par décilitre d'hémoglobine ; d'une hémorragie fatale ou dans un organe critique ; d'une hémorragie ayant nécessité la transfusion d'au moins deux culots de globules rouges avec le cas échéant les dates de survenues de ces évènements.

II. 4D – Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

Les données enregistrées ont fait l'objet d'un traitement informatisé au DMIS – Pôle santé publique CHUGA dans le respect de la loi 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles.

Le traitement des données a été mis en œuvre dans le cadre de l'article 9 du règlement UE 2016/679.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-004) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 3 mai 2018.

Le CHUGA a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

II. 4E – Confidentialité des données

Les personnes ayant un accès direct aux données ont pris toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux recherches, aux personnes qui s'y sont prêtées et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtaient ont été rendues anonymes.

Les patients ont été identifiés par un numéro propre incrémentiel selon l'ordre d'inclusion.

La table de correspondances numéro incrémentiel et identité du séjour a été conservée sur un poste hospitalier de médecine vasculaire.

II. 5) Analyses statistiques

II. 5A – Analyse des données

La base de données est enregistrée dans un fichier Excel sur un poste hospitalier du service de médecine vasculaire.

Après la saisie de toutes les données des patients sur la période concernée, une analyse qualitative a été effectuée afin de corriger les données manquantes à la source, puis après complétion, la base de données a été gelée pour analyse.

Dans un premier temps, une analyse descriptive de l'échantillon a été réalisée :

- Pour les variables qualitatives, les pourcentages avec intervalle de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés par une loi binomiale.

- Pour les variables quantitatives, les moyennes avec IC95% ont été calculées à l'aide du théorème central limite.

Dans un second temps, des analyses bivariées pour comparaison de sous-groupes ont été réalisées :

- Les analyses bivariées de variables qualitatives versus variables qualitatives pour comparaison des sous-groupes ont été réalisées par un test de Fisher.
- Les analyses bivariées de variables quantitatives versus variables qualitatives pour comparaison des sous-groupes ont été réalisées par un test de Student.

Les données ont été analysées au DMIS avec le logiciel R 3.5.3 et R-Studio.

Un document d'analyse statistique de synthèse en format .docx a été remis au promoteur contenant les analyses.

Aucune analyse intermédiaire n'a été envisagée.

II. 5B – Nombre de sujets à inclure

Selon l'ANSM, tous les patients insuffisants rénaux sévères nécessitant la mise en place d'une prévention de la MTEV par enoxaparine doivent se voir prescrire de l'enoxaparine 2000 UI.

Nous avons donc considéré qu'il s'agissait d'une proportion théorique à 100%, et nous nous attendions à observer une conformité de 95% au sein du CHUGA.

Le nombre de sujets nécessaire a alors été estimé à 32 pour la comparaison d'une proportion observée à une proportion théorique avec les options suivantes : Risque alpha à 5% et puissance à 90%.

Le logiciel R 3.5.3 a été utilisé et nous a indiqué un nombre total minimum de sujets de 32 + 10% de perte soit 35.

Nous avons donc recherché à inclure au minimum 35 patients-séjour dans les dossiers hospitaliers sur la période annuelle choisie. Tous les patients inclus lors de la période d'analyse, en plus de ces 35 patients, ont servi à améliorer la précision des analyses.

III. Résultats

III. 1) Description de la population

Au total, 379 prescriptions d'énoxaparine 2000 UI ont été initiées pendant la période étudiée.

Nous avons exclu 237 patients après application des critères d'exclusion décrits plus haut (un même patient pouvait avoir plusieurs critères d'exclusion) :

- 24 prescriptions d'énoxaparine 2000 UI étaient réalisées chez des patients hospitalisés en service de pédiatrie et chez 12 patients qui étaient hospitalisés en Unité de Soins de Longue Durée.
- 6 patients bénéficiaient préalablement d'une prescription d'énoxaparine pour une raison médicale autre que la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (fibrillation auriculaire, hémodialyse).
- 76 patients ont reçu une posologie d'énoxaparine différente à 2000 UI par jour.
- 134 prescriptions médicales n'étaient pas validées.
- 21 patients ont bénéficié d'hospitalisations itératives (et seule la première hospitalisation a été prise en compte).

Nous avons donc inclus dans notre étude 142 patients.

III. 2) Caractéristiques de la population

Les caractéristiques à l'inclusion des 142 patients étudiés sont résumées dans le tableau 1.

89 patients (62,3%) étaient hospitalisés dans des services de médecine.

Les services où étaient majoritairement hospitalisés les patients étaient : chirurgie digestive (23 patients soit 16,2% des patients), hépato-gastro-entérologie (22 patients soit 15,5% des patients), unité post-urgences (19 patients soit 13,4% des patients), gériatrie (11 patients soit 7,8% des patients), rééducation cardiovasculaire (10 patients soit 7% des patients).

