



HAL
open science

Optimisation de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en milieu hospitalier : enquête sur 2316 patients

Xavier Dode

► **To cite this version:**

Xavier Dode. Optimisation de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en milieu hospitalier : enquête sur 2316 patients. Sciences pharmaceutiques. 2002. dumas-03148936

HAL Id: dumas-03148936

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03148936>

Submitted on 22 Feb 2021

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.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr



1^{er} exemplaire

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année 2002

N° 7038

**OPTIMISATION DE LA PREVENTION DE LA MALADIE
THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE EN MILIEU
HOSPITALIER : ENQUETE SUR 2316 PATIENTS.**

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMEDICALE**

Conformément aux dispositions du décret n°90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THESE

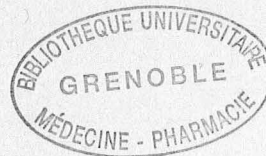
Présenté à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE

Et soutenu publiquement le : 15 octobre 2002 à 18 heures

Pour obtenir le grade de **DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par : **Xavier DODE**

[Données à caractère personnel]



JURY :

Président : Monsieur le Professeur **J. CALOP**

Membres : Monsieur le Professeur **G. AULAGNER**
Monsieur le Docteur **J.L. BOSSON**
Monsieur le Docteur **B. ALLENET**
Monsieur le Docteur **E. BRUDIEU**

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année 2002

N°

**OPTIMISATION DE LA PREVENTION DE LA MALADIE
THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE EN MILIEU
HOSPITALIER : ENQUETE SUR 2316 PATIENTS.**

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMEDICALE**

Conformément aux dispositions du décret n°90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THESE

Présenté à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE

Et soutenu publiquement le : 15 octobre 2002 à 18 heures

Pour obtenir le grade de **DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par : **Xavier DODE**

[Données à caractère personnel]

JURY :

Président : Monsieur le Professeur **J. CALOP**

Membres : Monsieur le Professeur **G. AULAGNER**
Monsieur le Docteur **J.L. BOSSON**
Monsieur le Docteur **B. ALLENET**
Monsieur le Docteur **E. BRUDIEU**

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

| | | |
|----------------|------------|---------------------------------------|
| ALARY | Josette | Chimie Analytique |
| BAKRI | Abdelaziz | Pharmacie Galénique |
| BENOIT-GUYOD | Jean-Louis | Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie |
| CALOP | Jean | Pharmacie Clinique et Bio-technique |
| CUSSAC | Max | Chimie Thérapeutique |
| DECOUT | Jean-Luc | Chimie Générale |
| DEMENGE | Pierre | Physiologie/Pharmacologie |
| DROUET | Emmanuel | Microbiologie-Immunologie |
| FAVIER | Alain | Biochimie |
| GOULON | Chantal | Physique-Pharmacie |
| GRILLOT | Renée | Parasitologie |
| MARIOTTE | Anne-Marie | Pharmacognosie |
| RIBUOT | Christophe | Physiologie-Pharmacologie |
| ROUSSEL | Anne-Marie | Biochimie |
| SEIGLE-MURANDI | Françoise | Botanique et Cryptogamie |
| STEIMAN | Régine | Biologie Cellulaire |
| WOUESSIDJEW | Denis | Pharmacie Galénique |

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFERENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT
ALLENET
BARTOLI
BOUMENDJEL
BURMEISTER
CARON
CHARLON
DELETRAZ
DIJOUX-FRANCA
DURMORT-MEUNIER
ESNAULT
FAURE
FAURE-JOYEUX
FOUCAUD-GAMEN
GEZE
GILLY
GUIRAUD
GROSSET
HININGER-FAVIER
KRIVOBOK
MORAND
NICOLLE
PERA
PEYRIN
PINEL
RAVEL
RIBUOT
RICHARD
RIONDEL
TAILLANDIER
VILLEMAIN
VILLET

Delphine
Benoit
Marie-Hélène
Ahcène
Wilhelm
Cécile
Claude
Martine
M.-Geneviève
Claire
Danielle
Patrice
Marie
Jacqueline
Annabelle
Catherine
Pascale
Catherine
Isabelle
Serge
Jean-Marc
Edwige
Marie-Hélène
Eric
Claudine
Anne
Diane
Jean-Michel
Jacqueline
Georges
Danièle
Annick

Parasitologie
Pharmacie Clinique
Pharmacie Clinique et Biotech.
Pharmacognosie
Physique
Biologie Moléculaire
Chimie Pharmacie
Droit Economie pharmaceutique
Pharmacognosie
Virologie moléculaire structur
Chimie Analytique
Biochimie C
Physiologie-Pharmacologie.
Bactériologie-Virologie.
Pharmacotechnie Galénique
Chimie Thérapeutique
Biologie cellulaire
Chimie analytique
LBSO-Biochimie C
Botanique-Cryptogamie
Chimie thérapeutique
Chimie organique
Chimie organique
Chimie Analytique Alimentaire
Parasitologie
Chimie Analytique
Physio. Pharmaco
Chimie Toxico-Ecotoxicologie
Physiologie Pharmacologie
Chimie organique
Physique Pharmacie
Chimie analytique

A Monsieur le Professeur J. CALOP

Qui m'a fait l'honneur, d'accepter la présidence de ce jury. J'ai apprécié, au cours de mes études de pharmacie et pendant mon internat, la qualité de son enseignement mais également ses conseils et son esprit visionnaire

Qu'il soit assuré de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur G. AULAGNER

Qui a accepté de juger ce travail.

Que celui-ci soit l'occasion de lui exprimer toute ma reconnaissance pour son choix.

Qu'il soit assuré de ma sincère gratitude, et de mon entier dévouement.

A Monsieur le Docteur J.L. BOSSON

Qui a encadré ce travail.

Je le remercie pour sa grande disponibilité, sa compétence, et surtout sa motivation et son enthousiasme pour m'encourager tout au long de ce travail et de mes études.

A Monsieur le Docteur B. ALLENET

Qui a accepté avec spontanéité de siéger parmi les membres du jury.

Je le remercie pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail, pour sa disponibilité pour la relecture attentive avec toute sa rigueur scientifique.

A Monsieur le Docteur E. BRUDIEU

Avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler pendant plus de deux ans, j'ai pu apprécier sa gentillesse, sa disponibilité et ses compétences. Je tiens à le remercier vivement et l'assurer de mes amicales pensées.

à Mélanie

à Martin

à nos futurs enfants,

à mes parents,

à mes grand-parents,

à ma sœur, mon filleul, mon beau frère,

ainsi qu'à toute ma famille.

**A mes amis, en particulier : Eric et Stéphanie, Stéphane et Leïla, Fabien, Manel et Faby,
Etienne et Christelle, Pierrick et Gaëlle, Manu et Fabienne, Jérôme et Claudine...**

Je tiens aussi à remercier :

Madame DE BEAUCHAMP Isabelle, Madame ALBERTO GONDOUIN Marie-Christine,
Madame MINISCHETTI Laurence, Pharmaciens.

Madame COUPE Sophie, ma précieuse collaboratrice,

Ainsi que toute l'équipe de la pharmacie de SAINT EGREVE :

Marie, Florence, Yvette, Georgette, Lydia, Catherine, Réjane, Chantal, Patrice et Jean-Vincent.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| Optimisation de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en milieu hospitalier : Enquête sur 2316 patients | 1 |
| Table des matières | 3 |
| Abréviations | 7 |
| INTRODUCTION..... | 11 |
| REVUE BIBLIOGRAPHIQUE | 15 |
| 1/ LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE | 16 |
| 1.1. LES DEFINITIONS..... | 16 |
| 1.1.1.- <i>La Thrombose Veineuse Profonde (TVP) ou phlébite</i> | 16 |
| 1.1.2.- <i>L'Embolie Pulmonaire (EP)</i> | 16 |
| 1.2. ANATOMOPATHOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE | 17 |
| 1.2.1. <i>La thrombose veineuse</i> | 17 |
| 1.2.1.1. – Anatomopathologie | 17 |
| 1.2.1.2. – Physiopathologie | 18 |
| A - Altération de la paroi veineuse..... | 18 |
| B - Stase veineuse | 18 |
| C - Anomalies de l'hémostase..... | 19 |
| 1.2.2. <i>Evolution du thrombus veineux</i> | 19 |
| 1.3. EPIDEMIOLOGIE | 20 |
| 1.3.1 - <i>Incidence et prévalence de la MTE</i> | 20 |
| 1.3.1.1 - Incidence des TVP et des EP | 20 |
| 1.3.1.2 - Prévalence des TVP et des EP | 21 |
| 1.4. DIAGNOSTIC..... | 21 |
| 1.4.1. - <i>Sémiologie (diagnostic clinique)</i> | 21 |
| 1.4.1.1.- Signes cliniques classiques: phlegmatia alba dolens | 21 |
| 1.4.1.2 - Phlébite bleue. phlegmatia caerulea dolen..... | 22 |
| 1.4.1.3 - Thrombose veineuse pelvienne..... | 22 |
| 1.4.1.4 - Thrombose de la veine cave inférieure | 22 |
| 1.4.1.5 - Embolie pulmonaire..... | 23 |
| 1.4.2.- <i>Diagnostic paraclinique</i> | 23 |
| 1.4.2.1.- Diagnostic biologique | 24 |
| A -Les gaz du sang | 24 |
| B -Les D-DIMERES plasmatiques | 24 |
| C -Les complexes thrombino-antithrombine (Facteur 1 et 2 de la prothrombine)..... | 25 |
| D -Le dépistage des anticorps anticoagulants circulants lupiques ou antiprothrombinases | 25 |
| E -Le dépistage des inhibiteurs physiologiques de la coagulation..... | 25 |
| F -Test de DAHLBACK : la résistance à la protéine C activée | 26 |

| | |
|--|--------|
| 1.4.2.2.- Diagnostic morphologique..... | 26 |
| A/ L'échographie doppler..... | 26 |
| B/ La phlébographie..... | 26 |
| C/ Scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion..... | 26 |
| D/ Angiographie pulmonaire..... | 27 |
| E/ Autres examens pour le diagnostic d'une embolie pulmonaire..... | 27 |
| 2/ PROPHYLAXIE DE LA MTE..... | 28 |
| 2.1.LES FACTEURS DE RISQUE DE LA MTEV..... | 28 |
| 2.1.1.- <i>Les facteurs de risque de la MTEV en chirurgie</i> | 28 |
| 2.1.1.1. - Les facteurs de risque de TVP post opératoire..... | 31 |
| A-L'âge..... | 31 |
| B -La maladie cancéreuse..... | 31 |
| C -Les antécédents de maladie veineuse thrombo-embolique..... | 32 |
| D -L'immobilisation..... | 32 |
| E -L'obésité..... | 32 |
| F -Les varices des membres inférieurs..... | 32 |
| G -Les anomalies biologiques..... | 32 |
| 2.1.1.2. - Critères non identifiés comme étant des facteurs de risque de la MTEV..... | 33 |
| A -Le tabagisme..... | 33 |
| B -Le diabète..... | 33 |
| C -Le groupe sanguin O..... | 33 |
| 2.1.1.3. - L'évaluation du risque opératoire..... | 33 |
| 2.1.2.- <i>Les facteurs de risque de la MTEV en médecine</i> | 34 |
| 2.1.2.1. -Les facteurs de risque liés au patient..... | 34 |
| A/ Age..... | 34 |
| B/ Antécédents de maladie thromboembolique..... | 34 |
| C/ Obésité..... | 35 |
| D/Insuffisance veineuse, varices..... | 35 |
| E/ Immobilisation..... | 35 |
| F/ Grossesse et post-partum..... | 36 |
| G/ Traitements par oestro-progestatifs : contraception orale et traitement hormonal substitutif de la ménopause..... | 36 |
| H/ Thrombophilies..... | 37 |
| I/ Anomalies congénitales..... | 38 |
| J/ Anomalies acquises..... | 38 |
| 2.1.2.2.- Les facteurs de risque liés à la pathologie..... | 38 |
| A/ Cancer..... | 38 |
| B/ Insuffisance cardiaque..... | 39 |
| C/ Infarctus du myocarde..... | 39 |
| D/ Accident vasculaire cérébral..... | 40 |
| E/ Syndromes myéloprolifératifs..... | 40 |
| F/ Syndrome néphrotique..... | 40 |
| G/ Maladies systémiques inflammatoires..... | 40 |
| 2.1.2.3. – Autres..... | 41 |
| A/ Cathéter veineux central..... | 41 |
| B/ Les voyages prolongés..... | 42 |
| C/ Les saisons..... | 42 |
| D/ L'hypertriglycémie..... | 42 |
| E/ La stimulation ovarienne et la fécondation in vitro..... | 42 |
| 2.2. MOYENS DE PREVENTION..... | 42 |

| | |
|---|--------|
| 2.2.1 - <i>Moyens physiques</i> | 42 |
| 2.2.1.1.- Compression pneumatique intermittente (CPNI)..... | 42 |
| 2.2.1.2. - La contention-compression veineuse élastique..... | 43 |
| 2.2.2. - <i>Moyens médicamenteux</i> | 45 |
| 2.2.2.1. - Les anti-agrégants plaquettaires..... | 45 |
| A -Les antiagrégants..... | 45 |
| B -Les antiactivateurs..... | 45 |
| C -Présentation des spécialités | 46 |
| 2.2.2.2. - Les héparines non fractionnées par voie sous-cutanée | 46 |
| 2.2.2.3. - Anti-vitamine K | 48 |
| 2.2.2.4. - L'hirudine | 49 |
| 2.2.2.5. – HBPM..... | 50 |
| 2.2.2.6. - Danaparoïde (Orgaran®) | 57 |
| 2.2.3.- <i>Nouveaux anticoagulants</i> | 58 |
| 2.2.3.1. – Mégaltran..... | 58 |
| 2.2.3.2. - Fondaparinux (Arixtra®) | 59 |
| POPULATION ET METHODE | 68 |
| Introduction | 69 |
| 1/ L'ENQUETE | 69 |
| 1.1.LA POPULATION..... | 70 |
| 1.1.2. - <i>Les caractéristiques des patients</i> | 71 |
| 1.1.2. - <i>Les types de services</i> | 71 |
| 1.1.3. - <i>Les facteurs de risque</i> | 71 |
| 1.1.4. - <i>La prévention de la maladie veineuse thromboembolique</i> | 72 |
| 1.2.LE DIAGNOSTIC DE CERTITUDE DE LA TVP | 72 |
| 1.3 LA METHODOLOGIE STATISTIQUE..... | 72 |
| 2/ RESULTATS | 75 |
| 2.1.CARACTERISTIQUES DES PATIENTS | 75 |
| 2.1.1. - <i>Répartition de la population de l'enquête</i> | 75 |
| 2.1.2 - <i>L'âge</i> | 75 |
| 2.1.3 - <i>Le sexe</i> | 76 |
| 2.2 LES FACTEURS DE RISQUE | 76 |
| 2.2.1. - <i>La fréquence des facteurs de risque</i> | 76 |
| 2.2.2. - <i>Le nombre de facteurs de risque par patients</i> | 77 |
| 2.3.RECHERCHE DE SOUS GROUPES A HAUT RISQUE THROMBOGENE..... | 78 |
| 2.4.PROPHYLAXIE DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE | 83 |
| 2.4.1. - <i>La fréquence de la prévention de la MTEV par service</i> | 83 |
| 2.4.2. - <i>Type de prophylaxie médicamenteuse</i> | 83 |
| 2.4.3. - <i>Fréquence d'utilisation des moyens physiques</i> | 84 |
| 2.5.DEPISTAGE DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES..... | 85 |
| 2.5.1.- <i>La fréquence et le type de TVP</i> | 85 |
| 2.5.2 - <i>Indication d'anticoagulant selon l'AMM</i> | 86 |
| 2.5.2.1. - En chirurgie..... | 86 |
| 2.5.2.2. - En médecine..... | 86 |
| 2.6.ANALYSE CROISEE..... | 88 |

| | |
|-----------------------------------|-----|
| DISCUSSION | 90 |
| CONCLUSION | 105 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 109 |
| ANNEXES | 119 |

| |
|--------------|
| ABREVIATIONS |
|--------------|

| | |
|----------------------|--|
| ACCP : | American College of Chest Physicians |
| AFCA : | Association de Formation Continue en Angiologie Rhône-Alpes |
| AFSSAPS : | Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé |
| AMM : | Autorisation de Mise sur le Marché |
| APAH : | Association pour la Promotion de l'Angiologie Hospitalière |
| APHP : | Assistance Publique des Hôpitaux de Paris |
| AVC : | Accident Vasculaire Cérébral |
| AVK : | Anti Vitamine K |
| CMDMS : | Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles |
| EP : | Embolie Pulmonaire |
| ETV : | Evènements Thromboemboliques Veineux |
| Facteur IIa : | Thrombine activée |
| Facteur Xa : | Facteur X activé |
| FDR : | Facteur De Risque |
| HBPM : | Héparine de Bas Poids Moléculaire |
| HNF : | Héparine Non Fractionnée |
| IDM : | Infarctus Du Myocarde |
| INR : | International Normalised Ratio |
| IV : | Intra-Veineux |
| MTEV : | Maladie ThromboEmbolique Veineuse |
| PHRC : | Projet Hospitalier de Recherche Clinique |
| PTG : | Prothèse Totale de Genou |
| PTH : | Prothèse Totale de Hanche |
| PUI : | Pharmacie à Usage Intérieur |
| RCP : | Résumé des Caractéristiques du Produit |

- SSSRF :** Services de Soins de Suite et Réadaptation Fonctionnelle
- TCA :** Temps de Céphaline Activée
- THS :** Traitement Hormonal Substitutif
- TIH :** Thrombopénie Induite par l'Héparine
- TVP :** Thrombose Veineuse Profonde

INDEX DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau I : Facteurs de risque de MTEV en orthopédie et traumatologie chez l'adulte.(APHP janv 1998).----- | 29 |
| Tableau II : Facteurs de risque de MTEV en chirurgie générale chez l'adulte.(APHP janv 1998).----- | 30 |
| Tableau III : Description des différentes classes de bas élastiques.----- | 44 |
| Tableau IV : Spécialités de la classe et mode d'administration des anti-agrégants plaquettaires.----- | 46 |
| Tableau V : Caractéristiques des différents AVK.----- | 48 |
| Tableau VI : Indications validées des HBPM en fonction de la molécule.----- | 52 |
| Tableau VI (bis) : Fréquence des effets indésirables de l'Arixtra®.----- | 65 |
| Tableau VII : Répartition de l'âge au sein de la population étudiée.----- | 75 |
| Tableau VIII : Fréquence des facteurs de risque.----- | 76 |
| Tableau IX : Nombre de facteur(s) de risque par patient.----- | 77 |
| Tableau X : Pourcentage de patients ayant une prévention médicamenteuse de la MTE au sein de chaque type service.----- | 83 |
| Tableau XI : Répartition des patients en fonction du type de prophylaxie.----- | 84 |
| Tableau XII : Fréquence et types de TVP dépistées pour les patients ayant un traitement préventif.----- | 85 |
| Tableau XIII : Détail du type de TVP dans chaque catégorie de patient.----- | 85 |
| Tableau XIV : Fréquence de patients de médecine répondant aux critères d'inclusion de l'étude médénox.----- | 86 |
| Tableau XV : Fréquence de patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude médénox et autonomie.----- | 87 |
| Tableau XVI : Etude de la prescription d'héparines versus critères médénox chez les patients de médecine.----- | 87 |
| Tableau XVII : Analyse croisant la TVP et différents critères.----- | 88 |

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une pathologie fréquente (incidence annuelle d'environ 1 cas pour 1000 habitants par an en France) parfois grave. Elle est aussi une cause importante de mortalité en milieu hospitalier.

Les complications d'une thrombose veineuse profonde peuvent être immédiates, (embolie pulmonaire potentiellement mortelle) ou tardives. Les séquelles fonctionnelles (syndrome post-thrombotique, ulcère de jambe), induisent un surcoût en terme d'hospitalisation et de prise en charge thérapeutique globale.

Ces constats justifient la mise en place d'une attitude préventive adaptée chez tous les patients à risque. En chirurgie, les essais cliniques et les études épidémiologiques réalisés ont permis l'élaboration de recommandations consensuelles pour la prévention de la MTEV. En milieu médical, les essais sont peu nombreux et les recommandations sont extrapolées à partir de celles émises en chirurgie. L'obtention par l'énoxaparine Lovenox®40 mg d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) limitée à certaines indications par pour la prophylaxie de la MTEV en milieu médical ne résous pas tous les problèmes. En effet, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) continuent à être prescrites très fréquemment hors AMM à dose prophylactique en milieu médical.

L'utilisation des HBPM en prophylaxie de la MTEV est devenue le traitement de référence grâce à leur sécurité d'emploi et leur simplicité d'administration. Pendant une dizaine d'années, ces traitements ont représenté une ligne importante de dépenses du budget médicament des établissements de santé. Depuis leurs prix sont devenus très raisonnables, à l'exception de la tinzaparine Innohep®.

De nouveaux médicaments, en cours de développement ou commercialisés comme les penta-saccharides synthétiques sous-cutanés, vont arriver sur le marché à des prix élevés. Les laboratoires fabriquant ces nouveaux anticoagulants ont pour ambition de supplanter les HBPM. Le

risque d'un "dérapage" budgétaire n'est pas impossible : le même phénomène s'était produit à l'arrivée sur le marché des HBPM.

De nombreuses études, sur la survenue des effets indésirables hémorragiques graves sous héparines de bas poids moléculaire ont été réalisées. Parmi elles, les 2 enquêtes nationales de pharmacovigilance de 1999 et 2000 ont permis d'estimer l'incidence des effets indésirables et d'identifier les circonstances favorisant leurs survenues :

- âge élevé,
- insuffisance rénale lors d'utilisation des HBPM en traitement curatif,
- mésusage en nombre non négligeable, en particulier l'utilisation prolongée non validée par les essais cliniques,
- prise concomitante de médicament à risque... .

En revanche, il n'y a pas ou peu d'études sur les raisons d'échec de la prévention de la MTEV par HBPM en milieu médical ou chirurgical. Cet échec se définit par l'apparition de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire.

L'objectif principal de cette thèse est d'identifier des facteurs de risque de MTEV dans une population atteinte malgré un traitement préventif par HBPM .

Ces facteurs de risque FDR (antécédents (ATCD) de MTEV, cancer associé, Thrombophilies...) permettent de cibler des patients traités préventivement par HBPM et présentant malgré tout un risque élevé de MTEV.

Pour réaliser ce travail, les données des patients ayant une HBPM à dose préventive seront analysées. Ces patients sont inclus dans différentes études (à Grenoble , Annecy, AFCA,... en médecine ou en Orthopédie) au sein desquelles le recueil des données est identique (questionnaire+echodoppler).

Les objectifs secondaires sont :

- d'identifier des écarts de pratiques professionnelles ;
- d'élaborer un document de travail qui pourra aider le comité du médicament lors de discussions concernant l'entrée à l'hôpital des penta-saccharides synthétiques sous-cutanés.

La prescription des penta-saccharides synthétiques sous-cutanés pourrait dans un premier temps être limitée aux patients identifiés dans notre étude comme étant des patients avec un risque élevé de MTEV sous traitement préventif par HBPM en milieu médical ou chirurgical .

Ceci permettrait de se donner le temps de l'analyse de ces nouvelles molécules au coût non négligeable.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Première partie : revue de la littérature

1/ LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

1.1 LES DEFINITIONS

1.1.1. La Thrombose Veineuse Profonde (TVP) ou phlébite

Elle a été décrite pour la première fois en 1818 par BRESCHET.

Dans le DICTIONNAIRE DES TERMES DE MEDECINE GARNIER ET DELEMARRE [38] on donne la définition suivante : 'inflammation d'une veine désignant soit la thrombophlébite soit la phlébothrombose ; la forme subaiguë entraîne l'oblitération de la veine par un caillot, dont l'extrémité libre peut se détacher et réaliser une embolie pulmonaire'

Deux types de phlébites sont identifiés :

- Phlegmatia alba dolens (œdème blanc douloureux) décrite par TROUSSEAU en 1865. Il s'agit d'une forme subaiguë de phlébite qui se manifeste par un œdème blanc occupant un segment de membre dont la principale veine est thrombosée et qui s'accompagne de douleur et d'une impotence de ce membre.
- Phlegmatia coerulea dolens (œdème bleu douloureux) décrite en 1938 par GREGOIRE. Elle est une variété de phlébite compliquée de spasme artériel. Elle est caractérisée par sa brutalité d'apparition, l'intensité de sa douleur, un œdème accompagné de cyanose et de refroidissement des téguments et une profonde altération de l'état général avec collapsus.

On parle de Thrombose Veineuse Profonde (TVP)

1.1.2. Embolie Pulmonaire (EP)

C'est l'oblitération d'une ou de plusieurs branches de l'artère pulmonaire par des corps étrangers, le plus souvent des caillots sanguins provenant du territoire de la veine cave inférieure.

Si elle peut provoquer un infarctus pulmonaire évident , ses signes cliniques sont souvent dissociés ou incomplets rendant son diagnostic délicat.

La maladie thromboembolique :

Cette pathologie englobe la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire.

1.2. ANATOMOPATHOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE

1.2.1. La thrombose veineuse

1.2.1.1. Anatomopathologie

La thrombose précède en général la phlébite. Ceci conduit à distinguer les deux étapes classiques de phlébothrombose d'abord, puis de thrombophlébite. Les caractères du thrombus varient avec son ancienneté.

Au stade de phlébothrombose, le caillot est fixé en général au niveau d'une valvule ou de l'abouchement d'une collatérale par une partie blanche faite de plaquettes et de fibrine disposées en couches concentriques : le thrombus primaire. Celui-ci est prolongé par un caillot rouge, riche en érythrocytes. Il obstrue, au niveau de son origine, presque complètement le vaisseau et se prolonge par une queue plus ou moins longue, développée dans le sens du flux.

Ce caillot fragile peut se fragmenter et donner naissance à une embolie pulmonaire.

Au stade de thrombophlébite , la paroi veineuse est le siège d'une réaction inflammatoire . Des cellules musculaires lisses sous endothéliales et des cellules mésenchymales vont coloniser le caillot. Secondairement, des néo-capillaires vont se développer dans le caillot. Ces néo-capillaires vont progressivement recréer une véritable lumière dans le vaisseau obstrué, c'est la re-canalisation.

Après une thrombose veineuse, la paroi veineuse perd une partie de son élasticité et s'épaissit. Les valvules sont partiellement rétractées et non fonctionnelles.

1.2.1.2. Physiopathologie

La formation d'un thrombus résulte d'un mécanisme plurifactoriel, résumé par la classique triade de Virchow :

- L'altération de la paroi veineuse
- La stase veineuse
- Les anomalies de l'hémostase

A - Altération de la paroi veineuse

Ce facteur pariétal est considéré actuellement comme mineure. Il est surtout incriminé dans certaines thromboses veineuses développées au contact de foyers infectieux, mécanisme physiopathologique évocable en cas de phlébite pelvienne septique mais rare en ce qui concerne les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. Le facteur pariétal a aussi été incriminé dans la pathogénie de la thrombose surale de patient alité, par une altération de la paroi veineuse du fait de la compression sur le plan du lit. Il est enfin incriminé dans toutes les thromboses veineuses développées lors de la mise en place de dispositifs intraveineux, temporaires comme les cathéters ou définitifs comme les chambres implantables.

B - Stase veineuse

La stase entraîne une agglomération réversible des éléments figurés du sang. Les thrombi veineux se localisent surtout au niveau des valvules et des abouchements des collatérales qui constituent des zones de stase et de turbulences. Tous les troubles de l'hémodynamique veineuse vont accentuer ce phénomène notamment l'insuffisance veineuse chronique, les varices des membres inférieurs, les compressions veineuses, et surtout l'immobilisation prolongée rencontrée chez les opérés mais aussi chez les patients alités pour des affections médicales sévères ou chez les patients porteurs de lourds handicaps tels les paraplégiques ou les hémiparaplégiques. Enfin, les modifications de l'hémodynamique générale comportant une baisse du débit cardiaque peuvent

aussi favoriser l'apparition d'une thrombose veineuse. C'est le cas notamment lors d'hypovolémies, lors de déshydratations sévères, ou d'insuffisances cardiaques graves.

C - Anomalies de l'hémostase

Ces anomalies peuvent être classées en trois catégories :

Anomalies quantitatives des éléments figurés du sang: la polyglobulie ou à l'inverse l'anémie sont des facteurs de thrombose, respectivement par augmentation de la viscosité sanguine et activation de la fibrino-formation, ainsi que les thrombocytémies et les hyperleucocytoses.

Anomalies de la coagulation: l'activation excessive de la voie extrinsèque d'origine tissulaire ou de la voie intrinsèque par activation du facteur Hageman peut provoquer la formation d'une thrombose.

Un état prothrombogène peut apparaître en cas d'hyperfibrinémie (syndromes infectieux et postopératoires), d'élévation des facteurs I, VII, VIII et XII observée au cours de la période postopératoire, de la grossesse et dans diverses circonstances congénitales ou acquises, de modifications de l'équilibre thrombine-antithrombine (déficit en ATIII, PC,PS), de présence d'un anticoagulant circulant.

Anomalies de la fibrinolyse

1.2.2. Evolution du thrombus veineux.

Le thrombus formé va évoluer vers la lyse, l'extension, la migration ou l'organisation.

La lyse survient surtout pour les thromboses minimales ou débutantes, le plus souvent pour des thromboses distales.

L'extension de la thrombose peut être proximale ou distale. Sa progression est souvent bloquée au niveau des carrefours veineux.

La migration embolique vers les artères pulmonaires et les cavités cardiaques droites complique plutôt les formes proximales mais n'est pas exceptionnelle dans les thromboses distales.

