L'utilisation des anticoagulants dans le cadre de la prévention du risque thrombotique dans la prothèse totale du genou

Sara Laaggoun Hadjadj-Aoul

▶ **To cite this version:**

Sara Laaggoun Hadjadj-Aoul. L'utilisation des anticoagulants dans le cadre de la prévention du risque thrombotique dans la prothèse totale du genou. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03367441

HAL Id: dumas-03367441

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03367441

Submitted on 6 Oct 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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 14 JUIN 2021

PAR

LAAGGOUN HADJADJ-AOUL Sara

Né(e) le 24 NOVEMBRE 1995 à AUBAGNE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

L'UTILISATION DES ANTICOAGULANTS DANS LE CADRE DE LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOTIQUE DANS LA PROTHESE TOTALE DU GENOU

JURY :

Président : Dr LACROIX Romaric

Membres : Dr COINTE Sylvie
Dr LACROIX Romaric
BOURUMEAU Julien

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.	
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS	
PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES	
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.	
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD

ATER.	
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements

A ma directrice de thèse,

Madame Cointe Sylvie, maître de conférence en hématologie immunologie au sein de la faculté de pharmacie de Marseille et praticien hospitalier dans le laboratoire d'hématologie à l'hôpital de la conception. Je me tourne vers vous afin de vous montrer toute ma gratitude et de vous remercier pour l'encadrement dont vous avez fait part pour la réalisation de cette thèse. Merci d'avoir accepté de diriger ce travail et d'y avoir apporté toutes les corrections nécessaires. Merci pour vos conseils et votre disponibilité et ceux malgré la distance. Que ce travail soit l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au président de jury,

Monsieur Romaric Lacroix, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous témoigne mon plus profond respect et toute ma reconnaissance pour votre enseignement à la faculté, et les connaissances que vous m'avez permis d'acquérir.

Aux médecins,

Monsieur le Pr Xavier Flecher, chef du service d'orthopédie de l'hôpital Nord à Marseille, qui a autorisé ma prise de donnée sur ses patients, et grâce auxquels j'ai pu mener à bien toute mon étude statistique. Aux médecins qui ont eu l'amabilité de m'accorder de leurs temps par téléphone pour m'expliquer leurs stratégies thérapeutiques, le Dr Philippe Vilcoq anesthésiste aux hôpitaux sud de l'APHM, le Dr Gaspar anesthésiste en charge des consultations pré opératoire à Vert Coteau et le Dr Philippe Guerand, chirurgien orthopédique également à Vert Coteau. A mon beau père le Dr Hadjadj-Aoul Djamel oncologue à Vert Coteau qui a eu la gentillesse de me permettre de rentrer en contact avec les médecins de Vert Coteau.

A mes parents,

C'est avec la plus grande émotion et une immense fierté que je vous dédie cette thèse et ce doctorat. Je vous serrai éternellement reconnaissante de m'avoir permise d'arriver jusqu'ici car si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous. A toi papa qui remerciai dans ton mémoire de fin d'étude tes parents de t'avoir montré le chemin de l'école, c'est à moi de réitérer ces remercîment trente ans après. Vous êtes les personnes que j'admire le plus pour votre parcours, votre courage et votre persévérance dans la vie. Merci d'avoir été ma première source de motivation et de soutien tout au long de ma scolarité et de mon parcours universitaire. Je vous témoigne ma plus grande admiration pour tous les sacrifies que vous avez fait et vous remercie pour ce soutien sans faille. Vous êtes à mes yeux l'image de la réussite par le travail, et un exemple inégalable.

A mes sœurs,

Je vous remercie mes 3 sœurs pour votre soutien et pour le rôle primordial que vous avez joué dans l'aboutissement de ces études. Je vous présente ma plus grande gratitude et mon plus grand respect. À Wassila ma sœur ainé, merci d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours soutenu pendant mes études et de m'avoir toujours dit qu'avec patience et persévérance tout allait bien se passer. A travers toi un clin d'œil à mes nièces Yasmine, Selma et Zineb et mon beau-frère Hafid. A toi ma sœur Charlène, masseur-kinésithérapeute diplômé d'état au sein du service d'orthopédie du Pr Xavier Flécher de l'hôpital Nord, celle dont j'ai toujours suivi les pas et sans qui ma scolarité n'aurait jamais été la même. Je ne te remercierai jamais assez pour tes paroles d'encouragement et de vainqueurs notamment pendant notre PACES commune et bien après. A toi ma petite sœur qui fait ma plus grande fierté, mon externe en médecine, je t'admire pour ta combativité, la prestance dont tu fais part, et pour m'avoir montré ce que signifiait réellement le fait de ne jamais rien lâcher.

A mes amis,

Je remercie mes amis pharmaciens ainsi que mes copines, sans qui ces années fac n'auraient jamais été les mêmes. Des amis exceptionnels devenus une famille.

A ma belle-famille,

Je remercie mes beaux-parents Djamel et Lamia ainsi que mon beau-frère Zakaria pour leur gentillesse, et leur bienveillance. C'est à travers vous que j'aimerai également remercier Laure et son mari Christian pour leur générosité inégalable et la joie de vivre qu'ils véhiculent autour d'eux. A vous tous un grand merci pour votre soutien, vos conseils, et pour les exemples de réussite que vous êtes.

A mon mari,

Je termine par cette personne si spéciale à mon cœur toi mon mari. C'est au sein de cette université et au cours de ces années fac que j'ai rencontré la personne la plus extraordinaire et qui partage désormais ma vie. Connaissance puis amis, puis meilleurs amis pour finir mari et femme, c'est au cours de nos années fac que cette évolution a eu lieu et qui donnes une valeur supplémentaire et si spéciale à cette période de ma vie. Je ne te remercierai jamais assez pour avoir était cet ami d'une gentillesse et d'une bonté inégalable, ce binôme de travail qui m'a épaulé, aidé, soutenu et écouté. Cette personne morale que tout le monde aimerait avoir à ses côtés. Je te serrai éternellement reconnaissante d'avoir voulu et de vouloir ma réussite autant que la tienne. Merci d'être le mari que tu es, de vouloir toujours mon bien, et de me transmettre l'ambition dont tu fais pars. Merci pour ta contribution inestimable à la réalisation de cette thèse. Sache que tu fais ma plus grande fierté.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs »

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES 12
Liste des figures 16
LISTE DES TABLEAUX 18
LISTE DES ABREVIATIONS 19
INTRODUCTION 21
PARTIE I : LA PTG : une chirurgie pouvant bouleverser la physiologie de l'hemostase 23
1) La PTG : prothèse totale du genou 23
1.1) La physiologie du genou 23
1.2) Contexte pathologique de la PTG 24
1.2.1) Données épidémiologiques sur la PTG 25
1.2.2) Arthrose du genou : gonarthrose 25
1.2.3) Rhumatisme inflammatoire : arthrite inflammatoire 27
1.2.4) nécrose : ostéonécrose du condyle fémoral 27
1.2.5) sarcome 28
1.2.6) les différentes prothèses 29
1.3) Les étapes de la pose de prothèse du genou 31
1.3.1) le bilan pré opératoire 31
1.3.2) la pose chirurgicale de la prothèse 32
2) La physiologie de l'hémostase 34
2.1) Physiologie de l'hémostase primaire 35
2.2) physiologie de la coagulation 37
2.3) physiologie de la fibrinolyse 41
3) La MTEV dans la PTG 42
3.1) Données épidémiologiques de la MTEV dans la PTG 43
3.2) Les manifestations de la MTEV dans la PTG 44
3.2.1) La phlébite : une forme de TVP 44
3.2.2) De la phlébite à l'embolie pulmonaire 44
3.3) Les complications de la MTEV 45
3.3.1) le risque de décès 46
3.3.2) Les séquelles 46
3.4) Les facteurs propres à la chirurgie pouvant mener à un état d'hypercoagulabilité : Triade de Wirchow 47
3.4.1) immobilisation et stase veineuse 48
3.4.2) la réaction inflammatoire suite à la lésion endothéliale 48
3.5) Les facteurs de risques propres au patient pouvant mener à un état d'hypercoagulabilité 48
PARTIE II : La place de la thromboprophylaxie dans la PTG 51
1) La diminution du risque de MTEV grâce à la thromboprophylaxie 51
2) la thromboprophylaxie non médicamenteuse 51
2.1) Marche et mobilisation 51
2.2) Contention veineuse 52
2.3) Surélévation du membre inferieur : posture déclive 52
2.4) Appareil de compression 52
3) La thromboprophylaxie médicamenteuse 53
3.1) HBPM 54
3.1.1) Structure 54
3.1.2) Mécanisme d'action 55
3.1.3) Propriétés pharmacocinétiques 55
3.1.4) Posologie et mode d'administration 55
3.1.5) Effets indésirables majeurs 56

3.1.6) Conduite à tenir devant une suspicion de TIH 57
3.1.7) Contres indication aux HBPM 57
3.1.8) Interactions médicamenteuses 57
3.2) l'Aspirine 58
3.2.1) Structure chimique de l'aspirine 58
3.2.2) Mécanisme d'action 58
3.2.3) Propriétés pharmacocinétiques 59
3.2.4) Posologie et mode d'administration 59
3.2.5) Effets indésirables 60
3.2.6) Contres indications 60
3.3) Fondaparinux (Arixtra®) 60
3.3.1) Structure 60
3.3.2) Mécanisme d'action 61
3.3.3) Propriétés pharmacocinétiques 61
3.3.4) Posologie et mode d'administration 62
3.3.5) Effets indésirables 62
3.3.6) Contres indications 62
3.4) Rivaroxaban (Xarelto®) 63
3.4.1) Structure 63
3.4.2) Mécanisme d'action 63
3.4.3) Propriétés pharmacocinétiques 63
3.4.4) Posologie et mode d'administration 64
3.4.5) Effets indésirables 64
3.4.6) Contres indications 64
3.4.7) Étude RECORD 3 : comparaison efficacité/tolérance entre Rivaroxaban/Enoxapine en PTG 65
3.5) Dabigatran (Pradaxa®) 66
3.5.1) Structure 66
3.5.2) Mécanisme d'action 67
3.5.3) Propriétés pharmacocinétiques 67
3.5.4) Posologie et mode d'administration 67
3.5.5) Effets indésirables 67
3.5.6) Contres indications 68
3.5.7) Étude REMODEL : comparaison efficacité/tolérance entre Dabigatran/Enoxapine en PTG 68
3.6) Apixaban (ELIQUIS®) 69
3.6.1) Structure 69
3.6.2) Mécanisme d'action 69
3.6.3) Propriétés pharmacocinétiques 70
3.6.4) Posologie et mode d'administration 70
3.6.5) Effets indésirables 70
3.6.6) Contres indications 71
3.6.7) Études ADVANCE 1 et 2 : comparaison efficacité/tolérance Apixaban/Enoxapine 71
3.7) Surveillance des AOD 72
3.8) Comparaison des 3 principales classes d'AOD 73
3.8.1) Discussion des études de comparaison et avantages/inconvénients AOD 73
3. 9) Le risque hémorragique sous AOD 75
3.9.1) Évaluation de la gravité du risque hémorragique 75
3.9.2) Dosage de l'anticoagulant et de la créatinine 78
3.9.3) Surdosage en AOD 79
3.9.4) Inhibition de l'effet anticoagulant par l'antidote : Idarucizumab (PLAXBIND®) 79
3.9.5) Inhibition de l'effet anticoagulant par les agents hémostatiques non spécifiques CCP/Feiba 80

3.9.6) ANDEXANET : étude d'efficacité ANNEXA-4 et AMM européenne conditionnelle 80

PARTIE III : La thromboprophylaxie médicamenteuse a différentes échelles 82

1) thromboprophylaxie à l'échelle internationale 82

1.1) Recommandations américaines 82

1.2) La place de l'aspirine dans la PTG aux Etats-Unis 83

1.3) Études des non-infériorité de l'aspirine 85

1.4) Aspirine : une alternative à moindre cout 86

2) Recommandations à l'échelle nationale 87

2.1) recommandations françaises 87

2.2) Recommandations spécifiques de la SFAR 90

3) Thromboprophylaxie à l'échelle locale : Marseille 92

3.1) Marseille Sud 92

3.1.1) Le choix de renoncer aux AOD à Marseille SUD 92

3.1.2) Reprise de l'étude sur l'aspirine 92

3.2) Recueil de données de thromboprophylaxie utilisée à la clinique Beauregard et clinique Vert coteau 92

3.2.1) La PTG sans garrot et ses avantages selon le Dr Guerand à la clinique vert coteau 93

3.3) Thromboprophylaxie utilisée à l'hôpital privé la Casamance 93

4) Conclusion : une thromboprophylaxie standardisée et subjective pouvant être inadaptée au profil patient 93

4.1) Les risques d'une prophylaxie inadaptée 94

PARTIE IV : la nécessite d'aboutir à une thromboprophylaxie personnalisée et adaptée au patient : stratification individuelle du risque de MTEV en PTG 95

1) L'objectif d'une thromboprophylaxie adaptée au patient de PTG : stratification des patients 95

1.1) Les différents types de patients 95

2) Les différentes méthodes de stratification du risque de MTEV 95

2.1) Score de Caprini 96

2.2) PPS : Padua Prediction score 97

2.3) Geneva Risk score dans l'embolie pulmonaire 98

2.4) Score de wells 99

2.5) Les autres model d'évaluation 100

2.6) Les nouvelles pistes de stratification du risque 101

2.6.1) De nouveaux marqueurs émergents pour le pronostic de MTEV dans la PTG : Étude en cours sur les microvésicules 101

3) Une meilleure détection des MTEV 102

3.1) L'examen clinique pour le dépistage de la TVP 102

3.2) L'examen clinique pour le dépistage de l'embolie pulmonaire 103

3.3) L'examen biologique pour le dépistage de l'embolie pulmonaire : dosage des D-Dimères 103

3.4) L'écho doppler pour la TVP 104

3.4.1) Les principes de l'écho doppler 104

3.4.2) l'écho doppler : un examen non systématique pour des raisons de coût et de logistique 104

3.5) Angioscanner pour le diagnostic d'embolie pulmonaire 104

3.6) Algorithme diagnostique devant une suspicion de phlébite 105

3.7) Algorithme diagnostique devant une suspicion d'embolie pulmonaire 105

3.8) Thromboélastographie 106

PARTIE V : étude statistique sur recueil personnel de données 107

1) Objectif principal de l'étude 107

2) Objectif secondaire 107

3) Description de l'étude 107

3.1) Population 107

4) Matériel et méthode 107

5) Méthodes statistiques 108

6) Résultats 109

6.1) Description de la population : données démographiques 109

6.2) Description de la population : données peri-operatoires 111
6.3) Protocole post opératoire 122
6.4) Complications post opératoires 123
6.5) Étude des facteurs de risque de MTEV dans la population étudiée 123
4.6.6) Stratification du risque thrombotique de la population étudiée 128
7) Discussion 130
CONCLUSION 135
BIBLIOGRAPHIE 136
ANNEXES : recueil de donnees 141

Liste des figures

Figure 1 : anatomie du genou

Figure 2 : Radiographie standard révélant un pincement de la surface articulaire plus ou moins important en fonction de la gravité de l'arthrose

Figure 3 : cliché représentant la zone de clarté arrondie caractéristique de la nécrose du condyle fémorale interne

Figure 4 : composition d'une prothèse totale du genou (a) et son insertion (b)

Figure 5 : prothèse totale du genou à glissement interne, A : de face, B : de profil

Figure 6 : le positionnement du patient en décubitus dorsale

Figure 7 : la pose du garrot pneumatique

Figure 8a : l'incision cutanée

Figure 8b : représentation schématique de l'incision

Figure 9 : physiologie de l'hémostase primaire

Figure 10 : schéma explicatif de l'activation de la coagulation

Figure 11 : schéma d'activation de la plasmine (uPA : activateur du plasminogène de type urokinase)