Parmi les 142 patients, il n'a pas été possible de calculer la clairance de la créatinine plasmatique chez deux patients du fait de données manquantes.

La durée moyenne de la prévention par énoxaparine 2000 UI était de 13,6 jours.

Données qualitatives	Nombre (%)	IC95%
Sexe féminin	96 (67,6%)	[59,2% ; 75,2%]
Sexe masculin	46 (32,4%)	[24,8% ; 40,7%]
Prévention médicale	89 (62,7%)	[54,2% ; 70,6%]
Cl Cr < 15mL/min	10 (7%)	[3,5% ; 12,7%]
Cl Cr entre 15 et 30mL/min	42 (30%)	[21,91 % ; 37,6%]
Cl Cr entre 30 et 60mL/min	46 (32,4%)	[25,8% ; 42%]
Cl Cr > 60mL/min	42 (30%)	[22,5% ; 38,2%]
Données quantitatives	Moyenne	Ecart-type
Age (années)	71,2	[68,1 ; 74,4]
Poids (kg)	55,2	[52,4 ; 57,9]
IMC (kg/m ²)	21	[20 ; 21,9]
Hémoglobine (g/L)	109,1	[105,9 ; 112,4]
Plaquettes (G/L)	274,3	[254,1 ; 294,4]
Durée de traitement (j)	13,6	[8,2 ; 19]

Tableau 1 – Caractéristiques de la population étudiée ; Cl Cr : clairance de la créatinine

III.3) Objectif principal

70% des patients traités par enoxaparine 2000 UI ne répondaient pas aux critères définis par l'AMM. Parmi ces patients, 89,8% avaient une clairance de la créatinine supérieure à 30mL/min selon Cockcroft.

Seuls 42 patients (30%) avaient effectivement une clairance de la créatinine calculée entre 15 et 30mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault (Tableau 2).

Nombre de patients ClCr 15-30ml/min	42 (30%)	IC 95% [22,5 ; 38,3]
Nombre de patients hors ClCr 15-30ml/min	98 (70%)	IC 95% [61,7; 77,4]

Tableau 2 – Résultats concernant l'objectif principal

La population étudiée qui ne répondait pas aux critères de l'AMM pour la posologie 2000 UI par jour (clairance de la créatinine entre 15 et 30 mL/min) était plus jeune (66,9 ans versus 82,8 ans) et de plus faible poids (52,6kg versus 61,5kg) que la population insuffisante rénale sévère (Tableau 3).

	Groupe AMM	Groupe hors-AMM	p-value
Age (années)	82,8	66,9	< 1‰
Poids (kg)	61,5	52,6	0,002
IMC (kg/m ²)	23	20,2	0,007
Hémoglobine (g/L)	109,9	108,5	0,71
Plaquettes (G/L)	268,5	277,1	0,68
Durée de traitement (j)	11,9	14,5	0,58

Tableau 3 – Analyses bivariées de variables quantitatives pour la comparaison des sous-groupes ayant une clairance de la créatinine comprise entre 15 et 30mL/min ou non

III.4) Objectifs secondaires

III. 4A – Incidence des événements thromboemboliques veineux à 3 mois

Parmi les 142 patients inclus, des complications thromboemboliques veineuses symptomatiques à 3 mois ont été rapportées chez huit patients (5,6%) : deux embolies pulmonaires, une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, deux thromboses veineuses profondes de chambre implantable, deux thromboses veineuses profondes associées à des cathéters centraux d'insertion périphérique (PICC-Line), une thrombose veineuse porte.

Bien que non significatifs, on note à trois mois une réduction du taux d'évènements thromboemboliques veineux chez les patients traités par enoxaparine 2000 UI insuffisants rénaux sévères (n=1), comparés aux non insuffisants rénaux sévères (n=7), OR 0,32 [0,01 – 2,6], p 0,44, alors même que le risque hémorragique n'est pas significativement augmenté.

(Tableau 4).

Groupe AMM	OR [IC 95%]	p-value
Complication thrombotique veineuse à M3	0,32 [0,01 – 2,62]	0,44
Complication hémorragique à M3	0,77 [0,27 – 2,01]	0,66

Tableau 4 – Analyses bivariées de variables qualitatives pour la comparaison des sous-groupes ayant une clairance de la créatinine comprise entre 15 et 30 mL/min

On notait moins d'évènements thromboemboliques veineux chez les patients de sexe masculin et lors d'hospitalisations en service de chirurgie. Le poids, l'indice de masse corporelle, les taux d'hémoglobine et de plaquettes étaient similaires entre les patients indemnes et les patients victimes de MTEV à 3 mois (Tableau 5).

Par contre, la population qui a présenté une MTEV symptomatique à trois mois était significativement plus jeune que la population indemne de MTEV, à savoir respectivement 61,4 ans versus 71,8 ans (p-value 0,03).