Lorsque le thrombus évolue vers la rétraction, il peut persister sous forme de séquestre fibreux à l'intérieur de la lumière, la re-canalisation est possible, mais il persiste des troubles de la compliance veineuse.

1.3. EPIDEMIOLOGIE

1.3.1. incidence et prévalence de la MTE

L'incidence est le nombre de nouveaux cas diagnostiqués durant une période déterminée dans une population donnée.

La prévalence est le nombre de cas diagnostiqués (sans distinction entre nouveaux et anciens cas) dans une population à un instant donné.

1.3.1.1. Incidence des TVP et des EP

Dans la population générale, l'incidence annuelle des TVP est estimée à 160 pour 100 000 personnes par les grandes études nord-américaines [69]. En France, le nombre de 700 000 cas de TVP par an a été avancé [75]. Un fort contingent est attribuable à l'hospitalisation médicale, où l'incidence des accidents thromboemboliques atteint plus de 10% en cas de tumeur abdominale compressive et gênant le retour veineux, en cas d'insuffisance cardiaque ou respiratoire notamment chez les patients en ventilation assistée, lors d'un alitement pour affection médicale aiguë survenant chez un malade ayant des antécédents de thromboembolique certains et même 30% en cas de paralysie d'un membre inférieur telle qu'on en rencontre en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique [9].

Concernant l'embolie pulmonaire non mortelle l'incidence annuelle est de 0.2 pour 1000. Si on inclut les patients pour lesquels une thrombose veineuse profonde n'a pas été diagnostiquée de leur vivant, l'incidence de l'embolie pulmonaire mortelle s'élève à 0.5 pour 1000. [66]. Dans un tiers des cas, la TVP est la première manifestation chronologique de l'embolie pulmonaire.

1.3.1.2. Prévalence des TVP et des EP

La prévalence des TVP s'élève à 3% chez les hommes et à 8% chez les femmes. La prévalence de L'EP est de l'ordre de 2% pour les hommes et les femmes. En France, Even et coll. en 1980 [34] ont estimé la fréquence de l'EP à 100 000 cas par an avec 25 000 décès dont 10 exclusivement liés à l'embolie pulmonaire. Les données autopsiques surestiment la fréquence de la MTEV par rapport aux études prospectives longitudinales. En effet, une embolie pulmonaire directement responsable du décès ou ayant participé à l'issue fatale, est retrouvée dans 12.5% à 19.4% des principales séries autopsiques hospitalières.

La prévalence de la MTEV ne peut qu'augmenter avec les années puisqu'elle est en relation directe avec l'âge du sujet, donc au vieillissement de la population occidentale et à la sédentarité croissante du mode de vie.

1.4. DIAGNOSTIC

1.4.1. Sémiologie (*diagnostic clinique*) ([13] ; [28] ; [30] ; [43])

Les signes cliniques de la TVP manquent à la fois de sensibilité (ils peuvent être absents) et de spécificité (présents, ils peuvent traduire une autre pathologie). Pourtant, en pratique clinique, leur présence dans un contexte évocateur devra conduire à la réalisation d'examens complémentaires.

Ainsi, une TVP peut être asymptomatique et n'être découverte que lors de sa recherche systématique (par exemple, chez un patient qui a une EP).

1.4.1.1. Signes cliniques classiques: *phlegmatia alba dolens*

- Douleur spontanée unilatéral du mollet ou provoquée par la dorsiflexion du pied. Ce signe n'est pas spécifique d'une TVP. La douleur peut siéger à l'aîne, à la face interne de la cuisse, le long d'un trajet veineux.

- Oedème unilatéral du pied, de la jambe ou de l'ensemble du membre inférieur. Ce signe n'est pas spécifique d'une TVP. Un oedème bilatéral peut se voir en cas de thrombose de la veine cave inférieure.

- Rougeur et augmentation de la chaleur locale. Ces signes ne sont pas spécifiques et sont retrouvés lors d'un érysipèle, d'une lymphangite ou d'une cellulite inflammatoire.

- Dilatation des veines superficielles, témoignant du développement d'une circulation collatérale superficielle qui court-circuite l'obstacle, accompagnée de cyanose.

Compte tenu de la fréquence de l'EP chez les patients présentant une TVP, il faut rechercher des symptômes et des signes patents d'EP : douleur thoracique, dyspnée, tachycardie, cyanose, insuffisance cardiaque droite, épanchement pleural.

Chacun de ces signes peut être isolé. Lorsqu'ils sont associés, leur valeur diagnostique est majorée.

1.4.1.2. Phlébite bleue phlegmatia caerulea dolens

Thrombose veineuse profonde proximale du membre inférieur, associée à une cyanose secondaire à une ischémie du membre inférieur provoquée par un spasme ou une compression artérielle.

Il s'agit d'une forme très rare d'installation progressive ou brutale. C'est une urgence vasculaire, pouvant évoluer vers la gangrène. Dans cette situation, 50% des patients doivent subir une amputation et la mortalité s'élève à 25%.

La recherche systématique d'un cancer doit être effectuée.

1.4.1.3. Thrombose veineuse pelvienne

Signes cliniques pelviens ou généraux, lorsqu'ils sont présents: douleur utérovaginale, abdominale, troubles urinaires, tableau fébrile ou septique.

Elle survient dans un contexte de chirurgie abdomino-pelvienne, de grossesse, de post-partum.

1.4.1.4. Thrombose de la veine cave inférieure

Signes cliniques présentés lors de la phlegmatia alba dolens, parfois bilatéraux.

Elle peut être le siège d'une extension d'un thrombus iliaque ou d'un thrombus veineux rénal. Une thrombose bilatérale des membres inférieurs incite à rechercher un cancer sous-jacent et chez le sujet jeune une maladie de Behçet.

1.4.1.5. Embolie pulmonaire [16]

L'EP est la migration secondaire d'un caillot de sang (embolie fibrino-cruorique) dans une artère pulmonaire avec arrêt consécutif de l'apport sanguin au parenchyme pulmonaire situé en aval.

Lorsqu'elle n'est pas d'emblée mortelle, trois présentations cliniques différentes peuvent être rencontrées lors d'une EP :

- douleur pleurétique avec dyspnée +/- hémoptysie (50% des cas),
- dyspnée progressive sans douleur pleurétique (30% des cas),
- état de choc (10% des cas).

Ces signes apparaissent brutalement en quelques minutes.

Dans les 10% des cas restants, l'EP est évoquée en raison de la découverte d'anomalies de la radiographie du thorax (atélectasie, épanchement pleural ou opacité à la base pleurale) dans un contexte de tachypnée et/ou de TVP.

Pris individuellement, ces symptômes et signes cliniques sont peu sensibles et peu spécifiques.

1.4.2. Diagnostic paraclinique ([13] ; [16] ; [28] ; [30] ; [43] ; [53].; [64] ; [63])

En raison de l'absence de signes cliniques ou de spécificité de ces derniers, des tests paracliniques doivent être réalisés sans délai pour le diagnostic de TVP ou d'EP.

Un traitement anticoagulant d'attente est justifié uniquement s'il compense le délai d'obtention des résultats du test diagnostique d'urgence.

Parmi les tests disponibles, il faut distinguer ceux qui permettent de détecter et de localiser le thrombus : phlébographie et écho-doppler veineux et ceux qui témoignent de l'évolution biologique d'un thrombus mais sans le localiser : dosage des d-dimères.

La phlébographie reste l'examen de référence, mais ne doit pas être effectuée systématiquement.

En pratique clinique, l'examen complémentaire de première intention est l'échographie veineuse couplée au doppler pulsé (écho-doppler). Le dosage des d-dimères semble s'imposer dans la démarche diagnostique .

A l'exception de l'angiographie pulmonaire, aucun test diagnostique ne combine une sensibilité et une spécificité suffisantes pour être utilisé seul en présence d'une suspicion d'EP. L'angiographie pulmonaire reste l'examen de référence mais ses risques limitent son utilisation en première intention. Il faut utiliser des combinaisons de tests.

1.4.2.1. Diagnostic biologique

A -Les gaz du sang

C'est un examen de réalisation simple dans le diagnostic d'une embolie pulmonaire.

les signes évocateurs d'une embolie pulmonaire sont :

- l'hypoxémie (présente dans 90% des EP graves)
- l'hypocapnie
- l'alcalose respiratoire
- l'accroissement du gradient alvéolo-artériel en CO₂ (du fait de l'espace mort)

Aucun de ses signes n'est spécifique ou sensible. Néanmoins ils sont indispensables dans l'évaluation de la gravité d'une embolie pulmonaire.

B -Les D-DIMEREs plasmatiques

le D-DIMERE plasmatique est un épitope présent uniquement après formation de la fibrine, stabilisation puis lyse de cette fibrine.

Sa détection à l'aide d'auto-anticorps monoclonaux peut témoigner d'un processus thromboembolique.

D'après la littérature sa sensibilité est de 97 % et sa spécificité est de 45 % (par technique ELISA, méthode de référence) pour la détection d'une embolie pulmonaire.

Chez un malade suspect de maladie veineuse thrombo-embolique, un taux plasmatique de D-DIMERES inférieur à 500 micro grammes par litre permet d'exclure le diagnostic (valeur prédictive négative).

Lorsque le test est positif, il doit être confirmé par un examen morphologique. En effet sa valeur prédictive positive est faible.

En conclusion, un dosage de d-dimères négatif par test ELISA permet d'exclure le diagnostic de TVP. Par contre, un dosage positif nécessite de poursuivre la démarche diagnostique par une échographie-doppler, soit pour éliminer un faux-positif, soit pour localiser le thrombus.

C -Les complexes thrombino-antithrombine (Facteur 1 et 2 de la prothrombine)

Ces tests sont moins fiables que les D-DIMERES. Nous ne ferons que les citer.

D -Le dépistage des anticorps anticoagulants circulants lupiques ou antiprothrombinases

Les anticorps anticoagulants circulants (immunoglobulines) sont variés donc leur recherche s'avère difficile.

E -Le dépistage des inhibiteurs physiologiques de la coagulation

L'antithrombine III est l'inhibiteur principal des protéases de la coagulation. Elle est une protéine mono caténaire, de la famille des serpins, comportant un site actif et un site de liaison à l'héparine (cofacteur de l'héparine).

La protéine C est une protéine bi caténaire, vitamino-K dépendante, circulant sous forme d'un zymogène, avec une chaîne légère qui lui permet une fixation aux phospholipides de membrane et une chaîne lourde exerçant une action protéolytique sur les facteurs V et VIII activés, limitant ainsi la formation de la thrombine.

La protéine S est une protéine mono caténaire, vitamino-K dépendante, circulant d'une part liée à une protéine du complément (C 4b binding protéine) et d'autre part libre exerçant une activité anticoagulante.

Les déficits de ces protéines sont soit quantitatifs soit qualitatifs.

F -Test de DAHLBACK : la résistance à la protéine C activée

Ce test évalue la réponse anticoagulante du plasma à l'apport exogène de protéine C activée et purifiée.

1.4.2.2. Diagnostic morphologique

A/ L'échographie doppler

Cet examen fournit des informations morphologiques: il détecte et localise le thrombus. Il permet d'explorer les alentours de la veine et de détecter toute compression veineuse extrinsèque. De plus, grâce au doppler, il fournit aussi des informations hémodynamiques et évalue les séquelles valvulaires ultérieurement.

L'examen est pratiqué de la veine cave inférieure, jusqu'aux veines surales, de façon bilatérale et comparative.

Il s'agit d'un examen non invasif, dont la sensibilité et la spécificité par rapport à la phlébographie sont excellentes (95%) chez le sujet symptomatique.

Des études médico-économiques ont montré que cet examen présentait le meilleur rapport coût/efficacité.

Son rendement est dépendant de la qualité du matériel et de l'expérience de l'opérateur.

B/ La phlébographie

Cet examen est invasif, douloureux, coûteux et non dépourvu d'effets secondaires.

Il n'est plus pratiqué en routine. Il ne reste l'examen de référence que dans le cadre d'essai clinique.

C/ Scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion

En cas de suspicion d'une EP, une scintigraphie pulmonaire peut être effectuée pour évaluer son importance et pour avoir une image de référence afin de pouvoir objectiver une éventuelle récurrence embolique sous traitement anticoagulant.

Cet examen est non invasif et peu irradiant. La scintigraphie pulmonaire de perfusion consiste à injecter un traceur radioactif constitué le plus souvent de macro agrégats d'albumine humaine marqués au Technétium 99m, qui vont se bloquer dans le réseau précapillaire. L'obstruction est de l'ordre de 0,1 %. Des clichés sont effectués grâce à une gamma-caméra.. Cet examen doit être confronté à la scintigraphie de ventilation, qui implique l'inhalation par le patient d'un gaz radioactif (par exemple, Xénon 133 ou Krypton 81m) ou d'un aérosol marqué au Technétium 99m. Dans ce dernier cas, la ventilation doit être étudiée avant la perfusion et trois incidences sont effectuées : postérieure, obliques postérieures droite et gauche. L'interprétation de l'examen doit être effectuée selon des critères s'appuyant sur les résultats de l'étude PIOPED (prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis).

D/ Angiographie pulmonaire

Il s'agit de l'examen de référence qui ne devrait pas être la technique d'investigation de première intention. Cet examen est invasif, coûteux et non dénué de risque (mortalité de 0,5% et morbidité de 1 à 3%).

Il consiste à injecter un produit de contraste iodé, par abord antébrachial, fémoral ou jugulaire interne, à des volumes et un débit précis, le cathéter étant placé dans le tronc pulmonaire pour une injection globale, puis avancé dans les artères pulmonaires droite et gauche pour des injections sélectives ou suprasélectives. L'interprétation des résultats n'est pas aisée.

E/ Autres examens pour le diagnostic d'une embolie pulmonaire

- Echocardiographie : elle permet de constater une dilatation du ventricule droit, dont la taille peut excéder celui du ventricule gauche lorsque l'obstruction vasculaire pulmonaire est supérieure à

40%. La sensibilité et la spécificité des signes sont médiocres. Cet examen a une réelle utilité si l'EP est sévère.

- Tomodensitométrie hélicoïdale: elle est largement disponible dans les hôpitaux généraux. Les experts s'accordent pour lui reconnaître une excellente spécificité de l'ordre de 95%, mais ils restent prudents quant à sa sensibilité.

2/ PROPHYLAXIE DE LA MTE

2.1. LES FACTEURS DE RISQUE DE LA MTEV

Le clinicien se doit d'identifier les patients à haut risque de développer une maladie veineuse thrombo-embolique pour lutter contre la morbidité et la mortalité de celle-ci avant de s'occuper de la prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique.

Les facteurs de risque sont bien individualisés dans la littérature. [29]

Le cumul des différents facteurs de risque augmente probablement le risque de MVTE.

Néanmoins, la plupart des études existantes ont été faites en analyse uni variée, il est difficile d'établir une hiérarchie du risque.

2.1.1. Les facteurs de risque de la MTEV en chirurgie

La chirurgie est la situation clinique la mieux étudiée et elle présente le plus haut risque de thrombose.

Ce risque varie de 10 % en chirurgie générale à 50 % en chirurgie orthopédique non réglée. Le risque d'embolie pulmonaire en chirurgie orthopédique est de l'ordre de 2 %.

Ces données doivent être modérées selon les procédures chirurgicales et les pathologies sous-jacentes.(cf **Tableau I** : Facteurs de risque de MTEV en orthopédie et traumatologie chez

l'adulte.(APHP janv 1998) et **Tableau II** : Facteurs de risque de MTEV en chirurgie générale chez l'adulte.(APHP janv 1998). [20]

ORTHOPÉDIE - TRAUMATOLOGIE CHEZ L'ADULTE ⁽¹⁾

| | Risque lié au malade | | | |
|----------------------------------|--|---|---|-----------------|
| | Niveau 1 • Absence de facteur de risque thrombo-embolique ^(B) | Niveau 2 • Age > 40 ans ^{(A)(B)} • Contraception orale par oestrogénostatifs ^(A) • Cardiopathie décompensée ^(A) • Alitement péri-opératoire > 4 jours ⁽¹⁾ • Varices ^(A) • Infection pré-opératoire généralisée ou localisée aiguë • Post-partum (1 mois) ^(A) • Obésité ⁽¹⁾ Le risque est augmenté en présence de plusieurs facteurs de risque | Niveau 3 • Cancer actuel ou évolutif ^(A) • Antécédent thrombo-embolique ⁽¹⁾ • Paralysie des membres inférieurs ^(A) (après accident vasculaire cérébral, par exemple) • Syndrome myéloprolifératif ^(A) • Hypercoagulabilité ^(A) : déficits connus en protéine C et S, en AT III ^(A) , résistance à la protéine C activée ^(A) , anticoagulant circulant ^(A) , anticorps antiphospholipides | |
| Risque lié à la chirurgie | Niveau 1 • Membre supérieur • Arthroscopie diagnostique • Avant-pied • Ablation de matériel d'ostéosynthèse • Hernie discale | Risque faible | Risque faible | Risque modéré * |
| | Niveau 2 • Plâtre du membre inférieur • Rachis sans trouble neurologique (en dehors des hernies discales) • Arthroscopie thérapeutique (en dehors des ménisectomies) | Risque modéré* | Risque modéré* | Risque élevé |
| | Niveau 3 • Rachis avec troubles neurologiques • Bassin, hanche et membres inférieurs | Risque élevé | Risque élevé | Risque élevé |

1. D'après les recommandations pour la pratique clinique. Service Evaluation et Qualité - AHPH Janvier 1998.
* L'heure de début du traitement prophylactique (pré ou post opératoire) doit prendre en compte le risque hémorragique propre à chaque intervention.

(A) Validé dans la littérature.

(B) Le facteur de risque âge > 40 ans ne doit pas être pris en compte pour évaluer le risque thrombo-embolique dans la chirurgie mineure (niveau de risque chirurgical 1).

CHIRURGIE GÉNÉRALE (NÉOPLASIQUE OU NON) CHEZ L'ADULTE ⁽¹⁾

| | Risque lié au malade | | | |
|---------------------------|---|---|---|---------------|
| | Niveau 1 • Absence de facteur de risque thrombo-embolique ^(B) | Niveau 2 • Age > 40 ans ^{(A)(B)} • Contraception orale par oestroprogestatifs ^(A) • Cardiopathie décompensée ^(A) • Alitement péri-opératoire > 4 jours ⁽¹⁾ • Varices ^(A) • Infection pré-op. généralisée ou localisée aiguë • Post-partum (1 mois) ^(A) • Obésité ⁽¹⁾ Le risque est augmenté en présence de plusieurs facteurs de risque | Niveau 3 • Cancer actuel ou évolutif ^(A) • Antécédent thrombo-embolique ⁽¹⁾ • Paralysie des membres inférieurs ^(A) (après accident vasculaire cérébral, par exemple) • Syndrome myéloprolifératif ^(A) • Hypercoagulabilité ^(A) : déficits connus en protéine C et S, en AT III ^(A) , résistance à la protéine C activée ^(A) , anticoagulant circulant ^(A) , anticorps antiphospholipides | |
| Risque lié à la chirurgie | Niveau 1 * • Chirurgie mineure, non néoplasique, non compliquée, par exemple : - appendicectomie, cholécystectomie - oesophage, hernie hiatale, inguinale, crurale - chirurgie pariétale et des parties molles, du cou - proctologie, - curetage, hystérocopie, coelioscopie diagnostique - testicule, verge, urètre - endourologie, dont résection transurétrale de vessie et prostate • Tumorectomie pour cancer du sein avec curage axillaire • Lithotritie extracorporelle | Risque faible | Risque modéré | Risque modéré |
| | Niveau 2 * • Appendicectomie compliquée • Chirurgie des maladies inflammatoires du grêle et du côlon • Hystérectomie par voie haute ou basse, myomectomie, annexectomie, plastie tubaire • Rein, vessie, urètre • Adénomectomie transvésicale | Risque modéré | Risque modéré | Risque élevé |
| | Niveau 3 • Chirurgie digestive, néoplasique (vésicule et voies biliaires, estomac, oesophage, pancréas, grêle, côlon, rectum) • Splénectomie • Chirurgie des glandes surrénales avec hypercorticisme • Plastie utérine, chirurgie du prolapsus (voie combinée) • Cancer sphère urinaire et génitale sauf sein • Cystectomie totale, prostatectomie radicale | Risque élevé | Risque élevé | Risque élevé |

1. D'après les recommandations pour la pratique clinique. Service Evaluation et Qualité - APHP Janvier 1998.
 * Les dissections étendues et/ou hémorragiques et/ou de durée anormalement prolongée font passer les interventions au niveau de risque supérieur.

(A) Validé dans la littérature.

(B) Le facteur de risque âge > 40 ans ne doit pas être pris en compte pour évaluer le risque thrombo-embolique dans la chirurgie mineure (niveau de risque chirurgical 1).

Les facteurs de risque majeurs sont, :

- L'âge
- La maladie cancéreuse
- Les antécédents de MTEV
- L'immobilisation

Les facteurs de risque mineurs sont, :

- L'obésité
- Les varices des membres inférieurs
- La prise d'œstrogènes moins de 4 semaines avant l'intervention chirurgicale

2.1.1.1. Les facteurs de risque de TVP post opératoire

A-L'âge

Les études cliniques dont on dispose actuellement montrent une augmentation du risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire proportionnelle à l'âge des malades, avec un doublement de ce risque après 40 ans.[4]

Le problème est de savoir si l'âge est un facteur de risque indépendant ou s'il n'est que le reflet des pathologies et des situations cliniques à haut risque de maladie veineuse thrombo-embolique.

La maladie veineuse thrombo-embolique est extrêmement rare chez l'enfant: une étude rétrospective de 2450 adolescents retrouve 0.8 % d'embolie pulmonaire.

B -La maladie cancéreuse

Les interventions chirurgicales (notamment abdominales et gynécologiques) pour la cure d'une tumeur maligne sont grevées d'une plus forte incidence de maladie veineuse thrombo-embolique post opératoire, avec un surcroît moyen de thrombose veineuse profonde de l'ordre de 2.6. Les ré-interventions sont encore à plus haut risque.

C -Les antécédents de maladie veineuse thrombo-embolique

Chez les sujets présentant des antécédents de MVTE , le risque de TVP est multiplié par 3 [60]

D -L'immobilisation

La réduction de l'autonomie préopératoire et l'immobilisation prolongée postopératoire représentent un surcroît de risque thrombo-embolique important. Cette notion est néanmoins difficile à chiffrer.

E -L'obésité

L'obésité majore en moyenne de deux fois le risque de maladie veineuse thrombo-embolique. Les hypothèses avancées sont la diminution de l'activité fibrinolytique et l'immobilisation plus prolongée.

D'après la série d'autopsie de COON [21] (46000 malades décédés entre 1964-1974), on note une prévalence globale d'embolie pulmonaire de 21.9 % chez les patients présentant un surpoids (plus de 20%par rapport au poids idéal) alors qu'elle n'est que de 14.4% chez les non obèses.

F -Les varices des membres inférieurs

Les varices des membres inférieurs multiplient le risque par 2.4 de thrombose veineuse profonde postopératoire, en l'absence de prophylaxie [4].

G -Les anomalies biologiques

Les anomalies biologiques constitutionnelles (déficit en inhibiteur physiologique de la coagulation) ou acquises (anticoagulants de type lupique) de l'hémostase prédisposent à la survenue d'une maladie veineuse thrombo-embolique post-opératoire.

La thrombose est d'ailleurs un mode fréquent de découverte de ces diathèses.

2.1.1.2. Critères non identifiés comme étant des facteurs de risque de la MTEV

A -Le tabagisme

Dans plusieurs études, le tabagisme ne représente pas un facteur de risque indépendant de la survenue d'une maladie veineuse thrombo-embolique post-opératoire. Il serait même protecteur envers celle-ci.

B -Le diabète

Le diabète ne semble pas représenter un facteur de risque indépendant dans l'apparition de maladies veineuses thrombo-emboliques post-opératoires.

C -Le groupe sanguin O

Les études isotopiques et phlébographiques ont éliminé le rôle protecteur du groupe sanguin O vis-à-vis de la MVTE.(aurait été associé à une diminution du facteur VIII et Willebrand)

2.1.1.3. Evaluation du risque opératoire

L'évaluation du risque opératoire est indispensable en fonction de la chirurgie pour permettre une meilleure prophylaxie de la MVTE (d'après les recommandations pour la pratique clinique : service d'évaluation et de qualité: APHP janvier 1998)

La durée de l'anesthésie ou de l'intervention chirurgicale n'accroissent pas le risque de survenue de maladies veineuses thrombo-emboliques.

Suivant l'importance de l'intervention chirurgicale et le type de chirurgie, le risque thrombogène est différent.

D'après l'étude de NICOLAIDES et coll. [59] étudiant une population de patients n'ayant pas de prophylaxie thrombo.-embolique après une chirurgie, le nombre d'évènements veineux thrombo-emboliques exprimé en pourcentage s'élève à 51 % de thrombose veineuses profondes et à 4 %

d'embolies pulmonaires. D'après HUBER et coll. [46] en 1992, 23% des embolies pulmonaires post-opératoires surviennent à la sortie de l'hôpital.

2.1.2. Les facteurs de risque de la MTEV en médecine [24]

Les facteurs de risque de la MTEV peuvent être classés en deux catégories: les facteurs de risque liés au patient et les facteurs de risque liés à une pathologie médicale.

2.1.2.1. Les facteurs de risque liés au patient

A/ Age

L'âge est un facteur de risque admis de la MTEV.

Les accidents thromboemboliques sont rares chez l'enfant, en dehors des situations particulièrement à risque (polytraumatisés et fractures des membres inférieurs) [54]

L'incidence croît ensuite de façon exponentielle avec un facteur 200 entre 20 et 80 ans. Les patients de plus de 40 ans ont un risque significativement plus élevé de développer une MTEV que les patients plus jeunes. Après 40 ans, ce risque double tous les 10 ans [4]

Dans certaines études, l'âge n'apparaît pas comme un facteur de risque indépendant, mais lié à la présence d'autres facteurs de risque rencontrés chez la personne âgée (atteintes cardiaques, cancers) [55].

B/ Antécédents de maladie thromboembolique

La présence d'antécédents de MTEV est le facteur de risque le plus important.

Le risque de MTEV est accru chez les patients ayant des antécédents thromboemboliques, surtout s'ils sont exposés à une situation à haut risque (chirurgie, immobilisation).

Ce risque est multiplié par 8 par rapport aux sujets sans antécédents de MTEV ([4] ; [72])

L'absence de traitement anticoagulant au long cours après un deuxième épisode thromboembolique est accompagné d'un taux élevé de récurrences (20,7%) [54].

C/ Obésité

L'obésité est un facteur de risque de la MTEV, qui reste controversé [53]. D'après Kakkar et al. [48], l'incidence de TVP en post-chirurgie, chez des sujets obèses est de 47,9% ; celle des sujets non obèses est de 24%.

Pour d'autres auteurs, l'obésité et la MTEV ne semblent pas associées de façon indépendante. L'obésité est un terme subjectif, souvent non défini dans les essais cliniques ou s'il est défini, différents standards sont utilisés.

L'obésité est plutôt un facteur de risque additif et ne justifie pas, à elle seule, une prophylaxie particulière [4].

D/Insuffisance veineuse, varices

La présence de varices n'est pas un facteur de risque indépendant de la MTEV.

L'existence de varices ne semble pas augmenter le risque de TVP. Mais ceci reste controversé ([4] ; [55]).

E/ Immobilisation

L'immobilisation prolongée ne justifie pas à elle seule une prophylaxie de la MTEV. Mais associée à d'autres facteurs de risque, elle augmente de façon importante l'incidence des accidents thromboemboliques. De nombreuses situations (paralysie temporaire ou permanente des membres inférieurs, immobilisation plâtrée, alitement prolongé) provoquent une immobilisation [4].

L'immobilisation plâtrée est responsable de thromboses (16,5%), plus fréquentes en cas de fractures (29%) que d'entorses (11,2%) [55].

D'après Anderson et Wheeler [4], la durée de l'alitement influence le risque de MTEV. Dans une série autopsique [40], une TVP est retrouvée chez 15% des sujets alités moins de 7 jours et chez 80% des sujets alités pour une durée supérieure.

F/ Grossesse et post-partum

La MTEV est en causé dans la moitié des cas de morbidité et de mortalité obstétricale.

Le risque de MTEV est multiplié par 5 chez la femme enceinte [37] . Une MTEV survient pour 1000 à 2000 grossesses [77] . Ce risque est augmenté durant toute la grossesse, en particulier au troisième trimestre et jusqu'à la cinquième semaine de post-partum [37] . Deux tiers des EP surviennent au cours du post- partum [77].

Plusieurs facteurs sont responsables de la survenue d'une MTEV pendant la grossesse :

- l'état de grossesse, qui induit une diminution de la mobilité, voire même une immobilisation,
- des modifications de la morphologie veineuse: augmentation du diamètre, diminution de la tonicité et compression de la veine cave par l'utérus gravide,
- des modifications de l'hémostase avec un état d'hypercoagulabilité : augmentation de la protéine C, du fibrinogène, des facteurs II, VII et X, diminution de la protéine S et de l'antithrombine III [52] .

Lors d'une étude, Friederich et al [36] ont montré que le risque de MTEV durant la grossesse et le post-partum est 8 fois plus élevé chez les femmes ayant un déficit constitutionnel en antithrombine III, protéine C ou protéine S.

Le risque est aussi augmenté en présence d'autres facteurs de risque, en particulier un âge supérieur à 40 ans et des antécédents de MTEV [4].

Une prophylaxie est justifiée en cas d'antécédents de MTEV lors de grossesse antérieure (4 à 15% de récives) ou d'anomalies de l'hémostase (thrombophilie) [77].

G/ Traitements par oestro-progestatifs : contraception orale et traitement hormonal substitutif de la ménopause

Le risque de TVP est multiplié par 3 à 6 sous contraception orale, celui d'EP est multiplié par 2 [55].