Figure 12 : schéma de la fibrinolyse

Figure 13 : structure chimique du HBPM

Figure 14 : structure chimique du Fondaparinux

Figure 15 : structure chimique du Rivaroxaban

Figure 16 : structure chimique du Dabigatran

Figure 17 : structure chimique du Apixaban

Figure 18 : prise en charge d'une hémorragie associée aux AOD

Figure 19 : structure chimique de l'aspirine

Figure 20 : arbre décisionnel de thromboprophylaxie en situation chirurgicale

Figure 21 : prise en charge d'une hémorragie associée aux AOD

Figure 22 : démarche à adopter devant une suspicion de TVP

Figure 23 : démarche à adopter devant une suspicion d'embolie pulmonaire

Figure 24 : mécanisme de l'automate de thromboélastographie

Figure 25 : réparation de la population selon leur sexe

Figure 26 : réparation de la population selon leur âge

Figure 27 : répartition de la population selon leur IMC

Figure 28 : réparation de la population selon leur taille

Figure 29 : réparation de la population selon leur poids

Figure 30 : réparation de la population selon leur surface corporelle

Figure 31 : répartition des PTG selon leurs étiologies

Figure 32 : bilan de l'hémoglobine en pré et post opératoire et comparaison

Figure 33 : bilan des plaquettes en pré et post opératoire et comparaison

Figure 34 : bilan des globules blancs en pré et post opératoire et comparaison

Figure 35 : bilan des polynucléaires neutrophiles en pré et post opératoire et comparaison

Figure 36 : bilan des lymphocytes en pré et post opératoire et comparaison

Figure 37 : répartition de la population en fonction de leur risque hémorragique

Figure 38 : bilan du TP en pré et post opératoire et comparaison

Figure 39 : bilan du TCA en pré et post opératoire et comparaison

Figure 40 : bilan de l'INR en pré et post opératoire et comparaison

Figure 41 : répartition des traitement chroniques anticoagulants de la population étudiée

Figure 42 : la répartition des anti thrombotiques utilisés en post PTG

Figure 43 : récapitulatif du nombre de patients ayant présenté un ETEV post chirurgical

Figure 44 : relevé d'antécédent de MTEV dans la population étudiée

Figure 45 : représentation en bâton des antécédents de pathologies respiratoires

Figure 46 : diagramme en bâton avec l'ensemble des antécédents cardio vasculaire de notre population étudié

Figure 47 : diagramme en bâton sur les diabète et dyslipidémies relevées dans la population

Figure 48 : représentation des taux de tabagisme recensés dans la population étudiée

Figure 49 : répartition des patients en fonction de leur classe de risque attribuée

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : les facteurs de la cascade de la coagulation

Tableau 2 : Taux d'évènements thromboemboliques dans la population cible

Tableau 3 : score sPESI

Tableau 4: résultats de l'étude REMODEL

Tableau 5 : résultats des études ADVANCE 1 et 2

Tableau 6 : comparatif entre les 3 principaux AOD

Tableau 7 : score de Caprini

Tableau 8 : Les items permettant d'établir le score de prédiction de Padua

Tableau 9 : score de Genève

Tableau 10 : score de Wells

Tableau 11 : interprétation des données IMC des patients

Tableau 12 : résumé des données démographiques de la population

Tableau 13: détermination du risque hémorragique dans la population étudiée

Tableau 14 : résumé des données des bilans sanguins réalisés avant et après la pose de PTG

Tableau 15 : résumé de la proportion de patients sous anticoagulants chroniques dans la population cible

Tableau 16 : résumé du dénombrement d'antécédent de cancer dans la population

Tableau 17 : récapitulatif des antécédents de pathologies respiratoires

Tableau 18 : récapitulatif des antécédents cardio-vasculaires dénombrés dans la population étudiée

Tableau 19 : résumé des données sur les sujets diabétiques dans la population étudiée

Tableau 20 : résumé des valeurs sur le tabagisme des sujets étudiés

Tableau 21 : détermination du risque thrombotique de la population étudiée

LISTE DES ABREVIATIONS

AAS : acide acétylsalicylique

AOD : anticoagulants oraux d'action directe

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieur

ATCD : antécédent

AVK : anti-vitamine K

DA : différence absolue

DID : diabète insulino dépendant

DMI : dispositif médical implantable

DNID : diabète non insulino dépendant

DP : différence de périmètre

EP : embolie pulmonaire

FT : facteur tissulaire

Gp : glycoprotéine

HAS : Haute autorité de santé

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HTA : hypertension artérielle

IC : insuffisance cardiaque

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

IQSS : indicateurs de qualité et de sécurité des soins

IR : insuffisance rénale

KHPM : kininogène de haut poids moléculaire

MTEV : maladie thromboembolique veineuse

MV : microvésicules

OAP : œdème aigu du poumon

p : puissance statistique

PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique

PAR : polyarthrite rhumatoïde

PC : protéine C

PDF : produits de dégradation de la fibrine

PK : prékallicréine

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

PPS : Padua prediction score

PS : protéine S

PTG : prothèse totale du genou

PTH : prothèse totale de la hanche

RAM : risk assesment model

SFAR : société française d'anesthésie et de réanimation

SFC : société française de cardiologie

SFH : société française d'hématologie

SOFCOT : société française de chirurgie orthopédique et traumatologique

t-PA : activateur tissulaire du plasminogène

TCA : temps de céphaline plus activateur

TEV : thromboembolie veineuse

TFPI : inhibiteur de la voie du FT

TP : taux de prothrombine

TQ : temps de Quick

TVP : thrombose veineuse profonde

TXA2 : thromboxane A2

vWF : facteur de von Willebrand

INTRODUCTION

Le sujet de cette thèse étant basé sur l'utilisation des anticoagulants dans le contexte de la prothèse du genou, plus communément connu sous le nom de PTG au sein des services d'orthopédie, nous allons donc commencer par exposer des données épidémiologiques. Ainsi, le nombre de PTG en France ne cesse d'augmenter chaque année, dans près de trois-quarts des cas chez des femmes de 60 à 70 ans souffrant de pathologies dégénératives, ou de 55 à 60 ans avec une pathologie inflammatoire. En 2018, près de 110000 prothèses totales du genou ont été réalisées[1]. Aux États-Unis, 300 000 PTG sont posées chaque année, et dans le monde, le chiffre est de 800 000.

Le geste chirurgical menant à la pose d'une PTG correspond à l'arthroplastie totale du genou. Celle-ci est une chirurgie orthopédique majeure considérée comme à haut risque de développer une thromboembolie veineuse. En effet, un quart de l'incidence des évènements thrombotiques est imputable à une hospitalisation récente pour chirurgie majeure comme la chirurgie orthopédique et notamment après une prothèse de genou.[2]

Dans le contexte de la PTG, les complications thromboemboliques veineuses pouvant potentiellement survenir sont essentiellement la thrombose veineuse profonde ainsi que sa complication qui est l'embolie pulmonaire. En l'absence de thromboprophylaxie, le taux d'incidence cumulée estimé de thromboses veineuses profondes est de l'ordre de 50 à 70%, 7 à 14 jours après une PTG[3]. Malgré la prise d'un traitement anticoagulant prophylactique, l'incidence cumulée des évènements thrombotiques (distaux et proximaux) 10±4 jours après l'opération reste élevée, de l'ordre de 9-15%, avec une incidence cumulée d'embolie pulmonaire de 1.5% (mortelle dans 0.2% des cas).

Cependant nous allons voir au décours de cette thèse que le régime idéal de thromboprophylaxie après PTG reste controversé, les lignes directrices ne sont pas d'accord sur le type de prophylaxie, sa dose ou sa durée.

Ainsi le consensus sur le meilleur mode de thromboprophylaxie après arthroplastie des membres inférieurs reste parfois difficile à définir. Tous les patients reçoivent le même traitement prophylactique et aucune adaptation prenant en compte les comorbidités ou d'autres facteurs individuels, n'est proposée à ce jour avec comme conséquence potentielle un traitement insuffisant avec risque de thrombose ou au contraire une prise excessive d'un traitement anticoagulant avec risque de complication hémorragique.

C'est dans ce contexte que nous allons dans un premier temps nous intéresser au cadre physiologique, puis aux rappels nécessaires à la compréhension des mécanismes de l'hémostase ainsi qu'à la physiopathologie de la maladie thromboembolique veineuse. Ce qui nous amènera à étudier le risque thrombotique spécifique à la pose d'une prothèse totale du genou.

Par la suite nous nous pencherons dans un second temps sur les différents moyens thromboprophylactiques existants, que ce soit non médicamenteux ou médicamenteux. Nous verrons dans un troisième temps que parmi ce panel de molécules disponibles, figurants sur les recommandations, il en va du pays, de la région et même de la structure hospitalière de faire sont partis pris.

Tout ceci pour aboutir dans une dernière partie qui exposera l'importance d'aboutir à une thromboprophylaxie personnalisée et adaptée au patient, de part une stratification individuelle du risque de MTEV en étudiant les facteurs de risque propres à chaque patient.

PARTIE I : LA PTG : UNE CHIRURGIE POUVANT BOULEVERSER LA PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

1) La PTG : prothèse totale du genou

1.1) La physiologie du genou

Le genou est considéré comme étant l'articulation la plus complexe du corps humain de pars toutes les jonctions dont il est à l'origine. En effet, il réalise une jonction entre l'os du fémur et l'os du tibia, tout en y associant l'os de la rotule connue également sous le nom de patella.

Nous dénombrons deux articulations au niveau du genou : l'articulation fémoro-patellaire entre le fémur et la rotule, et l'articulation fémoro-tibiale entre le fémur et le tibia, elle-même divisée en fémoro-tibial interne et fémoro-tibial externe.
Le péroné ou fibula réalise quant à lui une articulation secondaire avec le tibia et le péroné[4].

Le bon fonctionnement de l'articulation du genou doit réunir à la fois mobilité et stabilité, et ces rôles sont donc assurés par les ligaments.
Deux ligaments centraux qui sont le ligament croisé antérieur et le ligament croisé postérieur.
Le ligament croisé antérieur a pour origine la partie antérieure du tibia et se termine au niveau de la partie postérieure de la face axiale du condyle latéral.

Le ligament croisé postérieur à son origine à la partie postérieure du tibia et son insertion fémorale à la partie antérieure de la face axiale du condyle médial.

Deux ligaments latéraux sont présents en périphérie : le ligament latéral interne qui a pour origine l'épicondyle médial sur le fémur et la métaphyse interne supérieure du tibia, puis il y a le ligament latéral externe qui lui a pour origine l'épicondyle latéral sur le fémur et qui se termine sur la tête du péroné.

Il existe également des ligaments situés de part et d'autre de la rotule que sont les ligaments fémoro-patellaires médial et ligament fémoro-patellaires latéral qui relient rotule et fémur assurant la stabilité de la rotule.

Il faut noter que la rotule est l'élément essentiel de l'appareil dit extenseur du genou avec à sa partie proximale l'insertion du tendon du quadriceps et à sa partie distale l'insertion du tendon rotulien ou ligament patellaire qui relie la rotule à la tubérosité tibiale antérieure du tibia.

Deux autres éléments essentiels composent l'anatomie du genou, les ménisques : les ménisques internes et externes.
Les ménisques sont des sortes de joints élastiques répartiteurs de pression entre les surfaces articulaires du fémur et du tibia, cette structure élastique est un fibrocartilage.
Enfin l'articulation du genou est entourée d'une véritable enveloppe : la synoviale. Cette synoviale fabrique le liquide synovial qui assure la lubrification de l'articulation du genou.

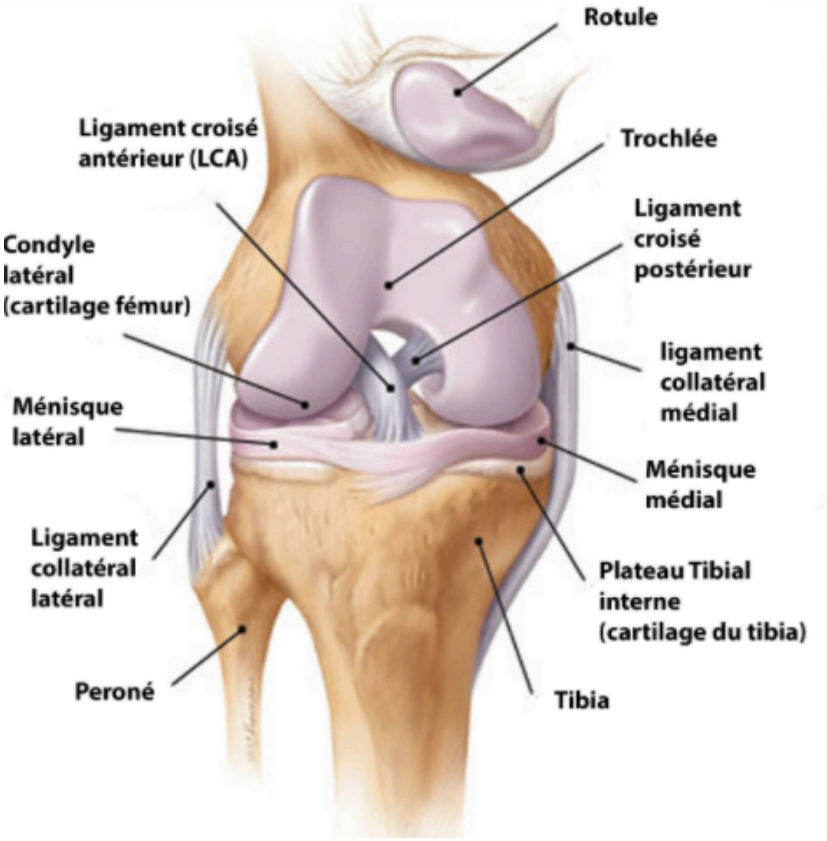

Figure 1 : anatomie du genou

1.2) Contexte pathologique de la PTG

Nous avons donc vue la physiologie de cette articulation complexe qu'est le genou ; cependant il s'avère que la physiologie peut être modifiée en condition pathologique. En effet, parfois la pathologie est telle que malgré la perte de poids, le recours à des infiltrations de stéroïdes ou d'acide hyaluronique, l'utilisation d'attelles, l'arrêt d'activité traumatiques, ou le lavage articulaire, la douleur continue de persister.

C'est dans ce contexte qu'une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire et mener dans les formes les plus avancées à la pose d'une prothèse de genou.
La PTG est envisagée principalement en cas d'arthrose (90% des cas) et dans une moindre mesure, dans les cas d'arthrite inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante), de pathologies tumorales et traumatiques.
Effectivement, ces pathologies entraînent la destruction du cartilage qui provoque des douleurs et une gêne fonctionnelle.
La finalité d'une prothèse repose donc sur la volonté de soulager la douleur et de récupérer une bonne mobilité du genou. La prothèse peut être partielle (uni-compartimentale ou fémoro-patellaire) ou totale en fonction de l'importance et de la localisation de l'arthrose. Dans cette thèse, il ne sera question que des prothèses totales de genou.

1.2.1) Données épidémiologiques sur la PTG

Les principales indications de la pose de PTG sont la gonarthrose, mais aussi la polyarthrite rhumatoïde, l'hémophilie, une tumeur maligne, une fracture ou une arthrite rhumatismale. Cette répartition varie en fonction du moment où le patient porteur d'une PTG est pris en compte dans les relevés statistiques (en court séjour ou en centre de rééducation).

Dans une étude rétrospective de 80 patients [5] hospitalisés à la suite de la pose d'une PTG, on retrouve comme répartition des étiologies de PTG primaires posées sur 67 patients,
Gonarthrose : 56 patients (84%) ;
Arthrite rhumatoïde : 4 patients (6%) ;
Chondrocalcinose articulaire destructrice : 5 patients (7%) ;
Ostéonécrose du condyle fémoral : 2 patients (3%).