Il existe également une association significative entre survenue de complications hémorragiques et thrombotiques à trois mois (OR 12,16 ; p-value 0,002) : 85,7% des patients ayant présenté une complication thromboembolique veineuse ont également présenté une complication hémorragique à 3 mois.

Ces complications hémorragiques n'étaient pas systématiquement antérieures ou consécutives à la survenue des complications thromboemboliques veineuses.

	MTEV à M3	Ø MTEV à M3	p-value
Age (années)	61,4	71,8	0,03
Poids (kg)	51,2	55,4	0,39
IMC (kg/m ²)	19,4	21,1	0,38
Hémoglobine (g/L)	108,4	109,2	0,91
Plaquettes (G/L)	223	277,3	0,19
Durée de traitement (j)	13,1	13,6	0,90

Tableau 5 – Analyses bivariées de variables quantitatives en comparaison des sous-groupes ayant subi ou non une complication thrombo-embolique veineuse à trois mois

III. 4B – Incidence des évènements hémorragiques à 3 mois

Parmi les 142 patients inclus, des complications hémorragiques graves à 3 mois ont été rapportées chez 32 patients (22,5%) : 29 patients ont eu une baisse de l'hémoglobine de plus de deux grammes par litre ; 14 patients ont bénéficié d'une transfusion d'au moins deux culots de globules rouges. Aucune complication hémorragique fatale ou au sein d'un organe critique n'a été mise en évidence.

Les résultats de notre étude n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative du risque hémorragique au sein de la population dont la clairance de la créatinine était comprise entre 15 et 30 mL/min (OR 0,77 [IC95% 0,27 – 2,01] ; p-value 0,66) (tableau 4)

Les caractéristiques des patients qui ont présenté une complication hémorragique grave à trois mois étaient comparables à celles des patients indemnes de maladie thromboembolique veineuse.

IV. Discussion

De nombreuses études ont été réalisées pour évaluer l'enoxaparine dans le cadre de la prévention de la MTEV. En médecine, la plus importante, MEDENOX était une étude prospective randomisée en double aveugle multicentrique contre placebo. Elle a étudié l'efficacité et la tolérance de l'enoxaparine 2000 UI et 4000 UI dans le cadre de la prévention de la MTEV, à J14 et à J110 avec un dépistage systématique de thrombose veineuse profonde à J14 et selon la suspicion clinique entre J14 et le 110^{ème} jour^[8].

Cette étude a montré une efficacité significative de l'enoxaparine 4000 UI dans le cadre de la prévention de la MTEV, et ce sans augmentation significative du risque hémorragique ; par contre, elle ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative en ce qui concerne la prévention de la MTEV entre l'enoxaparine 2000UI et le placebo.

Les patients insuffisants rénaux sévères étaient exclus de cette étude.

Bien qu'aucune étude n'ait évalué la posologie de 2000 UI par jour, l'AMM a récemment étendu l'indication de thromboprophylaxie chez l'insuffisant rénal sévère à cette dose.

En pratique, dans notre étude, seulement 30% des patients traités quotidiennement par enoxaparine 2000 UI dans le cadre de la prévention de la MTEV étaient insuffisants rénaux sévères.

De ce fait, 70% des prescriptions d'enoxaparine 2000 UI n'étaient pas conformes à l'autorisation de mise sur le marché de la molécule.

89,8% des patients dont la thromboprophylaxie par enoxaparine 2000 UI n'était pas conforme à l'AMM avaient une clairance de la créatinine supérieure à 30mL/min, ce qui aurait théoriquement dû motiver une prévention de la MTEV par un usage quotidien de l'enoxaparine 4000 UI.

Certains paramètres cliniques autres que l'insuffisance rénale sévère ont pu faire discuter une réduction de la posologie habituelle de l'enoxaparine qui est de 4000 UI par jour.

Ainsi, la suspicion de risque hémorragique accru du fait de faibles poids et d'indices de masses corporels bas chez les patients non insuffisants rénaux sévères inclus dans notre étude pourrait avoir motivé les différents praticiens responsables de leur prise en charge à diminuer les doses d'enoxaparine 4000 UI à 2000 UI par jour.

En effet, une étude transversale publiée par Rojas en 2013, avait inclus 56 patients adultes non-insuffisants rénaux sévères, dont le poids était inférieur à 55kg, bénéficiant d'une thromboprophylaxie par enoxaparine 40mg par jour^[15].

Elle avait trouvé une association statistiquement significative, inversement proportionnelle, entre la masse corporelle et les taux d'anti-Xa ($p < 0,001$). 60,7% des patients avaient des taux d'anti-Xa supérieurs à 0,5 UI/mL ; 85% des patients pesant moins de 45kg avaient des taux d'anti-Xa supérieurs à 0,5 UI/mL.

Ainsi, les patients de faible poids, spécialement ceux pesant moins de 45kg, étaient exposés à une activité anti-Xa supérieure à celle souhaitée dans le cadre de prévention de la MTEV.