L'utilisation de pilules fortement dosées en oestrogènes (50 µg d'éthinyl oestradiol) augmente significativement le risque de développer une MTEV. Mais ce risque est diminué depuis l'utilisation de pilules plus faiblement dosées (30 µg d'éthinyl oestradiol) [54]. Une étude récente suggère que le type de progestatifs des pilules de troisième génération (désogestrel ou gestodène) semble augmenter légèrement le risque de TVP, mais ceci reste contesté en raison d'un biais dans l'analyse des données [55]. Ce risque est inférieur à celui de la grossesse [4]. Un épisode de TVP demeure une contre-indication à la poursuite d'une contraception orale ([4]; [37]; [55])

Le risque induit par un traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) reste controversé.

Pour certains, le risque de MTEV ne semble pas augmenté par l'utilisation d'un THS. Mais d'autres études ont relancé la polémique en concluant que le risque de MTEV serait multiplié par 2 à 4, qu'il serait plus important durant la première année de traitement et n'augmenterait pas chez les anciennes utilisatrices de pilules oestro-progestatives ou de THS. Mais le risque de TVP chez des patientes prenant des oestrogènes par voie percutanée n'est pas bien connu puisque dans les études, la grande majorité des patientes utilisaient des oestrogènes conjugués par voie orale [55]

H/ Thrombophilies

Les thrombophilies, responsables d'un état d'hypercoagulabilité regroupent les anomalies de l'hémostase congénitales ou acquises. La présence d'une thrombophilie chez un patient ayant un ou plusieurs autres facteurs de risque (alitement, grossesse. ..) augmente de façon importante le risque thromboembolique. Une prophylaxie est nécessaire pendant la grossesse et le post-partum chez toute femme ayant une thrombophilie. De plus, chez ces patientes, l'utilisation de contraceptifs oraux est contre-indiquée.

L'existence d'une thrombophilie doit être évoquée systématiquement chez les patients ayant des accidents thromboemboliques atypiques : apparition précoce avant 45 ans, antécédents familiaux de MTEV, thromboses récidivantes ou avec des localisations multiples et inhabituelles ([59]; [76]).

I/ Anomalies congénitales

Elles sont nombreuses et complexes, je ne ferai que les citer :

Résistance à la protéine C activée , Déficit en Antithrombine III, Déficit en protéine C, Déficit en protéine S, Hyperhomocystéinémie, Anomalies de la fibrinolyse, Hyperprothrombinémie.

J/ Anomalies acquises

Anticorps antiphospholipides

Le syndrome des anticorps antiphospholipides associe des accidents thromboemboliques veineux ou artériels et/ou des fausses couches à répétition et la présence d'anticorps antiphospholipides accompagnés ou non de thrombopénies (20 à 40% des cas).

Ces anticorps antiphospholipides peuvent s'observer au cours de maladies inflammatoires, d'hémopathies, d'infections, de cancers solides ou de prises médicamenteuses (procaïnamide, hydralazine, acide valproïque, quinidiniques, chlorpromazine).

Thrombopénie induite par l'héparine

Elle survient après au moins 5 jours de traitement curatif ou prophylactique. Elle entraîne des accidents thromboemboliques veineux et artériels par activation des plaquettes par les complexes immuns formés par l'association héparine-Ig G-facteur 4 plaquettaire [54]

2.1.2.2. Les facteurs de risque liés à la pathologie

A/ Cancer

L'association MTEV et cancer a été décrite initialement par Trousseau en 1865. Depuis, de nombreuses études ont confirmé cette relation.

Lors d'un cancer, plusieurs facteurs interviennent dans la formation de thrombus : la sécrétion de substances procoagulantes par les cellules tumorales, la réduction de l'activité fibrinolytique, l'existence d'anomalies des fonctions plaquettaires, la présence d'anticoagulants circulants [54] . Le

risque est élevé dans les cancers métastatiques, en particulier du sein, poumon, pancréas, tube digestif.

La chimiothérapie peut être à l'origine de thrombose veineuse par toxicité endothéliale. La thérapie hormonale pour le cancer de la prostate est aussi associée à une augmentation d'incidence de TVP [4]

Une étude de cohorte [61], a montré qu'un cancer est diagnostiqué 5 fois plus souvent dans les six mois suivant un épisode thromboembolique, comparativement à un groupe contrôle .

Une autre étude de cohorte ayant inclus 250 patients porteurs de TVP a montré que l'incidence de survenue d'un cancer dans les deux ans suivant la TVP était de 1.9% dans le groupe de thromboses veineuses secondaires et de 7,6% dans le groupe de thromboses veineuses idiopathiques. Le risque de cancer sous-jacent paraît encore plus élevé lorsque la TVP est récidivante avec 17,7% de cancers [65]

Si le cancer n'est pas découvert initialement, il survient le plus souvent dans les six à douze mois suivant la TVP.

B/ Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque, entraînant une stase veineuse semble être un facteur de risque de TVP. Mais aucune étude bien conduite n'a pu correctement évaluer ce risque [54] .

L'insuffisance cardiaque chronique induit un risque de MTEV élevé dès qu'un simple alitement ou une décompensation surviennent [55]

C/ Infarctus du myocarde

Le risque de TVP des patients ayant un infarctus du myocarde (IDM) est comparable à celui des patients ayant subi une intervention chirurgicale. Il n' a pas été établi de façon claire que l'IDM est, en lui-même, un facteur de risque indépendant de la MTEV. D'autres facteurs de risque coexistent lors d'un IDM (âge, alitement, insuffisance cardiaque) [4]

Les TVP surviennent le plus souvent dans les trois jours suivant l'IDM [55] . L'incidence des TVP après IDM est d' environ 25% en l' absence de traitement coagulant, alors qu'elle est de 4% sous héparine à dose efficace [19].

D/ Accident vasculaire cérébral

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est un facteur de risque important de TVP Son incidence en l'absence de prophylaxie est de 42% [19].

L'immobilisation suite à un AVC joue un rôle important dans la survenue d'une TVP. Warlow et al., [84], ont montré que chez des patients hémiplegiques, la fréquence des TVP est de 63% dans le membre paralysé et de 7% dans le membre controlatéral.

E/ Syndromes myéloprolifératifs

Tous les syndromes myéloprolifératifs entraînent un état d'hyperviscosité, facteur de risque potentiel de la MTEV. Le risque thrombotique est surtout artériel. Les thromboses veineuses sont plus rares, se situant au niveau de sièges inhabituels (porte, splénique, mésentérique). Le risque décroît lorsque le traitement par hydroxyurée est débuté et que le taux de plaquettes diminue en dessous de 600 G/l. L' hémoglobinurie nocturne paroxystique est responsable de thromboses de siège inhabituel, volontiers sus-hépatique. Ces thromboses veineuses s'observent dans 50% des cas et sont souvent le premier signe de l'affection et de mauvais pronostic [55].

F/ Syndrome néphrotique

Lors de syndrome néphrotique, le risque de MTEV est compris entre 10 et 30% [37] . Ce syndrome est compliqué par une thrombose veineuse en raison de l'état d'hypercoagulabilité secondaire à une augmentation de la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation. fibrinogène, facteurs V, VII, VIII, X, à une hyperplaquettose et à la fuite urinaire d'antithrombine III [54].

G/ Maladies systémiques inflammatoires. ,[55]

Les maladies systémiques, surtout en poussée, peuvent se compliquer de thromboses veineuses.

En particulier :

la maladie de Behçet se complique dans 30 à 40% des cas de thromboses veineuses superficielles et profondes des membres ou de thrombophlébites cérébrales (en raison d'un état d'hypercoagulabilité et d'une inflammation des gros troncs veineux). Les TVP peuvent être révélatrices de la maladie.

la thromboangéite oblitérante de Léo Burger, maladie artérielle dans laquelle les thromboses veineuses, en particulier superficielles, ne sont pas rares et peuvent être également révélatrices.

le lupus érythémateux disséminé, dû à la présence d'un anticorps circulant de type lupique.

Lorsqu'il existe des anticorps antiphospholipides, le risque de TVP estimé est de 50% ; lorsqu'ils sont absents, ce risque est de 19%.

H/ Maladies intestinales inflammatoires

Les maladies intestinales inflammatoires, dont la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, sont des facteurs de risque potentiel de la MTEV.

2.1.2.3 Autres

A/ Cathéter veineux central :

Les TVP des membres supérieurs sur cathéter sont souvent asymptomatiques et retrouvées dans 25 à 50% des cas. Elles sont favorisées par certains types de cathéter (les cathéters en téflon seraient plus thrombogènes que ceux en silicone), le produit perfusé et la voie d'abord choisie (la voie sous-clavière serait 4 fois plus thrombogène que l'accès jugulaire interne) [26]

Le cathéter veineux central semble induire en lui-même une thrombose veineuse à l'endroit où il est mis en place. Mais son risque intrinsèque est difficile à évaluer; il est posé chez des patients ayant des pathologies associées lourdes, qui sont en elles-mêmes des facteurs de risque de TVP [11]).

B/ Les voyages prolongés .

Cruickshank et al., [25], ont affirmé que les voyages prolongés en avion sont un facteur de stase responsable de TVP , surtout chez les patients ayant d'autres facteurs de risque. Ce risque augmente avec la durée du voyage, les vols de nuit, la position « jambes repliées », l'immobilisation et la déshydratation. C'est le « syndrome de la classe économique » Une étude récente ,[50], remet en cause ce syndrome de la classe économique. Selon les auteurs, le risque réel est mal quantifié et probablement surestimé puisque l'association ne repose que sur des études non contrôlées ou contrôlées mais inappropriées. Dans leur étude, aucune élévation du risque de thrombose chez les voyageurs n ' a été trouvée.

C/ Les saisons

Il semble qu'il n'y ait pas de variation saisonnière des TVP, bien que celle-ci ait été incriminée avec une augmentation du risque de TVP au printemps et à l'automne.

D/ L' hypertriglycéridémie :

L'hypertriglycéridémie semble être un facteur d'apparition de TVP récidivantes. Cette responsabilité semble être confirmée par la disparition du risque thrombotique lorsque le trouble métabolique est corrigé.

E/ La stimulation ovarienne et la fécondation in vitro :

Des thromboses artérielles ou veineuses, en début de grossesse, de localisation inhabituelle (membre supérieur, jugulaire, cérébrale, cave supérieure) sont décrites mais exceptionnelles [55].

2.2. MOYENS DE PREVENTION

2.2.1. Moyens physiques

2.2.1.1. Compression pneumatique intermittente (CPNI)

Elle est peu utilisée en France, mais c'est la plus étudiée des méthodes physiques de prévention des TVP. Plusieurs études ont permis de définir des caractéristiques pour la CPNI idéale :

- compression appliquée sur toute la jambe (cuisse + mollet),
- compression pneumatique séquentielle,
- gonflement rapide et maintenu,
- dégonflement rapide,
- gradient de pression décroissant de la cheville vers la cuisse.

La CPNI agit sur 2 des 3 composantes de la triade de VIRCHOW:

- diminution de la stase,
- diminution de l'hypercoagulabilité par activation de la fibrinolyse.

La CPNI est efficace dans la prévention des TVP postopératoires. La prévention doit débuter le jour de l'intervention et être poursuivie jusqu'à déambulation.

La CPNI paraît particulièrement indiquée lorsqu'il existe un risque hémorragique ou une contre-indication aux anti-coagulants.

Pour le malade, il suffit de placer sa jambe dans une botte gonflable (existant en différentes longueurs et choisie en fonction du type de pathologie). Les pressions qu'exerce la botte respectent la loi de LAPLACE c'est à dire qu'elles seront relativement plus fortes sur les petits segments périphériques que sur les gros segments proximaux.

L'application de cette botte est biquotidienne pour une durée de 30 minutes.

Le matériel utilisé est encombrant, relativement onéreux et difficile d'entretien, ces raisons limitent les possibilités de prescription de ce traitement. Cette méthode ne peut être utilisée lorsqu'il existe une plaie des membres inférieurs, elle peut aussi entraîner une intolérance locale et un relatif inconfort. [12].

2.2.1.2. La contention-compression veineuse élastique [58]

La contention veineuse s'oppose passivement (efficace lors de la marche) et efficacement au

gonflement du segment de membre contenu tandis que la compression veineuse élastique exerce une pression active (efficace lors de la marche et au repos) permanente sur la peau et tissus sous-jacents que les muscles du mollet soient ou non en activité.

Trois règles de base s'imposent lors de la réalisation d'une contention-compression élastique veineuse :

- La pertinence de la pression à la cheville qui guide le choix de la classe d'un bas.
- La dégressivité de pression le long du membre, la pression centripète étant plus forte en distalité qu'en racine du membre.
- Le respect des pressions ponctuelles, la pression est proportionnelle à la tension (T) et inversement proportionnelle au rayon de courbure (r) soit la loi de LAPLACE: $P=T/r$

Les différents moyens qui existent sont :

- Bandes amovibles : de peu à très extensibles
- Bandes cohésives : peu extensibles
- Bandes collantes: peu extensibles
- Bas élastiques à jarret, à cuisse ou collants qui sont répartis en quatre classes (décrites dans le tableau qui suit)

Tableau III: description des différentes classes de bas élastiques :

| | | |
|--------|---|--|
| Classe | 1 | Pression au niveau de la cheville mesurée à 10-15 mmHg |
| Classe | 2 | 15.1-20 mmHg |
| Classe | 3 | 20.1-36 mmHg |
| Classe | 4 | Supérieure à 36 mmHg |

L'observance est un des problèmes majeurs des thérapeutiques par contention-compression veineuse élastique de par l'inconfort qu'elle implique.

D'autre part, les prescriptions médicales souvent de mauvaise qualité et l'absence d'enseignement des techniques de pose au personnel soignant concourent également à un délaissement de cette technique pourtant simple et efficace.

La compression présente quelques contre-indications :

- l'allergie au latex (matières en contenant)
- les dermites sur infectées aiguës
- les thromboses veineuses ischémiques
- l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

2.2.2. Moyens médicamenteux [70]

2.2.2.1. Les anti-agrégants plaquettaires

Les anti-agrégants n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique mais sont utilisés, bien qu'aucune étude n'ait prouvé leur efficacité.

Ils sont utilisés hors AMM en relais des anticoagulants ou d'emblée.

Deux groupes d'inhibiteurs plaquettaires sont distingués, les antiagrégants et les antiactivateurs

A -Les antiagrégants

Il s'agit de l'abciximab (Réopro®) de l'eptifibatide (Intégrilin®) et du tirofiban (Agrastat®) qui sont utilisés par voie intraveineuse.

Ces principes actifs se lient au complexe glycoprotéique GP 2b /3a plaquettaire, qu'ils antagonisent, pour empêcher les plaquettes d'adhérer au fibrinogène plaquettaire.

B -Les antiactivateurs

Ils concourent à inhiber la libération de granules plaquettaires contenant de l'adénosine diphosphate, stimulant de l'agrégation plaquettaire.

Cette catégorie inclut :

- L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui inhibent la synthèse du thromboxane A2.
- Le dipyridamole qui augmente la concentration plasmatique de l'adénosine, inhibiteur physiologique de l'activation plaquettaire.

- La prostacycline (une des prostaglandines inhibitrices) qui stimule l'adénylate cyclase, enzyme produisant l'adénosine mono phosphate, élément anti activateur .

C -Présentation des spécialités

| molécule | galénique | Nom de la spécialité | posologie |
|----------------------------|------------|--------------------------|---------------------|
| Acétylsalicylate de lysine | poudre | Kardégic 75 /160/300 mg | 1 prise par jour |
| Acide acétylsalicylique | gélule | Aspirine UPSA 325 mg | 1 prise par jour |
| AAS | poudre | Cardiosolupsan 100/160mg | 1 prise par jour |
| AAS | Poudre | Catalgine 0.25 g | 1 prise par jour |
| AAS+dipyridamole | gélule | Asasantine 200 mg | 2 prises par jour |
| Dipyridamole | comprimé | Persantine 75 mg | 3 cp par jour |
| Flurbiprofène | comprimé | Cébutid 50 mg | 2 cp par jour |
| Ticlopidine | comprimé | Ticlid | 250 mg x 2 par jour |
| Clopidogrel | comprimé | Plavix | Cp 1 cp par jour |
| Abciximab | injectable | Réopro | Bolus IV puis IVSE |
| Eptifibatide | injectable | Intégrilin | Bolus IV puis IVSE |
| Tirofiban | injectable | Agrastat | Bolus IV puis IVSE |

Tableau IV: Spécialités de la classe et mode d'administration.

Ces thérapeutiques ont quelques contre indications formelles : (cf Vidal 2002, [3])

2.2.2.2. Les héparines non fractionnées par voie sous-cutanée

L'héparine est un mélange hétérogène de chaînes polysaccharidiques (extraites d'intestin de porc ou de poumon de bœuf) qui pour environ un tiers d'entre elles se lient à l'antithrombine, grâce à une séquence pentasaccharidique.

Il en résulte un changement de conformation de l'antithrombine et une accélération de son interaction avec la thrombine (IIa) et les autres enzymes de la coagulation dont le facteur X activé (Xa).

Le début d'action est d'une heure et leur durée d'action est de huit a douze heures.

L'aptitude d'une héparine à prolonger le temps de céphaline activée est liée à son activité anti IIa.

Le traitement préventif utilise des doses de 5000 UI, deux a trois fois par jour administré par voie sous cutanée. (calciparine ®)

Le temps de céphaline activée, peu augmenté à ces doses, n'est habituellement pas à surveiller, sauf en cas de risque thrombotique élevé, où l'on ajustera la dose au mieux.

On recherchera alors à obtenir un TCA à 1,2 fois le témoin, sur un dosage effectué entre les deux injections d'héparine non fractionnée.

Les précautions d'emploi sont les suivantes :

- Dosage de plaquettes avant le début du traitement puis deux fois par semaine pendant au moins un mois, ensuite les dosages sanguins peuvent être espacés
- Eviter tout acte susceptible d'entraîner une effraction vasculaire
- Surveillance accrue des patients présentant un traumatisme quel qu'il soit, en raison du risque hémorragique
- Utilisation prudente chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques en raison du risque de surdosage
- Utilisation prudente pendant la grossesse et l'allaitement.

L'héparine non fractionnée utilisée en France en traitement préventif de la MTE est :

La CALCIPARINE® (héparine calcique) solution injectable SC :

- Ampoules (25000 UI = 1 ml / 20000 UI = 0.8 ml/ 12500 UI= 0.5 ml)
- Seringues pré remplies (7500 UI = 0.3 ml/ 5000 UI = 0.2 ml -seringue pré remplie)

La posologie recommandée en préventif est de 5000 UI trois fois par jour ou 7500 UI deux fois par jour .

Les héparines non fractionnées sont délaissées au profit des héparines de bas poids moléculaire, en raison d'une utilisation plus commode, d'une meilleure tolérance et d'une efficacité identique voire supérieure.

2.2.2.3. Anti-vitamine K

Les anti vitamine K interviennent au niveau hépatique et ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation. (II, VII, IX, X).

La demi-vie des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K varie de 6 heures (facteur VII) à 3 jours (facteurs II et X) donc équilibrer un traitement demande plusieurs jours.

Les A.V.K sont séparés en deux classes :

- Les coumariniques: coumadine® , sintrom® , apegmone®
- Les dérivés de l' indanedione : préviscan® , pindione®

On distingue les AVK à demi-vie courte (Apparition de l'activité anti-coagulante en 24 à 48h) et à demi-vie longue (Apparition de l'activité anticoagulante en 48 à 56h) .

| TYPE AVK | MEDICAMENTS | DEMI-VIE (h) | DUREE D'ACTION (h) | POSOLOGIE (mg/j) | DOSE PAR COMPRIME (mg) |
|--------------|--------------------------|--------------|--------------------|------------------|------------------------|
| ½ vie courte | Acénocoumarol (sintrom®) | 8 à 9 | 48 à 96 | 2 à 10 | 1 ou 4 |
| | Phénindione(pindione®) | 5 à 10 | 24 à 48 | 50 à 100 | 50 |
| ½ vie longue | Tioclomaroi (apégmone®) | 24 | 48 à 72 | 4 à 8 | 4 |
| | Fluindione(préviscan®) | 30 | 48 | 5 à 40 | 20 |
| | Warfarine(coumadine®) | 35 à 45 | 96 à 120 | 2 à 15 | 2 ou 10 |

Tableau V : Caractéristiques des différents AVK

Les contre indications des AVK sont représentées par :

- Insuffisance rénale
- Ulcère gastro-duodéal évolutif

- Diathèse hémorragique
- HTA maligne
- AVC
- Intervention neurochirurgicale ou oculaire

Un traitement par AVK se surveille avec le temps de quick exprimé en INR (International Normalised ratio) qui doit être compris entre 2 et 3.

Les AVK en traitement préventif sont efficaces, ont un coût faible et sont utilisés à des posologies faibles.

Mais du fait de nombreuses interactions médicamenteuses, de leur étroite marge thérapeutique , et de leur retard d'action à l'instauration du traitement, ils sont délaissés au profit des HBPM.

2.2.2.4. Hirudine

Extraite à l'origine de la salive de sangsue, elle est obtenue par génie génétique et appartient à la classe des antithrombines directs.

L'hirudine est un inhibiteur direct très puissant de la thrombine libre plasmatique ou de la thrombine déposée sur le thrombus et sur la paroi. L'activité antithrombotique de l'hirudine a été évaluée principalement en cardiologie : infarctus , angioplastie angor instable. Il est apparu que cette molécule n'était en fait pas beaucoup plus efficace que l'héparine dans ces indications, mais qu'elle induisait un risque hémorragique supérieur. (Boneu B 2002)

Que reste-t-il de l'hirudine aujourd'hui ?.

Les 2 hirudines recombinantes commercialisées: la Désirudine Revasc ® et la Lépirudine Refludan ®.

La Désirudine Revasc ® (15 mg 2 fois par jour en SC pendant 9 à 12 jours) est indiqué pour la prévention des thromboses veineuses postopératoires après chirurgie prothétique de la hanche ou du genou. Par rapport à l'énoxaparine, il entraîne une réduction de l'incidence de thrombose

veineuse proximales de 40%. (Eriksson BI 1997). La désirudine est donc réservée aux patients chez lesquels le risque de thrombose est élevé ou qui ont des antécédents de TIIH.

Heiz-valle C 2002 dans une étude rétrospective montre que cette molécule est intéressante pour des patients avec des FDR important de TVP (thrombophilie, obésité, antécédents thromboemboliques) et ils pensent qu'il est regrettable d'avoir comme critère d'exclusion les troubles de la coagulation qui constitue justement les situations cliniques pour lesquelles l'utilisation de désirudine pourrait être discutée.

Le refludan® est indiqué dans le traitement des thromboses survenant dans un contexte de TIIH (voie intraveineuse)

Les effets secondaires sont représentés par :

- Les hémorragies
- Les phénomènes allergiques tels que la toxidermie et la réaction anaphylactique

Elle est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement.

2.2.2.5. HBPM

PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES [6] ; [57] ; [82] ; [85]

Les HBPM sont des molécules de glycosaminoglycanes constituées de chaînes où s'alternent des molécules de D-glucosamine et d'acide uronique, soit l'acide D-glucuronique ou soit l'acide L-iduronique. Elles sont issues de la dépolymérisation de l'héparine non fractionnée (HNF), polysaccharide sulfaté naturel extrait industriellement de la muqueuse intestinale de porc ou du poumon de boeuf, par des méthodes soit enzymatiques (héparinase), soit chimiques (acide nitreux ou hydrolyse alcaline).

Grâce à ces modifications, le poids moléculaire moyen est réduit de 12000 à 15000 daltons pour l'HNF à 4000 à 6000 daltons pour les HBPM.

Une séquence pentasaccharidique unique distribuée de façon aléatoire le long des chaînes de l'héparine, en se liant avec une haute affinité à l' antithrombine III permet l'activité anticoagulante de

l'HNF et des HBPM. En effet, la modification conformationnelle issue de ce complexe favorise l'inactivation des facteurs IIa (thrombine) et Xa. Mais l'inhibition de la thrombine nécessite en plus du complexe ternaire (héparine-antithrombine III-thrombine) des molécules d'héparine contenant des chaînes avec au moins 18 unités saccharidiques, qui sont peu nombreuses dans les HBPM. Ainsi, les HBPM possèdent essentiellement une activité antiXa, supérieure à l'activité anti IIa, avec un rapport variant de 1,5 à 4,4 selon les préparations (le ratio antiXa/antiIIa de l'HNF étant environ 1). La première HBPM commercialisée sur le marché français en 1985 est la nadroparine (Fraxiparine®, laboratoire Sanofi)

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ([3] ; [6] ; [57] ; [82] ; [85])

1 Résorption et biodisponibilité

Après injection sous-cutanée, la résorption est rapide et presque complète. Le pic plasmatique est atteint entre la troisième et la quatrième heure.

La biodisponibilité est supérieure à 90% et est plus importante que celle de l'HNF (injectée en sous-cutanée) qui est d'environ 30%.

Les HBPM ne traversent pas les barrières hémato-encéphalique et placentaire.

2 Métabolisation et fixation aux protéines

La métabolisation est faible, essentiellement hépatique (désulfatation, dépolymérisation). Les interactions avec les cellules endothéliales, les macrophages et les protéines plasmatiques sont plus faibles qu'avec l'HNF.

3 Elimination

L'élimination est principalement rénale, sous forme peu ou pas métabolisée.

La demi-vie d'élimination est deux fois plus longue que celle de l'HNF, allant de 2 à 4 heures après une injection intraveineuse et de 3 à 6 heures après une injection sous-cutanée. L'activité antiXa persiste au moins 18 à 24 heures après l'injection. Ainsi, une administration d'HBPM toutes les 12 ou 24 heures est suffisante

La clairance est indépendante de la dose, contrairement à l'HNF

Chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal, l'élimination est légèrement ralentie Des recommandations ont d'ailleurs été émises par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), sur l'utilisation en préventif ou curatif des HBPM chez ces patients.

Une meilleure biodisponibilité, une demi-vie plus longue et une clairance non dose-dépendante entraînent une réponse anticoagulante plus prévisible pour les HBPM par rapport à celle de l'HNF

INDICATIONS

Les indications validées des HBPM, présentes dans le dictionnaire Vidal 2002, en fonction de la molécule, sont listées dans le Tableau ci-dessous :

Tableau VI : Indications validées des HBPM en fonction de la molécule

| | CLIVARINE® Réviparine | FRAGMINE® Daltéparine | FRAXIPARINE® Nadroparine | INNOHEP® Tinzaparine | LOVENOX® Enoxaparine |
|---|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Prévention de la MTEV Risque élevé (chirurgie orthopédique) | + | + | + | + | + |
| Chirurgie oncologique | | + | | | |
| Prévention de la MTEV Risque modéré | + | | + | + | + |
| Chirurgie générale | | + | | | |
| Prévention de la MTEV Affections médicales aiguës + facteurs de risque | | | | | + |
| Prévention de la coagulation du Circuit de circulation extracorporelle lors de l'hémodialyse . | + | + | + | | + |
| Traitement des TVP constituées | | | | | |
| 2 injections par .jour | + | + | + | | + |
| 1 injection par jour | | | +(Fraxodi®) | + | |
| Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q à la phase aiguë | | + | + | | + |
| Traitement de l'embolie pulmonaire | | | | + | |

L'étude médénox , [71] , a permis au Lovenox 40 mg d'obtenir son AMM en médecine pour la prévention des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë.

C'est une étude multicentrique randomisée en double aveugle, étudiant une population de 1102 patients hospitalisés en médecine, âgés de plus de 40 ans, non immobilisés depuis plus de 3 jours, en vue de recevoir quotidiennement par voie sous-cutanée, soit de l'énoxaparine 40 mg, soit de l'énoxaparine 20 mg, soit un placebo pendant 6 à 14 jours. Le critère principal de jugement était la survenue d'un événement thrombo-embolique veineux entre les jours 1 et 14, défini par la survenue d'une thrombose veineuse profonde détectée par phlébographie bilatérale (ou échodoppler veineux) effectuée entre les jours 6 et 14 ou d'une embolie pulmonaire documentée. La durée de suivi était de 3 mois.

MODE D'ADMINISTRATION

Les HBPM doivent être injectées par voie sous-cutanée en traitements prophylactique et curatif et par voie intravasculaire au cours de l'hémodialyse. Elles ne doivent pas être administrées par voie intramusculaire (IM).

L'injection sous-cutanée doit être réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. L'injection consiste à introduire l'aiguille perpendiculairement, et non tangentielllement, sur toute la longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

CONTRE-INDICATIONS

Les HBPM sont contre-indiquées en cas de :

- antécédents de thrombopénie sous héparine de bas poids moléculaire ou non fractionnée (l'administration est à éviter chaque fois que possible),
- manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase, à l'exception des coagulopathies de consommation non liées à l'héparine,
- lésions organiques susceptibles de saigner,

- endocardite infectieuse aiguë (en dehors de celle survenant sur prothèse mécanique),
- insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine $< 30\text{ml/min}$, lors de traitement curatif (dans ce cas, l'HNF peut être utilisée; cette mesure ne s'applique pas à la situation particulière de la dialyse),
- hypersensibilité à la molécule

Elles sont généralement déconseillées en cas d' :

- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $< 30\text{ml/min}$) en traitement préventif et insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min) en traitement curatif,
- accident vasculaire cérébral hémorragique, hypertension artérielle non contrôlée

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Les HBPM ne doivent pas être administrées par voie intramusculaire et leur utilisation en cas de rachianesthésie ou d'anesthésie péridurale, incite à la prudence en l'absence de schéma thérapeutique validé.