1.2.2) Arthrose du genou : gonarthrose

Conformément aux données épidémiologiques, nous allons dans un premier temps nous intéresser à la gonarthrose, plus communément connue sous le nom d'arthrose du genou.
Il s'agit de la localisation la plus fréquente d'arthrose aux membres inférieurs, avec une nette prédominance féminine après la ménopause. Entre 40 et 75 ans, l'arthrose du genou touche 2 à 10% des hommes et 3 à 15% des femmes en France. [6]

Il est important de préciser que les différentes localisations, que ce soit fémorotibiale latérale, fémorotibiale médiale ou fémoropatellaires, mènent donc à des atteintes qui peuvent êtres uni, bi ou tricompartimentales, et qu'il faudra préciser, chez le patient gonarthrosique, le ou les compartiments touchés.

Afin de rentrer dans le vif du sujet, nous allons définir cette pathologie qu'est l'arthrose. Celle-ci se définit donc par l'usure du cartilage, celui-ci étant le tissu qui recouvre les zones osseuses au sein d'une articulation et qui permet un frottement harmonieux entre les différentes structures articulaires.
Au niveau du genou, il s'agit d'un frottement entre l'os du fémur et l'os du tibia ainsi qu'entre l'os de la rotule et l'os du fémur.

L'arthrose est donc la diminution lente et progressive du cartilage, un tissu d'environ 3 mm d'épaisseur.
Sur des radiographies, ce tissu est transparent et correspond à l'espace « noir » que l'on peut observer entre l'os du fémur et l'os du tibia avec la disparition progressive du cartilage, la hauteur de cet espace « noir » diminue jusqu'à aboutir à un contact os contre os qui correspond à une usure totale du cartilage.

Cette arthrose est source de douleurs car le frottement os contre os est disharmonieux et non adapté, dans l'évolution de l'arthrose, la raideur du genou également apparaît avec une limitation de la flexion, également parfois de l'extension en fonction des becs osseux progressifs que va fabriquer cette arthrose.

Voici ci-dessous (figure 2) les clichés radiologiques montrant l'évolution d'une arthrose qui s'installe chez un patient[7]. Nous pouvons donc constater la disparition de l'espace présent initialement entre l'os supérieur (fémur) et l'os inférieur (tibia). Cette disparition est telle que le cartilage est complètement endommagé et que les deux os sont dorénavant en contact l'un avec l'autre.

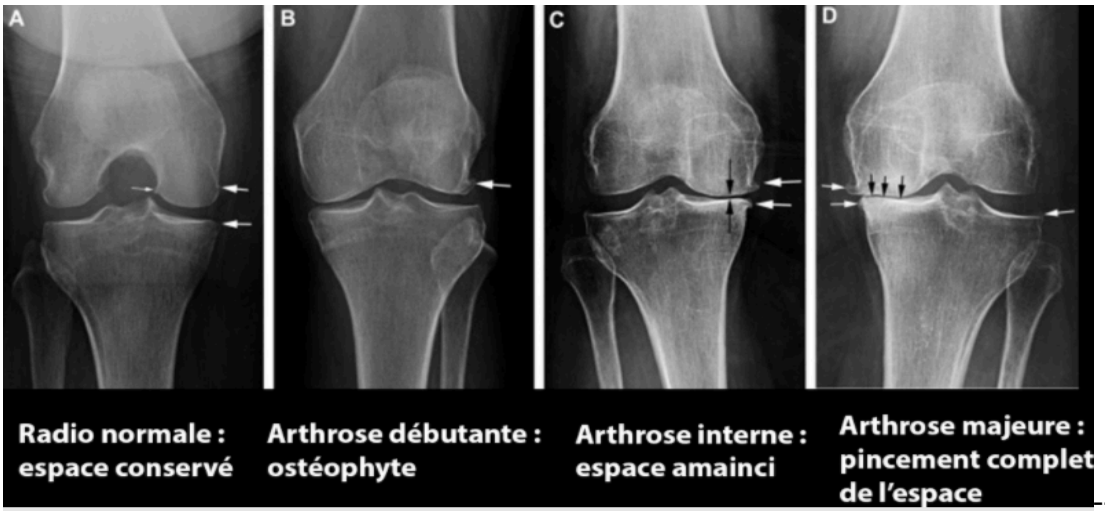

Figure 2 : Radiographie standard révélant un pincement de la surface articulaire plus ou moins important en fonction de la gravité de l'arthrose

1.2.3) Rhumatisme inflammatoire : arthrite inflammatoire

Dans un second temps, et toujours conformément aux données épidémiologiques, nous allons porter notre attention sur la deuxième pathologie menant à la pose d'une PTG. Celle-ci n'est autre que l'arthrite inflammatoire dont la forme la plus fréquente est la polyarthrite rhumatoïde (PAR).
La PAR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chronique. Sa prévalence en population générale est de l'ordre de 0,3 à 0,8% chez l'adulte. Elle débute habituellement autour de 50 ans, mais peut survenir à tout âge. Celle-ci est trois fois plus fréquente chez la femme avant 60 ans.[8]

Elle est définie comme étant une maladie multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques ainsi que des facteurs environnementaux.
Ces facteurs contribuent à une réponse immunitaire innée et adaptative incontrôlée se traduisant par la production d'autoanticorps dont le facteur rhumatoïde, les autoanticorps anti-protéines citrulinées, ainsi qu'une réaction inflammatoire au niveau de la membrane synoviale, et qui mène donc à une synovite. Et il en découle de cette synovite une destruction articulaire associant érosion osseuse et pincements, synonyme de chondrolyse et donc de destruction du cartilage ; comme cela a était évoqué pour la gonarthrose.

1.2.4) nécrose : ostéonécrose du condyle fémoral

Concernant la nécrose du condyle interne du genou, celle-ci est également appelée ostéonécrose du condyle fémoral interne. Il s'agit d'une maladie articulaire qui correspond à la mort d'une portion de l'os en raison d'un apport sanguin insuffisant voire totalement défaillant.

Le condyle interne est une masse osseuse qui se situe à l'extrémité inférieure de l'os du fémur et s'articule avec la rotule pour faire fonctionner l'articulation du genou. La nécrose du condyle fémoral interne résulte la plupart du temps d'une mauvaise vascularisation du condyle interne du fémur. De ce fait, l'os se détruit car il manque de vascularisation.

On distingue par ailleurs deux types d'ostéonécroses, à savoir l'ostéonécrose non traumatique, et l'ostéonécrose traumatique, qui résulte d'une lésion.

En effet, une fracture peut endommager les vaisseaux sanguins qui irriguent l'os de la cuisse, et à la longue, entraîne la mort de l'os. C'est là que l'on parle de la nécrose du condyle interne du genou. Elle correspond ainsi à une défaillance de la circulation sanguine au niveau de l'os et à une destruction de la zone osseuse.

Elle survient généralement chez des patients qui sont âgés d'au moins 50 ans et la plupart du temps, ces patients sont des femmes[9].

Le patient se verra prescrire une IRM, qui est l'examen le plus adapté pour détecter une nécrose du condyle interne du genou. Effectivement, une IRM sera plus efficace pour déceler la nécrose du condyle interne du genou à un stade précoce, car à ce stade la radio peut ne pas la détecter.
Cette nécrose va entrainer des douleurs, pouvant être similaire à l'arthrose, mais évoluant très rapidement.
Le traitement étant la prothèse, les chirurgiens orthopédistes retrouvent lors de l'intervention la zone nécrosée car l'os est mou à cet endroit et le cartilage se décolle facilement.

Pour illustrer cette entité, il est présenté ci-dessous (figure 3) un cliché typique d'ostéonécrose du condyle fémoral interne, représentée par une zone de clarté arrondie au niveau du fémur.
L'os étant un tissu vivant et n'étant plus vascularisé, il finit par se résorber et donc nécroser, d'où la zone de clarté.

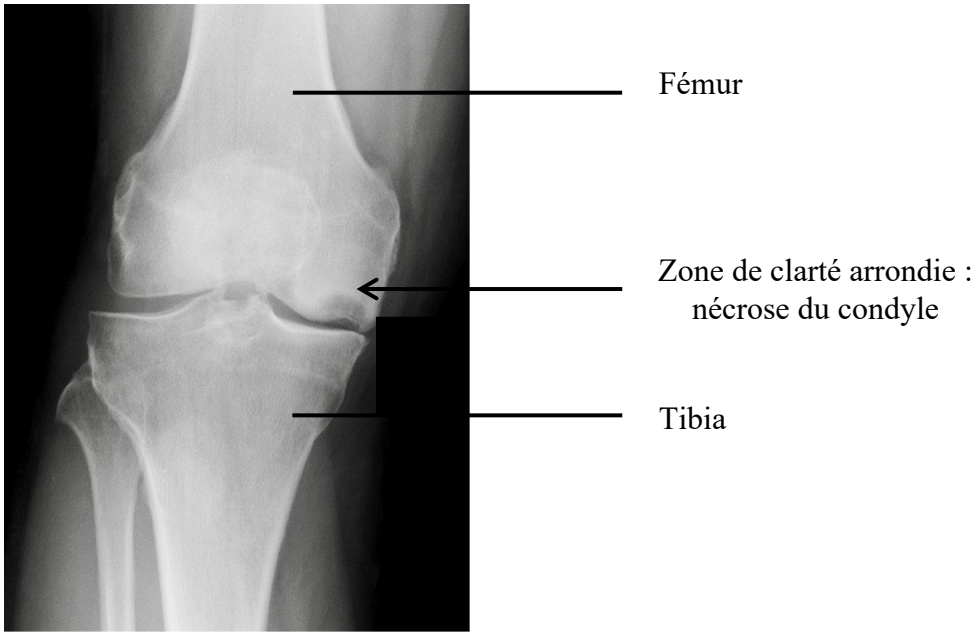

Figure 3 : cliché représentant la zone de clarté arrondie caractéristique de la nécrose du condyle fémorale interne

1.2.5) sarcome

Dans cette sous partie nous allons nous pencher sur cette étiologie moins fréquente mais pas du moins destructive ; il s'agit du sarcome et plus précisément le chondrosarcome.
Celui-ci s'explique par le fait que le tissu osseux peut donner lieu au développement de tumeurs dont certaines sont bégnines et d'autres malignes.
Le chondrosarcome est quant à lui à placer parmi les tumeurs malignes chez l'adulte, et est le plus souvent primitif.

1.2.6) les différentes prothèses

Après avoir vue les différents contextes pathologiques dans lesquels nous prônons comme traitement à envisager la prothèse totale du genou, je vais m'attacher à décrire la PTG, de quoi est-elle constituée et quels sont les différents model disponibles sur le marché.
La prothèse du genou est un implant chirurgical interne conçu pour remplacer l'articulation du genou chez les patients présentant une usure du cartilage évoluée.
L'objectif de toute arthroplastie est d'obtenir un genou fonctionnel, c'est-à-dire indolore, stable et mobile. La PTG inclus donc le remplacement des surfaces articulaires fémorales et tibiales ainsi que de la patella.

L'articulation artificielle du genou est fabriquée à partir d'un alliage métallique de qualité chirurgicale (chrome/cobalt ; titane) avec un insert spécial en plastique résistant à l'usure, appelé polyéthylène. La PTG remplace donc l'articulation arthrosique du genou par des pièces de rechange artificielles en métal et en plastique chirurgical appelées « prothèse ».

La prothèse de genou est divisée en 4 pièces différentes qui vont par la suite s'emboiter [10] :

- L'implant fémoral : qui est une pièce de métal implantée sur le fémur. C'est un composant métallique (titane, chrome/cobalt) façonné et dimensionné de différentes tailles pour s'adapter aux contours osseux du fémur de chaque patient
- L'implant tibial : qui est une pièce de métal plate implantée sur le tibia.
- L'insert tibial : qui est une pièce en polyéthylène et qui va se trouver entre L'implant fémoral et tibial.
- L'implant patellaire : qui est une pièce en polyéthylène implantée sur la rotule.

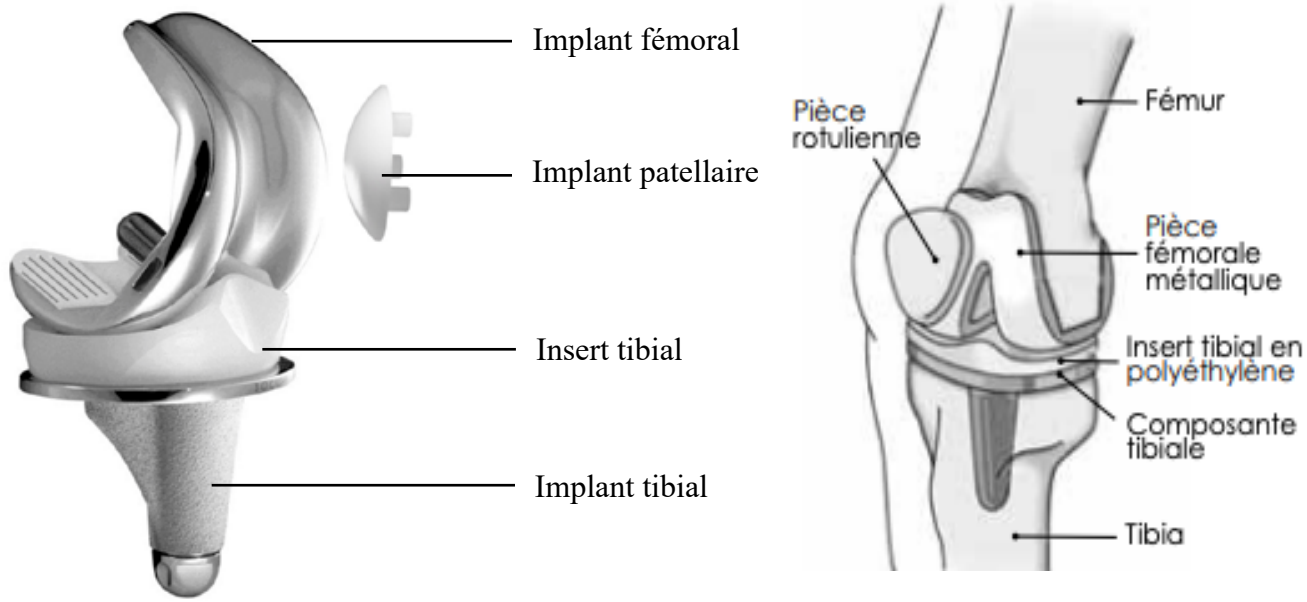

Figure 4 : composition d'une prothèse totale du genou (a) et son insertion (b)

Nous allons voir qu'il existe 2 grands types de prothèses totales de genou[11], et celles-ci sont classés en fonction du degré de contrainte de la prothèse :

- Les prothèses dites « à charnière » très contraintes qui représentent moins de 1% des poses. Les prothèses à charnière possèdent un pivot axial entre le fémur et le tibia, assurant la stabilité de l'articulation. Elles sont indiquées en cas de faillite du système ligamentaire périphérique ou de destructions osseuses importantes.

- Celles dites « à glissement » ou « standard », les plus utilisées aujourd'hui avec un degré de contrainte variable, choisi par le chirurgien en fonction de l'état ligamentaire et osseux. Les prothèses à glissement reproduisent la cinématique de « roulement/glissement » du genou natif. Leur stabilité est assurée par les structures capsuloligamentaires périphériques. Le ligament croisé postérieur est parfois conservé. Le plateau en polyéthylène, interposé entre le tibia et le fémur, peut être fixe ou rotatoire, postérostabilisé, semi-contraint ou ultracongruent.

Voici le cliché d'une radio (figure 5) permettant d'illustrer de face et de profil l'insertion d'une prothèse totale du genou à glissement interne, qui est donc celle dont les chirurgiens orthopédistes ont le plus recours.