Pour autant aucune relation directement proportionnelle n'a pu formellement être établie entre l'augmentation de l'activité anti-Xa et l'augmentation du risque hémorragique.

Notre étude rétrospective ENOXO2000 a porté sur l'analyse d'évènements symptomatiques à 3 mois.

Le taux d'évènements thromboemboliques veineux de 5,6% mis en évidence dans notre étude est similaire à l'incidence de MTEV rapportée dans une étude réalisée par Bergmann et Neuhart^[16], dont les résultats suggéraient que l'enoxaparine 20mg par jour était aussi efficace et bien tolérée que l'héparine non-fractionnée dans la prévention de la MTEV chez les personnes âgées hospitalisés pour une affection médicale aiguë. Le taux de survenue de MTEV dans le groupe enoxaparine de cette étude était de 4,8%.

Les résultats de notre étude montrent que la réduction de posologie proposée par l'autorisation de mise sur le marché à 2000 UI par jour chez l'insuffisant rénal sévère ne s'accompagne pas d'une augmentation d'incidence des évènements thromboemboliques veineux, sans surcoût hémorragique.

Dans notre étude, les sujets plus jeunes avaient un risque significativement accru de complications thromboemboliques veineuses à 3 mois.

Cette population la plus jeune est également celle présentant une meilleure clairance rénale ; on peut supposer que la dose de 2000 UI par jour était alors insuffisante.

Notre étude ENOXO2000 a mis en évidence un taux d'évènements hémorragiques à 3 mois évalué à 22,5%, sans saignement fatal ; ce taux est supérieur à celui observé dans la population étudiée dans MEDENOX, où le taux d'évènements hémorragiques survenus chez des patients non-insuffisants rénaux sévères sous enoxaparine 2000 UI à 3 mois était de 17,2% (versus 14,3% sous placebo).

Au sein de la population insuffisante rénale sévère, la survenue de complications hémorragiques à trois mois n'était pas plus importante que dans la population non-insuffisante rénale sévère. Néanmoins la réduction de dose dans la population non insuffisante rénale sévère ne s'est pas accompagnée d'une réduction des complications hémorragiques.

Certaines remarques peuvent être réalisées concernant le cadre méthodologique de notre étude :

- La récupération rétrospective des informations via des bases de données hospitalières nous a rendus tributaires des informations cliniques et des examens complémentaires enregistrés au CHUGA ; avec le risque que certaines complications survenues lors des 3 mois de suivi du patient ne nous soient pas parvenues. Ainsi, il existe une possible sous-estimation des taux de survenues des événements hémorragiques et thromboemboliques veineux à 3 mois.
- Notre étude étant monocentrique et hospitalière, il est possible que les résultats obtenus ne soient pas applicables à d'autres types de populations.
- La gestion de l'indication, de la durée et de la posologie de l'énoxaparine dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse a été laissée à l'appréciation du médecin prescripteur. Cette limite peut cependant être également considérée comme un point fort si l'on considère qu'elle est un reflet de la pratique de la thromboprophylaxie dans la vie réelle.

V. Conclusion

- 70% des prescriptions quotidiennes d'énoxaparine 2000 UI dans le contexte de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse n'ont pas été réalisées dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché.
- L'appréciation du risque hémorragique du patient par le médecin prescripteur pourrait avoir motivé la réduction de la posologie de l'énoxaparine 4000 UI chez les patients qui n'étaient pas insuffisants rénaux sévères, notamment du fait de leur faible poids.
- Les résultats de notre étude montrent une efficacité identique de l'énoxaparine 2000 UI pour la prévention de la MTEV chez l'insuffisant rénal sévère, sans surcoût hémorragique.
- En revanche, la survenue d'un taux important de complications thrombotiques à trois mois lors de l'utilisation de l'énoxaparine 2000 UI chez le patient non-insuffisant rénal sévère confirme son inefficacité.

THÈSE SOUTENUE PAR : Benjamin SONNET

TITRE :

**EVALUATION DE L'UTILISATION DE L'ENOXAPARINE 2000 UI
AU CHU GRENOBLE-ALPES**

CONCLUSION :

70% des prescriptions quotidiennes d'enoxaparine 2000 UI dans le contexte de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse n'ont pas été réalisées dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché.

L'appréciation du risque hémorragique du patient par le médecin prescripteur pourrait avoir motivé la réduction de la posologie de l'enoxaparine 4000 UI chez les patients qui n'étaient pas insuffisants rénaux sévères, notamment du fait de leur faible poids.

Les résultats de notre étude montrent une efficacité identique de l'enoxaparine 2000 UI pour la prévention de la MTEV chez l'insuffisant rénal sévère, sans surcoût hémorragique.