Elles nécessitent une surveillance biologique, essentiellement une surveillance plaquettaire. Chez le sujet sans antécédent de thrombopénie sous héparine, une numération plaquettaire doit être effectuée avant la mise en route du traitement puis de façon bihebdomadaire pendant trois semaines. Si le traitement est prolongé au-delà de cette période, une numération plaquettaire hebdomadaire suffit jusqu'à l'arrêt du traitement. Toute baisse significative (30 à 50% de la valeur initiale) de la numération plaquettaire impose un contrôle immédiat de la numération, la suspension du traitement héparinique en cas de confirmation voire d'accentuation de cette baisse et le relais par les anticoagulants oraux, si une protection antithrombotique est encore nécessaire.

Chez le sujet avec des antécédents de thrombopénie sous héparine, il faut recourir à un autre traitement antithrombotique et si un traitement par HBPM est néanmoins débuté, il faut renforcer

la surveillance clinique et biologique (numération plaquettaire quotidienne) et limiter la durée du traitement, en débutant immédiatement si besoin le traitement par anticoagulants oraux.

En cas de traitement curatif, l'activité antiXa peut être mesurée pour apprécier la sensibilité individuelle des patients en cas d'inefficacité clinique, d'hémorragies ou d'insuffisance rénale, le prélèvement s'effectue entre la troisième et la quatrième heure après l'injection, en général au deuxième jour du traitement et la zone thérapeutique se situe entre 0,5 et 1 UI antiXa/ml .

L'administration doit être prudente en cas d'insuffisance hépatique, d'antécédents d'ulcères digestifs ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner, de maladies vasculaires de la choroïdée ou en période post-opératoire après chirurgie du cerveau ou de la moelle épinière.

A la suite d'accidents hémorragiques graves survenus sous HBPM, une enquête nationale de pharmacovigilance, au cours de l'année 1999, a révélé qu'une fois sur deux ces accidents concernaient des patients en insuffisance rénale et que le risque hémorragique, après 75 ans, était multiplié par quatre. Les nouvelles recommandations émises par L'AFSSAPS, le 1^{er} septembre 2000, à la suite de cette enquête ont ajouté

- une mise en garde sur le risque hémorragique inhérent à certaines situations à risque (sujet âgé, insuffisant rénal, traitement prolongé au-delà de 10 jours, non respect des modalités thérapeutiques conseillées),
- une précaution d'emploi concernant la nécessité d'évaluer systématiquement la fonction rénale des patients âgés de 75 ans ou plus à l'aide de la formule de Cockcroft avant d'instaurer un traitement par HBPM.

Pendant la grossesse, des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène et foetotoxique des HBPM ; ces molécules ne traversent pas la barrière foetoplacentaire.

Mais par mesure de précaution, il est déconseillé d'utiliser les HBPM pendant la grossesse.

L'utilisation d'HBPM n'est pas contre-indiquée chez la femme qui allaite.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'utilisation d'HBPM est déconseillée en association avec les médicaments suivants (augmentation du risque hémorragique)

- acide acétylsalicylique à dose analgésique et antipyrétique et autres salicylés par voie générale,
- anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie générale,
- ticlopidine,
- dextran 40 (voie parentérale)

L'utilisation d'HBPM avec les médicaments suivants nécessite des précautions d'emploi :

- glucocorticoïdes par voie générale à forte dose ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours (aggravation du risque hémorragique propre à la corticothérapie),
- acide acétylsalicylique à dose antiagrégante plaquettaire (mais cette association est validée lors du traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë et est souvent pratiquée en neurologie en prévention secondaire des AVC)

EFFETS INDESIRABLES

Les HBPM peuvent entraîner certaines complications :

- manifestations hémorragiques, en présence de facteurs de risque associés (lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses),
- rares hématomes intra-rachidiens lors d'administration d'HBPM au cours de rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale et lors de l'utilisation post-opératoire prolongée de cathéters périduraux,
- rares thrombopénies, parfois graves,
- rares nécroses cutanées au point d'injection, qui sont précédées par l'apparition de purpura ou érythème douloureux,
- exceptionnellement, petits hématomes au point d'injection, lors d'administration par voie sous-cutanée,

- rares manifestations allergiques cutanées ou générales, pouvant dans certains cas, conduire à l'arrêt du traitement,
- élévation des transaminases,
- risque d'ostéoporose non exclu lors de traitement de plusieurs mois.

Le risque de thrombocytopénie grave, parfois thrombosante, induite par l'héparine, d'origine immunologique, existe aussi avec les HBPM. Il apparaît essentiellement entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10^{ème} jour) mais peut survenir beaucoup plus précocement lorsque existent des antécédents de thrombocytopénie sous héparine. En outre, le risque de récurrence, en cas de réintroduction de l'héparine, peut persister plusieurs années, voire indéfiniment.

En cas de surdosage, la protamine, utilisée comme antidote et injectée par voie intraveineuse lente, neutralise complètement la faible activité anticoagulante mais partiellement l'activité antiXa (maximum 60%) (1 mg neutralise 100 UI antiXa). Outre les dangers ou les difficultés que représente cet antidote, il est plus difficile de neutraliser un traitement par les HBPM qu'un traitement par l'HNF

DIFFERENTES SPECIALITES COMMERCIALISEES (Annexe 1)

2.2.2.6. Danaparoïde (Orgaran®)

Le danaparoïde appartient également à la famille des glycosaminoglycanes. C'est un mélange complexe d'héparan-sulfate, de chondroïtine sulfate et de dermatan sulfate dépourvu d'héparine.

Le danaparoïde active l'antithrombine et le second cofacteur de l'héparine, son poids moléculaire moyen est voisin de celui des HBPM, son rapport anti-Xa/Anti-IIa est proche de 20 alors qu'il est compris entre 1,8 et 4 pour les HBPM, sa demi-vie est d'environ 24 h et il s'élimine essentiellement par le rein. Le danaparoïde s'administre par voie IV en perfusion ou plus simplement par voie SC et sa posologie s'exprime en Unité anti-Xa.

Le principal intérêt de cette molécule est qu'elle n'a de réactivité croisée avec les anticorps produits au cours des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) que dans environ 5 %, des cas. C'est donc là son principal créneau d'utilisation : prévention et traitement des thromboses en cas d'antécédents de TIH Ou de TIH évolutive.

2.2.3 Nouveaux anticoagulants

2.2.3.1. Mélagatran

Le mélagatran est une nouvelle molécule en cours de développement par le laboratoire Astra-Zeneca. C'est une antithrombine spécifique, synthétique, et de bas poids moléculaire, qui existe sous forme injectable (pour les voies intraveineuse et sous-cutanée). Sa liaison à la thrombine est rapide, compétitive et réversible, mais uniquement au niveau du site actif de la thrombine et non sur les deux sites comme l'hirudine. Parallèlement, une forme prodrogue du mélagatran, le ximelagatran, est aussi en cours de développement. Cette prodrogue est transformée en mélagatran lors de l'absorption digestive. C'est donc une forme de mélagatran administrable par voie orale. C'est une possibilité unique par rapport à l'hirudine qui est une séquence peptidique naturelle de relativement haut poids moléculaire donc dégradable par les peptidases et inenvisageable en voie orale. Cette double forme injectable et absorbable *per os* du mélagatran permet d'envisager l'utilisation d'une molécule unique pour l'ensemble du traitement des accidents thromboemboliques veineux : le mélagatran injectable initial, puis relais par la forme orale puisque cette prodrogue se transforme en métabolites actifs de mélagatran après ingestion orale. La liaison du mélagatran à la thrombine est rapide, compétitive et réversible.[68]

Cette molécule sur laquelle repose beaucoup d'espoir n'étant pas encore en phase de commercialisation nous ne développerons pas davantage cette partie.

2.2.3.2 Fondaparinux (Arixtra®)

Le fondaparinux est un glycosaminoglycane obtenu par synthèse chimique totale à partir de mono- ou de disaccharides protégés, aboutissant à un pentasaccharide complètement protégé, modifié secondairement par une série de réactions de protection/fonctionnalisation, créant les groupes chimiques nécessaires à l'activité biologique.

PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES

Nom chimique :

Dénomination Union Internationale de Chimie Fondamentale et Appliquée [31]

Méthyl (2-désoxy-2-N-sodium sulfonato-6-O-sodium sulfonato- α -D-Glucopyranosyl)-(1-4)-(sodium β -D-Glucopyranosyluronate)-(1-4)-(2-désoxy-2-N-sodium sulfonato-3,6-di-O-sodium sulfonato- α -D-Glucopyranosyl)-(1-4)-(sodium-2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1-4)-2-désoxy-2-N-sodium sulfonato-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranoside.

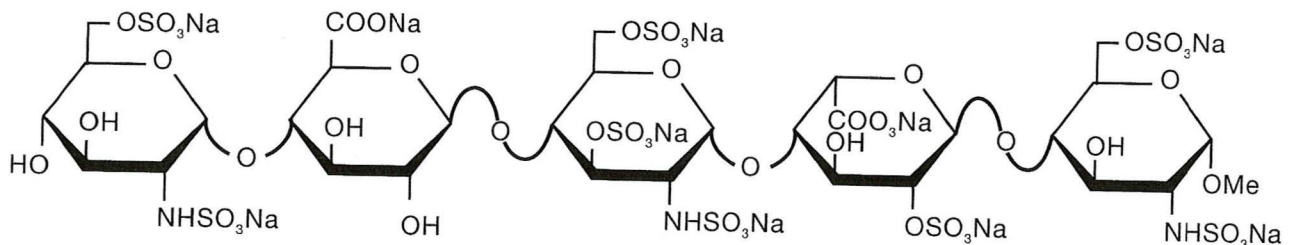


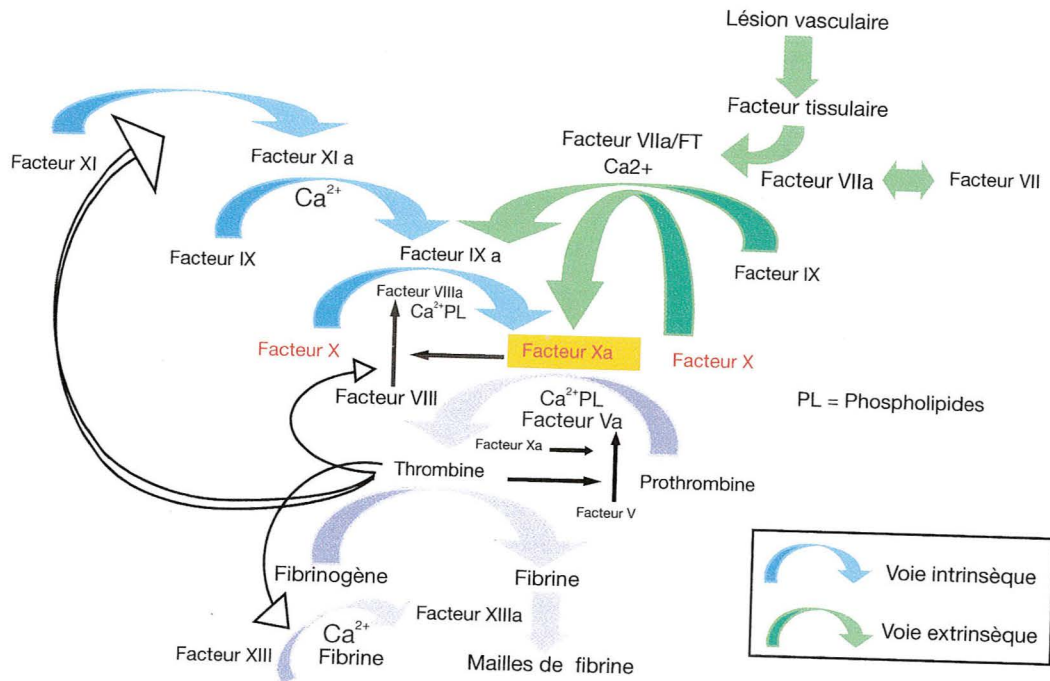
Fig. 1 - Formule développée du fondaparinux sodique

RAPPELS SUR LA COAGULATION

Le processus de la coagulation, appelé cascade de la coagulation, est une série de réactions enzymatiques impliquant l'activation successive de nombreuses substances présentes dans le

plasma : les facteurs de la coagulation (cf figure ci-dessous). Chaque réaction entraîne l'activation d'un autre facteur de la coagulation.

Le facteur Xa : le point de convergence des voies intrinsèque et extrinsèque



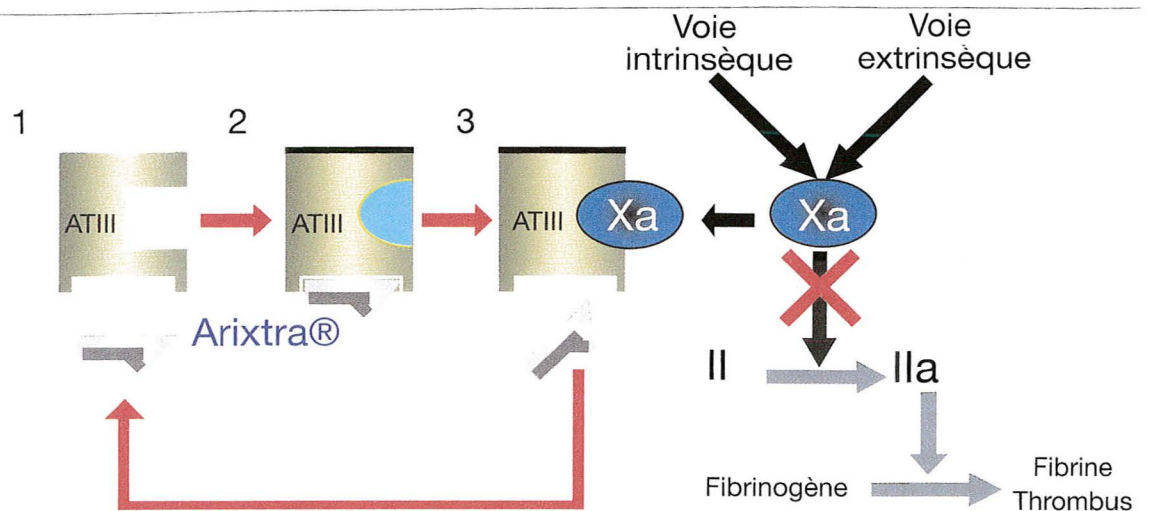
FORME PHARMACEUTIQUE : Ce médicament injectable se présente en seringue pré-remplie de 2.5 mg de fondaparinux dans 0.5 ml de solution. La solution est limpide et incolore. (Annexe : 2)

Cette molécule est issue de la recherche et du développement conjoints des laboratoires Sanofi-Synthelabo et Organon. Arixtra® est inscrit sur la liste I. Le prix catalogue au 28/09/2002 est de 9.80 Euros le seringue.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

Le fondaparinux est un anti-thrombotique, inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa). L'activité antithrombotique du fondaparinux est le résultat de l'inhibition sélective du Facteur Xa par l'antithrombine III (ATIII). En se liant sélectivement à l'ATIII, le fondaparinux potentialise

(environ 300 fois) l'inhibition naturelle du Facteur Xa par l'ATIII. L'inhibition du Facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus. Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (Facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes.



PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES [45; 14; 73]

1 Résorption et biodisponibilité : Après administration sous-cutanée, le fondaparinux est entièrement et rapidement absorbé . la concentration plasmatique maximale (Cmax moyenne = 0,34 mg/l) est obtenue 2 heures après l'administration. la pharmacocinétique du fondaparinux administré par voie sous-cutanée est linéaire entre 2 et 8 mg.

2 Métabolisation et fixation aux protéines : Le fondaparinux ne se liant pas significativement aux protéines plasmatiques à l'exception de l'ATIII, aucune interaction avec d'autres médicaments par déplacement de la liaison protéique n'est attendue.

Il n'existe aucun élément en faveur d'un métabolisme du fondaparinux. Il n'inhibe pas les cytochromes P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4)

3 Elimination : La demi-vie d'élimination est d'environ 17 heures chez les sujets sains jeunes, et d'environ 21 heures chez les sujets sains âgés. 64 à 77% du fondaparinux est excrété par le rein sous forme inchangée. la clairance plasmatique du fondaparinux augmente avec le poids (9% par 10 kg de poids). Populations particulières (voir les mentions légales en annexe 3)

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que, fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:

La posologie recommandée d'Arixtra est de 2,5 mg une fois par jour, administrée en post-opératoire par injection sous-cutanée. La dose initiale doit être administrée 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, après vérification de l'absence de saignement actif. Le traitement sera poursuivi pendant 5 à 9 jours. L'efficacité et la tolérance d'Arixtra au-delà du 9^{ème} jour de traitement n'ont pas été établies. Si la prolongation du traitement anticoagulant est jugée nécessaire, le relais doit être pris par un traitement pour lequel il existe une expérience dans la prophylaxie prolongée.

Populations particulières: L'heure d'administration de la première injection d'Arixtra doit être strictement respectée chez les patients de 75 ans et plus, et/ou d'un poids inférieur à 50 kg et/ou ayant une insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} : 30-50 ml/min). La première injection d'Arixtra ne doit pas être administrée moins de 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. Cette injection ne sera pas effectuée avant que l'absence de saignement actif n'ait été vérifiée

CONTRE-INDICATIONS

- hypersensibilité connue au fondaparinux ou à l'un des excipients;
- saignement évolutif cliniquement significatif;
- endocardite bactérienne aiguë;

- insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min).

Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement : Arixtra® ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par fondaparinux.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI: Seule la voie sous cutanée doit être utilisée, la voie intramusculaire est interdite.

Arixtra® doit être utilisé avec précaution en cas de risque hémorragique accru, notamment troubles acquis ou congénitaux de la coagulation, maladie ulcéreuse gastro-intestinale en poussée, hémorragie intracrânienne récente ou dans les suites récentes d'une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique, et dans les populations particulières (voir les mentions légales en annexe 3). Les traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique ne doivent pas être administrés en association avec le fondaparinux. Ces traitements comprennent désirudine, agents fibrinolytiques, antagonistes du récepteur GP IIb/IIIa, héparine, héparinoïdes ou Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM). Les autres agents antiagrégants plaquettaires et les AINS doivent être utilisés avec précaution. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance particulière s'impose. **Rachianesthésie/Anesthésie péridurale :** Des hématomes rachidiens ou périduraux Susceptible d'induire une paralysie prolongée ou permanente, ne peuvent être exclus lors de l'administration d'Arixtra® au décours d'une rachianesthésie/anesthésie péridurale ou d'une ponction lombaire. Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation post-opératoire prolongée de cathéters périduraux ou par l'administration concomitante d'autres médicaments agissant sur l'hémostase. Les sujets âgés présentent un risque accru de saignement. Une dégradation de la fonction rénale apparaissant généralement avec l'âge, les patients âgés peuvent présenter une réduction de l'élimination et un accroissement des concentrations plasmatiques de fondaparinux. Chez les patients âgés, Arixtra® doit être utilisé avec précaution.

Les patients d'un poids inférieur à 50 kg présentent un risque accru de saignement. Les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min présentent un risque accru de saignement. L'élimination du fondaparinux est essentiellement rénale. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, Arixtra sera utilisé avec précaution. Chez les patients en insuffisance hépatique sévère aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Cependant l'utilisation d'Arixtra doit être envisagée avec précaution en raison d'un risque hémorragique accru dû à la déficience en facteurs de coagulation chez ces patients. **Thrombocytopénie** : Jusqu'à l'obtention d'une expérience plus large avec Arixtra, une surveillance plaquettaire est recommandée à l'instauration et à l'arrêt du traitement. Ceci est particulièrement important quand un relais par héparine ou par HBPM est envisagé. En l'absence de données cliniques disponibles concernant l'utilisation d'Arixtra chez les patients atteints d'une Thrombocytopénie Induite par l'Héparine (TIH) de type II, Arixtra ne doit pas être utilisé chez ces patients.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES

D'INTERACTIONS : L'association d'Arixtra avec des traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique augmente le risque de saignement. Arixtra® n'a pas modifié l'effet de la warfarine sur l'INR, ni le temps de saignement sous traitement par acide acétylsalicylique ou piroxicam, ni la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre. Il n'a aucune action sur l'agregation plaquettaire, et n'a pas de réaction croisée avec les anticorps dirigés contre le complexe héparine-facteur plaquettaire 4 présent dans le plasma de patients ayant une thrombocytopénie de type II induite par l'héparine [45; 1]

Relais par un autre médicament anticoagulant : Si le traitement prophylactique doit être poursuivi avec une héparine ou une HBPM, la première injection sera, en règle générale, administrée 24 heures après la dernière injection d'Arixtra. Si un relais par les antivitamine K est nécessaire, le traitement par le fondaparinux doit être poursuivi jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone cible.

EFFETS INDESIRABLES : La tolérance d'Arixtra 2,5 mg a été évaluée chez 3595 patients en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur. Les effets indésirables rapportés par les investigateurs comme au moins possiblement liés à Arixtra sont présentés au sein de chaque classe d'organe par ordre décroissant de fréquence de survenue (fréquent : $\geq 1\%$ et $< 10\%$; peu fréquent : $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$; rare: $\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$) et de sévérité; ces effets indésirables doivent être interprétés au regard du contexte chirurgical.

| Classe-organe | Effets indésirables |
|--|--|
| Affection des globules rouges | Fréquent : anémie |
| Troubles plaquettaires, hémorragiques et de la coagulation | Fréquent saignement (saignement du foyer opératoire, gastro-intestinal, hématurie pulmonaire, hématome), thrombocytopénie, purpura Peu fréquent: thrombocytémie |
| Troubles du système nerveux central et périphérique | Peu fréquent : vertige, étourdissement, céphalée . |
| Troubles cardiovasculaires généraux | Peu fréquent : hypotension |
| Troubles gastro-intestinaux | Peu fréquent: nausée, vomissement, douleur abdominale, dyspepsie, gastrite, constipation; diarrhée |
| Troubles hépatiques et biliaires | Fréquent : anomalies du bilan hépatique |
| Affections cutanées et des Annexes | Peu fréquent : rash érythémateux, rash, prurit, réactions au point d'injection |
| Troubles généraux | Fréquent : oedème. Peu fréquent : fièvre. oedème périphérique, suintement de la cicatrice Rare. réaction allergique |

Tableau VI (bis): Fréquence des effets indésirables de l'Arixtra®

EVALUATION CLINIQUE DU FONDAPARINUX EN CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

De nombreuses évaluations des pratiques de prévention et d'incidence des TVP en orthopédie ; prothèse totale de Hanche (PTH) ou du genou (PTG) ont montré l'intérêt :

- de la prévention par l'utilisation d'anticoagulant
- de respecter les conférences de consensus.

Ainsi dans la série de Kalodiki [49] 78 patients ont bénéficié d'une PTH et ont été randomisés en trois groupes : groupe témoins, groupe sous 40 mg d'énoxaparine et groupe sous 40 mg

d'énoxaparine plus contention. Tout les patients ont eu une plébographie entre le 8^{ème} et le 10^{ème} jour postopératoire. Dans le groupe témoins il y a eu 93% de TVP, dans le groupe sous énoxaparine 38% et 25% dans le groupe énoxaparine et contention. Ces résultats montrent l'importance de la prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique.

Le programme de développement clinique d'Arixtra® a été conçu pour démontrer l'efficacité du fondaparinux dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETV), c'est-à-dire : thromboses veineuses profondes proximales et distales et embolies pulmonaires en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou.

7344 patients ont été étudiés dans des essais cliniques contrôlés de phases III. Dans ces essais le fondaparinux dosé à 2,5 mg une fois par jour débuté 6 à 8 heures après l'intervention était comparé à l'énoxaparine 40 mg une fois par jour débuté 12 heures avant l'intervention pour les études européennes PENTIFRA et EPHEBUS ou à l'énoxaparine 30 mg deux fois par jour débutée 12 à 24 heures après l'intervention dans les études PENTATHLON 2000 et PENTAMAKS menées selon les pratiques nord-américaines.[32; 7; 51; 78]

Ces quatre études de phase III prospectives, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées sur groupes parallèles, ont porté sur la fracture de hanche pour l'étude PENTIFRA (n=1711 patients), sur la prothèse totale de hanche pour les études EPHEBUS et PENTATHLON 2000 (n=4584 patients) et sur la chirurgie majeure du genou pour l'étude PENTAMAKS (n=1049 patients).

- Le critère principal d'efficacité est la survenue d'un événement thrombo-embolique veineux (TVP, EP ou les 2) dans les 11 jours suivant l'intervention. Une TVP est systématiquement recherchée par une phlébographie de contraste ascendante bilatérale des membres inférieurs réalisée entre J5 et J11. Une EP symptomatique est confirmée soit par des examens complémentaires connus pour leur contribution au diagnostic (scintigraphie pulmonaire,

angiographie pulmonaire, tomographie hélicoïdale) soit, en cas de décès du patient, par une autopsie.

- Le critère principal de tolérance est l'incidence des hémorragies majeures, incluant une hémorragie fatale, une hémorragie rétro-péritonéale, intra-crânienne, intra-médullaire, ou impliquant tout autre organe vital, une hémorragie conduisant à une ré intervention, une hémorragie avérée associée à un index de saignement supérieur ou égal à 2.

Une analyse de l'ensemble des données de ces études a montré qu'Arixtra à la dose recommandée réduit significativement (de 54% [IC 95%: 44% 63%]) l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux par rapport à l'énoxaparine dans les 11 jours suivant l'intervention, et ce quel que soit le type d'intervention.

La majorité des événements du critère de jugement ont été diagnostiqués lors d'une phlébographie pré-programmée et étaient essentiellement constitués de TVP distales. L'incidence des TVP proximales a été également significativement réduite. L'incidence des ETV symptomatiques, incluant les EP, n'était pas significativement différente entre les groupes. Dans les études versus énoxaparine 40 mg une fois par jour débutée 12 heures avant l'intervention, un saignement majeur a été observé chez 2,8% des patients du groupe fondaparinux traités par la dose recommandée, et chez 2,6% des patients du groupe énoxaparine.

POPULATION ET METHODE

Introduction

Dans les services de médecine, la prévention de la maladie thromboembolique est empirique en raison de l'absence de consensus dans ce domaine, à la différence des services de chirurgie où les protocoles sont consensuels. La prévalence de la MTEV est différente entre ces deux populations, les facteurs de risques ne sont pas non plus totalement équivalents. Cependant dans les deux populations, malgré un traitement préventif par héparines, une partie des patients développent une MTEV. Il nous est paru intéressant d'essayer de cibler cette sous population à haut risque.

1/ L'ENQUETE

Notre travail a comme objectif principal :

- De rechercher dans la population développant une MTEV sous traitement préventif, des indicateurs (FDR) permettant de cibler des sous-groupes de patients à haut risque thrombogène pour lesquels un traitement préventif par HBPM n'est pas satisfaisant. Ces sous groupes en échec thérapeutique sont définis par une prévalence de MTEV de l'ordre de 20%.

Les objectifs secondaires sont :

- d'évaluer dans la population sous traitement prophylactique, l'application des recommandations existantes en médecine et en chirurgie orthopédique,
- d'aider le comité du médicament de notre établissement à se positionner par rapport à l'arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique : les inhibiteurs synthétiques et sélectifs du facteur Xa, en précisant pour quelles sous populations, le Fodaparinux (Arixtra®) a un réel avantage.

Il s'agit d'une enquête épidémiologique de type "un jour donné" (coupe transversale), multicentrique regroupant des patients de cliniques privées mais également d'hôpitaux généraux et de centres hospitaliers universitaires.

Trois aspects de cette enquête épidémiologique sont développés :

- L'aspect **descriptif** avec la détermination de la prévalence de la maladie thrombo-embolique.
- L'aspect **étiologique** en étudiant les facteurs de risque associés à la survenue d'une maladie veineuse thrombo-embolique.
- L'aspect d'**évaluation** de l'efficacité de la prévention par héparine de la maladie veineuse thrombo-embolique.

1.1. LA POPULATION

Les patients inclus dans cette analyse proviennent de différentes études correspondant à différents types de populations : médicale et de chirurgie orthopédique. Ces études ont toutes la même méthodologie le même type de questionnaire et le même type d'échodoppler.

La population totale étudiée représente un nombre de 2316 patients.

- La population médicale de 910 patients provient de 3 enquêtes transversales réalisées à Grenoble (Schenone, 1996 [74] et Dode 1999 [27]) et à Annecy (Girolet, 2001 [41]), de type un jour donné, avec le recueil d'un questionnaire portant principalement sur les facteurs de risque de la MTE et sur les modalités de prévention. En parallèle, un dépistage par echo-doppler veineux des membres inférieurs était réalisé sur chaque patient. Les FDR retenus ont été extrapolés des FDR de chirurgie puis validés par les études disponibles [23] et la pratique. Les services concernés par ses 3 enquêtes intègrent la diversité des services de médecine.
- 901 patients proviennent de services de soins de suite et réadaptation fonctionnelle (SSSRF) d'une étude multicentrique réalisée dans le cadre d'un projet hospitalier de recherche clinique (PHRC) (étude APAH). Les patients viennent de 36 centres hospitaliers de France métropolitaine. Ces derniers ont tous plus de 64 ans
- La population chirurgicale représentée par 505 patients d'orthopédie est issue d'une enquête prospective multicentrique conduite dans 16 centres [83]. Il s'agit majoritairement

de cliniques privées (73% des patients) mais également d'hôpitaux généraux et de 2 centres hospitaliers universitaires. Un dépistage systématique des TVP entre J8 et J10 postopératoire a été effectué par echo-doppler. Parallèlement, un recueil des données épidémiologiques et descriptives a été réalisé : le type d'anesthésie, les différents facteurs de risque de MTE (cancer, âge , antécédent de MTE, insuffisance cardiaque, obésité, insuffisance veineuse chronique), le type de prévention anticoagulante et sa posologie, le type de contention, l'existence de signes cliniques de TVP. Dans cette étude, 396 patients ont bénéficié d'une PTH, 109 patients d'une PTG.