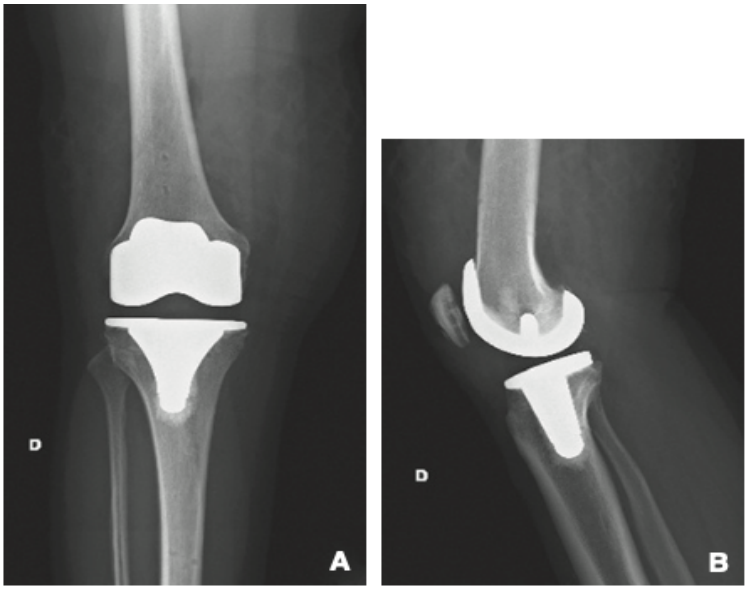

Figure 5 : prothèse totale du genou à glissement interne,

A : de face,

B : de profil

1.3) Les étapes de la pose de prothèse du genou

Après cette présentation de la prothèse totale du genou, nous allons maintenant nous pencher sur son utilisation en chirurgie orthopédique. Cette PTG est un dispositif médical implantable dit DMI, de classe III, et la taille de la prothèse dépend de la morphologie du patient. Il existe des implants droit et gauche et certains laboratoires offrent des modèles pour homme et femme.
Son insertion au niveau de l'articulation du genou se réalise en plusieurs étapes que nous allons définir.

1.3.1) le bilan pré opératoire

Avant toute chose, un bilan pré opératoire va devoir être réalisé avant l'intervention chirurgicale[12]. Effectivement le patient se verra prescrire un bilan radiographique parfois un scanner ou une IRM, afin de rechercher l'anomalie de rotation du membre et pour permettre la fabrication d'une prothèse personnalisé spécifique à son genou et donc fabriquer une prothèse sur mesure.

Il faudra également envisager une consultation auprès d'un cardiologue pour réaliser des examens cardiovasculaires et par la suite une consultation chez l'anesthésiste. Le cardiologue est chargé de laisser les consignes à l'anesthésiste, et fera remplacer par exemple les anticoagulants per os par des injections d'héparine.
L'anesthésiste prépare l'intervention qui est pratiquée sous anesthésie générale ou rachianesthésie et précisera lors de la consultation préopératoire, les modalités, les bénéfices et les risques de l'anesthésie choisie. Il faudra impérativement lui signaler tous les antécédents médicaux, allergies, et préciser l'état dentaire. Une consultation préalable chez le dentiste peut donc être potentiellement envisagée.
La réalisation d'un bilan infectieux (dentaire, ORL, urinaire) est recommandée afin d'éliminer toute infection pouvant contaminer la prothèse pendant et après l'opération.

Des recommandations hygiéno-diététiques sont également soumises au patient et il lui est donc conseillé de procéder à une perte pondérale si un surpoids est présent. De plus, il est fortement recommandé de procéder à un sevrage tabagique si le patient est un fumeur actif[13].

Pour finir concernant le bilan pré opératoire, il faut savoir que lors de l'implantation d'une prothèse totale du genou, il se produit une inévitable perte de sang pouvant nécessiter un recours à la transfusion sanguine[14].
C'est pour cela qu'en générale il est préférable de prévoir des culots de globules rouges, en prélevant le patient concerné de son propre sang, avant son opération. De ce fait si une transfusion s'avère indispensable le jour de l'intervention, le patient se verra transfuser son propre sang dans le but de diminuer le risque d'auto-immunisation. Il s'agit donc d'auto-transfusion.

1.3.2) la pose chirurgicale de la prothèse

L'intervention chirurgicale débute par le positionnement du patient en décubitus dorsale. La position du patient facilite l'intervention et prévient les complications. On le place au moment d'amorcer l'anesthésie et la sédation.

Les bras sont étendus de chaque côté pour surveiller la pression artérielle et les accès veineux périphériques. La jambe non opérée est généralement étendue. La jambe à opérer est fléchie et, selon la technique utilisée par le chirurgien, un garrot pneumatique peut être installé au niveau de la cuisse.

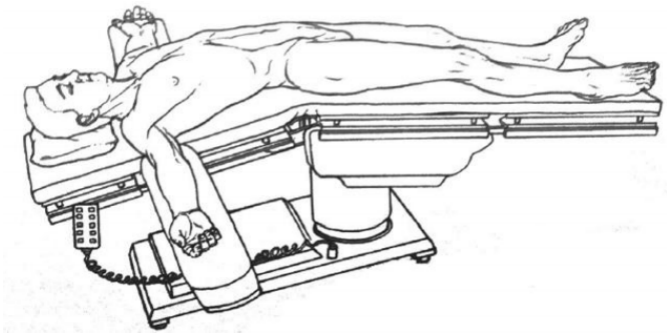

Figure 6 : le positionnement du patient en décubitus dorsale

Le garrot pneumatique, lorsqu'il est utilisé, est placé au niveau de la cuisse, interrompt la circulation artérioveineuse dans le membre opéré. En rendant la région opératoire exsangue, il permet au chirurgien de mieux voir l'articulation.

Bien qu'il facilite l'intervention et limite les risques opératoires, le garrot pneumatique n'est pas sans risques, car il produit chez le patient une stimulation nociceptive qui peut durer jusqu'à 48 heures après l'intervention. En plus d'augmenter la douleur, il cause davantage d'œdème et accroît les risques de complications postopératoires, par exemple de lésions cutanées, vasculaires, nerveuses et musculaires, et nous allons voir par la suite qu'il peut être l'une des causes de survenue d'évènement thromboembolique veineux (ETEV) tel que la phlébite et l'embolie pulmonaire post opératoire[15].

Figure 7 : la pose du garrot pneumatique

L'abord chirurgical consiste le plus souvent en une incision médiane et verticale longue de 20cm sur le genou. Il s'agit d'une incision cutanée dans l'axe du membre[16].
Les tissus sous-cutanés sont ensuite délicatement repoussés avec la peau de chaque côté, puis un passage est réalisé près de la rotule en séparant les muscles pour pénétrer dans l'articulation. La rotule est poussée vers le côté.

Figure 8a : l'incision cutanée

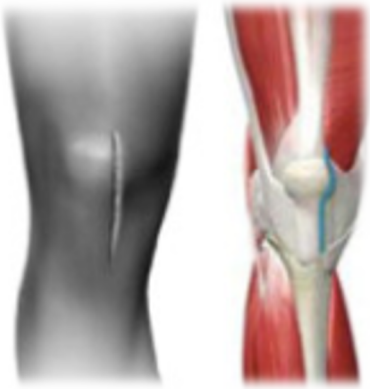

Figure 8b : représentation schématique de l'incision

Au fil de l'intervention, le genou est mobilisé à plusieurs étapes. Au début, l'articulation est exposée en position fléchie à 90 degrés pour faciliter la visualisation des surfaces articulaires.
Par la suite, après avoir inspecté l'articulation, le chirurgien mesure l'ossature pour déterminer la taille de la prothèse et procède ensuite à des coupes osseuses préparant ainsi les surfaces du fémur et du tibia à recevoir la prothèse.

L'intervention chirurgicale va à partir de ce moment-là se dérouler en 4 étapes :

- L'exposition du genou suite à l'incision va donc permettre au chirurgien de réaliser une « rectification » des extrémités osseuses. En effet, la surface de l'os et le cartilage articulaire étant irréguliers et usés par la maladie, ils sont aplanis. La région articulaire est donc débridée des tissus usés et débarrassée des débris osseux.
  L'épaisseur d'os réséqué est de l'ordre de quelques millimètres. On obtient ainsi des surfaces régulières sur lesquelles les prothèses peuvent s'emboiter.

- La mise en place des implants métalliques, l'un dans le tibia, l'autre dans le fémur et le contrôle de leur parfaite adaptation à l'os et du fonctionnement naturel des mouvements du genou c'est à dire la flexion et l'extension.
  Les pièces métalliques de la prothèse sont généralement fixées avec une résine acrylique dite ciment chirurgical qui maintient la pièce métallique à l'os naturel. Les autres types de fixations non cimentées utilisant des vis ou insérées par pression sont peu courants dans les prothèses du genou

- La mise en place de l'implant en polyéthylène qui sépare les pièces métalliques et le contrôle de la stabilité du genou dans tous les mouvements.
  Finalement, le genou est habituellement positionné en extension pour la fermeture des plans anatomiques en utilisant des points de suture et des agrafes.

- Avant la fermeture, une injection de produits anesthésiques est réalisée, afin d'atténuer, voire de supprimer les douleurs dans les premières 24 heures qui suivent l'intervention. Ceci va permettre au patient d'avoir une activité physique avec son genou opéré et de marcher dès le réveil.
  Finalement, le genou est habituellement positionné en extension pour la fermeture des plans anatomiques en utilisant des points de suture et des agrafes.

2) La physiologie de l'hémostase

Nous allons dans cette partie nous intéresser à la physiologie de l'hémostase, processus qui permet de garder le sang à l'état fluide dans les vaisseaux. Après l'avoir définie, nous nous pencherons plus précisément sur les étapes qui la composent.

L'hémostase est donc définie comme l'ensemble des mécanismes qui concourent à prévenir les saignements spontanés et à assurer l'arrêt des hémorragies en cas de brèche vasculaire. L'hémostase se décompose en trois temps :

- L'hémostase primaire qui correspond à la fermeture de la brèche vasculaire par formation d'un thrombus plaquettaire. Elle fait intervenir des acteurs cellulaires (cellules endothéliales et plaquettes) et protéiques (facteur de Willebrand et fibrinogène).

- L'hémostase secondaire ou coagulation qui fait référence à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble sous l'action de la thrombine. Elle aboutit à la consolidation du clou plaquettaire (thrombus fibrinoplaquettaire).

- La fibrinolyse qui correspond à la dégradation enzymatique de la masse fibrinoplaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire.

Il est donc classique de considérer que le système de l'hémostase se déroule en trois temps, cependant il est indispensable de préciser et de comprendre que ces trois processus se déclenchent de manière simultanée et qu'ils sont étroitement imbriqués.

2.1) Physiologie de l'hémostase primaire

Il faut savoir que cette première phase était initialement connue sous le nom de « temps vasculoplaquettaire », cependant ce terme a été jugé imparfait car l'hémostase primaire met également en jeu des protéines plasmatiques.

Chronologiquement parlant, l'hémostase primaire intervient immédiatement après la survenue d'une brèche vasculaire, essentiellement au niveau des petits vaisseaux (cutanés et muqueux). La brèche vasculaire va entrainer une rupture de la continuité de l'endothélium vasculaire et expose donc les structures sous endothéliales dont le collagène et le facteur de Willebrand (vWF).

Une vasoconstriction réflexe localisée se met en place afin d'assurer une diminution des pertes sanguines et un ralentissement du flux sanguin ; il s'agit du temps vasculaire. Ce dernier comporte donc une vasoconstriction quasi immédiate favorisée par des médiateurs d'origine plaquettaire, endothéliale ou neurovégétative, qui vont permettre d'assurer une hémostase initiale.

L'hémostase primaire se déroule en 3 étapes :

- **Adhésion plaquettaire** : les plaquettes adhèrent au sous-endothélium par l'intermédiaire du facteur de Willebrand qui fixe les plaquettes au niveau de la glycoprotéine Ib-IX. Cette Gp Ib-IX correspond au récepteur du facteur de Willebrand.

  Il est nécessaire de préciser également le rôle du collagène dans cette étape car il joue également un rôle important dans l'adhérence plaquettaire en se fixant à des glycoprotéines plaquettaires (notamment la GpVI) et au vWF.

- **Activation plaquettaire** : il y a dans un premier temps un changement morphologique des plaquettes qui s'étalent sur la paroi vasculaire par émission de pseudopodes. A la surface des plaquettes il y a activation de la glycoprotéine IIb-IIIa, récepteur du fibrinogène et qui permettra l'agrégation plaquettaire. Les plaquettes activées, se contractent et par un mécanisme actif expulsent des granules contenant des éléments ayant une action agrégante.

Il s'agit d'une part des granules denses tels que le calcium (Ca2+) et l'ADP qui est contenu à très forte concentration dans les granules denses des plaquettes et secrétées lors de l'activation. Son rôle est à la fois de renforcer l'activation et de stabiliser le clou plaquettaire ; et d'autre part des granules alpha tels que le fibrinogène et le facteur de von Willebrand.
Pour finir, l'activation de la phospholipase A2 permet la libération de thromboxane A2, proagrégant. Pour décrire plus précisément cette voie du thromboxane A2, il est décrit que lors de l'activation des plaquettes, les phospholipides de la membrane plasmique sont mis à contribution de diverses façons pour produire des seconds messagers intracellulaires ainsi qu'un agoniste secondaire, le thromboxane A_2 (TXA_2).

Le thromboxane A_2, est un métabolite instable de l'acide arachidonique. L'acide arachidonique, clivé par la phospholipase A_2 lors de l'activation des plaquettes est soumis à l'action de la cyclo-oxygénase qui forme des endoperoxydes substrats de la thromboxane synthétase. Le TXA_2 est à la fois un activateur des plaquettes et un puissant vasoconstricteur.

Il se lie avec des récepteurs membranaires spécifiques, les récepteurs TP, qui appartiennent à la classe des récepteurs des prostanoïdes. Ces récepteurs sont couplés à des protéines G de type Gq et G_{12}/G_{13}, responsables de la mobilisation du calcium intracellulaire et de l'activation de la GTPase RhoA responsable notamment des phénomènes contractiles des plaquettes.

- **<u>L'agrégation plaquettaire</u>** : celle-ci correspond à l'accolement successif de nouvelles plaquettes entre elles. Elle s'effectue en présence de calcium et sous l'influence des éléments sécrétés par les plaquettes lors de l'étape précédente.
  Les plaquettes s'agrègent entre elles par l'intermédiaire des molécules de fibrinogène qui se fixent à leur récepteur sur la membrane plaquettaire, la Gp IIb-llla.