En revanche, la survenue d'un taux important de complications thrombotiques à trois mois lors de l'utilisation de l'enoxaparine 2000 UI chez le patient non-insuffisant rénal sévère confirme son inefficacité.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 19/8/19

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Gilles PERNOD

VI. Références bibliographiques

1. Bouée S, Emery C, Samson A, Gourmelen J, Bailly C, Cotté F-E. Incidence of venous thromboembolism in France: a retrospective analysis of a national insurance claims database. *Thromb J*. 2016;14:4.
2. Anderson FA, 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: The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1 mai 1991;151(5):933-8.
3. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. févr 1982;81(2):151-8.
4. Mathai SC, Ghofrani H-A, Mayer E, Pepke-Zaba J, Nikkho S, Simonneau G. Quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 1 août 2016;48(2):526-37.
5. Noble S, Lewis R, Whithers J, Lewis S, Bennett P. Long-term psychological consequences of symptomatic pulmonary embolism: a qualitative study. *BMJ Open*. 2 avr 2014;4(4):e004561.
6. Ashrani AA, Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. nov 2009;28(4):465-76.
7. Montero Ruiz E, Baldominos Utrilla G, López Álvarez J, Santolaya Perrin R. Effectiveness and safety of thromboprophylaxis with enoxaparin in medical inpatients. *Thromb Res*. nov 2011;128(5):440-5.
8. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 9 sept 1999;341(11):793-800.
9. Fareed J, Hoppensteadt D, Walenga J, Iqbal O, Ma Q, Jeske W, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin: implications for clinical practice. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(12):1043-57.

- 10.** Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost.* oct 2004;30(5):579-89.
- 11.** Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2 mai 2006;144(9):673-84.
- 12.** Pellizzari L, Facchinetti R, Corrà L, Sepe A, Fantin F, Fontana G, et al. Can we reliably predict the level of anticoagulation after enoxaparin injection in elderly patients with renal failure? *Aging Clin Exp Res.* juin 2018;30(6):605-8.
- 13.** Atiq F, van den Bemt PMLA, Leebeek FWG, van Gelder T, Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol.* août 2015;71(8):921-9.
- 14.** LOVENOX® (énoxaparine sodique) : mise à jour de l'expression du dosage, de sa posologie dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), et de l'embolie pulmonaire (EP) et de son utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère - Lettre aux pro - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/LOVENOX-R-enoxaparine-sodique-mise-a-jour-de-l-expression-du-dosage-de-sa-posologie-dans-le-traitement-de-la-thrombose-veineuse-profonde-TVP-et-de-l-embolie-pulmonaire-EP-et-de-son-utilisation-en-cas-d-insuffisance-renale-severe-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- 15.** Rojas L, Aizman A, Ernst D, Acuña MP, Moya P, Mellado R, et al. Anti-Xa Activity After Enoxaparin Prophylaxis In Hospitalized Patients Weighing Less Than Fifty-Five Kilograms. *Thrombosis Research.* 1 déc 2013;132(6):761-4.
- 16.** Bergmann JF and Neuhaert E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The enoxaparin in medicine study group. *Thromb Haemost* 1996; 76: 529–534.

VII. Annexes

VII. 1) Page de signature du protocole ENOXO2000



Version 3.0 du modèle de protocole MR004

ENOXO2000

Version n°1.0 du 23.07.2019

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

Évaluation de l'utilisation de l'Enoxaparine 2000 UI au CHU Grenoble Alpes

ENOXO2000

Ce protocole a été lu et approuvé.
Les deux parties s'engagent à mener la recherche conformément au protocole et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Personne responsable de la mise en œuvre de la recherche

Pr. PERNOD Gilles
Service de Médecine Vasculaire
CHU Grenoble Alpes

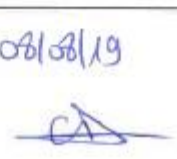
Date : 07/08/19



Organisme responsable du traitement des données

CHU Grenoble Alpes
Représenté par :
Mme Monique SORRENTINO
La Directrice Générale

Date : 08/08/19



VII. 2) Engagement de l'investigateur – Recherche n'impliquant pas la personne humaine

ENGAGEMENT DE L'INVESTIGATEUR RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

Titre de la recherche : « ENOXO2000 »

Nom de l'investigateur : Pr PERNOD Gilles

Service de Médecine Vasculaire du CHU Grenoble Alpes – CS 10217-38043 Grenoble Cedex 09

☎ 04 76 76 57 17, ✉ gpernod@chu-grenoble.fr

Nom du contact projet : SONNET Benjamin

Service de Médecine Vasculaire du CHU Grenoble Alpes – CS 10217-38043 Grenoble Cedex 09

✉ bsonnet@chu-grenoble.fr

Responsable du traitement des données : CHU Grenoble Alpes



L'investigateur est tenu de conduire la recherche conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et dans le respect de la déclaration d'Helsinki. Le promoteur est tenu de s'assurer que ces principes sont respectés.