1.1.1. Les caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients retenus dans notre étude sont :

- L'âge
- L'autonomie (déambulation, lit-fauteuil ou décubitus)
- Le sexe

1.1.2. Les types de services :

Les types de services concernés sont :

- Médecine (incluant des services de gériatrie)
- Soins de suite et réadaptation fonctionnelle Chirurgie orthopédique
- Chirurgie orthopédique

1.1.3. Les facteurs de risque

Les facteurs de risque étudiés dans notre étude sont :

- Antécédents de maladie veineuse thrombo-embolique
- Cancer évolutif
- Insuffisance cardiaque
- Hémiplégie

- Alitement
- Chirurgie récente de moins de 1 mois
- Age supérieur à 70 ans
- (Varices)

1.1.4. la prévention de la maladie veineuse thromboembolique

- Moyens médicamenteux de prévention

Les items choisis sont :

- Héparine à dose préventive faible
- Héparine à dose préventive forte

- Moyens physiques de prévention

- La contention-compression veineuse (bande de contention veineuse)

1.2. LE DIAGNOSTIC DE CERTITUDE DE LA TVP

L'existence d'une thrombose veineuse profonde est établie avec la réalisation d'une échographie veineuse doppler des membres inférieurs, au lit du patient.

Dans toutes les enquêtes, l'échographie a été réalisée par un angiologue ayant terminé sa formation.

1.3. LA METHODOLOGIE STATISTIQUE

Les résultats ont été étudiés et interprétés avec l'aide du Docteur Bosson et du Docteur Labarère du département d'information médicale du centre hospitalier universitaire de Grenoble.

Pour traiter les données, nous avons réalisé une analyse statistique classique univariée et descriptive (test du Chi 2, comparaison de moyennes, test de probabilité exacte de Fischer en cas d'effectif inférieur à 5).

Nous avons également utilisé la méthode de classification automatique (induction automatique de règle, basé sur le maximum d'entropie à l'aide du logiciel SIPINA : critère ID3 [86])

La variable à expliquer est la thrombose veineuse profonde, les variables explicatives sont les facteurs de risque. On obtient des groupes de patients caractérisés par leurs facteurs de risque qui se différencient par la prévalence de la thrombose veineuse profonde.

L'échec au traitement se définit par une prévalence de thrombose veineuse profonde proche de 20% malgré un traitement par HBPM.

RESULTATS

2/ RESULTATS

2.1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

2.1.1. Répartition de la population de l'enquête

Les 2316 patients inclus sont répartis en trois catégories :

- 505 patients (21.8%) viennent de services de chirurgie orthopédique,
- 901 patients (38.9%) viennent de services de services de soins de suite et réadaptation fonctionnelle,
- 910 patients (39.3%) viennent de divers services de médecine.

Parmi ces patients, 1333 ont bénéficié d'une prévention médicamenteuse de la MTE, soit 57.6% de la population étudiée. L'existence de cette prophylaxie constitue le critère principal d'inclusion dans notre étude. Les résultats suivant portent sur ces 1333 patients.

2.1.2. L'âge

L'âge de la population étudiée va de 16 à 102 ans ; la moyenne d'âge est de 74 ans.

| Classe d'âge | Nombre de patients | Pourcentage |
|--------------------|--------------------|-------------|
| Inférieur à 60 ans | 123 | 9.2% |
| De 60 à 70ans | 218 | 16.4% |
| De 70 à 80 ans | 409 | 30.7% |
| De 80 à 90ans | 441 | 33.1% |
| Supérieur à 90 ans | 142 | 10.7% |
| Total | 1333 | 100,0% |

Tableau VII : Répartition de l'âge au sein de la population étudiée

La répartition par classes d'âge montre une plus forte représentation des patients de plus de 70 ans, En effet, ils représentent 74.4% des patients. Et si l'on prend comme âge limite 60 ans, la population de moins de 60 ans devient négligeable.

2.1.3. Le sexe

La population étudiée se répartit en 836 femmes (62.7%) et 497 hommes (37.3%), soit un sex ratio de 0.6. Cette prédominance féminine s'explique par l'âge élevé de la population étudiée.

2.2. LES FACTEURS DE RISQUE

2.2.1. La fréquence des facteurs de risque

Les facteurs de risque sont classés par ordre décroissant de fréquence

| Facteurs de risque | Fréquence des facteurs de risque | Pourcentage |
|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------|
| Age supérieur à 70 ans | 992 | 74.4% |
| Chirurgie récente de moins de 1 mois* | 712 | 53.4% |
| Perte d'autonomie partielle ou totale | 606 | 45.5% |
| Patients en décubitus | 168 | |
| Patients lit-fauteuil | 438 | |
| Insuffisance cardiaque | 222 | 16.7% |
| Varices | 209 | 15.7% |
| ATCD de MTEV | 169 | 12.7% |
| Cancer évolutif | 94 | 7.1% |
| Hémiplégie | 81 | 6.1% |

Tableau VIII : Fréquence des facteurs de risque

*505 patients en post opératoire d'orthopédie de moins de 10 jours et 207 ayant eu une chirurgie récente de moins de 1 mois.

Plus de deux tiers des patients ont plus de 70 ans. La moitié a eu une intervention chirurgicale dans le mois précédent l'enquête (dont 505 patients avec une intervention d'orthopédie datant de moins de 10 jours) et 45.5% ont une perte d'autonomie partielle ou totale. Ces 3 facteurs de risque se

démarquent des autres par leur fréquence très élevée ; en effet le quatrième FDR l'insuffisance cardiaque, n'est présent que chez 16.7% des patients.

Dans la suite de notre étude le FDR « âge supérieur à 70 ans » n'est pas comptabilisé dans les FDR.

2.2.2. Le nombre de facteurs de risque par patients

| Nombre de facteurs de risque | Nombre de patients | Pourcentage |
|------------------------------|--------------------|-------------|
| Aucun | 126 | 9.5% |
| Un | 677 | 50.8% |
| Deux | 398 | 29.8% |
| Trois et plus | 132 | 9.9% |
| Total | 1333 | 100.0% |

Tableau IX : Nombre de facteur(s) de risque par patient

1207 patients sur les 1333 étudiés ont au moins un facteur de risque de MTEV, soit 90.5% de la population étudiée.

530 patients sur les 1333 étudiés ont au moins deux facteurs de risque de MTEV, soit 39.8% de la population étudiée.

Rappel : les FDR comptabilisés sont : Cancer évolutif, Antécédents de maladie veineuse thromboembolique, Insuffisance cardiaque, Hémiplégie, Alitement, Chirurgie récente de moins de 1 mois.

Le FDR âge > 70 ans n'est pas comptabilisé

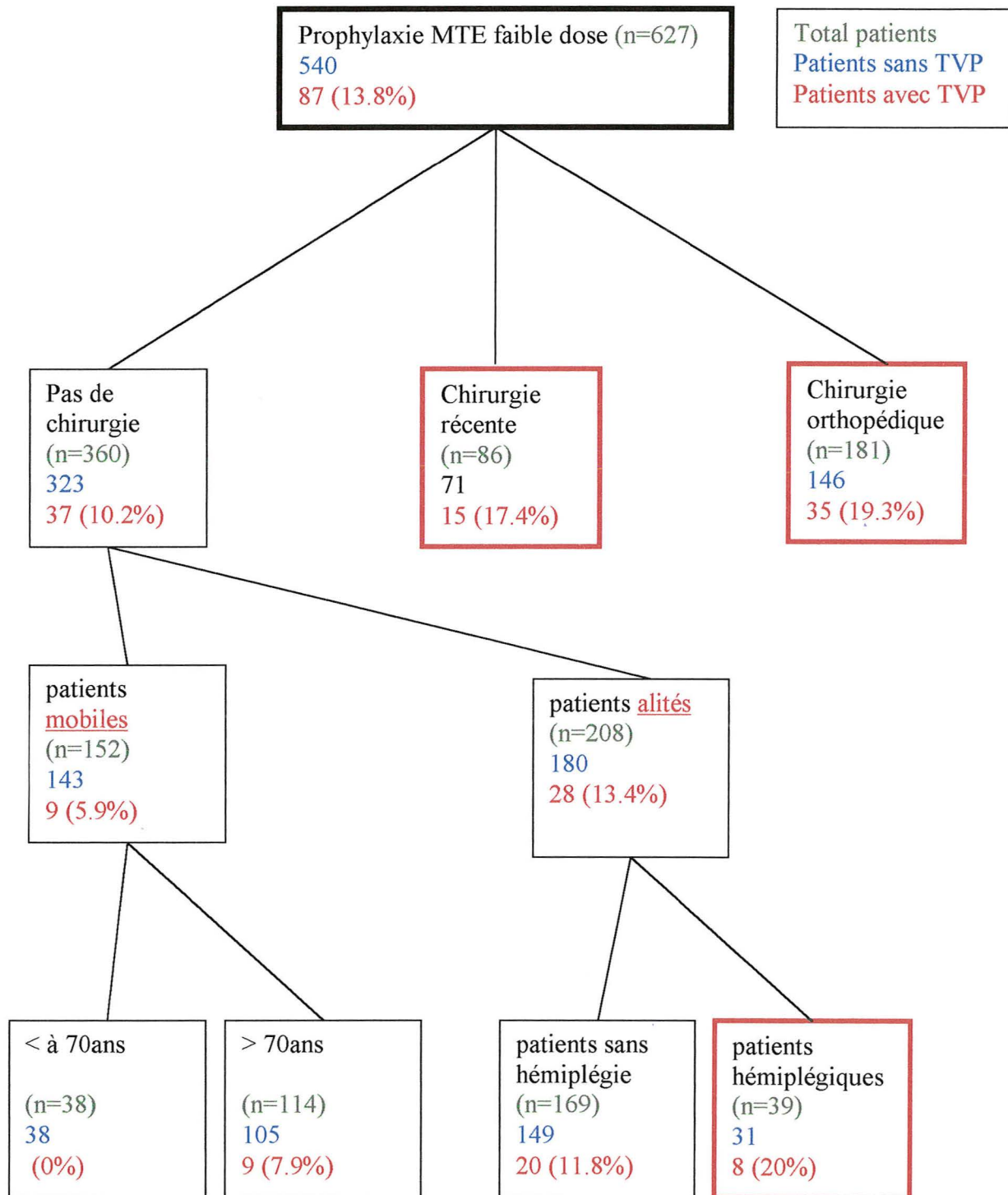
2.3. Recherche de sous-groupes à haut risque thrombogène

Existe-t-il des sous groupes de patients à haut risque thrombogène ?

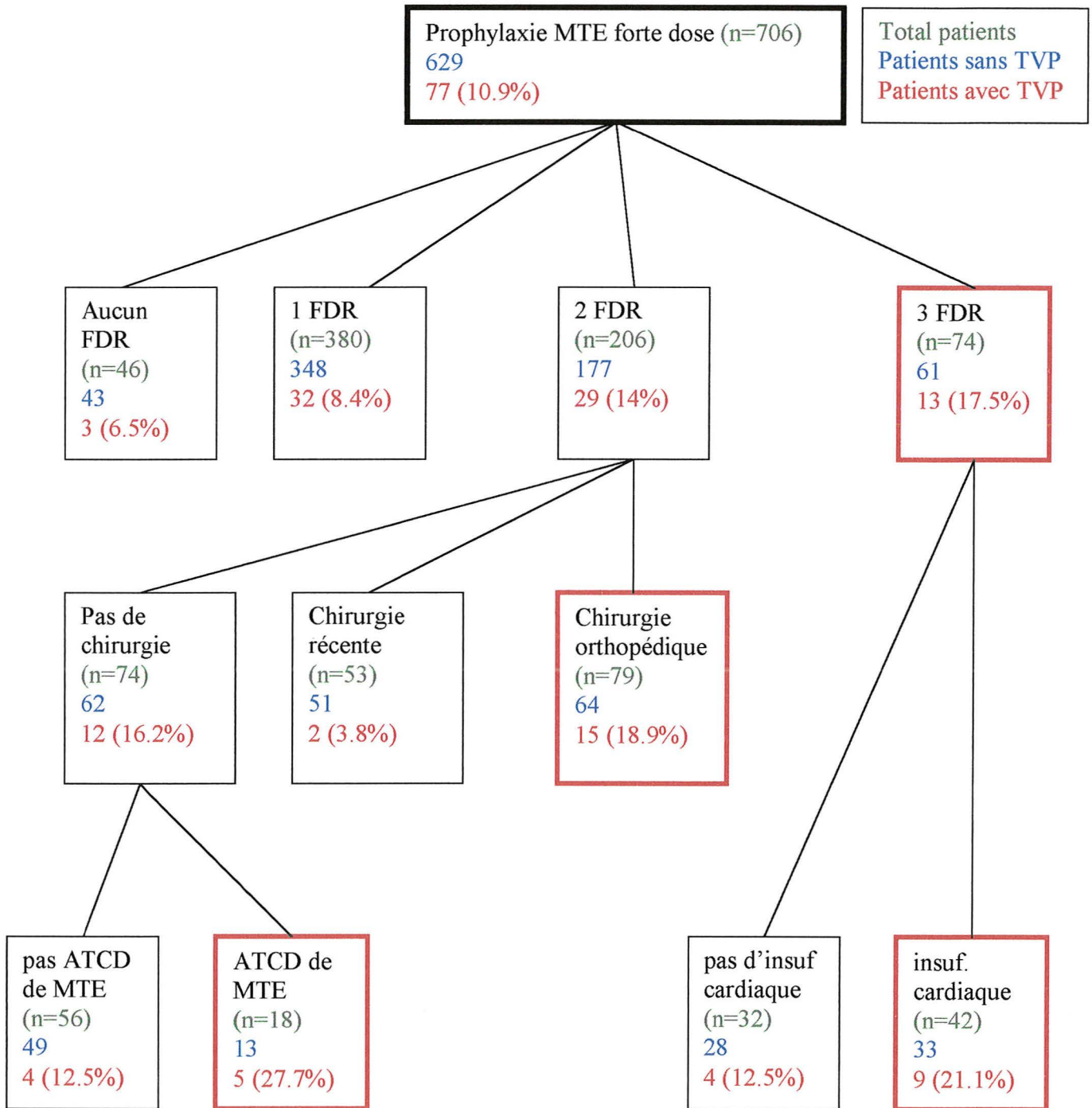
Nous les avons recherché par induction automatique en définissant les sous-groupes à haut risque thrombogène comme étant des sous groupes dans lesquels le taux de TVP avoisine les 20%.

2 algorithmes ont été réalisé l'un recherchant ces sous groupes à haut risque parmi les 627 patients recevant une prophylaxie à faible dose, l'autre parmi 706 patients recevant une prophylaxie à forte dose.

Les résultats sont les suivants :



Arbre d'induction 1 : Etude de la fréquence et de la répartition des TVP pour les patients ayant une prophylaxie par anticoagulants à faible dose.



Arbre d'induction 2 : Etude de la fréquence et de la répartition des TVP pour les patients ayant une prophylaxie par anticoagulants à forte dose.

Dans l'algorithme recherchant les sous-groupes à haut risque thrombogène parmi les patients recevant une prophylaxie à faible dose, les résultats sont les suivants :

- Chez les patients de médecine, le taux de TVP est de 10.2%.
- Chez les patients de médecine ayant moins de 70 ans et déambulant, le risque de TVP est nul.
- Chez les patients de médecine ayant plus de 70 ans et déambulant, le taux de TVP est de 7.9%.
- Chez les patients de médecine alités, le taux de TVP est de 13.4% et même de 20% en cas d'hémiplégie.
- Pour les patients ayant eu une chirurgie majeure depuis moins de 1 mois, le taux de TVP est de 17.4% et même de 19.4% en cas d'alitement.
- Pour les patients ayant eu une PTH ou une PTG depuis moins de 10 jours, le taux de TVP est de 19.3%.

Dans l'algorithme recherchant les sous groupes à haut risque thrombogène parmi les patients recevant une prophylaxie à forte dose, les résultats sont les suivants :

- Pour les patients sans aucun FDR, le taux de TVP est de 6.5%.
- Pour les patients avec un, deux et trois FDR, les taux de TVP sont respectivement de 8.4%, 14% et 17.5%.

Parmi les patients ayant deux FDR,

- Ceux des services de médecine ont un taux de TVP de 16.2% et même de 27.7% en cas d'ATCD de MTE.
- Ceux ayant eu une chirurgie majeure depuis moins de 1 mois ont un taux de TVP de 3.8%.

➤ Ceux ayant eu une intervention chirurgicale de type PTH ou PTG depuis moins de 10 jours ont un taux de TVP de 18.9%.

- Pour les patients ayant parmi leurs 3 FDR une insuffisance cardiaque le taux de TVP est de 21.1%.

Dans la branche « Prophylaxie MTE faible dose » il y a 446 patients de médecine et SSSRF dont 52 ont développé une TVP.

Dans la branche « Prophylaxie MTE forte dose » il y a 382 patients de médecine et SSSRF dont 41 ont développé une TVP.

La prévalence de TVP pour les patients de médecine et SSSRF de la branche « Prophylaxie MTE faible dose » est de 11.65%, et est de 10.7% pour les patients de la branche « Prophylaxie MTE forte dose ».

2.4. PROPHYLAXIE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

2.4.1. La fréquence de la prévention de la MTEV par service

Parmi les 2316 patients, 1333 patients (57.6%) ont une prophylaxie par anticoagulant.

Ces derniers se répartissent dans les 3 catégories de la façon suivante :

| Type de Service | Nombre de patients | Pourcentage | Patients ayant une prévention médicamenteuse de la MTE | Pourcentage |
|------------------------|--------------------|-------------|--|-------------|
| Chirurgie orthopédique | 505 | 37.9% | 505 | 100% |
| SSSRF | 901 | 34.6% | 461 | 51.2% |
| Médecine | 910 | 27.5% | 367 | 40.3% |
| Total | 2316 | 100% | 1333 | |

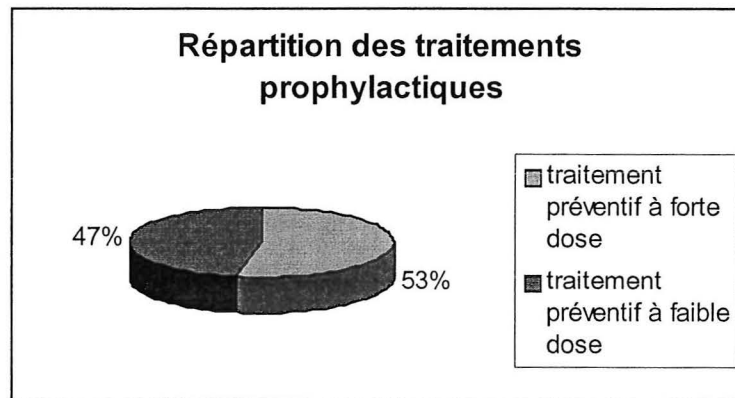
Tableau X : Pourcentage de patients ayant une prévention médicamenteuse de la MTE au sein de chaque type service.

La fréquence de prévention de la MTE dans les 3 sous population suit le risque intrinsèque de MTE de chaque sous population.

En chirurgie orthopédique, le risque thrombogène est le plus élevé et 100% des patients ont une prévention de la MTE par anticoagulant. En SSSRF, 51.2% des patients ont une prévention de la MTE et seulement 40.3% en médecine .

2.4.2. Type de prophylaxie médicamenteuse

Sur les 1333 patients, 627 (47%) ont des traitements prophylactiques par HBPM à dose faible correspondant à un risque thrombogène modéré, alors que 706 (53%) ont des traitements prophylactiques à dose forte correspondant à un risque thrombogène élevé.



Quelque soit l'héparine utilisée, la détermination de dose faible ou forte a été faite au vue des recommandations de posologie dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chacune d'elles pour une prophylaxie correspondant à un risque modéré ou élevé de MTE.

2.4.3. Fréquence d'utilisation des moyens physiques

La compression-contention veineuse est prescrite chez 58.7% (783 patients) des 1333 patients ayant une prévention médicamenteuse de la MTEV.

Seul 64% des patients ayant une prophylaxie médicamenteuse à dose forte correspondant à un risque thrombogène élevé ont une contention veineuse.

| | Nombre de patients | Pourcentage |
|---|--------------------|-------------|
| Prophylaxie médicamenteuse à dose faible seule | 295 | 22.1% |
| Prophylaxie médicamenteuse à dose forte seule | 255 | 19.1% |
| Prophylaxie médicamenteuse à dose faible + contention | 332 | 24.9% |
| Prophylaxie médicamenteuse à dose forte + contention | 451 | 33.8% |
| Total | 1333 | 100.0% |

Tableau XI : Répartition des patients en fonction du type de prophylaxie

2.5. DEPISTAGE DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

2.5.1. La fréquence et le type de TVP

164 thromboses veineuses profondes des membres inférieurs ont été mises en évidence par échodoppler systématique chez les 1333 patients bénéficiant d'une prévention médicamenteuse de la MTE. Soit 12.3% des patients ayant un traitement préventif médicamenteux de MTEV.

| | Nombre de patients | Pourcentage |
|----------------------------|--------------------|-------------|
| Patients sans T.V.P | 1169 | 87.7% |
| T.V.P Surales dépistées | 117 | 8.8% |
| T.V.P Proximales dépistées | 47 | 3.5% |
| Total | 1333 | 100.0% |

Tableau XII : Fréquences et types de TVP dépistées pour les patients ayant un traitement préventif.

Les thromboses veineuses surales sont les plus souvent retrouvées lors du dépistage et représentent 71.3% des T.V.P dépistées.

| Patients recevant un traitement prophylactique | | | |
|--|-----------------------|------------------------------|--------------------------|
| Type de patients | Nombre de patients(%) | Nombre de TVP proximales (%) | Nombre de TVP surale (%) |
| Patients d'orthopédie | 505 | 21(4.2%) | 50 (9.9%) |
| Patients de SSSRF | 461 | 21 (4.6%) | 36 (7.8%) |
| Patients de médecine | 367 | 5 (1.4%) | 31 (8.4%) |
| Total | 1333 | 47 | 117 |

Tableau XIII : Détail du type de TVP dans chaque catégorie de patients

2.5.2. Indication d'anticoagulant selon l'AMM

2.5.2.1. En chirurgie

La chirurgie orthopédique de PTH et PTG est une indication de prévention par anticoagulant de la MTE. Les 505 patients de l'étude respectent les recommandations dans la mesure où tous ces patients ont une prévention par anticoagulant.

2.5.2.2. En médecine

Pour les patients de médecine, une seule HBPM a une indication en prophylaxie, c'est l'énoxaparine sodique (Lovenox®) à 4 000 UI anti-Xa.

L'AMM est restreinte en médecine aux indications suivantes : traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :

- insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA ;
- insuffisance respiratoire aiguë ;
- épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux.

Si l'on applique aux 910 patients de médecine les critères d'inclusion de l'étude médénox, seuls 339 patients nécessiteraient un traitement préventif, soit 37.3% des patient de médecine.

| Critères de l'étude médénox | Fréquence | Pourcentage |
|-----------------------------|-----------|-------------|
| Patients exclus | 571 | 62.7% |
| Patients inclus | 339 | 37.3% |
| total | 910 | 100% |

Tableau XIV : Fréquence de patients de médecine répondant aux critères d'inclusion de l'étude médénox.

Le croisement de ce résultat avec l'item « perte d'autonomie » donne les résultats suivants :

| Critères de l'étude médénox | Autonomie | | | |
|-----------------------------|-----------|--------------|--------------|-------|
| | Décubitus | Lit-fauteuil | Déambulation | Total |
| Patients exclus | 71 | 107 | 393 | 571 |
| Patients inclus | 51 | 116 | 172 | 339 |
| total | 122 | 223 | 565 | 910 |

Tableau XV : Fréquence de patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude médénox et autonomie.

Parmi les patients de médecine qui répondent aux critères d'inclusion de l'étude Médénox, 15.04% sont alités, 34.2% ont une perte d'autonomie partielle et 50.7% déambulent.

Prescription d'anticoagulants versus critère Medenox :

| | Prophylaxie par héparines (-) | Prophylaxie par héparines (+) | Total |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|
| Patients médénox (-)* | 367 (64.3 %) | 204 (35.7%) | 571 (100%) |
| Patients médénox (+)** | 176 (51.9%) | 163 (48.1%) | 339 (100%) |
| Total | 543 (59.7%) | 367 (40.3%) | 910 (100%) |

*Patients de médecine ne répondant pas aux critères de l'étude médénox

**Patients de médecine répondant aux critères de l'étude médénox

Tableau XVI : Etude de la prescription d'héparines versus critères medenox chez les patients de médecine.

59.7% des 910 patients de médecine n'ont pas d'héparine. Dans les 40.3% des patients qui ont une héparine, il y a 35.7% des patients ne répondant pas ces critères l'étude médénox et seuls 48.1% des patients répondant à ces critères sont inclus.

2.6. Analyse croisée

Analyse croisant la TVP et différents critères

| 1333 Patients recevant un traitement prophylactique | | | |
|---|--------------------------------|--|-----------|
| | Nombre de patients (n=1333) | Nombre de thromboses veineuses profondes (%) | P (Chi 2) |
| Type de patients : | | | |
| Patients d'orthopédie | 505 | 71 (14.4%) | 0.168 |
| Patients de SSSRF | 461 | 57 (12.4%) | |
| Patients de médecine | 367 | 36 (9.8%) | |
| Caractéristiques des patients | | | |
| Sexe | | | 0.026 |
| femme | 836 | 90 (10.8%) | |
| homme | 423 | 74 (14.9%) | |
| Autonomie | | | 0.015 |
| Décubitus | 168 | 31 (18.5%) | |
| Lit fauteuil | 438 | 57 (13%) | |
| Déambulation | 727 | 76 (10.5%) | |
| Facteurs de risque | | | |
| ATCD de MTE | 169 | 29 (17.2%) | 0.039 |
| Pas d'ATCD de MTE | 1164 | 135 (11.6%) | |
| Hémiplégie | 81 | 15 (18.5%) | 0.078 |
| Absence d'hémiplégie | 1252 | 149 (11.9%) | |
| Nombre de facteurs de risque : | | | |
| Aucun | 126 | 9 (7%) | 0.011 |
| Un | 677 | 72 (10.6%) | |
| Deux | 398 | 61 (15.3%) | |
| Trois ou plus | 132 | 22 (16.7%) | |

Tableau XVII : Analyse croisant la TVP et différents critères

Dans notre étude, parmi les patients recevant un traitement préventif de la MTE, il y a approximativement un tiers de patients dans chacune des 3 catégories. Les patients d'orthopédie ont la plus forte représentation (37%) suivis par les patients de gériatrie (34,6%) et enfin ceux de médecine (27,5%). La prévalence des TVP est la plus importante en orthopédie (14%) suivie par la gériatrie (12,4%) et enfin par les patients de médecine (9,8%).

Il n'existe pas de différence significative entre les trois catégories de patients concernant la prévalence de la MTE. ($p=0,168$).

On retrouve 18.5% de TVP chez les patients ayant une hémiplégie et 11.9% de TVP chez les patients sans hémiplégie. Il n'y a pas de différence significative entre ces deux sous populations ($p=0.078$)

Nous avons mis en évidence une différence significative sur :

- la survenue d'une TVP entre les hommes et les femmes ($p=0,026$). Les hommes ont un risque de MTEV supérieur à celui des femmes.
- la survenue d'une TVP entre les patients déambulants et les patients ne déambulants pas ($p=0.015$). Les patients mobiles ont moins de TVP que les autres
- la survenue de TVP entre les patients ayant des antécédents de MTEV et les patients sans antécédent de MTEV ($p=0,039$). Les patients sans antécédent ont un risque de MTEV plus faible que les patients avec antécédents.
- sur la survenue de TVP entre les patients ayant zéro, un, deux, ou minimum trois FDR ($p=0,011$). Le risque de développer une TVP augmente parallèlement avec le nombre de facteurs de risque.

DISCUSSION

Notre travail est axé sur l'examen des échecs de prévention de la MTE par traitements anticoagulants. C'est pourquoi nous avons uniquement retenu les personnes sous traitement préventif par héparine, afin d'évaluer les circonstances, la fréquence et le type de FDR de la MTE responsable de cette défaillance de la prévention.

La population est hétérogène, elle comprend 505 patients de chirurgie orthopédique, 461 des SSSRF et 367 de médecine, soit 1333 patients au total.

1/ Principaux résultats :

- Le taux de TVP des patients sous traitement préventif par HBPM est de 12.3%. Ce taux varie suivant le type de malade : 14,4% en orthopédie, de 12,4% SSSRF, de 9,8% en médecine. 58,7% de ces patients ont une compression-contention veineuse associée et 74,3% ont au moins deux facteurs de risque de MTEV (en plus du FDR âge supérieur à 60 ans qui n'est pas comptabilisé comme FDR).
- 35.8% des prescriptions en chirurgie orthopédique comportent des HBPM à faible dose, donc hors recommandations avec une prévalence de TVP multipliée par 1,8.
- En médecine, seuls 44 % des patients bénéficiant d'une prévention par HBPM répondent aux critères de l'étude Medenox.

2/ Classification en sous-groupes homogènes

La réalisation d'une classification par induction automatique a permis l'éclatement des patients en sous-groupes homogènes

2.1/ Dans l'algorithme sur les patients ayant une prophylaxie par HBPM à faible dose, on constate :

- que le FDR âge supérieur à 70 ans a une influence importante sur la prévalence des TVP.
- Parmi les patients de médecine déambulants et recevant une prophylaxie par HBPM à faible

dose, le taux de TVP est nul chez les patients de moins de 70 ans et de 7.9% chez les plus de 70 ans.