Ces étapes sont résumées grâce à un schéma (figure 9) réalisé sur le site *BIORENDER.com*

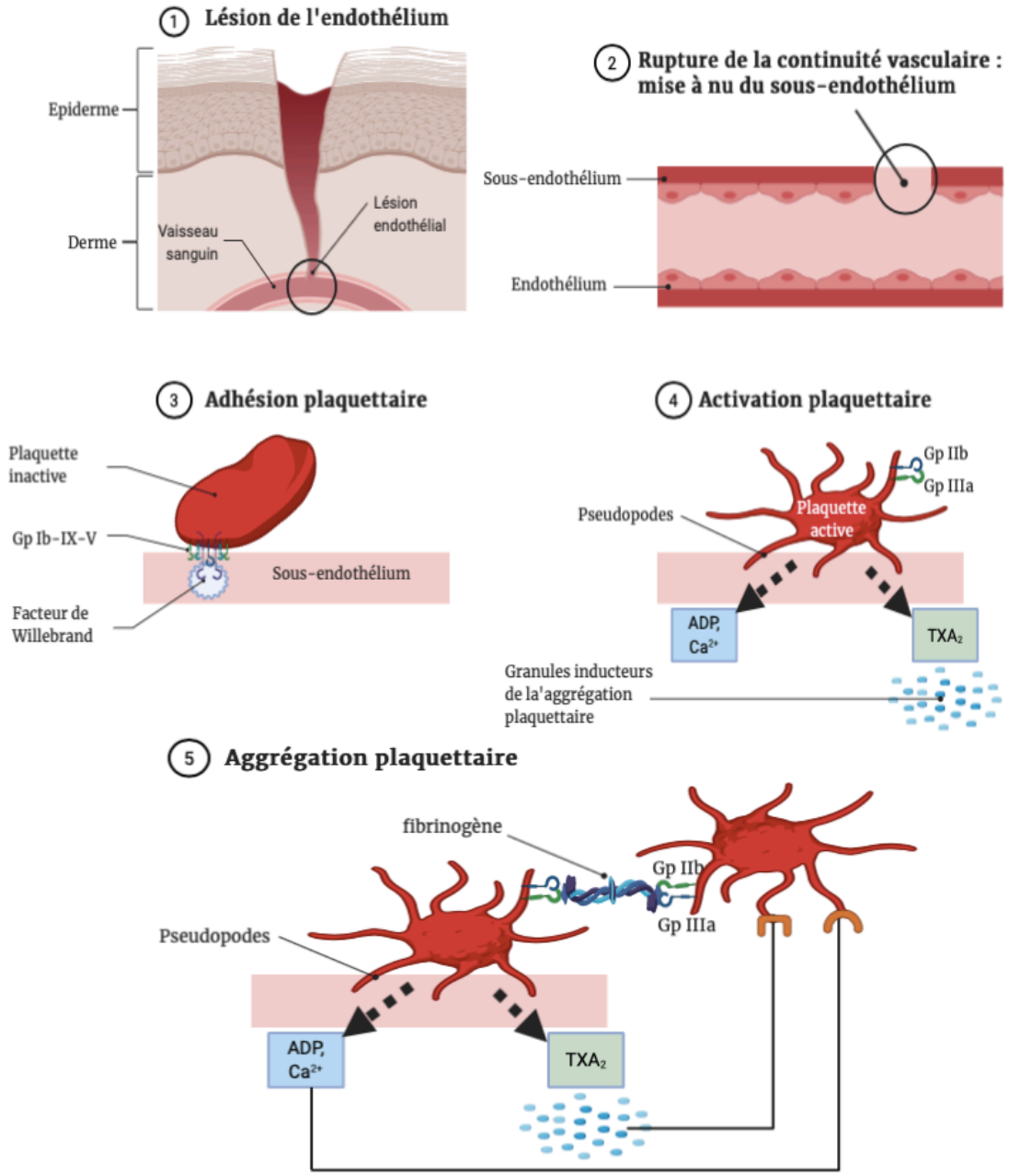

Figure 9 : physiologie de l'hémostase primaire (Ca2+ : calcium, TXA2 : thromboxane A2, Gp : glycoprotéine, ADP : adénosine di phosphate)

2.2) physiologie de la coagulation

Après avoir décrit l'hémostase primaire, nous allons dans cette partie nous concentrer sur la coagulation, deuxième étape fondamentale du processus d'hémostase.

Nous pouvons définir la coagulation comme étant une cascade d'activations enzymatiques initiée par un récepteur cellulaire, le facteur tissulaire.

Les autres facteurs de la coagulation deviennent actifs sous l'action du facteur de coagulation précédemment activé dans la cascade.
Ainsi, le but final de la coagulation est de transformer le fibrinogène soluble en une substance insoluble appelée fibrine, sous l'action de la thrombine (IIa). Cette formation de fibrine constituera la trame du caillot hémostatique, et correspond à la fin d'une longue cascade enzymatique appelée cascade de la coagulation. La coagulation regroupe donc l'ensemble des phénomènes permettant de solidifier le clou plaquettaire en créant un caillot de fibrine qui obturera définitivement la brèche vasculaire.

La cascade de coagulation implique des facteurs de coagulation qui sont des proenzymes, ayant tous une synthèse hépatique sauf le facteur VIII et le FT. Ils affluent sous forme non-active et sont transformés sous forme active lors de la mise en route du processus de coagulation. Chaque facteur à l'état activé peut soit activer un autre facteur, soit intervenir différemment dans une étape de la coagulation.

Parmi eux, certains nécessitent également la présence de vitamine K au cours de leur synthèse pour être actifs, on parle donc de facteurs vitamine-K-dépendants. Quatre facteurs sont vitamine-K-dépendants : les facteurs II, VII, IX et X, mais aussi deux inhibiteurs, la protéine C (PC) et son cofacteur la protéine S (PS).

Nomenclature internationale	Dénomination usuelle	Lieu de synthèse	Fonction
I	Fibrinogène	Hépatocyte Mégacaryocyte	Substrat
II	Prothrombine	Hépatocyte *	Zymogène
V	Proaccélérine	Hépatocyte et /ou Cellule endothéliale	Cofacteur
VII	Proconvertine	Hépatocyte*	Zymogène
VIII: C	Facteur anti-Hémophilique A	? Hépatocyte	Cofacteur
IX	Facteur anti-Hémophilique B	Hépatocyte*	Zymogène
X	Facteur Stuart	Hépatocyte*	Zymogène

Nomenclature internationale	Dénomination usuelle	Lieu de synthèse	Fonction
XI	Plasma Thromboplastin antécédent	Hépatocyte	Zymogène
XII	Facteur Hageman	Hépatocyte	Zymogène
XIII	Facteur stabilisant de la Fibrine	Hepatocyte Mégacaryocyte	Zymogène
Prékallikrène	Facteur Fletcher	Hépatocyte	Zymogène
K.H.P.M	Facteur Fitzgérald ou Flaugeac	Hépatocyte	Cofacteur

Tableau 1 : les facteurs de la cascade de la coagulation

Après avoir établi les bases physiologiques de la coagulation, nous allons nous pencher de manière plus précise sur son activation. Cette dernière peut être représentée sous la forme de son schéma classique et historique comportant deux voies d'activation : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque.[17]

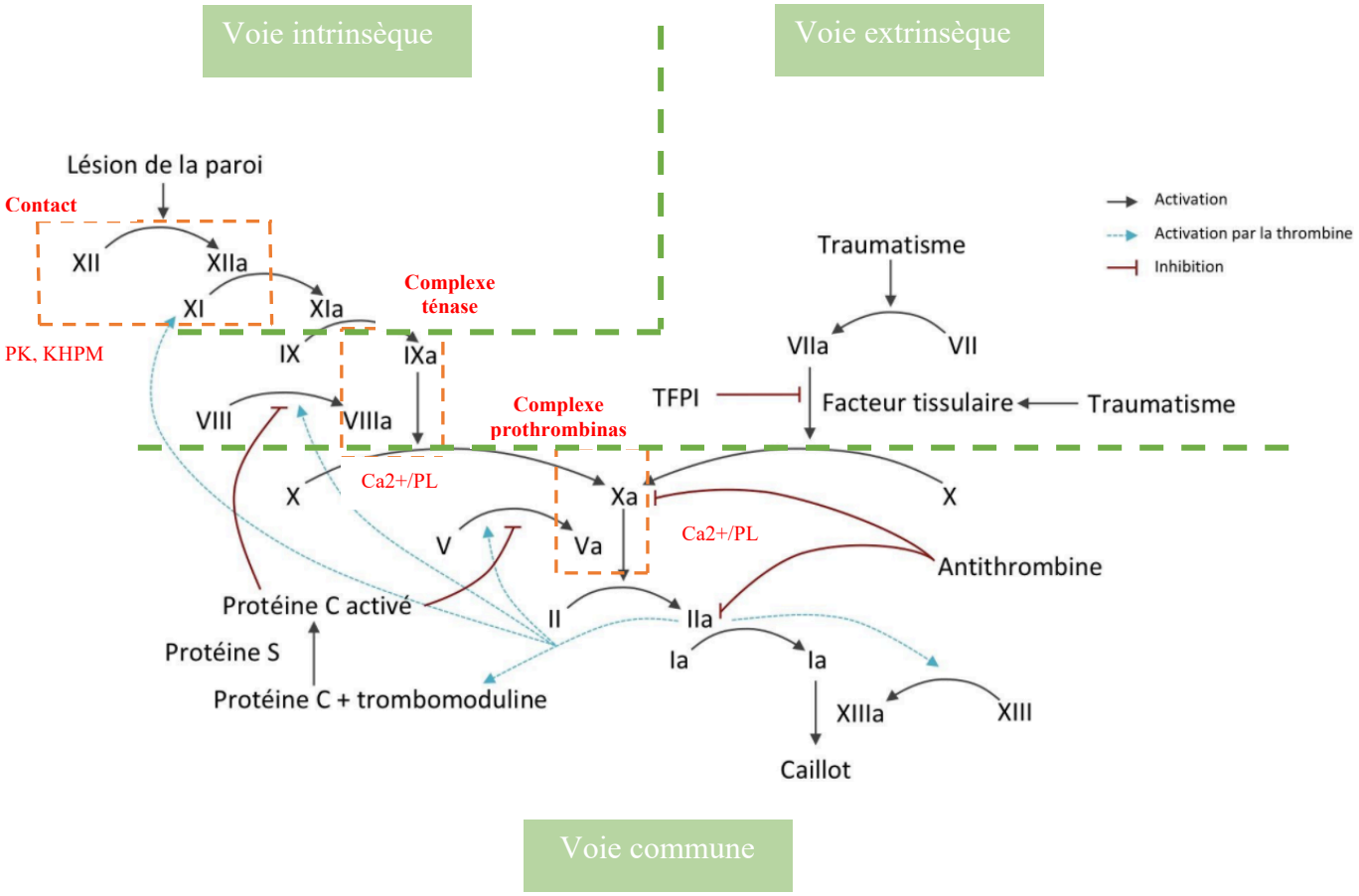

Figure 10 : schéma explicatif de l'activation de la coagulation (PK : prékallicréine, KHPM : kininogène de haut poids moléculaire, PL : phospholipide, Ca2+ : calcium, TFPI : inhibiteur de la voie du facteur tissulaire)

Dans la voie intrinsèque, la coagulation est déclenchée par un activateur de la phase contact. Le système du « contact » est appelé ainsi car il est activé lors du contact du sang avec une surface mouillable comme le verre, le kaolin ou la silice.

Le système contact comprend quatre facteurs : 3 zymogènes (FXI, FXII, PK) et 1 cofacteur (KHPM). Il est déclenché par le contact du FXII et du KHPM avec une surface chargée négativement, puis fixation du FXI et de la PK au KHPM.

Concernant la voie extrinsèque, l'initiation de la coagulation se fait par contact entre le FT et le sang, suite à une exposition lors d'une blessure vasculaire et/ou expression induite par les médiateurs de l'inflammation sur les cellules endothéliales ou les monocytes.

Le FT étant un récepteur de très haute affinité pour le FVII, il fixe donc le FVII circulant, formant le complexe FT-FVIIa.

Il existe deux voies d'activation possibles par le complexe FT-FVIIa :

- La voie directe d'initiation FT/FVIIa-dépendante, dans laquelle l'activation du FX en FXa est assurée directement par le FT/FVIIa
- L'activation du FIX en FIXa en présence d'une faible quantité de FT.

Il est important de noter que le système de la coagulation est régulé à ce niveau-là de manière négative par le TFPI.

Parallèlement à cela, la voie extrinsèque permet la formation du complexe ténase FIXa-FVIIIa + phospholipides + calcium. Effectivement le FIXa, en présence d'un cofacteur catalyseur, le FVIII préalablement activé en FVIIIa, forme un complexe avec les phospholipides et le calcium, qui active le FX en FXa.

A ce niveau-là une autre régulation du système de la coagulation intervient, également de manière négative, grâce à l'action de la PC et de son cofacteur la PS, qui induisent une protéolyse du FVIIIa.

C'est à ce moment-là, que nous arrivons au niveau de la voie commune, et qui fait référence à la thrombinoformation, processus au cours duquel nous aboutirons à la formation de la thrombine, FIIa. Cette formation de thrombine passe par la constitution du complexe prothrombinase FXa-FVa + phospholipides + calcium. Ce complexe assure donc l'activation du FII en FIIa.

Une régulation négative n'est pas dispensée d'agir à ce niveau car la PC et la PS agissent de manière synergique pour générer la protéolyse du FVa. Un autre inhibiteur d'autant plus important, l'antithrombine (AT) va agir en parallèle en se fixant sur le FXa et l'inhiber.

Celle-ci va avoir un rôle clé car nous verrons par la suite dans une autre partie concernant la thromboprophylaxie, que son action est augmentée par les molécules d'héparines, utilisées comme anticoagulant.

Il est temps de se pencher sur cette thrombine dont les fonctions sont nombreuses. Outre son action sur le fibrinogène, que nous étudierons lors du paragraphe suivant sur la fibrinoformation, cette dernière catalyse sa propre génération. En effet, elle favorise non seulement l'activation du FVIII en FVIIIa, du FV en FVa, mais aussi celle du FIX en FIXa.

Ces trois boucles de rétroactivation sont essentielles à une hémostase efficace avec la formation d'un caillot solide.

Nous allons laisser place à la fibrinoformation, étape finale de la coagulation et donc de toute cette cascade enzymatique précédemment décrite. Celle-ci est considéré comme étant la résultante des deux voies d'activation, que ce soit l'intrinsèque ou l'extrinsèque.

La thrombine protéolyse le fibrinogène en fibrine, instable fragile et soluble. C'est l'activation parallèle du FXIII par la thrombine qui génère le FXIIIa qui permet la consolidation du caillot. Le facteur XIIIa met en place des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine, ce qui aboutit à un réseau de fibrine très solide et stable qui termine la coagulation.

Il est essentiel de garder en mémoire cette thrombine, facteur IIa car celle-ci va avoir un rôle primordial lorsque nous allons présenter les AOD anticoagulants oraux directs.

2.3) physiologie de la fibrinolyse

Nous allons aborder dans cette partie la dernière étape de l'hémostase, qui correspond donc à la fibrinolyse. Il s'agit d'un processus physiologique qui empêche l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine une fois l'endothélium réparé. Ainsi lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique peut donc restituer la perméabilité du vaisseau.
La fibrinolyse est un processus qui repose sur la transformation du plasminogène en plasmine.

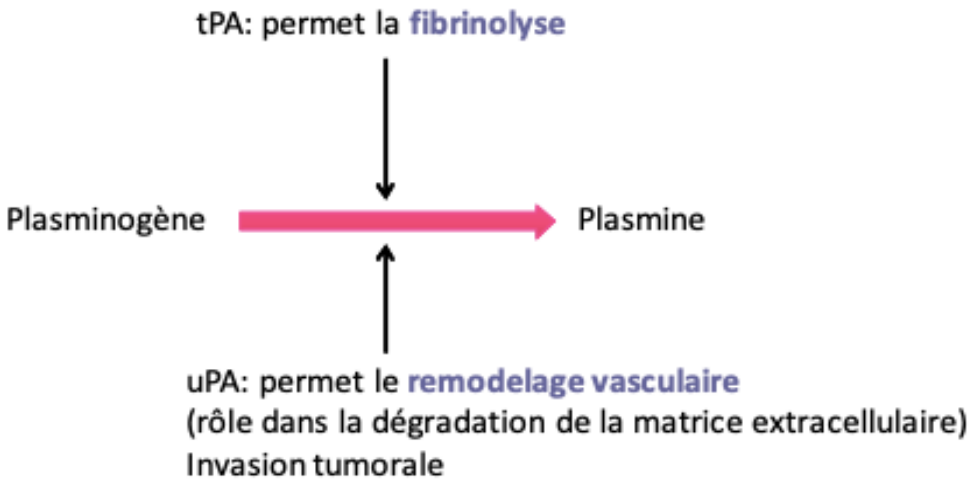

Figure 11 : schéma d'activation de la plasmine (uPA : activateur du plasminogène de type urokinase)

Le plasminogène a une forte affinité pour le réseau de fibrine. La plasmine est donc formée au contact de ce réseau et détruit préférentiellement la fibrine libérant des produits de dégradation de la fibrine (PDF) et des D dimères.