Avant le démarrage de l'étude

- L'investigateur s'engage à transmettre le protocole complet au promoteur avec l'ensemble des pièces requises pour la validation de la mise en œuvre du projet. Il veille à transmettre chaque modification ou version nouvelle du protocole au promoteur.
- L'investigateur s'engage à suivre la méthodologie de référence pour le traitement des données personnelles opérés dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine (MR-004) ou le cas échéant à effectuer une demande d'autorisation auprès de la CNIL.
- Dans le cas où l'Investigateur serait amené à utiliser les données obtenues dans les locaux d'une autre structure que le CHUGA, celui-ci s'engage à le faire pour le compte du CHUGA et sans en autoriser l'accès à un tiers.
- L'investigateur s'engage à ne pas commencer la recherche ni inclure avant obtention de l'autorisation de la DRCI.
- L'investigateur s'engage à former et à informer tout le personnel concerné par l'étude.
- L'investigateur s'engage à accepter les entretiens périodiques avec les ARCs de la DRCI pour permettre le suivi administratif de l'étude.
- L'investigateur s'engage à fournir des rapports intermédiaires (inclusions...).

Pendant l'étude

- L'investigateur s'engage à respecter scrupuleusement le protocole et ses annexes.
- L'investigateur s'engage à stocker les données dans un sous-répertoire de son pôle clinique de rattachement et à le partager avec le responsable de son service.
- L'investigateur s'engage à soumettre par écrit à la DRCI toute modification apportée au protocole (prolongation de la durée, changement du ou des critère(s) d'inclusion(s) et/ou non-inclusion(s), nouvel intervenant...). La DRCI étudie et qualifie chaque modification apportée : (substantielle, non substantielle, pour information). L'investigateur s'engage donc à attendre l'aval de la DRCI avant de procéder à d'éventuelles modifications.
- L'investigateur s'engage à informer la DRCI de l'arrêt anticipé ou de la fin de l'essai.

Après l'étude

- L'investigateur s'engage à transmettre à la DRCI un rapport final établi dans un délai d'un an suivant la fin de l'essai.
- L'investigateur s'engage à ne conserver les données qu'au maximum deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche et au maximum 10 ans ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche. Elles font ensuite l'objet d'un archivage (papier ou électronique) pour une durée maximale de 20 ans. Passé ce délai, l'investigateur s'engage à effacer les données.
- L'investigateur s'engage à archiver pendant au moins 15 ans les documents sources et tous les documents de l'étude (déclaration de non-opposition, protocole...).
- L'investigateur s'engage à mentionner dans les publications l'identité du responsable du traitement des données.

<u>Date et Signature de l'investigateur</u> <u>précédées de la mention « lu et approuvé »</u> Le 07/08/2019 Pr PERNOD 	<u>Date et Signature du promoteur</u> Le 08/08/19  Mme Monique SORRENTINO La directrice générale
---	---

Engagement fait en un exemplaire conservé par le CHU Grenoble Alpes. Une copie sera transmise après signature à l'investigateur ou au contact du projet (le cas échéant).

VII. 3) Notice d'information sur un projet de recherche



NOTICE D'INFORMATION SUR UN PROJET DE RECHERCHE

Évaluation de l'utilisation de l'Enoxaparine 2000 UI au CHU Grenoble Alpes
ENOXO2000

Madame, Monsieur,

Cette fiche vous informe d'un projet de recherche, planifié ou en cours, organisé par le service de Médecine Vasculaire du C.H.U. Grenoble Alpes. **Nous vous remercions d'avance d'en prendre connaissance.**

DESCRIPTIF DE L'ETUDE

Cette recherche consiste à évaluer la bonne utilisation de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse par l'Enoxaparine 2000U

Cette étude devrait débuter en Aout 2019 et il est prévu qu'elle s'achève en Septembre 2019.

BENEFICES, CONTRAINTES ET RISQUES

Dans ce projet nous utiliserons les données de votre dossier médical de prise en charge dans ce service, afin de faire progresser les connaissances et les pratiques médicales. Seules des données normalement acquises dans le cadre d'une prise en charge habituelle seront utilisées.

Votre prise en charge ne sera aucunement modifiée par l'utilisation de ses données médicales ou par votre opposition à cette recherche.

CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Dans le cadre de cette recherche, un traitement de données personnelles va être mis en œuvre.

Les données que nous prévoyons de collecter sont les suivantes :

- Âge, sexe, poids, taille si mentionné
- Créatininémie
- Hémoglobine
- Motif et modalités d'hospitalisation
- Données liés à l'efficacité et tolérance du traitement de prévention

VOS DROITS

Vous disposez de droits d'accès et de rectification, d'opposition et d'un droit de réclamation à une autorité de contrôle (CNIL).

QUE DEVEZ-VOUS FAIRE ?

- Si vous ne vous opposez pas à l'utilisation des données de votre dossier médical, vous n'avez rien à faire.
- Si vous souhaitez vous opposer à l'utilisation de vos données pour ce projet, vous pouvez :
 - En parler directement au personnel du service que vous rencontrez aujourd'hui.
 - Contacter le responsable de l'étude ou le délégué à la protection des données (voir ci-dessous).