- Que les patients de médecine en décubitus, quels que soient les FDR associés, doivent recevoir une prophylaxie par HBPM à forte dose, car un taux de TVP de 13.4% montre les limites d'une prophylaxie par HBPM à faible dose. En effet, ce taux de 13.4% est proche du taux de 15% obtenu chez les patients de l'étude Médénox (Samama MM (1999)) sous énoxaparine (Lovenox® 20 mg). Les conclusions de l'étude Médénox ne montrent pas de différence entre une prophylaxie faible dose et le placebo, et incitent les prescripteurs à utiliser de forte dose en médecine.
- Que les patients en décubitus et hémiparétiques recevant une prophylaxie par HBPM à faible dose ont un taux de TVP de 20%.
- Que les patients traités par HBPM faible dose pour un antécédent de chirurgie de moins de 1 mois ou pour une chirurgie orthopédique ont des taux de TVP respectifs de 17.4% et 19.3%, ce qui n'est pas acceptable. Ces deux groupes de patients sont un exemple de sous-populations pour lesquelles les HBPM à forte dose permettraient de ramener le taux de TVP à des niveaux plus raisonnables. De plus, les 181 patients de chirurgie orthopédique ayant une HBPM à faible dose, soit 35.8% des patients d'orthopédie, ont des prescriptions hors recommandations. Ceci se traduit par une prévalence de TVP multipliée par 1,8.

Les résultats obtenus dans cet algorithme permettent de cibler des sous-groupes de patients à haut risque thrombogène, pour lesquels des changements de pratiques sont nécessaires. Ainsi, quand une prophylaxie par anticoagulant est médicalement justifiée, nos données suggèrent l'intérêt d'une forte posologie en lieu et place d'une faible, pour les sous-groupes suivant :

- tout patient ayant des antécédents de chirurgie majeure de moins d'un mois, hospitalisé pour une PTH ou une PTG ou pour une pathologie aiguë en médecine ;

- tout patient de médecine alité

2.2/ Dans l'algorithme sur les patients ayant une prophylaxie par HBPM à forte dose, on remarque que:

- pour les patients sans FDR, le taux de TVP est de 6.5%. Ceci peut paraître étonnant puisque ces patients n'ont pas de FDR et ont une prévention par HBPM forte dose. Pourtant, ces patients ont sûrement des FDR qui ne sont pas pris en compte dans notre étude. Pour rappel, l'arbre d'induction a été construit avec les FDR suivant : antécédents de maladie veineuse thromboembolique, cancer évolutif, insuffisance cardiaque, hémiplegie, alitement, chirurgie récente de moins de 1 mois.
- les patients de médecine ayant 2 FDR dont un antécédent de chirurgie de moins de 1 mois ont un taux de TVP de 3.8%. Ce taux est de 17% pour les patients de médecine avec une HBPM à faible dose. Pour ces derniers le nombre de FDR associés doit être limité puisque les prescripteurs ont jugé qu'une prophylaxie faible dose suffisait. Un traitement par HBPM forte dose est donc un traitement satisfaisant pour les patients ayant un antécédent de chirurgie de moins de 1 mois plus au maximum un FDR associé parmi ceux retenus dans notre enquête (ou deux FDR associés si l'on rajoute l'âge). Pour cette sous-population, l'arrivée de nouveaux anticoagulants n'est donc pas primordiale, car les HBPM obtiennent de bons résultats si elles sont utilisées à la bonne dose.
- Pour les patients des sous groupes suivants :
 - ✓ patients de chirurgie orthopédique ayant eu dans les 10 jours une PTH ou PTG avec au maximum un FDR associé parmi ceux retenus dans notre enquête (ou deux FDR associés si l'on rajoute l'âge) (prévalence des TVP de 18.9%)
 - ✓ patients de médecine ayant 2 FDR parmi ceux retenus dans notre enquête dont un antécédent MTEV (prévalence des TVP de 27.7%)

- ✓ patients présentant au moins 3 facteurs de risque parmi ceux retenus dans notre enquête (prévalence des TVP de 17.5%) et plus particulièrement en cas d'insuffisance cardiaque (prévalence des TVP de 21.1%)

Pour les 3 sous-groupes identifiés ci-dessus, la prévalence de la MTE est importante malgré une prophylaxie par HBPM forte dose.

En résumé, dans l'algorithme "patient avec prophylaxie par HBPM forte dose", les patients pour lesquels l'activité des HBPM montre ses limites répondent aux critères suivants :

- tout patient ayant au moins 3 facteurs de risque parmi ceux retenus dans notre enquête
- tout patient présentant 2 facteurs de risque de MTE, parmi lesquels figure soit une PTH ou PTG, soit un antécédent de MTE.

Par conséquent, pour ces patients l'utilisation de nouveaux anticoagulants peut être discutée. Le Fondaparinux (ARIXTRA®) possède l'AMM pour la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telles que : fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou. Les résultats des études cliniques montrent la supériorité de l'Arixtra® sur le Lovenox® dans cette indication. Malheureusement le coût financier est aussi plus élevé. En effet, les HBPM représentent une ligne de dépense négligeable (mise à part l'Innohep®) dans le budget des pharmacies à usage intérieur (PUI) alors que l'Arixtra® est commercialisé au prix de 9.80 Euros la seringue : prix catalogue le 28/09/02. Pour un traitement par Arixtra® de 5 à 9 jours après l'opération à raison d'une injection par jour, le coût par patient s'élève en moyenne à 68.6 Euros (49 à 88.2 Euros). Au regard de la très faible marge de manœuvre du budget médicaments des PUI, il est intéressant pour le Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (CMDMS) d'évaluer le rapport bénéfice attendu / coût de ce nouvel anticoagulant. Des règles de prescriptions claires, afin que ce surcoût soit seulement engagé chez les patients pour lesquels le bénéfice attendu par rapport aux HBPM est

justifié, devront être établies. Or si on considère les 505 patients d'orthopédie parmi lesquels 71 TVP ont été diagnostiquées, on trouve :

- Un groupe 181 patients avec un taux de thrombose de 19.3% du à l'utilisation d'HBPM faible dose. Pour ce groupe, le passage d'une posologie faible à forte devrait permettre de réduire de façon considérable le taux de thrombose.
- Un groupe de 79 patients avec une prophylaxie forte dose et au maximum un FDR associé parmi ceux retenus dans notre enquête dans lequel le taux de TVP est de 18.9%. Pour ce groupe l'utilisation de l'Arixtra® est intéressante puisque d'après les études cliniques son utilisation devrait permettre de diviser par deux le taux de TVP et le ramener dans des pourcentages plus acceptables.
- Un groupe de 245 patients avec une prophylaxie forte dose et un taux de TVP de 8.6%(21/245). Pour ce groupe la prévention par HBPM permet de lutter efficacement contre les TVP et les EP.

Dans notre étude le rapport bénéfice/coût ne justifie la prescription d'Arixtra® que pour 15.6% (79/505) des patients de chirurgie orthopédique. Nous restreignons donc l'AMM aux patients opérés d'une PTH ou d'une PTG avec au maximum un FDR associé parmi ceux retenus dans notre enquête. Soit une facture d'Arixtra® de 5419.4 euros (68.6x79 patients) au lieu de 34643 Euros si l'on veut faire bénéficier les 505 patients de l'étude de ce nouveau médicament. Ce calcul ne donne évidemment qu'une vague idée de la dépense à engager par l'hôpital et suggère deux remarques :

- Les patients sortent pour la plupart de l'hôpital avant la fin de leur traitement par Arixtra (sortie entre J5 et J10) , la dépense à engager par l'hôpital est donc sûrement moins importante.
- En ville les prix respectifs de l'Arixtra® et du Lovenox 40 mg® sont de 9.80 Euros et 7.6 Euros la seringue ; la différence de prix est donc beaucoup plus faible qu'à l'hôpital. De

plus, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Lovenox ® (Vidal® 2002, [3]) précise « *Si un traitement anticoagulant de longue durée est nécessaire, ce qui est le cas en chirurgie orthopédique de hanche notamment....l'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche par une injection quotidienne d'énoxaparine 4000 UI anti-Xa durant 4 à 5 semaines après l'intervention a été établi.* » ce qui incite à utiliser ce produit sur des périodes beaucoup plus longues. Cela ne change rien pour le budget hospitalier mais a un impact financier pour la collectivité.

Si l'on se limite à l'AMM, l'Arixtra® ne serait d'un usage optimal pour seulement 79 des 1333 patients de notre étude.

Il n'est financièrement et médicalement pas justifié d'utiliser à l'hôpital ce nouveau médicament pour l'ensemble des patients ayant une fracture de hanche, une prothèse de hanche ou une chirurgie majeure du genou. En revanche, ne serait-il pas judicieux d'utiliser ce nouvel anticoagulant pour les patients de médecine appartenant à des groupes présentant actuellement sous HBPM forte dose une prévalence de TVP de 20 % ? Notre démarche est double, d'un côté nous voulons restreindre la prescription de ce pentasaccharide en chirurgie orthopédique aux seuls patients à haut risque thrombogène, mais en contre partie, il ne serait pas illogique de mettre sous Arixtra® les patients de médecine qui développent des TVP sous HBPM forte posologie. Il s'agirait alors d'une prescription hors AMM au même titre qu'une prescription d'HBPM. La chirurgie orthopédique est reconnue par sa propension à être thrombogène, mais dans la pratique ce risque est bien géré par les praticiens, et le taux de TVP grave ou d'EP dans cette spécialité est faible au vue du risque initial. Il n'en est pas de même pour les patients de médecine. Ainsi Goldhaber ,[42], dans une enquête sur 384 patients ayant contracté une TVP et/ou une EP, étudie les causes d'échecs de la prophylaxie de la MTEV. Dans son étude, les patients de chirurgie orthopédique représentent moins du quart des patients ayant développé une MTEV, alors que les patients appartenant à des services de médecine sont sur représentés. Dans la même étude sur les 13 cas d'EP mortelles

recensées, 12 sont dues à un échec du traitement anticoagulant, et un seul à un oubli de traitement. Toujours à propos de ces 13 cas d'embolies pulmonaires mortelles, 11 patients proviennent de service de médecine. En résumé, l'essentiel du problème de MTEV se situe en médecine, c'est au sein de cette population que se situent les principales complications. Dans notre étude, il serait intéressant de remplacer le traitement HBPM forte posologie par l'ARIXTRA® pour les 79 patients de chirurgie orthopédique ayant eu dans les 10 jours une PTH ou PTG avec au maximum un FDR associé parmi ceux retenus dans notre enquête, mais aussi pour les 18 patients de médecine ayant 2 FDR parmi ceux retenus dans notre enquête dont un antécédent MTEV et les 74 patients (tous services confondus) présentant au moins 3 facteurs de risque parmi ceux retenus dans notre enquête et plus particulièrement en cas d'insuffisance cardiaque. soit au total 171 (12.8%) des 1333 patients étudiés. Il est d'ailleurs dommage que Sanofi-Synthelabo, laboratoire commercialisant l'ARIXTRA® n'ai pas pris en compte cette problématique concernant les patients de médecine dès la conception des essais cliniques. Ceci leur aurait permis d'obtenir l'AMM dans certaines indications de médecine dès la commercialisation. A vouloir rester uniquement sur les indications d'orthopédie avec un médicament innovant mais coûteux, d'autres laboratoires (comme le laboratoire Aventis avec la désirudine REVASC®) ont limité le développement de leur produit.

En effet, les inhibiteurs synthétiques et sélectifs du Facteur X activé (Xa) sont intéressants pour plusieurs raisons :

A l'heure actuelle, par mesure de précaution, la surveillance des plaquettes est demandée à l'instauration du traitement. Normalement la surveillance des plaquettes n'est pas nécessaire puisque aucune TIH n'a été décrite jusqu'ici avec le fondaparinux. Ceci traduit à terme un suivi du traitement anticoagulant moins contraignant, et part la même une économie substantielle en temps infirmier et en charge de travail des laboratoires de biologie.

Ceci n'est pas l'unique avantage du fondaparinux : un seul dosage et un seul protocole thérapeutique à retenir. Ce médicament, seul dans sa classe pharmacologique possède de nombreux atouts permettant de limiter l'iatrogénie médicamenteuse et les erreurs de prescriptions

Différentes études montrent que le non respect des recommandations pour la prévention de la MTE vient de la multitude et de la complexité des protocoles de prophylaxie des HBPM. En effet, malgré un dosage commun exprimé en unité internationale, les HBPM n'ont pas toutes les mêmes protocoles pour la prévention de la MTE. Il y a confusion d'une part entre les protocoles des différentes HBPM, d'autre part entre les protocoles d'une même HBPM pour un traitement préventif ou curatif, pour un risque faible ou élevé. Enfin, elles n'ont pas toutes les mêmes AMM, ce qui contribue encore aux erreurs. Surajouté à ce risque d'erreur dû au grand nombre d'HBPM commercialisées, la non compliance aux recommandations est aussi liée à l'intérêt du médecin pour la MTE.

Villemur et al., [83], dans une enquête d'évaluation des pratiques de prévention et de la prévalence des TVP par echo-doppler après PTH ou PTG, montre le lien entre le pourcentage de prescriptions conformes aux recommandations et l'intérêt du prescripteur plus ou moins porté sur la thrombose ou sur le risque hémorragique. Il observe une posologie inférieure aux recommandations de l'APHP ([18]) pour 15% des prescriptions d'angiologues, 30% des prescriptions d'anesthésistes et 61% des prescriptions de chirurgiens ($p < 0.01$). Il observe également un taux de prescription non conforme, plus important à l'hôpital qu'en clinique (47% vs 32%, $p < 0.01$). Les prescriptions à l'hôpital sont le fait pour 75% des anesthésistes (avec 41% de prescriptions non conformes), pour 24% des chirurgiens (54% non conformes) et exceptionnellement (1%) des angiologues. En clinique, les prescriptions sont sous la responsabilité des anesthésistes (49% des prescriptions avec 24% de ces prescriptions non conformes), des angiologues (27%, 16% non conformes) et des chirurgiens (24%, 64% non conformes). Dans notre étude sur les 505 patients de chirurgie orthopédique, 181 ont une prévention par HBPM à faible dose, soit 35.8% des prescriptions hors

recommandations avec alors une prévalence de TVP multipliée par 1,8. Ce non respect des posologies d'anticoagulants a des conséquences directes sur la prévalence des TVP et donc sur la qualité des soins. Là encore, la simplicité du protocole du fondaparinux (Arixtra®) est intéressante pour réduire ces chiffres.

Pour la chirurgie orthopédique (type PTH ou PTG), le consensus sur la prévention de la MTE est connu des médecins et même si il n'est pas toujours appliqué à la lettre, les patients ont de manière générale un traitement prophylactique, car le risque thrombogène élevé de ce type de chirurgie est connu. En revanche, en médecine ou en chirurgie générale, pour lesquelles la prévention de la MTE n'est pas systématique, les cas d'oublis de traitement prophylactique par la non prise en compte de FDR sont beaucoup plus importants. Un travail initié par le docteur JL Bosson au CHU de Grenoble montre bien l'impact de l'application d'un référentiel même local sur la prévalence des TVP. Il s'agit d'une enquête du type "avant après" réalisée en juin 1996 et juin 1998 sur l'ensemble des services médicaux de l'hôpital universitaire de Grenoble. Ces 2 enquêtes transversales de type "un jour donné" présentaient un volet épidémiologique (annexe 4) et un volet sur l'étude de la prévalence des TVP. Le premier travail d'évaluation en 1996 a permis à un comité d'experts de formaliser des recommandations précises dans un référentiel et de les diffuser sous forme de plaquette (annexe 5) à l'ensemble des services de médecine. La seconde enquête a eu comme objectif principal l'évaluation de l'impact de ces recommandations. Les résultats ont montré que l'application du référentiel (les prescriptions en 1998 étaient conformes au référentiel 96 dans 72% des cas) a permis une diminution statistiquement significative de la prévalence de thromboses dépistées sans majoration de prescriptions. Ce travail confirme qu'une des actions les plus faciles à mettre en œuvre pour optimiser la prévention de la MTE est la bonne application des recommandations[5]. Une autre étude évaluant l'utilisation des recommandations de prévention de la MTE de l'American College of Chest Physicians (ACCP) , [39], sur une période d'un an dans un hôpital universitaire de Montréal montre que 67.7% des patients atteints de MTEV pour lesquels



un traitement prophylactique est recommandé par l'ACCP ont un traitement inadéquat aux recommandations. Parmi ces cas de MTEV (potentiellement) évitables, la raison la plus fréquente de non compliance est l'oubli de prophylaxie dans 47.7% des cas, suivie par le non respect de la durée de traitement (22.7%), par un moyen incorrect de prophylaxie (20.5%) et dans 13.6% des cas une inadéquation des doses.

Ces deux exemples montrent que la lutte contre la MTE est avant tout un problème d'application des recommandations existantes. Or l'Arixtra® a un protocole unique simple à mémoriser, ce qui minimise le risque de confusion et pourrait permettre, à terme, de retenir de nouvelles recommandations simples.

- Dans notre étude, 51.9% des patients de médecine répondant aux critères de l'Etude Médénox n'ont pas de prophylaxie par anticoagulants alors qu'elle leur est recommandée. Là encore, il apparaît un manque d'application des recommandations.

Sur ce dernier point, deux remarques peuvent être émises :

- ces derniers chiffres sont à modérer car au moment des enquêtes, les résultats de l'étude Médénox n'étaient pas disponibles.
- nous faisons la distinction entre les critères de l'Etude Médénox « *Patients hospitalisés en médecine, non immobilisés depuis plus de 3 jours* » et les critères de l'AMM « *Traitement prophylactique chez les patients alités...* ». Nous nous comparons aux critères Médénox car notre étude est une coupe transversale, pour laquelle l'alitement n'est pas un critère fiable pour évaluer le risque de TVP. En effet, les enquêtes incluses dans notre étude ne tiennent pas compte de la durée d'alitement des patients avant la réalisation de l'échodoppler; pourtant le risque de TVP n'est pas identique entre un patient alité depuis une journée ou 10 jours.

- Dans notre étude, 35.7% des patients de médecine ne répondant pas aux critères de l'étude Médénox, ont une prophylaxie par anticoagulants alors qu'elle ne leur est pas recommandée. Pourtant ce n'est pas parce qu'une prophylaxie n'est pas recommandée par Médénox, qu'elle n'est pas justifiée. En effet, les critères de l'étude Médénox n'incluent pas les patients de médecine à très haut risque (post-infarctus et AVC avec hémiplégie) pour qui le bénéfice de la prévention à néanmoins été établi antérieurement. Les résultats de l'étude Médénox ne sont donc pas extrapolables à tous les patients médicaux alités.

- Les taux de TVP proximales sont similaires entre les populations de chirurgie et de SSSRF ; ce sont des populations âgées et déambulant peu. Par contre, le taux de TVP proximales retrouvé en médecine est plus faible, or, habituellement, les patients des services de médecine sont connus pour développer une proportion plus importante de TVP proximale. Ceci s'explique par l'échantillonnage de la population des services de médecine ayant une durée moyenne de séjour beaucoup plus faible que celle des deux autres services.

- Choix des FDR de la MTE de notre enquête :

Les facteurs de risque de MTE retenus dans notre étude sont les FDR incontournables pour lesquels existe une unanimité au sein des différents référentiels, consensus et groupes de travail. Nous avons délibérément choisi d'étudier uniquement les 7 FDR nous paraissant les plus thrombogènes afin d'obtenir des propositions de règles les plus simples possibles. Pour le FDR "âge supérieur à 70 ans" dans la littérature, la limite d'âge considérée comme étant un facteur de risque thromboembolique veineux diffère selon les auteurs. A partir de 40 ans, il est démontré que le risque thrombo-embolique augmente en doublant tous les 10 ans [4]. Verstraete [81], considère l'âge comme un facteur de risque de la MTEV chez le sujet de plus de 40 ans ; Bergmann et al. [10], Bergmann et Mahé [11] et Fagot et al. [35] chez le patient de plus de 60 ans, Nicolaidis et al. [59] chez un patient de plus de 70 ans.

Dans notre étude, le FDR "âge supérieur à 70 ans" est présent chez 74.4% de la population étudiée et atteint même 90% si l'on abaisse la limite d'âge à 60 ans. Or, un FDR présent chez plus de 90% des patients, ne permet pas de faire ressortir de sous groupes à risque élevé de TVP ; il n'est pas discriminant. Notre but étant d'identifier les facteurs de risque responsables d'une TVP chez les patients sous traitement préventif de la MTEV, le FDR "âge élevé" n'est pris en compte ni dans les FDR, ni dans l'élaboration des arbres d'induction. Il n'en reste pas moins un FDR important.

3/ Les limites de l'étude :

- La non exhaustivité des FDR nous a sûrement fait passer à côté de sous populations à risque, elle nous empêche tout du moins de les cibler avec précision
- Le suivi du taux de plaquettes n'est pas retenu pour notre enquête car ce critère n'a pas toujours été renseigné dans les questionnaires et ne permet donc pas son exploitation.
- Notre population présente un fort pourcentage de personnes âgées. Sur 208 patients de médecine alités recevant une prophylaxie à faible dose, il y a sûrement un nombre non négligeable de patients présentant une insuffisance rénale ou un faible poids pour lesquels une faible dose est cliniquement justifiée. Les données sur le poids ou la clearance rénale dont nous disposons ne nous permettent pas de quantifier cette population.
- Le traitement des patients n'est pas pris en compte ; bien que rares, des interactions entre certains médicaments et les HBPM, diminuant l'activité de ces dernières, sont toujours possibles. Beker RC [8] décrit une interaction entre l'héparine et les dérivés nitrés à l'origine d'une baisse d'activité de

l'héparine. Le mécanisme serait une anomalie qualitative de l'antithrombine III au contact des dérivés nitrés.

- On ne connaît pas (car difficiles à mettre en œuvre et à diagnostiquer) les patients atteints d'hémoopathie non révélée du type : résistance à la protéine C activée, déficit en Antithrombine III, déficit en protéine C... . Pourtant une partie des TVP diagnostiquées sont peut être le résultat de ces thrombophilies.

- La place de l'écho-doppler pour le dépistage des TVP reste controversée , du fait d'une sensibilité moindre que la phlébographie, surtout au niveau des veines surales [67]. Pour Emmerich J. [30], l'écho-doppler permet de rechercher une anomalie du flux (abolition, amortissement ou reflux) mais ces excellents résultats s'appliquent aux patients symptomatiques. La sensibilité de l'examen chute considérablement chez le sujet asymptomatique, pour lequel une recherche systématique de thrombus est effectuée, notamment en post opératoire. Or, la majorité des TVP de notre étude sont asymptomatiques. Cependant, la phlébographie, examen de référence en théorie, est elle-même que peu reproductible en situation de dépistage [22]. Elle présente de gros désavantages : examen invasif, douloureux, coûteux et non dépourvu d'effets secondaires.

- La population de chirurgie orthopédique incluse dans cette étude se limite à des patients en majorité âgés, avec de nombreux FDR et opérés pour une PTH ou une PTG. Par conséquent, les résultats obtenus dans cette enquête ne sont pas extrapolables pour des patients jeunes ayant une opération du genou, car le risque n'est pas le même.

4/ Perspectives et avenir...

En chirurgie, beaucoup de patients font de petites thromboses surales que l'on diagnostique de mieux en mieux grâce à la performance du matériel d'échodoppler qui ne cesse de progresser. Dès lors, on se retrouve en chirurgie avec beaucoup plus de patients ayant comme FDR des ATCD de thromboses. D'où le risque de surestimer ce FDR et d'accentuer une consommation d'anticoagulants pas toujours justifiée.

En médecine, la MTEV est un réel problème. Pourtant il n'existe pratiquement pas de médicaments ayant d'AMM en médecine, l'hétérogénéité des patients compliquant l'organisation d'essais cliniques.

On peut espérer que les nouveaux médicaments anticoagulants arrivant sur la marché ou en cours de développement permettront de réduire le nombre de patients en échec avec les thérapeutiques actuellement disponibles. On peut également espérer que les laboratoires mettront en place des essais cliniques en médecine. Car pour les patients, la MTEV est un risque à l'origine de complications parfois dramatiques. Il est nécessaire de pouvoir apporter une réponse adaptée au risque. C'est pourquoi nous devons nous doter d'un panel d'outils thérapeutiques permettant d'amener une réponse adaptée au profil de chaque patient. L'innovation thérapeutique est nécessaire dans ce domaine puisque aujourd'hui, comme nous le montre les résultats de cette étude, les thérapeutiques à notre disposition sont encore trop souvent inefficaces et de nombreux patients ayant une prophylaxie optimale développent tout de même une MTEV. Cependant, les contraintes budgétaires incitent à avoir une réflexion plus approfondie sur le réel bénéfice de ces innovations avant leurs acquisitions. Dans ce contexte, l'évaluation pharmaco-économique occupe une place croissante au sein de laquelle le pharmacien hospitalier de par sa formation et son positionnement à l'interface des enjeux médicaux et financiers, doit continuer à s'investir.

CONCLUSION

MEMOIRE SOUTENU PAR XAVIER DODE

TITRE : OPTIMISATION DE LA PREVENTION DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE EN MILIEU HOSPITALIER ; ENQUETE SUR 2316 PATIENTS

CONCLUSION

La maladie veineuse thrombo-embolique est la première cause de mortalité hospitalière indue.

Les facteurs de risque sont identifiés et les moyens de prévention existent : la déambulation, la contention veineuse et l'anticoagulation. Pourtant, un constat s'impose : une proportion non négligeable de patients ayant un traitement prophylactique de la maladie veineuse thrombo-embolique développent des thromboses veineuses profondes.

Ceci amène plusieurs questions :

En milieu chirurgical, les recommandations sont claires et les protocoles de prévention sont bien codifiés, mais sont-ils appliqués ? En milieu médical, de nombreuses prescriptions sont faites malgré le manque de recommandations officielles; sont-elles toutes justifiées ? Enfin, quand la prévention de la MTE par héparines est optimale, les échecs des HBPM empiriquement observés justifient-ils l'utilisation des nouveaux anticoagulants ?

Nous rapportons une étude épidémiologique rétrospective multicentrique qui a porté sur 2316 patients adultes âgés en moyenne de 74 ans, [de 16 à 102 ans], issus de services de chirurgie orthopédique pour 505 patients, de services de soins de suite et réadaptation fonctionnelle pour 901 patients et de services de médecine pour 910 patients, dans des établissements de santé publics et privés. 1333 patients (57,6%) ont une prévention par héparines ; parmi ces derniers, 783 (58,7%) ont une compression-contention veineuse associée et 990 (74,3%) ont au moins deux facteurs de risque de MTEV.

Le pourcentage de thromboses diagnostiquées dans la population bénéficiant d'une prévention par anticoagulant est de 12,3 % (164 patients sur 1333), dont 14,4% en orthopédie, de 12,4% en services de soins de suite et réadaptation fonctionnelle et de 9,8% en médecine.

Cette enquête a comme objectifs, d'évaluer dans la population sous traitement préventif, l'application des recommandations existantes en médecine ou en chirurgie, de cibler des sous-groupes de patients à haut risque thrombogène pour lesquels un traitement préventif par héparine montre ses limites, et de faire des propositions sur la place des nouveaux antithrombotiques tels que le fondaparinux sodique (Arixtra®), inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa) déjà commercialisé, ou le mélagatran (Exanta®), antithrombine directe pas encore commercialisée.

Nous observons qu'en chirurgie orthopédique 181 patients ont une prévention par HBPM à faible dose, soit 35.8% des prescriptions hors recommandations, avec alors une prévalence de TVP multipliée par 1,8.

En médecine, sur les 910 patients, 367 patients (40.3%) bénéficient d'une prévention par HBPM ; or, seuls 163 de ces 367 patients (44 %) répondent aux critères de l'étude Médénox. Ainsi, en médecine, 56 % des prescriptions d'HBPM sont faites en dehors des critères de l'étude Médénox. Ce dernier chiffre est à modérer car au moment des enquêtes, aucune HBPM n'avait d'AMM en médecine ; cependant, il montre l'étendue des situations non couvertes par l'AMM.

Les résultats de cette étude permettent de cibler des sous-groupes de patients à haut risque thrombogène pour lesquels des changements de pratiques sont nécessaires.

Quand une prophylaxie par anticoagulants est médicalement justifiée, nos données suggèrent alors pour ces sous-groupes, l'intérêt d'une forte posologie en lieu et place d'une faible. C'est le cas de :

- tout patient ayant des antécédents de chirurgie majeure de moins d'un mois, hospitalisé pour une PTH ou une PTG ou pour une pathologie aiguë en médecine ;
- tout patient de médecine alité.

D'autres sous-groupes pour lesquels la prévalence de la MTE est importante malgré une prophylaxie par HBPM à forte dose montrent les limites des HBPM ; ce qui pourrait justifier l'utilisation de nouveaux anticoagulants plus performants, c'est le cas de :

- tout patient ayant au moins 3 facteurs de risque de MTE parmi ceux retenus dans notre enquête et plus particulièrement en cas d'insuffisance cardiaque.
- tout patient présentant 2 facteurs de risque parmi ceux retenus dans notre enquête, dans lesquels figure soit une PTH ou PTG, soit un antécédent de MTE.

Ce travail a été réalisé dans une optique d'amélioration de la qualité des soins et d'une optimisation des allocations de ressources. Il suggère que :

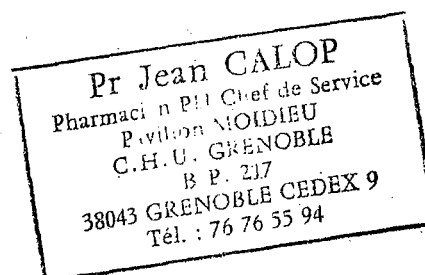
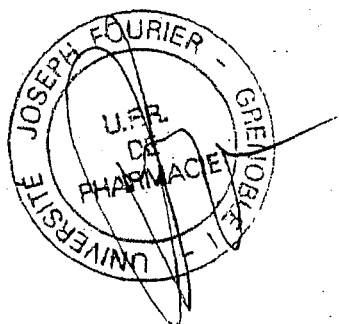
- la place des HBPM faible dose est devenue très faible;
- pour environ 10% des patients présentant actuellement sous HBPM forte dose une prévalence de TVP de 20 %, la place des nouveaux anti thrombotiques doit être discutée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 3/10/02

LE DOYEN

Professeur P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE

Professeur J. CALOP

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- AMIRAL J., LORMEAU JC., MARFAING-KOKA A., et al.
Absence of cross-reactivity of SR90107A/ORG31540 pentasaccharide with antibodies to heparin-PF4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia.
Blood Coagul Fibrinolysis. 1997; 8: 114-7.