Le contrôle de la génération de plasmine par l'action du tissue plasminogen activator (t-PA) est assuré par un inhibiteur, le plasminogen activator inhibitor (PAI). Il existe également des inhibiteurs directs de la plasmine, qui neutralisent les traces en excès, que sont l'α2 antiplasmine et l'α2 macroglobuline.

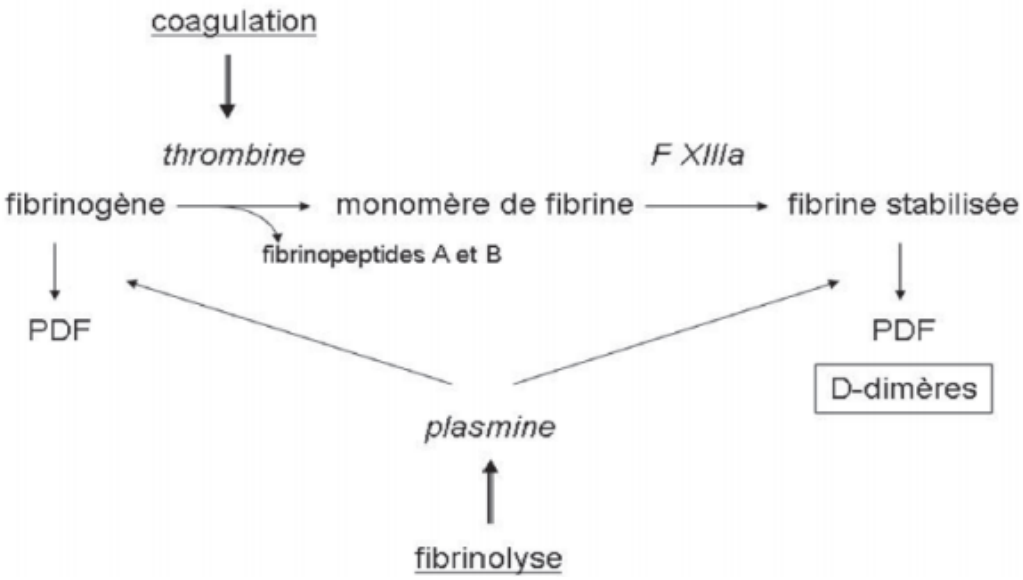

Figure 12 : schéma de la fibrinolyse (PDF : produits de dégradation de la fibrine)

3) La MTEV dans la PTG

La maladie thromboembolique veineuse est une complication grave pouvant survenir dans différents contextes, notamment après une intervention chirurgicale, et particulièrement en chirurgie orthopédique majeure qui est par sa nature à haut risque thrombotique.

La survenue d'une thrombose veineuse résulte d'un déséquilibre de la coagulation dont les facteurs favorisants, nous les verrons, sont à la fois dépendante de l'intervention chirurgicale en elle-même mais également du contexte physiopathologique propre à chaque patient.

Les TVP et l'EP sont les deux manifestations cliniques d'une même entité, la MTEV.

3.1) Données épidémiologiques de la MTEV dans la PTG

Les patients atteints d'arthroplastie totale du genou présentent un risque élevé de thromboembolie veineuse postopératoire (TEV).

La TEV, qui englobe à la fois la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), est une cause majeure de morbidité et de mortalité postopératoires. Alors que le risque de TEV est le plus élevé au cours des quatre premières semaines après la chirurgie, le risque de TEV dépasse celui de la population générale pendant des mois après la chirurgie[18].

Depuis 2015, la Haute Autorité de santé (HAS) développe, valide et restitue aux établissements de santé des indicateurs de résultats mesurés à partir du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) pour améliorer la qualité des soins et le résultat pour le patient. Ce rapport décrit notamment le taux d'évènements thromboemboliques.

En raison de la crise sanitaire causée par la COVID-19 en 2020, les chirurgies non urgentes comme les PTG ont dues être annulées et reportées. Dans ce contexte, pour que ce travail soit représentatif du fonctionnement et du recrutement normal des services d'orthopédie, nous avons choisi de nous baser uniquement sur les données de l'année 2019.

En octobre 2019 a eu lieu la 4ème restitution des évènements thromboemboliques après pose de prothèse totale de hanche (PTH) et de genou (PTG), et la mesure de la valeur prédictive positive (VPP) par retour aux dossiers [19].

En 2018, en France, 97 755 séjours de PTG ont été relevés à partir des données du PMSI MCO de l'année 2018 [2] :

- 795 établissements de santé sont concernés par l'activité de pose de PTH et/ou PTG.
- 367 établissements soit 47% des établissements ont codé au moins 1 évènement thromboembolique

Le taux brut d'évènements thromboemboliques intra-hospitalier dans la population cible est de 7,5‰ [19].

Année des données	Taux d'ETE après PTH ou PTG (‰)	Taux d'ETE après PTH (‰)	Taux d'ETE après PTG (‰)
2018	7.5	3.2	12.2

Tableau 2 : Taux d'évènements thrombo-emboliques national en 2018

3.2) Les manifestations de la MTEV dans la PTG

3.2.1) La phlébite : une forme de TVP

Également appelée phlébite ou thrombophlébite, la thrombose veineuse profonde est provoquée par la formation d'un caillot sanguin dans une veine, bloquant partiellement ou complètement le passage du sang. La TVP se définit comme l'obstruction thrombotique d'un tronc veineux profond localisé le plus souvent au niveau des membres inférieurs.

On distingue :

- Les TVP proximales : veine poplitée, fémorale, iliaque ou cave
- Les TVP distales : veines jambières : tibiale antérieure ou postérieure et fibulaire ; veines surales : veine soléaire et gastrocnémienne.

  Le risque d'EP est beaucoup plus important en cas de TVP proximale que distale.

La TVP est généralement asymptomatique chez les patients, cependant lorsque des signes apparaissent, ils se manifestent généralement par une douleur, un gonflement, une chaleur ou un érythème du membre affecté. Effectivement ces signes proviennent d'une inflammation locale provoquant une douleur intense sur le trajet veineux. La douleur est le signe orientant et motivant le plus souvent la recherche de TVP par des examens complémentaires. L'œdème est lui aussi un des signes phares. Il n'est présent que lorsque la TVP est occlusive au siège poplité fémoral ou iliaque. Il est dur résistant et ne prend pas le godet, la peau est de couleur blanche luisante avec une augmentation de la température locale et une dilatation des veines superficielles.

D'autres signes généraux peuvent également se voir comme une fébricule autour de 38°C, une tachycardie, un cordon induré, ou le signe de Homans, correspondant à une douleur au niveau du mollet lors de la flexion provoquée du pied.

3.2.2) De la phlébite à l'embolie pulmonaire

La TVP peut évoluer vers l'EP, il s'agit de la complication la plus redoutée dans la TVP. Un caillot veineux se détache de son site d'origine, quitte la zone jambière pour la veine cave inférieure, puis les cavités droites du cœur, pour finir se loger dans le système vasculaire pulmonaire.
L'EP est donc la conséquence de l'obstruction des artères pulmonaires ou de leurs branches par des thrombus et est le plus souvent secondaire à une TVP (70 %). Environ 50 % des patients ayant une TVP proximale ont aussi une EP sur l'angioscanner pulmonaire mais cliniquement asymptomatique[20].

On peut distinguer différents types d'embolies pulmonaires :

- Dans un premier temps les EP qui n'amputent qu'une ou quelques branches distales des artères pulmonaires. Dans ce cas de figure, les conséquences sur les échanges gazeux, l'hypertension artérielle pulmonaire, et donc les répercussions cardiaques seront peu importantes.
  Cependant il faut noter que l'atteinte distale peut donner une symptomatologie fonctionnelle plus riche car la plèvre est atteinte, et aboutir à l'infarctus pulmonaires.

- Dans un second temps si le thrombus est de grosse taille, ou si, comme souvent, plusieurs épisodes emboliques se sont rapidement succédés, l'amputation vasculaire pulmonaire sera plus importante, souvent proximale, les conséquences sur les échanges gazeux et les répercussions cardiaques seront plus graves.

C'est à ce moment-là qu'apparait alors une hypoxie-hypocapnie dite « paradoxale » lors de l'installation de ce thrombus. En effet l'artère pulmonaire se retrouve bloquée alors que la ventilation reste fonctionnelle, cela évoque donc un effet shunt qui correspond à un territoire normalement perfusé mais une ventilation non fonctionnelle.

Cette paradoxale hypoxie-hypocapnie est engendrée par une réaction de bronchoconstriction qui touche non seulement les bronches dans le territoire où les artères sont obstruées mais aussi la quasi-totalité du parenchyme pulmonaire. Cette bronchoconstriction serait due à la sécrétion de médiateurs qui ont un effet vaso et bronchoconstricteur.

Ces différentes manifestations cliniques peuvent être fatales en entrainant un choc cardiogénique par surcharge des cavités droites qui peut dès lors engager le pronostic vital du patient.

3.3) Les complications de la MTEV

Nous allons maintenant aborder les complications de la MTEV. Hormis le risque de récidives, celles-ci sont le décès (pour l'EP) et les séquelles qui correspondent à l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique pour l'EP et syndrome post-phlébitique pour les TVP.

3.3.1) le risque de décès

La complication majeure de l'EP étant le décès, nous allons décrire les paramètres permettant l'évaluation du pronostic de l'EP. Il existe 2 types de paramètres [21] :

Paramètres cliniques :

- Tension artérielle : état de choc (PAS < 90 mmHg ou chute de la PAS > 40 mmHg par rapport à l'état de base pendant plus de 15 minutes).
- Index de sévérité de l'EP simplifié (sPESI) : cet index permet de classer les patients en 2 catégories de risque de décès à 30 jours.

Items	Score
Age **>80**	**+ 1**
Saturation en oxygène **<90%**	**+ 1**
Pression artérielle systolique < **100** mmHg	**+ 1**
Fréquence cardiaque > **110** /min	**+ 1**
Cancer	**+ 1**
Insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique	**+ 1**
	0 point : mortalité à 30 jours faible ≥ 1 point : mortalité à 30 jours élevée

Tableau 3 : score sPESI [21]

Paramètres paracliniques :

- Dysfonction ventriculaire droite (VD) : rapport VD/VG >0,9, hypokinésie du VD, ou élévation de la PAPs.
- Élévation des biomarqueurs : BNP, NT-pro-BNP, Troponine I ou T.

On distingue ainsi 4 stades de sévérité :

- risque faible de mortalité si sPESI=0 (mortalité 1%)
- risque intermédiaire de mortalité si sPESI>0 (mortalité 3 à 25%), subdivisé en risques :
    - Intermédiaire-faible : dysfonction VD ou élévation biomarqueurs ou aucun des deux
    - Intermédiaire élevé : dysfonction VD et élévation des biomarqueurs.
- risque élevé de mortalité si choc hémodynamique (mortalité > à 25%) = EP grave

3.3.2) Les séquelles

Nous allons ici aborder les séquelles pouvant survenir à la suite d'un évènement thrombo-embolique apparu au décours d'une PTG. Celles-ci peuvent êtres :

- Un syndrome post-thrombotique après TVP. Il correspond à une complication chronique de la TVP associant divers symptômes et signes cliniques survenant au décours d'une TVP et ceux même si un traitement anticoagulant adapté est prescrit.
  Au décours de ce syndrome, la pression hydrostatique n'est plus contenue et réduite par un système valvulaire devenu inefficace. La stase et l'hyperpression veineuse s'installent, ainsi qu'une inflammation des tissus qui sont soumis à cette pression veineuse exagérée.

  Il apparaît alors des signes pathologiques non spécifiques de la maladie veineuse chronique tels que :
  - Des douleurs au niveau des jambes qui peuvent se manifester par des lourdeurs ou de la fatigabilité.
    La douleur d'origine veineuse est le plus souvent aggravée par la station debout et est améliorée par le mouvement actif des jambes, l'allongement et la surélévation des membres inférieurs.

  - Un œdème des chevilles et des jambes qui est initialement transitoire est souvent présent en fin de journée, mais il finit généralement par s'installer avec le temps et devenir plus dur.

  - Des dilatations veineuses qui peuvent êtres des varicosités ou télangiectasies, de veines réticulaires ou de véritables varices

  - L'eczéma variqueux

  - Une dermite ocre

- Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique rare. Celle-ci est à évoquer devant une dyspnée persistante à distance d'une EP ayant été traitée au moins 3 mois.

3.4) Les facteurs propres à la chirurgie pouvant mener à un état d'hypercoagulabilité : Triade de Wirchow

Les facteurs de risque de thrombose veineuse sont décrits par la triade de Virchow : stase veineuse, lésion endothéliale et état hypercoagulable. Sachant que deux facteurs ou plus sont généralement nécessaires pour le développement d'une TEV.

3.4.1) immobilisation et stase veineuse

Tout d'abord, la stase veineuse survient à la fois pendant la chirurgie, en raison de l'utilisation du garrot et de l'immobilisation peropératoire, et après la chirurgie, lorsque les patients sont moins mobiles en période postopératoire. L'immobilisation prolongée est un facteur de risque de développement de la TEV.

3.4.2) la réaction inflammatoire suite à la lésion endothéliale

Ensuite, la lésion endothéliale est inévitable en chirurgie en raison de la dissection et de la manipulation des tissus, avec une corrélation entre l'étendue de la lésion veineuse et le taux de TEV. Bien qu'inévitables, les lésions endothéliales peuvent être minimisées grâce à des techniques chirurgicales appropriées ou à des techniques peu invasives.

Enfin, l'état hypercoagulable s'explique par les réponses inflammatoires locales et systémiques induites par une lésion tissulaire lors d'une intervention chirurgicale. Des élévations des molécules pro-thrombotiques telles que l'IL-6, la protéine C-réactive (CRP) et le TNF-alpha sont observées en post-opératoire. Quant aux lésions cellulaires, celles-ci provoquent la libération d'acides nucléiques et d'histones.

Ensemble, ces molécules peuvent provoquer l'augmentation de l'expression du facteur tissulaire, de la thrombine et l'activation des plaquettes, ce qui aura pour conséquence de déclencher ensuite la cascade de coagulation.

Afin de finir sur les facteurs propres à la chirurgie pouvant mener à un état d'hypercoagulabilité, il est important de préciser deux choses :

- D'une part, la stase peut-elle même contribuer à l'hypercoagulabilité en entrainant une hypoxie qui favorise l'augmentation de la concentration de facteurs pro-thrombotiques sur les sites de lésion.
- D'autre part, comme nous l'avions décrit précédemment, les pièces métalliques de la prothèse sont généralement fixées avec une résine acrylique dite ciment chirurgical qui maintient la pièce métallique à l'os naturel. Or l'utilisation de ciment polyméthylméthacrylate (PMMA) aggrave encore l'état d'hypercoagulation après une chirurgie orthopédique, car les monomères de méthacrylate de méthyle n'ayant pas réagi peuvent activer la coagulation.

3.5) Les facteurs de risques propres au patient pouvant mener à un état d'hypercoagulabilité

Les facteurs de risque permanents liés au sujet sont :

- Âge > 65 ans
- Diabète

- Hypercholestérolémie
- Tabac
- Immobilisation prolongée
- Thrombophilies constitutionnelles :
    - Déficits en antithrombine, protéine C et protéine S
    - Mutation Leiden du facteur V
    - Mutation 20210 du gène de la prothrombine
    - Élévation du facteur VIII coagulant
    - Hyperhomocystéinémie
    - Antécédent familial de MTE

- Thrombophilies acquises :
    - Syndrome des antiphospholipides
    - Syndrome néphrotique
    - Antécédent personnel de MTE Cancers et leucémies, syndromes myéloprolifératifs, dysglobulinémies

- Maladies inflammatoires :
    - Infections chroniques
    - Entéropathies inflammatoires
    - Behçet - Lupus - Berger

- Médicaments :
    - Œstroprogestatifs
    - Syndrome d'hyperstimulation ovarienne suite à une FIV
    - Traitement hormonal substitutif de la ménopause
    - Nolvadex®
    - Chimiothérapies

- Maladies cardio-vasculaires :
    - Infarctus du myocarde
    - Insuffisance cardiaque
    - Cœur pulmonaire chronique
    - Artériopathie décompensée
    - Moignon d'amputation

    - Insuffisance veineuse chronique

- Compression veineuse :
    - Syndrome de Cockett
    - Syndrome du soléaire
    - Obésité (IMC > 30)

PARTIE II : La place de la thromboprophylaxie dans la PTG

1) La diminution du risque de MTEV grâce à la thromboprophylaxie

Tous les patients dont le risque chirurgical d'ETEV est modéré ou élevé doivent bénéficier d'une thromboprophylaxie systématique quels que soient les facteurs de risque d'ETEV liés aux antécédents ou aux comorbidités du patient.