VOS CONTACTS

Pour exercer vos droits, ou pour toute question à ce sujet :

- Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données du CHU Grenoble Alpes par mail (protection-donnees@chu-grenoble.fr) ou par téléphone au 04.76.76.82.02
- Une demande peut aussi être envoyée par courrier à CHU Grenoble Alpes, Délégué à la Protection des Données, CS 10217, 38043 GRENOBLE Cedex 09.
- Vous pouvez demander un formulaire d'opposition à l'accueil du service de Médecine Vasculaire

Si vous avez des questions sur l'étude, vous pouvez contacter le responsable ci-dessous :

Investigateur responsable de l'étude : PERNOD Gilles Coordonnées : CHU Grenoble Alpes, Service de Médecine Vasculaire CS10217 CHU, 38043 GRENOBLE Cedex 09 Tel : 04 76 76 55 47	Organisme responsable du traitement des données CHU Grenoble Alpes Coordonnées : CHU Grenoble Alpes - DRCI Pavillon Dauphiné – Rez-de-chaussée CS 10217 38043 GRENOBLE Cedex 9 Tel : 04 76 76 59 57
--	---

VII. 4) Poster – Congrès S.F.M.V. 2019

18^e
CONGRÈS
DE LA SFMV

★ **L'EUROPE AU CŒUR DES VOISSEUX**
★ **DU 25 AU 28 SEPT. 2019**
★ **STRASBOURG**
★ Palais de la musique et des congrès



Après délibération du jury, le

Prix Poster du Jury

a été attribué au :

Benjamin SONNET (La Tronche)

pour son travail sur :

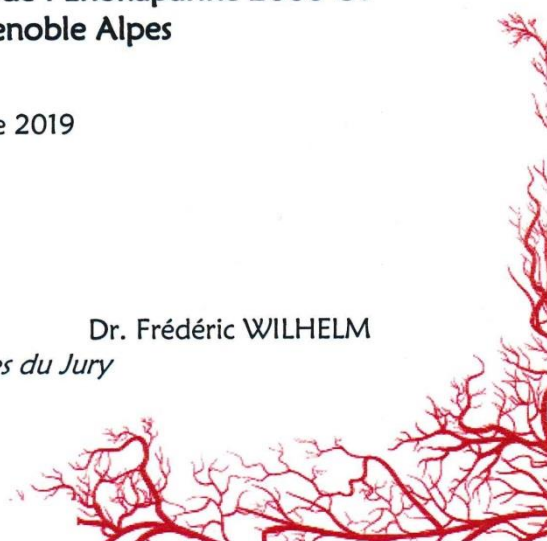
**Evaluation de l'utilisation de l'Enoxaparine 2000 UI
au CHU Grenoble Alpes**

Fait à Strasbourg, le 28 Septembre 2019

Dr. Hélène DESMURS-CLAVEL

Dr. Frédéric WILHELM

Membres du Jury



Evaluation de l'utilisation de l'énoxaparine 2000 UI au CHU Grenoble-Alpes

B. Sonnet^(a), P. Gillois^(b), E. Brudieu^(c), C. Seinturier^(a), G. Pernod^(a)

(a) Service Universitaire de médecine vasculaire, CHU de Grenoble-Alpes, 38043 La Tronche Cedex, France

(b) DMIS, CHU de Grenoble-Alpes, 38043 La Tronche Cedex, France

(c) Pôle Pharmacie, CHU de Grenoble-Alpes, 38043 La Tronche Cedex, France

Adresse e-mail : bsonnet@chu-grenoble.fr

INTRODUCTION

L'utilisation de l'énoxaparine en cas d'insuffisance rénale (IR) sévère était contre-indiquée en France jusqu'au 26 juin 2017, date à laquelle l'ANSM a mis à jour sa position^[1].

Il est désormais possible d'utiliser l'énoxaparine 2000 UI/j SC, dans le cadre de la **prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient insuffisant rénal sévère**.

Le but de notre étude est d'**évaluer l'utilisation de l'énoxaparine 2000 UI chez les patients hospitalisés au CHU Grenoble-Alpes par rapport à l'AMM**.

MATERIELS ET METHODES

Etude observationnelle rétrospective descriptive monocentrique.

Objectif principal: évaluer la conformité de la prescription d'énoxaparine 2000 UI par rapport à son AMM (prévention de la MTEV ; clairance 15-30 mL/min)

Objectifs secondaires: évaluer l'efficacité et la sécurité à trois mois de l'énoxaparine 2000 UI (incidence à trois mois des ETEV symptomatiques et des événements hémorragiques (critères ISTH).

Nous avons inclus tous les patients hospitalisés au CHUGA recevant une **injection d'énoxaparine 2000 UI/j entre le 1^{er} septembre 2017 et le 30 septembre 2018**.