- 2- ANKRI Annick
Guide de pratique quotidienne : L'hémostase.

- 3- Anonyme.
Dictionnaire Vidal 2002, 78^{ème} édition.
O.V.P. Editeur, Paris, 2002.
Dont Résumé des Caractéristiques du Produit . *Enoxaparine sodique LOVENOX®* Vidal 2002.
1063-1065

- 4- ANDERSON FA., WHEELER HB.
Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis.
Clinics in Chest Medicine. 1995 ; 16(2) : 235-251.

- 5- ARNOLD DM., KAHN SR., SHRIER I.
Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism : an evaluation of the use of thromboprophylaxis guidelines.
Chest. 2001 Dec; 120(6) : 1964-71

- 6- BACHMANN F.
Anticoagulants et agents thrombolytiques.
In « Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques »
3^{ème} édition, M. SCHORDERET et coll. Eds
Frison-Roche, Paris, 1998, pp 277-296.

- 7- BAUER KA, ERIKSSON BI, LASSEN MR, TURPIE AG.
Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery.
N Engl J Med. 2001; 345 : 1305-10.

- 8- BEKER RC, CORRAO JM., BOVILL EG., GORE JM., BAKER SP., MILLER ML., LUCAS FV., ALPERT JA.
Intravenous nitroglycerin-induced heparin resistance : a qualitative antithrombin II abnormality.
AM.Heart J. 1991; 119 : 1254-61

- 9- BERGMANN JF.
Prévention de la thrombose veineuse en milieu médical.
Revue du praticien 1997 ; 47 : 1399-1401

- 10- BERGMANN JF., KERVORKIAN JP., CHASSANY O.
Synthèse : certitudes/incertitudes pour la prévention de la thrombose veineuse en médecine.
Thérapie 1998 ; 53 : 571-74

11- BERGMANN JF., MAHE I.

Prévention de la thrombose veineuse en médecine.

Ann. Med. Interne 2000 ; 151 : 207-214.

12- BESSON M., BANSILLON V.

Prophylaxie de la maladie thromboembolique par la compression pneumatique externe intermittente.

Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1990 ; 11 : 303-306.

13- BOCCALON H.

Diagnostic des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs

Rev. Prat. 1996 ; 46 : 1211-1217.

14- BONEU B.

Questions à un expert : Les antithrombotiques du futur.

Cardiologie pratique janvier 2002 ; 590 : 8-10

15- BONEU B, NECCIARI J, CARIOU R, et al.

Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/Org31540) with high affinity to antithrombin III in man.

Thromb Haemost. 1995; 74 :1468-73.

16- BOUNAMEAUX H., PERRIER A.

Approche diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse.

Sang Thromb. Vaiss. 1999 ; 11 : 327-336.

17- BOUNAMEAUX H., PERRIER A., SARASIN F.P.

Aide à la décision dans la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse.

In « Les médicaments de la thrombose, nouveautés dans l'évaluation et l'utilisation »

J.F. BERGMANN, C.CAULIN Eds.

Springer, Paris, 1999, pp. 131-146.

18- CHAPUIS Y.

Comité scientifique de l'AP-HP. Prophylaxie des thromboses veineuses post-opératoires : recommandations de l'assistance publique-hôpitaux de Paris.

Sang Thrombose Vaisseaux. 1995 ; 7 : 119-23

19- CLAGETT GP., ANDERSON FA.Jr, HEIT J., LEVINE MN., WHEELER HB.

Prevention of venous thromboembolism.

Chest 1995 ; 108 : 312S-334S.

20- Conférence nationale de consensus : Prophylaxie des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires post-opératoires.

Concours médical. 1991 ; 113 :1333-1337.

21- COON WW.

Risk factors in pulmonary embolism.

Surg. Gynecol. Obst., 1976 ; 143 : 385-390.

- 22- COUSON F., BOUNAMEAUX C., DIDIER D., et al.
Influence of variability of interpretation of contrast venography for screening of postoperative deep venous thrombosis on the results of a thromboprophylactic study.
Thromb Haemost. 1993 ; 70 : 573-5
- 23- COUTURAUD F., LEROYER C., LE MOIGNE E., OGER E., MOTTIER D.
Prévention de la thrombose veineuse profonde en milieu médical.
Presse Med 1996 Dec 14;25(39):1935-40
- 24- CRASSOUS A.
Place de l'indication de l'énoxaparine 40 mg dans la prévention de la maladie veineuse par héparine de bas poids moléculaire en médecine : enquête de pratiques au Centre Hospitalier de Vienne.
Thèse de Pharmacie. janvier 2001.
- 25- CRUICKSHANK JM., GORLIN R., JENNETT B.
Air travel and thrombotic episodes : the economy class syndrom.
Lancet 1988 ; 2 : 497-498.
- 26- DESMARAIS S., CHRISTEN Y., BOUNAMEAUX H.
Thrombose des cathéters veineux centraux : prévention et traitement.
Sang Thromb. Vaiss. 1995 ; 7 : 523-528.
- 27- DODE X., BOSSON JL., AMRO S., CALOP J.
Survey on the Prevention of the Venous Thromboembolic Disease in Medical Surrounding. 2nd
International Clinical Pharmacy Conference, April 21-22, 1999, Amman, Jordan.
- 28- ELIAS A., BOCCALON H.
Diagnostic des thromboses veineuses.
In « Maladie thromboembolique veineuse ». ELIAS A., FIESSINGER J.N. Eds.
Masson, Paris, 1995, pp. 51-68.
- 29- EMMERICH J.
Mécanismes et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique.
Rev. Prat., 1996 ; 46 : 1203-1210.
- 30- EMMERICH J.
Thromboses veineuses profondes des membres inférieurs.
Étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic, traitement.
Rev. Prat. 1999 ; 49 : 901-907.
- 31- EPAR Arixtra® , EMEA 2002
- 32- ERIKSSON BI, BAUER KA, LASSEN MR, TURPIE AG.
Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery.
N Engl J Med. 2001 ; 345 : 1298-304.

- 33- ERIKSSON BI., WILLE-JORGENSEN P., KALEBO P. et al.
A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement.
N Engl J Med. 1997 ; 337 : 1329-35.
- 34- EVEN P., SORS H., SAFRAN D. et coll.
L'embolie pulmonaire : piège et approche diagnostiques.
Dans: "Réanimation en médecine d'urgence". GOULON M et coll. Ed.
Expansion scientifique Française ; 1980
- 35- FAGOT JP, FLAHAULT A, KANFER A, et al.
Prevention of venous thromboembolism in a non-surgical medical ward. Proposed indications for low molecular weight heparin.
Presse Med. 2000; 29 :4-10.
- 36- FRIEDERICH PW., SANSON BJ., SIMIONI P., ZANARDI S., HUISMAN MV., KINDT I., PRANDONI P., BULLER HR., GIROLAMI A., PRINS MH.
Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women : implications for prophylaxis.
Ann. Intern. Med. 1996 ; 125 : 955-960.
- 37- GAGNADOUX F., LE CALVEZ JF., AZARIAN R., PETITPRETZ P.
Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse.
Presse Med. 1998 ; 27 : 814-818.
- 38- GARNIER M., DELEMARRE J.
Dictionnaire des termes de médecine. 22^{ème} édition-Maloine.
- 39- GEERTS WH., HEIT JA., CLAGETT PG., et al.
Prevention of venous thromboembolism.
Chest 2001; 119 : 132S-175S
- 40- GIBBS NM.
Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bedrest.
Br. J. Surg. 1957 ; 45 : 209-236.
- 41- GIROLET E , GADROY ep GIROLET S.
La maladie thrombo-embolique dans les services de médecine du centre hospitalier d'Annecy.
Evaluation de la fréquence, des facteurs de risque et des moyens de prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique.
Thèse de médecine mars 2001.
- 42- GOLDHABER SZ., DUNN K., MACDOUGALL RC.
New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment.
Chest 2000 Dec; 118(6) : 1680-4

43- GURY C.

Un diagnostic délicat à poser.

Moniteur hospitalier 2000 ; 123 : 8-10.

44- HEIZ-VALLE C., DE MAISTRE E., COMMM N., HECK M., LECOMPTE T., HOFFMAN M.

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse par Desirudine (REVASC®)° après chirurgie orthopédique majeure de la hanche ou du genou.

Thérapie 2002; 57.1 : 34-8.

45- HERBERT JM, PETITOU M, LORMEAU JC, et al.

SR90107A/Org31540, a novel anti-factor Xa antithrombotic agent.

Cardiovasc Drug Rev 1997; 15 : 1-26.

46- HUBER O., BOUNAMEAUX H., BORST F. et coll ;

Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge.

Arch ; surg. 1992 ; 127 : 310-313.

47- HUMBERT M., PARENT F., SIMONNEAU G.

Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.

Rev. Prat. 2002; 52: 555-564.

48- KAKKAR VV., HOWE CT., NICOLAIDES AN., RENNEY JT., CLARKE M.B.

Deep vein thrombosis of the leg. Is there a « high risk » group ?

Am. J. Surg. 1970 ; 120 : 527-530.

49- KALODIKI E, HOPPENSTEAD DA, NICOLAIDES A, et al.

Deep venous thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin and elastic compression in patients having total hip replacement.

International angiology. 1996; 15: 162-8

50- KRAAIJENHAGEN R.A., HAVERKAMP D., KOOPMAN M.M.W., PRANDONI P., PIOVELLA F., BULLER H.R.

Travel and risk of venous thrombosis.

Lancet 2000 ; 356 : 1492-1493.

51- LASSEN MR, BAUER KA, ERIKSSON BI, TURPIE AG.

Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison.

Lancet. 2002; 359 : 1715-20.

52- LAURENT P., CELLARIER G., CUGULIERE A., BONAL J., BOUCHIAT C., TALARD P., DUSSARAT G.V.

Maladie veineuse thromboembolique au cours de la grossesse.

Presse Med. 2000 ; 29 : 39-45.

53- LENSING A. W. A., PRANDONI P., PRINS M.H., BULLER H.R.

Deep-vein thrombosis.

Lancet 1999 ; 353 : 479-485.

- 54- LE PECK-GENTIL B., SITBON O., ABECASSIS L., VIRALLY J., AMMAR J., MATHIEU M.
Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse.
Presse Med. 1998 ; 27 : 779-785.
- 55- LORCERIE B., CHANTEREAU MJ.
Thromboses veineuses : enquête étiologique.
Angéiologie 1997 ; 49 : 39-53.
- 56- MAHE I.
L'étude Medenox
Presse Med. 2000 ; 29: 308-309
- 57- MAJERUS PW., BROZE G.J., MILETICH JP., TOLLEFSEN DM.
Médicaments anticoagulants, thrombolytiques et antiplaquettaires.
In GOODMAN & GILMAN 3 Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments »
Traduction française de la 9^{ème} édition. J.G. HARDMAN, L.E. LIMBIRD, P.B. MOLINOFF, R.W.
RUDDON, A. GOODMAN GILMAN Eds.
Mc Graw-hill, Berkshire, 1998, pp 1327-1346.
- 58- MOLLARD JM., LANCE G.
Contention-compression élastique veineuse.
EMC, angéiologie. 1997 ; 19 : 3640-3645.
- 59- NICOLAIDES AN., BERGVIST D., HULL R., ACKCHURIN R.S., ALLEGRA C.,
ARCELUS J. et al.
Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement.(guidelines according
to scientific evidence).
Int. Angiol.1997 ; 16 ; 3-38.
- 60- NINET O., HORELLOU MH., DARJINOFF JJ. et coll.
Evaluation des facteurs de risque préopératoires.
Ann. Fr. anesthésie réanimation., 1992 ; 11 : 252-281.
- 61- NORDSTROM M., LINDBLAD B., ANDERSON H., BERGQVIST D., KJELLSTROM T.
Deep venous thrombosis and occult malignancy : an epidemiological study.
Br. Med. J. 1994 ; 308 : 891-894.
- 62- PALTIEL O.
Epidemiology of venous thromboembolism.
In « Venous thromboembolism disorders » LECLERC JR Eds.
Philadelphia : lea et febriger, 1991 : pp 141-165.
- 63- PERRIER A.
Diagnostic des embolies pulmonaires aiguës.
Rev. Prat. 1996, 46, 1218-1224.

- 64- PERRIER A., BOUNAMEAUX H.
 Diagnostic de l'embolie pulmonaire.
 In « Maladie thromboembolique veineuse ». ELIAS A., FIESSINGER J.N. Eds.
 Masson, Paris, 1995, pp 79-88.
- 65- PRANDONI P.
 Thromboses veineuses profondes et cancers « occultes ».
 Sang Thromb. Vaiss. 1994 ; 6 : 643-645.
- 66- RAMELET AA., MONTI N.
 Phlébologie/épidémiologie, coût et qualité de vie.
 1999 4^{ième} édition : 63-69.
- 67- ROBINSON KS., ANDERSON DR., GROSS M. et al.
 Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post-arthroplasty screening study. A randomized, controlled trial.
 Ann Intern Med. 1997; 127(6): 439-45
- 68- ROSENCHER N, DROUET L.
 Les antithrombines directes dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP).
 Sang Thrombose et Vaisseaux 2000 ; 7(12) :440-7.
- 69- SALZMAN EW., HIRSH J.
 The epidemiology, pathogenesis and natural history of venous thrombosis.
 In : "Hemostasis and Thrombosis : basic principles and clinical practice"., COLMAN RW, HIRSH J, MARDER VJ, .SALZMAN EW EDS. LIPPINCOTT JB.
 Philadelphia 1994 : 1275-95.
- 70- SAMAMA MM.
 Prévention de la maladie veineuse thromboembolique.
 Revue du Praticien. 1996 ; 341 : 793-800.
- 71- SAMAMA MM., COHEN AT., DARMON JY., ET AL.
 A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group.
 N Engl J Med. 1999 Sep 9; 341(11): 793-800.
- 72- SAMAMA MM., SIMONNEAU G., WAINSTEIN JP., DE VARTHAIRE F., HUET Y., LAUDAUER D.
 Sirius study : epidemiology of risk factors of deep venous thrombosis (DVT) of the lower limbs in community practice.
 Thromb. Haemost. 1993 ; 69 : 763, abst n°797.
- 73- Laboratoire SANOFI-SYNTHELABO
 Monographie scientifique Fondaparinux sodique ARIXTRA®

74- SCHENONE A

La maladie thromboembolique en milieu médical au CHU de Grenoble
Thèse de médecine. juillet 1996.

75- SERRADIMIGNI A.

Thromboses veineuses profondes.

Encycl Med Chir, Paris 1987 : 11325 A10 4.

76- Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group.

Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients.

Br. Med. J. 1992 ; 305 : 567-574.

77- TOGLIA M.R., WEG J.G.

Venous thromboembolism during pregnancy.

N. Engl. J. Med. 1996 ; 335 : 108-114.

78- TURPIE AG, BAUER KA, ERIKSSON BI, LASSEN MR.

Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial.

Lancet. 2002; 359 : 1721-6.

79- TURPIE AG, GALLUS AS, HOEK JA.

A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement.

N Engl J Med. 2001; 344: 619-25.

80- VAN BOECKEL CAA, PETITOU M.

The unique antithrombin III binding domain of heparin : a lead to new synthetic antithrombotics.

Angew Chem [Int Ed Engl] 1993; 32: 1671-90.

81- VERSTRAETE M.

Prophylaxis of venous thromboembolism

BMJ. 1997 Jan 11; 314 : 123-125

82- VIGNES S., MEYER G., MARJANOVIC Z., FARGE-BANCEL D.

Indications actuelles des héparines de bas poids moléculaire.

Ann. Med. Interne 1997 ; 148 : 154-162.

83- Villemur B, Bosson JL, Diamand JM.

Deep venous thrombosis (DVT) after hip or knee prosthesis. Evaluation of practices for prevention and prevalence of DVT on doppler ultrasonography

J Mal Vasc. 1998 Oct; 23(4): 257-62

84- WARLOW C., OGSTON D., DOUGLAS A.S.

Venous thrombosis following strokes.

Lancet 1972 ; 1 : 1305-1306.

85- WEITZ J.I.

Low molecular-weight heparins.

N. Engl. J. Med. 1997 ; 337 : 688-698.

86- ZIGHED D., RAQOTOMALALA R.

Grappe d'induction, apprentissage et data-mining eds Hermes science.2000 475 pages

ANNEXE

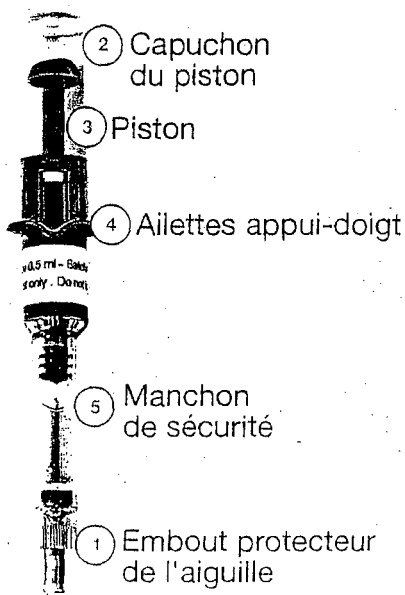
Annexe 1

| Dénomination Commune Internationale | Daltéparine sodique | Enoxaparine sodique | Nadroparine calcique | Tinzaparine sodique | Réviparine sodique |
|-------------------------------------|---|--|---|---|---|
| Nom commercial | Fragmine® | Lovenox® | Fraxiparine® Fraxodi® | Innohep® | Clivarine® |
| Laboratoire | Pharmacia & Upjohn | Aventis | Sanofi Winthrop | Leo | Knoll France |
| Année de commercialisation | 1987 | 1987 | 1985 | 1995 | 1995 |
| Méthode de production | Dépolymérisation par acide nitreux | Dépolymérisation par hydrolyse alcaline | Dépolymérisation par acide nitreux | Dépolymérisation enzymatique par héparinase | Dépolymérisation par acide nitreux |
| Poids moléculaire moyen (daltons) | 6000 | 4500 | 4500 | 4500 | 3900 |
| Ratio antiXa/antiIIa | 2,5 | 3,6 | 3,2 Fraxiparine® 2,5-4 Fraxodi® | 1,9 | 3,25 |
| Présentation Dosage (UI antiXa/ml) | Seringue préremplie : 2500/0,2 5000/0,2 7500/0,75 10 000/1 Ampoule : 10 000/1 | Seringue préremplie : 2000/0,2 (20 mg) 4000/0,4 (40 mg) 6000/0,6 (60 mg) 8000/0,8 (80 mg) 10 000/1 (100 mg) Flacon : 30 000/3 | Fraxiparine® Seringue préremplie : 1900/0,2 2850/0,3 3800/0,4 5700/0,6 7600/0,8 9500/1 Fraxodi® Seringue préremplie : 11 400/0,6 15 200/0,8 19 000/1 | Seringue préremplie : 2500/0,25 3500/0,35 4500/0,45 Flacon : 20 000/2 Seringue préremplie : 10 000/0,5 14 000/0,7 18 000/0,9 Flacon : 40 000/2 | Seringue préremplie : 1432/0,25 3436/0,6 5153/0,9 |
| Posologie traitement prophylactique | - en chirurgie risque modéré : 2500 UI/j 1 injection SC /j - en chirurgie risque élevé : 5000 UI/j 1 ou 2 injections SC /j | - en chirurgie risque modéré : 2000 UI/j 1 injection SC /j - en chirurgie risque élevé : 4000 UI/j 1 injection SC /j - en médecine : 4000 UI/j 1 injection SC /j | - en chirurgie risque modéré : 2850 UI/j 1 injection SC /j - en chirurgie risque élevé : 38 UI/kg jusqu'au 3 ^{ème} j post-opératoire puis 57 UI/kg 1 injection SC /j | - en chirurgie risque modéré : 2500 UI/j 1 injection SC /j - en chirurgie risque élevé : 4500 UI/j 1 injection SC /j | - en chirurgie risque modéré : 1432 UI/j 1 injection SC /j - en chirurgie risque élevé : 3436 UI/j 1 injection SC /j |
| Posologie traitement curatif | - T/P : 100 UI/kg/inj. 2 injections SC/j - Angor, IDM : 120 UI/kg avec une dose maximale de 10 000 UI /inj. 2 injections SC/j + aspirine | - T/P : 100 UI/kg/inj. 2 injections SC/j - Angor, IDM : 100 UI/kg 2 injections SC/j + aspirine | Fraxiparine® - T/P : 85 UI/kg/inj. 2 injections SC/j - Angor, IDM : 86 UI/kg/inj. 2 injections SC/j + aspirine Fraxodi® - T/P : 171 UI/kg 1 injection SC/j | - T/P et EP : 175 UI/kg 1 injection SC/j | - T/P : 71 UI/kg/inj. 2 injections SC/j |

Annexe 2

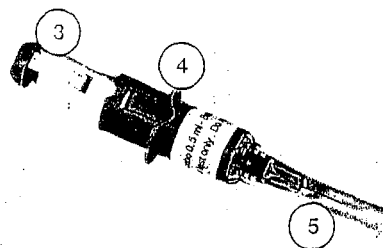
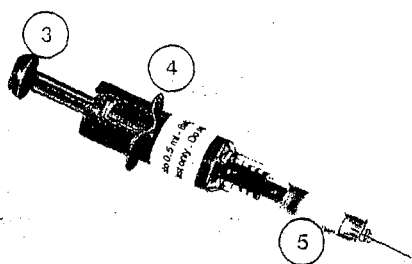
ANNEXE : ARIXTRA[®], une seringue

● A - Descriptif de la seringue ARIXTRA[®]

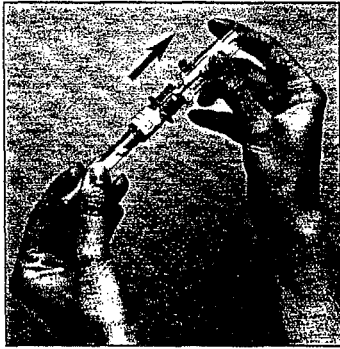


● B - Activation du système de sécurité

Le système de sécurité est automatique, son activation est déclenchée par la fin de l'injection. Elle est ainsi la plus précoce par rapport au geste. D'autre part, cette mise en sécurité est irréversible. Cette nouvelle seringue répond favorablement aux recommandations de la circulaire DGS/DH-N n°98/249 du 20/04/98.



● C - Mode d'emploi d'ARIXTRA®



Tenez fermement la seringue d'une main et retirez le capuchon qui protège le piston en le tirant (Fig. 38).

Jetez le capuchon.



Pour enlever l'embout de protection de l'aiguille, tournez d'abord fermement, puis retirez-le en suivant l'axe de la seringue (Fig. 39).

Jetez l'embout de protection.



Note

- Ne purgez pas la bulle d'air avant l'injection afin de ne pas perdre de produit.



Au moment de l'injection tenez fermement la seringue par les ailettes appui-doigts. L'aiguille doit être introduite sur toute sa longueur perpendiculairement (à 90°) dans l'épaisseur du pli cutané (Fig. 40).

Injectez TOUT le contenu de la seringue en poussant le piston aussi loin que possible. Ceci déclenchera le système de sécurité automatique.



Relâchez le piston et l'aiguille se rétractera automatiquement de la peau et remontera dans le manchon de sécurité pour y être ensuite définitivement bloquée (Fig. 41).

Jetez la seringue utilisée.

Fig. 41

Annexe 3

Mentions légales

ARIXTRA 2,5 mg / 0,5ml. FONDAPARINUX SODIQUE : DENOMINATION DU MEDICAMENT : ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml solution injectable, seringue pré-remplie. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque seringue pré-remplie (0,5 ml) contient 2,5 mg de fondaparinux sodique. Pour les excipients, voir Liste des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable, seringue pré-remplie. La solution est limpide et incolore. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou. **Posologie et mode d'administration :** La posologie recommandée d'Arixtra est de 2,5 mg une fois par jour, administrée en post-opératoire par injection sous-cutanée. La dose initiale doit être administrée 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, après vérification de l'absence de saignement actif. Le traitement sera poursuivi pendant 5 à 9 jours. L'efficacité et la tolérance d'Arixtra au-delà du 9^{ème} jour de traitement n'ont pas été établies. Si la prolongation du traitement anticoagulant est jugée nécessaire, le relais doit être pris par un traitement pour lequel il existe une expérience dans la prophylaxie prolongée (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Populations particulières :** L'heure d'administration de la première injection d'Arixtra doit être strictement respectée chez les patients de 75 ans et plus, et/ou d'un poids inférieur à 50 kg et/ou ayant une insuffisance rénale modérée (Cl_{Cr} : 30-50 ml/min). La première injection d'Arixtra ne doit pas être administrée moins de 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. Cette injection ne sera pas effectuée avant que l'absence de saignement actif n'ait été vérifiée (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). **Insuffisance rénale sévère :** Arixtra ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère (Cl_{Cr} < 30 ml/min) (voir Contre-indications). **Insuffisance hépatique :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, Arixtra doit être utilisé avec précaution (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). **Pédiatrie :** la tolérance et l'efficacité d'Arixtra chez les patients de moins de 17 ans n'ont pas été étudiées. **Mode d'administration :** Arixtra doit être injecté par voie sous-cutanée profonde, le patient étant en position allongée. Les sites d'injection doivent être alternés entre la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. Pour éviter toute perte de médicament lors de l'utilisation de la seringue pré-remplie, ne pas purger la bulle d'air de la seringue avant d'effectuer l'injection. L'aiguille doit être introduite perpendiculairement sur toute sa longueur dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index ; ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Voir Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination. **Contre-indications :** - hypersensibilité connue au fondaparinux ou à l'un des excipients ; - saignement évolutif cliniquement significatif ; - endocardite bactérienne aiguë ; - insuffisance rénale sévère (Cl_{Cr} < 30 ml/min). **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :** Voie sous cutanée uniquement. Arixtra ne doit pas être injecté par voie intramusculaire. **Hémorragie :** Arixtra doit être utilisé avec précaution en cas de risque hémorragique accru, notamment troubles acquis ou congénitaux de la coagulation (par exemple, numération plaquettaire < 50 000/mm³), maladie ulcéreuse gastro-intestinale en poussée, hémorragie intracrânienne récente ou dans les suites récentes d'une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique, et dans les populations particulières mentionnées ci-dessous. Les traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique ne doivent pas être administrés en association avec le fondaparinux. Ces traitements comprennent : désirudine, agents fibrinolytiques, antagonistes du récepteur GP IIb/IIIa, héparine, héparinoïdes ou Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM). Si un traitement concomitant par antivitamine K est nécessaire, il sera administré selon les modalités définies à la rubrique (Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Les autres agents antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, dipyridamole, sulfinpyrazone, ticlopidine ou clopidogrel) et les AINS doivent être utilisés avec précaution. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance particulière s'impose. **Rachianesthésie/Anesthésie péridurale :** Des hématomes rachidiens ou périduraux, susceptibles d'induire une paralysie prolongée ou permanente, ne peuvent être exclus lors de l'administration d'Arixtra au décours d'une rachianesthésie/anesthésie péridurale ou d'une ponction lombaire. Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation post-opératoire prolongée de cathéters périduraux ou par l'administration concomitante d'autres médicaments agissant sur l'hémostasie. **Sujets âgés :** les sujets âgés présentent un risque accru de saignement. Une dégradation de la fonction rénale apparaissant généralement avec l'âge, les patients âgés peuvent présenter une réduction de l'élimination et un accroissement des concentrations plasmatiques de fondaparinux (voir Propriétés pharmacocinétiques). Chez les patients âgés, Arixtra sera utilisé avec précaution (voir Posologie et mode d'administration). **Sujets de faible poids :** les patients d'un poids inférieur à 50 kg présentent un risque accru de saignement. L'élimination du fondaparinux décroît avec la diminution du poids. Chez ces patients, Arixtra sera utilisé avec précaution (voir Posologie et mode d'administration). **Insuffisance rénale :** les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min présentent un risque accru de saignement. L'élimination du fondaparinux est essentiellement rénale. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, Arixtra sera utilisé avec précaution (voir Posologie et mode d'administration et Contre-indications). **Insuffisance hépatique sévère :** aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Cependant l'utilisation d'Arixtra doit être envisagée avec précaution en raison d'un risque hémorragique accru dû à la déficience en facteurs de coagulation chez ces patients (voir Posologie et mode d'administration). **Thrombocytopénie :** Jusqu'à l'obtention d'une expérience plus large avec Arixtra, une surveillance plaquettaire est recommandée à l'instauration et à l'arrêt du traitement. Ceci est particulièrement important quand un relais par héparine ou par HBPM est envisagé. En l'absence de données cliniques disponibles concernant l'utilisation d'Arixtra chez les patients atteints d'une Thrombocytopénie Induite par l'Héparine (TIH) de type II, Arixtra ne doit pas être utilisé chez ces patients. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** L'association d'Arixtra avec des traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique augmente le risque de saignement (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Les anticoagulants oraux (warfarine), les antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique), les AINS (piroxicam) et la digoxine n'ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques d'Arixtra. La dose d'Arixtra (10 mg) utilisée dans les études d'interaction était plus élevée que la dose recommandée dans l'indication actuelle. Arixtra n'a pas modifié l'effet de la warfarine sur l'INR, ni le temps de saignement sous traitement par acide acétylsalicylique ou piroxicam, ni la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre. **Relais par un autre médicament anticoagulant :** Si le traitement prophylactique doit être poursuivi avec une héparine ou une HBPM, la première injection sera, en règle générale, administrée 24 heures après la dernière injection d'Arixtra. Si un relais par les antivitamine K est nécessaire, le traitement par le fondaparinux doit être poursuivi jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone cible. **Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement : Grossesse :** Aucune donnée clinique concernant des grossesses exposées n'est actuellement disponible. Les études conduites chez l'animal ne sont pas suffisantes pour exclure un effet sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement post-natal, du fait d'une exposition limitée. Arixtra ne doit pas être utilisé chez la femme

enceinte à moins d'une nécessité absolue. **Allaitement** : Chez le rat, le fondaparinux est excrété dans le lait mais il n'existe pas de données concernant un éventuel passage du fondaparinux dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par fondaparinux. L'absorption orale par l'enfant est cependant peu probable. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. **Effets indésirables** : La tolérance d'Arixtra 2,5 mg a été évaluée chez 3595 patients en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur. Les effets indésirables rapportés par les investigateurs comme au moins possiblement liés à Arixtra sont présentés au sein de chaque classe organe par ordre décroissant de fréquence de survenue (fréquent : $\geq 1\%$ et $< 10\%$; peu fréquent : $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$; rare : $\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$) et de sévérité ; ces effets indésirables doivent être interprétés au regard du contexte chirurgical.