Lorsque le risque d'ETEV lié à la chirurgie est faible, la décision de thromboprophylaxie dépend du patient, notamment de ses facteurs de risque personnels. S'il ne présente pas de facteurs de risque personnels, seule la mobilisation précoce est prescrite. En revanche, si le patient présente un ou plusieurs facteurs personnels de risque de thrombose le risque d'ETEV peut être considéré comme élevé.

Globalement, la prophylaxie permet d'obtenir à 3 mois moins de 1 % d'ETEV symptomatiques[22].

2) la thromboprophylaxie non médicamenteuse

Le principe des méthodes physiques et mécaniques est de s'opposer à la stase veineuse en suppléant la fonction « pompe » du mollet et de la voûte plantaire pour accélérer le flux sanguin dans les membres inférieurs. Les moyens mécaniques de compression n'ont que peu de contre-indications comme l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

2.1) Marche et mobilisation

Idéalement le 1er lever doit s'effectuer le 1er ou le 2e jour après l'opération puis la marche en appui complet devrait être reprise à l'aide de cannes anglaises dès que l'état du patient le permet. Il est préconisé une prise en charge quotidienne dès la sortie du bloc opératoire par le masseur-kinésithérapeute. Après un séjour post opératoire très court ou la rééducation est démarrée précocement, celle-ci se poursuit en soins de suite et de réadaptation ou en libéral. Pour obtenir un genou fonctionnel, il convient de retrouver une marche sans boiterie et sans douleur, une flexion d'au moins 110°[23], un verrouillage actif du quadriceps et une bonne vigilance des quatre quadrants du genou.

Il convient de dire que la marche est un moyen de prévention très efficace car l'incidence des thromboses veineuses n'est que de l'ordre de 2 % chez les patients capables de déambuler alors qu'elle est de l'ordre de 12,5 % chez les patients strictement alités[2425].

2.2) Contention veineuse

Une prophylaxie par compression veineuse (20 à 30 mmHg) est suggérée dans tous les cas, surtout en cas de contre-indication au traitement médicamenteux. Elle apporte, en association aux anti thrombotiques, une protection supplémentaire[26].

La contention veineuse par le port de chaussettes, de bas et de bandes de contention réduit le risque de stase et de thrombose. Une méta-analyse des essais évaluant la contention veineuse en association à une prophylaxie pharmacologique a montré que la contention entraîne un bénéfice supplémentaire.

Il faut prescrire dès que possible des chaussettes ou bas de classe III, que le patient doit porter pendant au moins 6 mois après l'épisode aigu, puis doit être réévalué[27].

2.3) Surélévation du membre inferieur : posture déclive

La surélévation du membre inferieur, et donc la posture déclive consiste à allonger le patient de manière à ce que la tète soit plus basse que le reste du corps, ce qui permet donc de lutter contre la stase veineuse au niveau du membre inferieur. Il suffit pour cela de relever les pieds du lit de quelques centimètres. Cette simple surélévation accroit la vitesse de circulation veineuse.

2.4) Appareil de compression

La compression pneumatique intermittente (CPI) utilise une pompe à air pour gonfler et dégonfler un sac étanche entourant la jambe. La compression pneumatique intermittente (CPI) a été largement évaluée. Le procédé le plus répandu utilise une compression régulière d'environ dix secondes toutes les minutes avec une pression oscillante entre 40 mmHg (mollet) et 20 mmHg (cuisse).

Cette compression accélère d'une part le flux veineux et activerait la fibrinolyse ce qui limite l'hypercoagulabilité et d'autre part la compression aide à la circulation veineuse palliant les défauts de contractions de la voute plantaire et du mollet[28]. Ainsi La compression pneumatique intermittente agit sur deux des composantes de la triade de Virchow.

Le système peut être installé dès la période préopératoire sur les mollets ou sur la longueur des jambes. Elle est débutée en préopératoire ou en début d'intervention et poursuivie en postopératoire jusqu'à reprise d'une déambulation satisfaisante.

Plusieurs models existent comme la compression séquentielle (SCD, Kendallt) ou bien d'autres appareils avec compression du mollet constante, non graduée (Flowtront)[29]. L'efficacité est comparable, même si les dispositifs qui n'englobent que le mollet semblent mieux tolérés et un peu plus efficaces.
Il faut savoir que son efficacité en orthopédie est moyenne, estimée à 54 % de réduction du risque par le consensus européen[30].
La CPI est plus efficace que la contention élastique même si ces deux techniques sont souvent associées. En pratique, cette technique est assez peu utilisée en Europe à l'exception des services de réanimation, essentiellement neurochirurgicaux. Elle est le plus souvent réservée aux contre-indications des anticoagulants.

3) La thromboprophylaxie médicamenteuse

Parce que la chirurgie lourde des membres inférieurs accroît fortement le risque de phlébite et d'embolie pulmonaire, un traitement anticoagulant quotidien préventif est systématiquement prescrit durant 2 à 5 semaines.

La durée varie selon le terrain du patient, l'intervention réalisée et les directives du chirurgien et de l'anesthésiste. Les anticoagulants peuvent être administrés sous forme injectable (héparines de bas poids moléculaires) ou par voie orale grâce à des molécules apparues récemment. L'intérêt de ces dernières, qui ne sont prescrites qu'aux seuls patients n'étant pas atteints de troubles cognitifs afin d'éviter tout risque d'oubli ou de surdosage, est de ne pas nécessiter de surveillance biologique.

À l'inverse, les héparines injectables nécessitent une surveillance biologique régulière par notamment une numération plaquettaire.

Tous les anticoagulants risquent de favoriser les hématomes et de ce fait justifient une information du patient et une surveillance clinique.

Si toutefois une phlébite ou une embolie pulmonaire survient malgré le traitement préventif, un traitement anticoagulant curatif sera prescrit et surveillé le plus souvent au cours d'une hospitalisation.

Le choix de l'agent prophylactique reste cependant controversé et il n'y a pas de consensus actuel concernant le traitement préféré. Nous allons de ce fait exposer les différents agents prophylactiques disponibles, et administrables aux patients après la pose d'une prothèse totale du genou.

3.1) HBPM

Les héparines, et notamment les héparines de bas poids moléculaire ou HBPM présentent un intérêt tout particulier dans la prévention des MTEV en chirurgie orthopédique majeure et demeurent le traitement de première intention dans la plupart des cas.

Les héparines sont des substances naturelles d'origine animale, que l'on retrouve au niveau de la muqueuse intestinale du porc et du poumon du bœuf. Elles sont constituées de longues chaines composées par des unités de D-glucosamine et d'acide D-glucuronique avec plusieurs groupements sulfatés chargés négativement, autorisant des liaisons non spécifiques avec nombreuses espèces chimique.

3.1.1) Structure

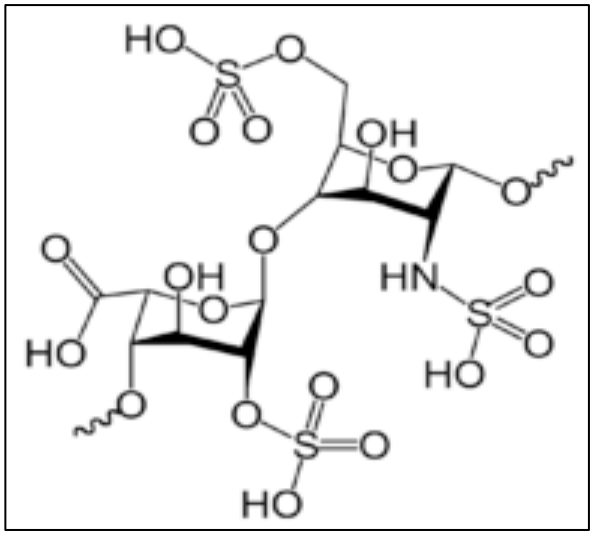

Figure 13 : structure chimique du HBPM

Les HBPM sont obtenues par dépolymérisation ménagée des HNF (héparines non fractionnées) par voie chimique (acide nitreux) ou enzymatique (héparinase).
Elles sont composées en majorité de chaînes courtes (< 5400 Daltons) et un tiers des chaines ont la présence d'un pentasaccaride, qui est le site de liaison de l'antithrombine, co-facteur de l'héparine.

3.1.2) Mécanisme d'action

Les HBPM présentent des propriétés anticoagulantes grâce à l'antithrombine co-facteur de l'héparine qui va se fixer au niveau du pentasaccharide, ce qui va renforcer l'activité antiprotéasique de l'antithrombine sur le facteur IIa et le facteur Xa.
Les HBPM présentent un ratio activité anti Xa / anti IIa supérieur ou égal à 1.
Les HBPM vont également agir sur l'endothélium de 3 manières :

- Libération des prostacyclines PGI2 vasodilatatrices et antiagrégantes plaquettaire
- Libération de TFPI, inhibant l'activation de la voie exogène de la coagulation
- Libération de t-PA activant la fibrinolyse

3.1.3) Propriétés pharmacocinétiques

Au niveau de la pharmacocinétique, les HBPM présentent une élimination rénale lente qui utilise le mécanisme de filtration glomérulaire. Leur cinétique d'élimination est linéaire (sauf si insuffisance rénale).

Elles présentent une demi-vie de 4h, ce qui veut dire que le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit divisée par deux au cours de la phase d'élimination est de 4h.

Cette demi-vie est augmentée chez l'insuffisant rénal ainsi que chez les sujets ayant un poids inférieur à 40 kg ou supérieur à 100kg. Chez ces sujets là il est donc nécessaire de procéder à une adaptation posologique des doses afin de limiter la majoration du risque hémorragique chez les moins de 40kg et d'éviter le risque de diminution de l'efficacité chez les plus de 100kg.

Les HBPM présentent une faible liaison aux protéines plasmatiques, ce qui permet d'avoir moins de variabilités inter et intra individuelles.

Concernant leur biodisponibilité et donc la proportion d'HBPM absorbée par l'organisme, celle-ci est supérieur ou égale à 90% en sous cutané.

Enfin, leur catabolisme est essentiellement hépatique par désulfatation et dépolymérisation.

3.1.4) Posologie et mode d'administration

Ces caractéristiques pharmacocinétiques permettent une administration sous-cutanée une ou deux fois par jour et donc un effet anticoagulant plus stable et une surveillance biologique simplifiée.

On distingue classiquement deux contextes d'utilisation des HBPM. Le premier en traitement prophylactique de la MTEV dans des situations à haut risque comme la chirurgie orthopédique par exemple et le second en traitement curatif des TVP ou des EP constituées et objectivement documentées.

En cas de risque thromboembolique veineux modéré, la durée de prescription recommandée est de 7 à 14 jours.
En cas de risque thromboembolique veineux élevé, la durée de prescription est de 30 à 35 jours.

Les HBMP le plus souvent utilisées sont l'Enoxaparine sodique (Lovenox®) et la Tinzaparine sodique (Innohep®). La quantité´ d'HBPM est exprimée en UI et certains convertissent les UI en milligrammes. Ainsi, 100UI correspondent à 1mg. La posologie est calculée par rapport au poids total du patient, on parle donc de dose poids. La posologie varie également en fonction de l'indication, curative ou préventive. En effet en prophylaxie l'Enoxapine est administrée à 40mg/24h soit 4000 UI une fois par jour en sous cutané´ et en thérapeutique, 2 fois 1mg/Kg/24h.

3.1.5) Effets indésirables majeurs

Il est à noter qu'avec l'utilisation des HBPM, les soignants font face à 2 principaux risques d'effets indésirables, ceux-ci étant les complications hémorragiques, ainsi que le risque de TIH, c'est à dire la thrombopénie induite par les héparines. Avec les HBPM le risque hémorragique est de l'ordre de 1à 2%.

Au sujet de la TIH, nous allons aborder les 2 types existant. Tout d'abord la TIH de type I est une thrombopénie d'apparition précoce, c'est à dire entre J1 et J4 et modérée car la numération plaquettaire est supérieure à 100 G/l. Elle est asymptomatique, spontanément résolutive malgré la poursuite du traitement et enfin d'origine non immune.
D'autre part la TIH de type II est une thrombopénie d'apparition retardée entre J5 et J22, souvent sévère avec une numération plaquettaire inferieure à 100 G/l soit une diminution de 30 à 50% par rapport à la numération initiale.
De plus contrairement à la TIH de type I celle-ci correspond à un mécanisme immunologique caractérisé par la formation d'un complexe antigénique entre l'héparine chargée négativement et le facteur 4 plaquettaire F4P chargé positivement. Cela entraine la production d'IgG, anticorps anti plaquettaires héparino-dépendants.
Il se forme un complexe immun qui se lie aux récepteurs présents à la surface des plaquettes, libérant des microparticules pros coagulantes. La cascade de coagulation s'active par production de thrombine, on parle d'état d'hypercoagulabilité acquis.

3.1.6) Conduite à tenir devant une suspicion de TIH

Face à une TIH, le patient est à très haut risque thrombotique, et il est nécessaire d'agir rapidement par :

- Contrôle de la numération plaquettaire sur tube citraté car sur tube EDTA des agglutinations peuvent avoir lieu et des amas plaquettaire se former, ce qui est à l'origine de fausse thrombopénie. Cependant si la thrombopénie est confirmée, il faut procéder à l'arrêt de l'héparine.
- Relais par un autre anticoagulant d'action immédiate, puis relais par AVK après normalisation de la numération plaquettaire.
- Test ELISA pour vérifier la présence d'AC anti F4P/Héparine
- Test de relargage à la sérotonine radiomarquée
- Vérifier la remontée rapide de la numération plaquettaire à 48 heures
- Déclaration de la TIH2 au centre de pharmaco vigilance, et réalisation d'une carte au patient mentionnant un antécédent de TIH.

3.1.7) Contres indication aux HBPM

Les HBPM sont formellement contre-indiquées quelles que soient les doses, en cas d'antécédents de thrombopénie grave induite par l'héparine (TIH) non fractionnée ou fractionnée. Elles ont également, à doses préventives, une « contre-indication relative » en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/minute selon l'estimation de la formule de Cockcroft). Cependant, l'utilisation de l'Enoxaparine est possible en cas de clairance de la créatinine entre 15 et 30 ml/min en ajustant la posologie. Il convient de se reporter aux contre-indications spécifiques de chaque médicament. Pour certains d'entre eux, les données disponibles chez les patients de plus de 80 ans et de moins de 40 kg sont limitées.

Les autres contres indications aux HPBM correspondent à l'hypersensibilité´ à l'un des constituants, l'hypersensibilité croisée pour les héparines, les maladies hémorragiques constitutionnelles, des saignements évolutifs ou des lésions susceptibles de saigner, un AVC ischémique en phase aiguë ou une endocardite infectieuse aigue.

3.1.8) Interactions médicamenteuses

Nous allons aborder dans ce dernier paragraphe sur les HBPM les interactions qu'elles peuvent avoir avec d'autres médicament pris de manière simultanées. Effectivement, ces interactions sont pour la plupart d'ordre synergique, et donc toute spécialité agissant sur l'hémostase et/ou la coagulation potentialise les effets des héparines. On peut citer les interactions avec l'aspirine à dose antalgique et les AINS par voie générale, ce qui provoque une augmentation du risque hémorragique.