Les **critères d'exclusion** étaient les suivants : patients hospitalisés en pédiatrie ou en USLD ; anticoagulation préalable pour une raison autre que la prévention de la MTEV ; posologie d'énoxaparine différente de 2000 UI/j ; prescriptions non-validées ; hospitalisations itératives.

RESULTATS

142 patients ont été inclus: femmes 67%, âge moyen 71 ans, IMC moyen 21 kg/m², la clairance moyenne de la créatinine était de 49.44mL/min, la durée moyenne de traitement était de 14 jours ; 63% étaient hospitalisés dans des services de médecine.

Parmi ces 142 patients, **seulement 30% étaient insuffisants rénaux sévères**.

89.8% des patients non-IR sévères avaient une clairance supérieure à 30mL/min et relevaient d'une indication théorique d'énoxaparine 4000 UI dans le cadre de la prévention de la MTEV.

Nombre de patients ClCr 15-30mL/min	42 (30%)	IC 95% [22,5 ; 38,3]
Nombre de patients hors ClCr 15-30mL/min	98 (70%)	IC 95% [61,7 ; 77,4]

Certains paramètres cliniques, comme les **faibles poids et IMC**, ont pu motiver la réduction de posologie standard de l'énoxaparine du fait d'une suspicion de risque hémorragique accru

Données quantitatives	Groupe AMM	Groupe hors-AMM	p-value	IC 95%
Age (années)	82,8	66,9	/	[-20,8 - -11]
Poids (kg)	61,5	52,6	0,002	[-14,5 - -3,3]
IMC (kg/m ²)	23	20,2	0,007	[-4,7 - -0,8]
Hémoglobine (g/L)	109,9	108,5	0,71	[-8,8 - 6]
Plaquettes (G/L)	268,5	277,1	0,68	[-32,8 - 50,1]
Durée de traitement (j)	11,9	14,5	0,58	[-6,7 - 11,9]

Taux d'ETEV symptomatiques à trois mois: 5,6%, similaire à celui rapporté dans d'autres études^[2].

Les sujets **plus jeunes** ont présenté un risque thrombotique significativement accru (âge moyen de la population ayant thrombosé à 61 ans vs 72 ans ; p-value 0.03) ; ces derniers présentant également une meilleure fonction rénale, la dose de 2000 UI/j était probablement insuffisante.

Il existait une **association significative entre complications hémorragiques et thrombotiques à M3 (OR 12,16 ; IC95% [2,03 - 130] ; p-value 0.002)**

Taux d'événements hémorragiques à trois mois: 22,5%, supérieur à celui observé dans MEDENOX^[3].

La réduction de dose dans la population non-IR sévère ne s'est pas accompagnée d'une réduction des complications hémorragiques.

La réduction de posologie chez l'IR sévère ne s'est pas accompagnée d'une augmentation des ETEV.

Dans la population IR sévère, la survenue de complications hémorragiques à trois mois n'a pas été plus importante

Groupe AMM	OR [IC 95%]	p-value
Complication thrombotique veineuse à M3	0,32 [0,01 - 2,62]	0,44
Complication hémorragique à M3	0,77 [0,27 - 2,01]	0,66

CONCLUSION

70% des prescriptions d'énoxaparine 2000 UI ont été réalisées hors AMM.

L'appréciation du **risque hémorragique** pourrait avoir motivé la réduction de posologie de l'énoxaparine 4000 UI chez les patients non IR sévères, notamment du fait de leur **faible poids**.

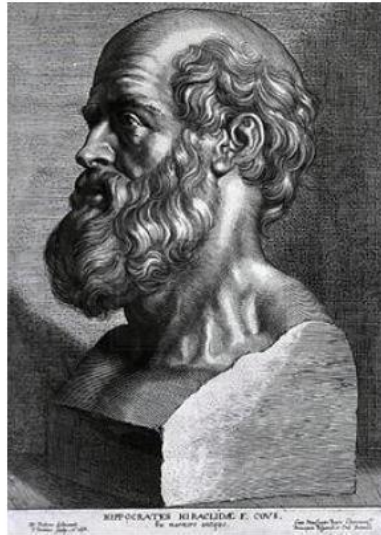
Chez le patient insuffisant rénal sévère, nous retrouvons une **efficacité similaire sans surcoût hémorragique** de l'énoxaparine 2000UI.

Chez le patient non-insuffisant rénal sévère, le taux important de complications thrombotiques à trois mois est en faveur d'une **inefficacité de l'énoxaparine 2000UI**.

Bibliographie :

- LOVENOX® (énoxaparine sodique) : mise à jour de l'expression du dosage, de sa posologie dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), et de l'embolie pulmonaire (EP) et de son utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère - Lettre aux pro - ANSM [Internet]. 2017
- Bergmann JF and Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly inpatients bedridden for an acute medical illness. The enoxaparin in medicine study group. Thromb Haemost 1996
- Samama MM. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med.1999

VIII. Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité 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.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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.