| Classe-organe | Effets indésirables |
|--|--|
| Affection des globules rouges | Fréquent : anémie |
| Troubles plaquettaires, hémorragiques et de la coagulation | Fréquent : saignement (saignement du foyer opératoire, gastro-intestinal, hématurie, pulmonaire, hématome), thrombocytopenie, purpura Peu fréquent : thrombocytémie |
| Troubles du système nerveux central et périphérique | Peu fréquent : vertige, étourdissement, céphalée |
| Troubles cardiovasculaires généraux | Peu fréquent : hypotension |
| Troubles gastro-intestinaux | Peu fréquent : nausée, vomissement, douleur abdominale, dyspepsie, gastrite, constipation, diarrhée |
| Troubles hépatiques et biliaires | Fréquent : anomalies du bilan hépatique |
| Affections cutanées et des annexes | Peu fréquent : rash érythémateux, rash, prurit, réactions au point d'injection |
| Troubles généraux | Fréquent : œdème. Peu fréquent : fièvre, œdème périphérique, suintement de la cicatrice Rare : réaction allergique |

Surdosage : L'administration de doses d'Arixtra supérieures à celles recommandées peut conduire à une augmentation du risque de saignement. Un surdosage associé à des complications hémorragiques doit conduire à l'arrêt du traitement et à la recherche de l'origine du saignement. L'instauration d'un traitement approprié tel que l'hémostase chirurgicale, la transfusion de sang ou de plasma frais, ou la plasmaphérese, doit être envisagée. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : agent anti-thrombotique. Code ATC proposé : B01AX05. **Effets pharmacodynamiques** : Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa). L'activité antithrombotique du fondaparinux est le résultat de l'inhibition sélective du Facteur Xa par l'antithrombine III (ATIII). En se liant sélectivement à l'ATIII, le fondaparinux potentialise (environ 300 fois) l'inhibition naturelle du Facteur Xa par l'ATIII. L'inhibition du Facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus. Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (Facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes. A la dose de 2,5 mg, Arixtra ne modifie pas les tests de coagulation de routine tels que le temps de céphaline activé (TCA), l'"activated clotting time" ou temps de coagulation activé (ACT) ou le taux de prothrombine (TP) /International Normalised Ratio (INR) dans le plasma, ni le temps de saignement ou l'activité fibrinolytique. Il n'existe pas de réaction croisée entre le fondaparinux et le sérum des patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine. **Etudes cliniques** : Le programme de développement clinique d'Arixtra a été conçu pour démontrer l'efficacité d'Arixtra dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETV), c'est-à-dire : thromboses veineuses profondes (TVP) proximales et distales et embolies pulmonaires (EP) en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou. Plus de 8000 patients ont été étudiés dans des essais cliniques contrôlés de phases II et III (fracture de hanche : 1711 patients, prothèse de hanche : 5829 patients, chirurgie majeure du genou : 1367 patients). Arixtra 2,5 mg une fois par jour débuté 6 à 8 heures après l'intervention était comparé à l'énoxaparine 40 mg une fois par jour débuté 12 heures avant l'intervention ou à l'énoxaparine 30 mg deux fois par jour débutée 12 à 24 heures après l'intervention. Une analyse de l'ensemble des données de ces études a montré qu'Arixtra à la dose recommandée réduit significativement (de 54% - [IC 95%: 44% - 63%]) l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux (ETV) par rapport à l'énoxaparine dans les 11 jours suivant l'intervention, et ce quel que soit le type d'intervention. La majorité des événements du critère de jugement ont été diagnostiqués lors d'une phlébographie pré-programmée et étaient essentiellement constitués de TVP distales. L'incidence des TVP proximales a été également significativement réduite. L'incidence des ETV symptomatiques, incluant les EP, n'était pas significativement différente entre les groupes. Dans les études versus énoxaparine 40 mg une fois par jour débutée 12 heures avant l'intervention, un saignement majeur a été observé chez 2,8% des patients du groupe fondaparinux traités par la dose recommandée, et chez 2,6% des patients du groupe énoxaparine. **Propriétés pharmacocinétiques** : **Absorption** : après administration sous-cutanée, le fondaparinux est entièrement et rapidement absorbé (biodisponibilité absolue 100%). Après une injection unique sous-cutanée de 2,5 mg d'Arixtra chez le volontaire sain jeune, la concentration plasmatique maximale (C_{max} moyenne = 0,34 mg/l) est obtenue 2 heures après l'administration. Les valeurs des concentrations plasmatiques correspondant à la moitié de la C_{max} moyenne sont atteintes 25 minutes après l'administration. Chez le volontaire sain âgé, la pharmacocinétique du fondaparinux administré par voie sous-cutanée est linéaire entre 2 et 8 mg. A une injection par jour, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est obtenu en 3 à 4 jours, avec une C_{max} et une AUC augmentées d'un facteur de 1,3. Chez les patients ayant bénéficié d'une prothèse de hanche et recevant une dose quotidienne de 2,5 mg,

Mentions légales

les paramètres pharmacocinétiques du fondaparinux [moyennes (coef. variation)] estimés à l'état d'équilibre sont : C_{\max} (mg/l) : 0,39 (31%), T_{\max} (h) : 2,8 (18%) et C_{\min} (mg/l) : 0,14 (56%). En raison de l'âge plus élevé des patients ayant eu une fracture de hanche, les concentrations plasmatiques du fondaparinux à l'état d'équilibre sont : C_{\max} (mg/l) : 0,50 (32%) et C_{\min} (mg/l) : 0,19 (58%). **Distribution** : le volume de distribution du fondaparinux est faible (7 à 11 litres). **In vitro**, le fondaparinux se lie fortement et spécifiquement à l'ATIII ; cette liaison est dépendante des concentrations plasmatiques (de 98,6% à 97,0% pour des concentrations de 0,5 à 2 mg/l). Le fondaparinux ne se lie pas significativement aux autres protéines plasmatiques, y compris au facteur plaquettaire 4 (FP4). Le fondaparinux ne se liant pas significativement aux protéines plasmatiques à l'exception de l'ATIII, aucune interaction avec d'autres médicaments par déplacement de la liaison protéique n'est attendue. **Métabolisme** : il n'existe aucun élément en faveur d'un métabolisme du fondaparinux, et en particulier de formation de métabolites actifs, bien que celui-ci n'ait pas été complètement évalué. Le fondaparinux n'inhibe pas les cytochromes P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4) *in vitro*. Aucune interaction d'Arixtra avec d'autres médicaments n'est donc attendue *in vivo* par inhibition du métabolisme lié au CYP. **Excrétion/élimination** : la demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination est d'environ 17 heures chez les sujets sains jeunes, et d'environ 21 heures chez les sujets sains âgés. 64 à 77% du fondaparinux est excrété par le rein sous forme inchangée. **Populations particulières** : **Pédiatrie** : le fondaparinux n'a pas été étudié dans cette population. **Sujets âgés** : compte tenu de la possible altération de la fonction rénale liée à l'âge, la capacité à éliminer le fondaparinux peut être réduite chez les sujets âgés. Chez le sujet de plus de 75 ans, la clairance plasmatique estimée était 1,2 à 1,4 fois inférieure à celle des sujets de moins de 65 ans. **Insuffisance rénale** : comparée aux patients ayant une fonction rénale normale ($Cl_{Cr} > 80$ ml/min), la clairance plasmatique est 1,2 à 1,4 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (Cl_{Cr} entre 50 et 80 ml/min), et en moyenne 2 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (Cl_{Cr} entre 30 et 50 ml/min). En cas d'insuffisance rénale sévère ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min), la clairance plasmatique est environ 5 fois plus faible qu'en cas de fonction rénale normale. La demi-vie terminale d'élimination est respectivement de 29 h et de 72 h chez les patients insuffisants rénaux modérés et sévères. **Sexe** : après ajustement au poids corporel, aucune différence liée au sexe n'a été mise en évidence. **Origine ethnique** : les différences de pharmacocinétique liées à l'ethnie n'ont pas été étudiées prospectivement. Cependant, des études réalisées chez des sujets sains asiatiques (japonais) n'ont pas mis en évidence de profil pharmacocinétique particulier en comparaison aux sujets sains de type caucasien. Aucune différence dans les clairances plasmatiques n'a été observée entre les patients d'origine ethnique noire et caucasienne après chirurgie orthopédique. **Poids corporel** : la clairance plasmatique du fondaparinux augmente avec le poids (9% par 10 kg de poids). **Insuffisance hépatique** : la pharmacocinétique du fondaparinux n'a pas été évaluée chez le patient insuffisant hépatique. **Données de sécurité précliniques** : Les données pré-cliniques issues des études classiques de pharmacologie générale, de toxicité par administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études chez l'animal ne permettent pas de conclure concernant la toxicité sur les fonctions de reproduction du fait d'une exposition limitée. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **Liste des excipients** : Chlorure de sodium. Eau pour préparations injectables. Acide chlorhydrique. Hydroxyde de sodium. **Durée de conservation** : Deux ans. **Incompatibilité** : En l'absence d'études de compatibilité, Arixtra ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **Précautions particulières de conservation** : Ne pas congeler. **Nature et contenu de l'emballage** : Les seringues d'Arixtra pré-remplies et à usage unique sont composées d'un cylindre en verre de type I (1 ml) muni d'une aiguille 27 gauge x 12,7 mm et d'un capuchon d'élastomère de bromobutyl ou chlorobutyl pour le piston. Arixtra est disponible en boîte de 2, 7, 10 et 20 seringues pré-remplies avec système de sécurité automatique. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **Instruction pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination** : L'injection sous-cutanée est réalisée de la même façon qu'avec une seringue classique. Les solutions parentérales doivent être examinées visuellement avant administration afin de détecter la présence de particules ou d'une coloration. Les instructions pour auto-administration sont présentées dans la notice. Le système de sécurité des seringues pré-remplies d'Arixtra a été conçu avec un système de sécurité automatique, destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France F-75013 Paris France. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : EU/1/02/206/003 - boîte de 10. **DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : 21 mars 2002. **CLASSEMENT DU MEDICAMENT EN MATIERE DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. **PRIX ET SITUATION AU REGARD DU REMBOURSEMENT PAR DES ORGANISMES D'ASSURANCE MALADIE OU DE L'AGREMENT POUR LES COLLECTIVITES PUBLIQUES** : 563 619,7 : boîte de 10 seringues pré-remplies. Non agréé aux collectivités à la date du 21/03/2002 (demande d'agrément à l'étude). **DATE DE DERNIERE REVISION DU TEXTE** : Mars 2002 (V1). **INFORMATION MEDICALE SANOFI-SYNTHELABO FRANCE**. Tél. : 08.25.08.83.52. E-mail : cim@sanofi-synthelabo.com. Pharmacovigilance : Tél : 01.58.33.30.00

Arixtra® (fondaparinux sodique) est issu de la recherche et du développement conjoints de Sanofi-Synthelabo et Organon.

Annexe 4

**ENQUETE SUR LA PREVENTION DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE
(MTE) EN MEDECINE 17 Juin 1998**

Service : _____

N° Service : _____

Nom _____

Prénom _____

N° patient : _____

Date de début d'hospitalisation : _____

Caractéristiques patient

Age :

Sexe : M F

Poids :

Taille :

Facteurs de risque de MTE

| | |
|--|---|
| Antécédents de MTE : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si oui Inf à 5 ans : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Varices Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| Chirurgie récente datant de < 3 mois Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> datant de < 1 mois Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Cardiopathie Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Infarctus du myocarde Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| Insuffisance respiratoire chronique Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Hémiplégie datant de < 3 mois Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| Cancer évolutif Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Infection aiguë Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| Coagulopathie Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Préciser : | Maladie de système Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| Traumatisme/abord vasculaire Mb Inf Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Grossesse et post partum Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| Oestroprogestatifs Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | Tabagisme actuel Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| Autres pathologies médicales fréquemment compliquées de MTE(cf règlette) Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | |
| Autonomie : Décubitus <input type="checkbox"/> lit fauteuil <input type="checkbox"/> déambulation dans le couloir <input type="checkbox"/> Si décubitus : l'alitement est-il récent (< 8 jours)-Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | |

Prévention MTE

| Traitement | Date début du traitement |
|---|--------------------------|
| Contention élastique Bas <input type="checkbox"/> Bandes <input type="checkbox"/> tubigrip <input type="checkbox"/> Rien <input type="checkbox"/> | / / 98 |
| Kinésithérapie Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | / / 98 |
| Calciparine Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Posologie : (U/IJ) | / / 98 |
| HBPM : Fragmine <input type="checkbox"/> Fraxiparine <input type="checkbox"/> Lovenox <input type="checkbox"/> Clivarine <input type="checkbox"/> Posologie : Faible <input type="checkbox"/> Forte <input type="checkbox"/> | / / 98 |
| AVK doses préventives Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | / / 98 |

Divers

- Indications de traitements anticoagulants (HNF, HBPM, AVK) à doses curatives :

MTE constituée Cardiopathie AVC Artériopathie autre

- Autres traitements : Aspirine Antiagrégants plaquettaires AINS

- Nb Total de spécialités pharmaceutiques : _ _

- Y a t il, en dehors de la numération de plaquette à l'entrée dans le service, une numération de plaquette au cours de la dernière semaine ? : Oui Non



Intranet Médipro :
Hôpital sans thrombose

PROTOCOLES THERAPEUTIQUES

Contention élastique : Contention par bandes Biflex N°16 ou bas anti-thrombose (mollet, 24H/24)

Déambulation hémodynamiquement efficace : au moins 100 m, deux fois par jour, sans aide

Héparinothérapie : les posologies d'HBPM forte ou faible correspondent aux posologies pour la prévention faible ou forte en milieu chirurgical. Pour les héparines non fractionnées par voie sous-cutanée : faible = 5000 UI*2, fort = 5000 UI*3

Surveillance biologique de l'héparinothérapie : numération de plaquettes bi-hebdomadaire

Durée de traitement : Il est nécessaire de réévaluer l'intérêt d'un traitement préventif une fois par semaine. Si un traitement prolongé apparaît nécessaire, il est recommandé de faire un relais par AVK (INR entre 1.5 et 2)

Facteurs de risque de MTE

Facteurs liés aux circonstances

- ▲ Pathologies médicales fréquemment compliquées de MTE (phase aiguë ou évolutive) : IDM, hémiplegie, cancer, insuf. cardiaque, insuf. respiratoire sévère, sepsis, maladie de système, maladie inflammatoire intestinale, Sd myeloprolifératif...
- ▲ Chirurgie (post opératoire < 1 mois)
- ▲ Traumatisme et abord vasculaires
- ▲ Obstétrique (Fin de grossesse et post partum)
- ▲ Alitement > 48h récent (< 8j)
- ▲ Voyage air-route > 6h récent (< 8j)
- ▲ Immobilisation plâtrée Mb Inf

Facteurs liés au patient

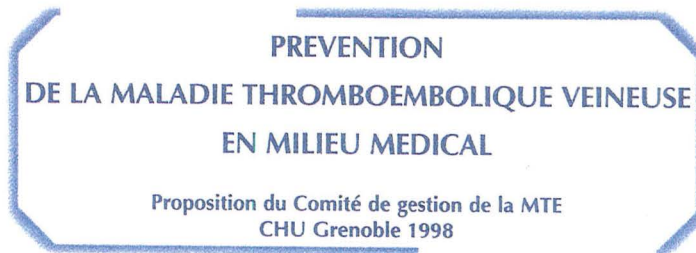
- ▲ Age > 70 ans
- ▲ ATCD de MTE (TVP et/ou EP prouvé) quelque soit le délai
- ▲ Varices
- ▲ Obésité
- ▲ Oestrogène de synthèse
- ▲ Pathologies immunologiques (Lupus érythémateux, Sd des anti phospholipides)
- ▲ Anomalies de l'hémostase (Déficit en protéine C, S, ATIII, RPCA)
- ▲ Stase locale (Sd de la traversé thoraco-brachiale, Sd de May-Cockett)


Experts

JP Brion, M Fabre, B Imbert, G Pernod, C Richaud

Coordination

JL Bosson



 : en l'absence de consensus sur ce thème, ces recommandations d'experts sont basées sur les quelques études disponibles (Couturaud Presse Med 96) et sur une évaluation des pratiques.

Contact : JL Bosson. CHU Grenoble 04 76 76 55 47



Annexe 6

DODE X., BOSSON JL., AMRO S., CALOP J.

Survey on the Prevention of the Venous Thromboembolic Disease in Medical Surrounding.
2nd International Clinical Pharmacy Conference, April 21-22, 1999, Amman, Jordan.

SURVEY ON THE PREVENTION OF THE VENOUS THROMBOEMBOLIC DISEASE IN MEDICAL SURROUNDINGS

AUTHOR: X.Dode*, J.L Bosson°, S.Amro* , J.Calop*

INSTITUTION: *Pharmacie clinique et biotechnique CHU Grenoble France

°Comité de gestion de la Maladie Thrombo-embolique veineuse CHU Grenoble France

INTRODUCTION

In general practice, low molecular weight heparin is frequently prescribed to prevent the venous thromboembolic disease. However, this product is not government approved for this indication. The treatment is therefore given empirically because there are no clinical trials available. To change this state of things, a first evaluation was carried out at the Grenoble University Hospital in June 1996. It allowed an expert committee to write out guidelines which were distributed to all the medical wards.

This second survey had for objective to validate these guidelines, to estimate their impact on treatment of the venous thromboembolic disease in medical surroundings, and to estimate the use of low-molecular-weight heparin.

MATERIAL AND METHOD

The second transversal survey was carried out on a given day in all the medical wards of our hospital (X care units, X in internal medicine, 1 in Endocrinology, 1 in Rheumatology, 2 in hemato-oncology, X in geriatrics, 1 in dermatology, 2 in gastroenterology). Inclusion criteria were: hospital in-patients on June 17, 1998, in one of these care units. Exclusion criteria were patients receiving curative anticoagulants, patients with a known thromboembolic disease, impossibility to undergo a doppler (major infectious risk, terminal patient)

The epidemiological survey was carried out by pharmacy students with a questionnaire. Data was collected on classical risks factors of the thromboembolic disease (see table) and prevention practices (anticoagulant drugs and antiembolic stockings).

At the same time, the efficiency of these practices was estimated by studying the prevalence of deep vein thrombosis in these patients. This was performed with a bedside echodoppler. The exam was carried out by physicians, all confirmed specialists of vein exploration. 463 patient were present that day; X patients were excluded because of curative anticoagulant treatment, and X patients did not have access to echodoppler. Finally, 350 were included, average age X (median X years of age, between X and X years of age).

RESULTS

| POPULATION | | | | |
|---|------------------------------|--------------------------|-------------|-------------|
| N=463 patients in 1998 / N=455 patients in 1996 | | | | |
| | Libellé | Patient number survey 98 | Survey 98 % | Survey 96 % |
| Sex | Féminine | 229 | 50 | 54 |
| Age > 75 years | yes | 209 | 45 | 46 |
| Autonomy | walking | 249 | 54 | 64 |
| | Passage from bed to armchair | 131 | 28 | 24 |
| | bedridden | 83 | 18 | 12 |

| RISK FACTORS | | | | |
|-----------------------------------|---------------|---------------------|----------------|----------------|
| | Libellé | number (enquête 98) | Survey 98 en % | Survey 96 en % |
| History of thromboembolic disease | Present | 48 | 10 | 16 |
| Cancer | yes | 84 | 18 | 16 |
| cardiac Insuf. | yes | 138 | 30 | 28 |
| Hémiplégia | yes | 27 | 6 | 5 |
| Obésité | yes | 66 | 14 | 11 |
| Respiratory failure | yes | 50 | 11 | 12 |
| Varicose vein | yes | 93 | 20 | 11 |
| Number of Risk factors | No factor | 46 | 10 | 19 |
| | one | 101 | 22 | 25 |
| | two | 128 | 28 | 26 |
| | Three or more | 188 | 40 | 30 |

| MEANS OF PREVENTION | | | | |
|--|-------------------------------|---------------------------|-------------|-------------|
| | description | Patients number Survey 98 | Survey 98 % | survey 96 % |
| Anticoagulant | calciparin | 16 | 3,5 | 8 |
| | Low molecula weight heparin | 162 | 35 | 36 |
| Posology of Low molecula weight heparin | soft | 106 | 67 | 71 |
| | strong | 53 | 33 | 29 |
| Antiembolic stocking | yes | 169 | 37 | 34 |
| | No prevention | 216 | 47 | 45 |
| Prévention | Antiembolic stocking only | 59 | 13 | 10 |
| | Héparin only | 78 | 15,5 | 19 |
| | Antiembolic stocking+ Héparin | 110 | 23 | 24 |
| Prescriptions in compliance to guidelines 98 | yes | 332 | 72 | |

| DEEP VEIN THROMBOSIS PREVALENCE | | | | | |
|---------------------------------|-------------|------------------------------|-----|-------------|-------------|
| | description | Patients number in 98 and 96 | | Survey 98 % | survey 96 % |
| Echodoppler | yes | 350 | 355 | 76 | 72 |
| Deep vein thrombosis | yes | 12 | 32 | 3,4 | 9 |

DISCUSSION

The number of patients over 75 years of age is similar in both surveys. The patients in the 1998 survey had more restricted mobility, were more often bedridden. The number of risk factors per patient was higher than in the 1996 survey. This higher number of risk factors can be explained by a better awareness of the prescripctor, rather than by a real increase. In spite of restricted mobility and a higher number of risk factors per patient, the 1998 study patients received less heparin(calciparin + low molecular weight heparin) than those of the 1996 study (35% were given low molecular weight heparin preventively and 3.5% calciparin in 1998, for respectively 36% and 8% in 1996). Some of the patients who were given calciparin in the 1996 study would have been given low molecular weight heparin in 1998.

The decrease of heparin prescriptions was slightly under the threshold of significance and the prevalence of detected thromboses significantly decreased, for comparable risk factors in both studies. Echodoppler allowed us to detect 3.4% [1.9;5.3] of deep vein thrombosis in 350 patients in 1998, for 9% [6.1;11.9] in 355 patients, in 1996 (CHI 2 TEST) (p=0.02).

The number of adequate prescriptions (according to the 1996 guidelines) was encouraging

CONCLUSION

The thromboembolic disease is the first cause of death in hospital surroundings. It represents 75% of comorbidity complicating hospitalization. A high frequency of thromboembolic disease risk factors is noted in medical surroundings, stressing the need for an adequate prevention. Our 1998 survey allows us to determine the parameters of a future clinical trial.

A strict compliance to guidelines on the prevention of deep vein thromboses (72% of adequate prescriptions)



Serment

des

Apothicaïres

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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.



DODE Xavier.- Optimisation de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en milieu hospitalier. Enquête sur 2316 patients.

th.D. : Pharm. : Grenoble : 2002

La maladie veineuse thrombo-embolique est la première cause de mortalité hospitalière induite.

Les facteurs de risque sont identifiés et les moyens de prévention existent : la déambulation, la contention veineuse et l'anticoagulation. Pourtant, un constat s'impose : une proportion non négligeable de patients ayant un traitement prophylactique de la maladie veineuse thrombo-embolique développent des thromboses veineuses profondes.

Ceci amène plusieurs questions : En milieu chirurgical, les recommandations sont claires et les protocoles de prévention sont bien codifiés, mais sont-ils appliqués ? En milieu médical, de nombreuses prescriptions sont faites malgré le manque de recommandations officielles ; sont-elles toutes justifiées ? Enfin, quand la prévention de la MTE par héparines est optimale, les échecs des HBPM empiriquement observés justifient-ils l'utilisation des nouveaux anticoagulants ? Nous rapportons une étude épidémiologique rétrospective multicentrique qui a porté sur 2316 patients adultes âgés en moyenne de 74 ans, [de 16 à 102 ans], issus de services de chirurgie orthopédique pour 505 patients, de services de soins de suite et réadaptation fonctionnelle pour 901 patients et de services de médecine pour 910 patients, dans des établissements de santé publics et privés. 1333 patients (57,6%) ont une prévention par héparines ; parmi ces derniers, 783 (58,7%) ont une compression-contention veineuse associée et 990 (74,3%) ont au moins deux facteurs de risque de MTEV. Le pourcentage de thromboses diagnostiquées dans la population bénéficiant d'une prévention par anticoagulant est de 12,3 % (164 patients sur 1333), dont 14,4% en orthopédie, de 12,4% en services de soins de suite et réadaptation fonctionnelle et de 9,8% en médecine. Cette enquête a comme objectifs, d'évaluer dans la population sous traitement préventif, l'application des recommandations existantes en médecine ou en chirurgie, de cibler des sous-groupes de patients à haut risque thrombogène pour lesquels un traitement préventif par héparine montre ses limites, et de faire des propositions sur la place des nouveaux antithrombotiques tels que le fondaparinux sodique (Arixtra®), inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa) déjà commercialisé, ou le mélagatran (Exanta®), antithrombine directe pas encore commercialisée.

MOTS CLES

maladie thromboembolique veineuse
thromboprophylaxie
application des recommandations

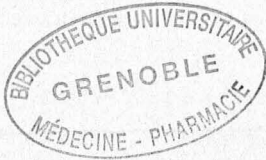
JURY

Président : Monsieur le Professeur J. CALOP
Membres : Monsieur le Professeur G. AULAGNER
Monsieur le Docteur JL. BOSSON
Monsieur le Docteur B. ALLENET
Monsieur le Docteur E. BRUDIEU

DATE DE SOUTENANCE : 15 octobre 2002

ADRESSE DE L'AUTEUR

17N, rue de la Contamine
38 120 SAINT EGREVE.



DODE Xavier.- Optimisation de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en milieu hospitalier. Enquête sur 2316 patients.

th.D. : Pharm. : Grenoble : 2002

La maladie veineuse thrombo-embolique est la première cause de mortalité hospitalière induite.

Les facteurs de risque sont identifiés et les moyens de prévention existent : la déambulation, la contention veineuse et l'anticoagulation. Pourtant, un constat s'impose : une proportion non négligeable de patients ayant un traitement prophylactique de la maladie veineuse thrombo-embolique développent des thromboses veineuses profondes.

Ceci amène plusieurs questions : En milieu chirurgical, les recommandations sont claires et les protocoles de prévention sont bien codifiés, mais sont-ils appliqués ? En milieu médical, de nombreuses prescriptions sont faites malgré le manque de recommandations officielles ; sont-elles toutes justifiées ? Enfin, quand la prévention de la MTE par héparines est optimale, les échecs des HBPM empiriquement observés justifient-ils l'utilisation des nouveaux anticoagulants ? Nous rapportons une étude épidémiologique rétrospective multicentrique qui a porté sur 2316 patients adultes âgés en moyenne de 74 ans, [de 16 à 102 ans], issus de services de chirurgie orthopédique pour 505 patients, de services de soins de suite et réadaptation fonctionnelle pour 901 patients et de services de médecine pour 910 patients, dans des établissements de santé publics et privés. 1333 patients (57,6%) ont une prévention par héparines ; parmi ces derniers, 783 (58,7%) ont une compression-contention veineuse associée et 990 (74,3%) ont au moins deux facteurs de risque de MTEV. Le pourcentage de thromboses diagnostiquées dans la population bénéficiant d'une prévention par anticoagulant est de 12,3 % (164 patients sur 1333), dont 14,4% en orthopédie, de 12,4% en services de soins de suite et réadaptation fonctionnelle et de 9,8% en médecine. Cette enquête a comme objectifs, d'évaluer dans la population sous traitement préventif, l'application des recommandations existantes en médecine ou en chirurgie, de cibler des sous-groupes de patients à haut risque thrombogène pour lesquels un traitement préventif par héparine montre ses limites, et de faire des propositions sur la place des nouveaux antithrombotiques tels que le fondaparinux sodique (Arixtra®), inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa) déjà commercialisé, ou le mélagatran (Exanta®), antithrombine directe pas encore commercialisée.

MOTS CLES

maladie thromboembolique veineuse
thromboprophylaxie
application des recommandations

JURY

Président : Monsieur le Professeur J. CALOP
Membres : Monsieur le Professeur G. AULAGNER
Monsieur le Docteur JL. BOSSON
Monsieur le Docteur B. ALLENET
Monsieur le Docteur E. BRUDIEU

DATE DE SOUTENANCE : 15 octobre 2002

ADRESSE DE L'AUTEUR

17N, rue de la Contamine
38 120 SAINT EGREVE.