Dans le même contexte, les HBPM peuvent également entraîner une hyperkaliémie. Ce risque est majoré en cas d'association avec certains médicaments (sels de potassium, diurétiques épargneurs de potassium, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ciclosporine, Tacrolimus, Triméthoprime, etc.).

3.2) l'Aspirine

3.2.1) Structure chimique de l'aspirine

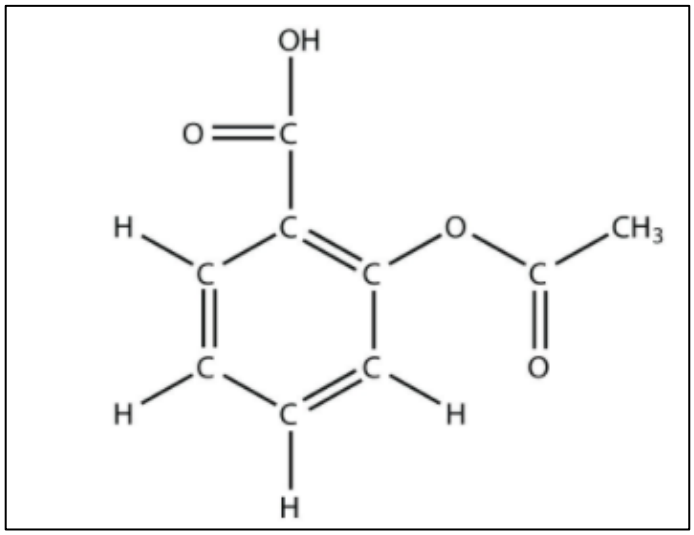

Figure 20 : structure chimique de l'aspirine

3.2.2) Mécanisme d'action

L'aspirine, ou acide acétylsalicylique, est le chef de file des salicylates et fait partie de la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Le mécanisme d'action principal est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Celle-ci s'exerce par l'intermédiaire de l'inhibition de la prostaglandine endoperoxyde synthétase (PGHS) ou cyclo-oxygénase (COX), enzyme clé de la cascade enzymatique aboutissant à la formation des prostaglandines.

L'aspirine agit comme un donneur de groupe acétyle (-CH_3-CO-) et est transformée en acide salicylique, principal métabolite. L'acétylation porte sur l'hydroxyle d'un reste de sérine du site actif de la cyclooxygénase : Il y a formation d'une liaison covalente, et donc blocage irréversible cette enzyme.

Le blocage de l'enzyme présente dans les plaquettes sanguines entraîne une abolition de la production de TxA_2.

Les plaquettes ne possédant pas de noyau sont incapables de synthétiser une nouvelle enzyme. L'aspirine entraîne donc un effet antiagrégant plaquettaire très puissant, qui subsiste pendant toute la durée de vie des plaquettes (≈ 7 à 10 jours). Ainsi il est important de préciser aux patients sous aspirine, qu'il sera nécessaire d'arrêter la prise de ce médicament 7 jours avant l'intervention chirurgicale, afin de limiter le risque hémorragique.

La majorité de ses indications thérapeutiques en découlent. Cependant, celles-ci évoluent au cours du temps ; si l'aspirine a été utilisée uniquement pour ses propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques pendant de très nombreuses années, ses propriétés antiagrégantes plaquettaires, initialement considérées comme un effet indésirable, ont permis son développement dans la prévention primaire et surtout secondaire des complications athérothrombotiques des maladies cardiovasculaires.

3.2.3) Propriétés pharmacocinétiques

L'aspirine présente une bonne résorption digestive, et une action au bout de 30 minutes. La biodisponibilité de cet inhibiteur de cyclooxygénase-1 augmente avec les doses (saturation de l'hydrolyse hépatique). Elle présente une forte liaison aux protéines plasmatiques, soit 90%, ce qui laisse place à de nombreuses interactions médicamenteuses.

L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide en acide salicylique par des estérases.

En termes de métabolisme, au niveau hépatique celui-ci entraine la formation de dérivés conjugués (à l'acide glucoronique ou au glycocolle) et/ou hydroxylés.

Son élimination est rénale aussi bien pour l'acide salicylique que pour les métabolites.

La demi-vie de l'acide acétylsalicylique est de 20 minutes, alors que celle de l'acide salicylique est de 2 à 4 heures.

3.2.4) Posologie et mode d'administration

Pour l'arthroplastie de genou (PTG), programmées, dans un parcours optimisé, en l'absence de facteurs de risque thrombotiques, l'aspirine peut être proposée dans le cadre d'une thromboprophylaxie veineuse séquentielle selon des modalités d'administration extrapolées de l'étude EPCAT2 : après 5 jours d'anticoagulants, l'aspirine pourrait être prescrite à la dose quotidienne de 75 à 100 mg, pendant une durée de 9 jours pour la PTG.[31]

3.2.5) Effets indésirables

L'aspirine présente des effets indésirables prostaglandines dépendants et d'autres dits prostaglandines indépendantes.
Dans un premier temps parmi les effets indésirables prostaglandines dépendants nous pouvons citer les troubles digestifs liés à la diminution de la prostaglandine PGE1 cytoprotectrice, troubles rénaux par diminution des prostaglandines vasodilatatrices rénales, asthme et bronchospasmes par redirection du métabolisme de l'acide arachidonique vers la synthèse de leucotriènes bronchoconstricteurs par la lipo-oxygénase, et enfin un risque infectieux par diminution des prostaglandines chimio-attractives.

Dans un second temps, à propos des effets indésirables non-prostaglandines dépendants, on note le risque allergique avec troubles cutanés et hématologiques, risque hémorragique par atteinte de l'hémostase primaire, néphrotoxicité en cas de surdosage ou d'utilisation chronique, syndrome de Reyes lors d'infection virale chez l'enfant, se manifestant par une toxicité hépatique avec insuffisance hépatocellulaire grave et hyperammoniémie avec risque d'encéphalopathie hépatique aigüe.

3.2.6) Contres indications

L'aspirine est contre indiquée en cas d'hypersensibilité aux salicylés, de crise d'asthme liée à l'aspirine, d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère.
De plus la contre-indication s'applique également en cas d'ulcère gastroduodénal en évolution ou de maladie hémorragique.
Par ailleurs il est aussi contre indiqué en cas de prise d'anti-vitamine K, car le risque hémorragique est majoré, de plus chez les patients sous Methotrexate, la prise d'aspirine supérieur ou égale à 1g par jour majore la toxicité hématologique.

3.3) Fondaparinux (Arixtra®)

3.3.1) Structure

Le Fondaparinux sodique est le premier inhibiteur synthétique indirect et sélectif du facteur X activé. Obtenu par synthèse chimique, éliminant ainsi tout risque de contamination par un éventuel agent pathogène d'origine animale, il est constitué de cinq unités saccharides recréant le site biologique de l'héparine.

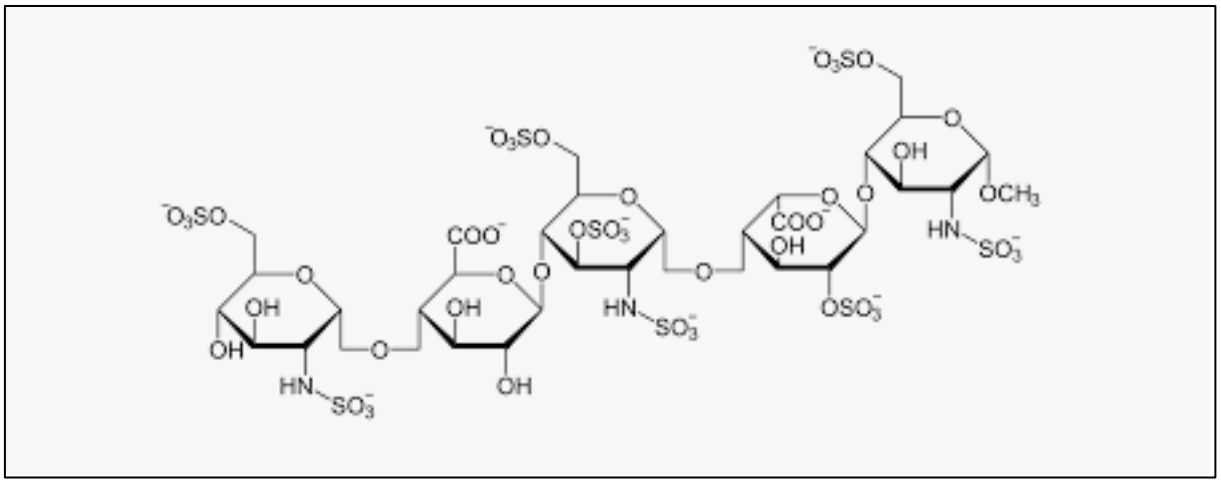

Figure 14 : structure chimique du Fondaparinux

3.3.2) Mécanisme d'action

Combiné à l'antithrombine, il induit une modification conformationnelle en augmentant de@ plus de 300 fois l'activité inhibitrice naturelle de l'antithrombine sur le facteur X activé (FXa), neutralisant la formation de la thrombine. La fixation de chaque molécule de Fondaparinux sur une molécule d'antithrombine est réversible.

Le Fondaparinux libéré se retrouve disponible pour se lier à une nouvelle molécule d'anti- thrombine. L'inhibition du facteur X activé entraine une interruption de la cascade de la coagulation en empêchant l'activation de la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa) et à une interruption des boucles de rétroactivation déclenchées par la thrombine et/ou le facteur X activé au cours des différentes phases de la coagulation. Cette inhibition aboutit, comme pour les héparines, à une diminution de la génération de la thrombine.

3.3.3) Propriétés pharmacocinétiques

Concernant les propriétés pharmacocinétiques du Fondaparinux, celui-ci présente après injection sous-cutanée une absorption complète, rapide et indépendante de la dose. Ainsi la biodisponibilité absolue est totale.

Après l'injection en dose unique le pic plasmatique et donc le maximum de concentration est atteint environ 2h. Le Fondaparinux est éliminé essentiellement par le rein sous forme inchangée avec une demi-vie de 17h.

3.3.4) Posologie et mode d'administration

La solution est injectée par voie sous-cutanée dans un pli de la peau pincé entre deux doigts. L'injection se fait habituellement dans la paroi abdominale.
En traitement préventif, la dose recommandée est une injection de 2,5 mg par jour, il s'agit d'une dose faible utilisé dans le traitement préventif des accidents thromboemboliques veineux dans le cadre d'une chirurgie orthopédique du membre inférieur. Le traitement durera au moins jusqu'à la reprise de la marche.

En traitement curatif la posologie recommandée est d'une injection de 7,5 mg une fois par jour pour les patients dont le poids est compris entre 50 et 100kg administré par injection sous cutanée. Cependant si le poids est inférieur à 50 kg la posologie recommandée est de 5 mg, et de 10 mg si le poids est supérieur à 100kg.

3.3.5) Effets indésirables

Parmi les effets indésirables du Fondaparinux, on peut citer le possible survenu de saignement, des anomalies de la numération formule sanguine ou bien une modification des transaminases. Cette modification des transaminases pourra être observé lors d'un bilan hépatique avec dosage des ASAT et ALAT. Des risques d'apparition d'œdèmes sont possibles. Plus rarement, des vertiges, maux de tête, troubles digestifs, éruption cutanée, réaction allergique, réaction au point d'injection peuvent se manifester.

3.3.6) Contres indications

Le Fondaparinux est éliminé exclusivement par voie rénale, donc il est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine < 30 ml/min et son utilisation doit être prudente en cas de clairance comprise entre 30 et 50 ml/min.
Il sera prescrit avec précaution du fait d'un risque hémorragique augmenté chez les sujets âgés et/ou de faible poids corporel.

3.4) Rivaroxaban (Xarelto®)

3.4.1) Structure

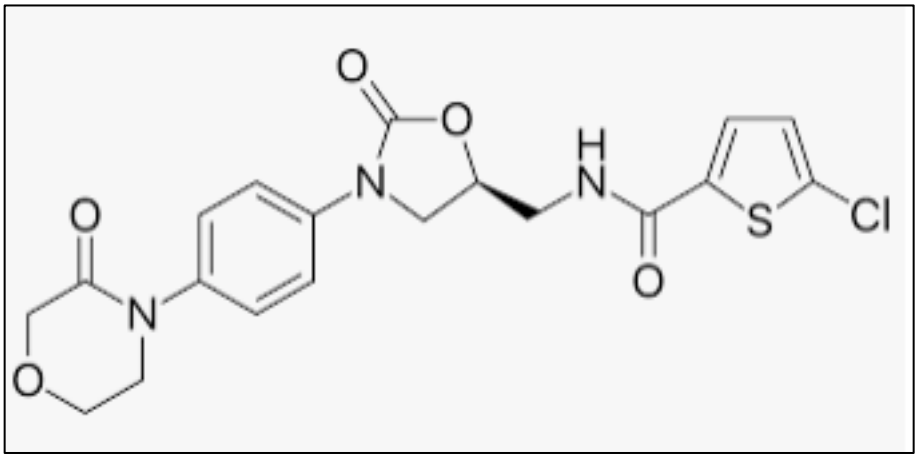

Figure 15 : structure chimique du Rivaroxaban

3.4.2) Mécanisme d'action

Le Rivaroxaban est un pentasaccharide de synthèse, inhibiteur sélectif, direct et compétitif du facteur Xa. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus.

3.4.3) Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption du Rivaroxaban par voie orale est rapide, le pic plasmatique se produit 2 à 4h après son administration. La pharmacocinétique du Rivaroxaban est influencée par l'alimentation. En effet lors d'une prise de 10 mg on a une biodisponibilité comprise entre 80 et 100%, puis une prise supérieure à 15 mg présente une biodisponibilité équivalente à 66%, alors qu'une prise au cours du repas dosée à plus de 15 mg augmente la biodisponibilité à 100%.

Le volume de distribution quant à lui est de 50 litres et la liaison aux protéines plasmatiques se situe autour de 92-95%, c'est donc un médicament avec une forte liaison aux protéines plasmatiques, notamment l'albumine et la P-Gp. Concernant son métabolisme celui-ci est essentiellement hépatique et fait intervenir notamment le CYP 3A4 et CYP2J2 qui l'oxydent en de nombreux métabolites.

Son élimination est en majorité rénale, à 66%, et le reste se fait par voie biliaire, ce qui relève donc d'une élimination mixte qui permet alors de prescrire ce principe actif à dose fixe quel que soit l'âge ou le poids du patient, et ne nécessite par conséquent pas d'adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale.

3.4.4) Posologie et mode d'administration

Ce médicament est administré par voie orale et peut être pris au cours ou en dehors des repas. Selon les recommandations de la HAS, La dose recommandée est d'un comprimé de 10 mg/j de Rivaroxaban en une prise orale. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique donc chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de 2 semaines est recommandée[32].

3.4.5) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont le risque hémorragique et de sécrétion des plaies chirurgicales en particulier chez les patients très maigres.

Des cas d'hépatotoxicité avec une élévation de la gamma glutamyl transférase et une élévation des transaminases hépatiques sont également recensés, et dans une moindre mesure des réactions allergiques cutanées ont été signalés.

Il est donc recommandé pour le Rivaroxaban, comme pour les autres médicaments anti thrombotiques, une utilisation avec prudence chez les patients ayant un risque accru de saignement.

3.4.6) Contres indications

Le Rivaroxaban est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance selon Cockcroft < 30ml/min). Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de saignements évolutifs cliniquement significatifs ou un syndrome hémorragique, les hémophiles, les atteintes hépatiques ou l'insuffisance hépatique sévère en particulier si elle est associée à une coagulopathie et à un risque de saignement. Il est également contre indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement.

3.4.7) Étude RECORD 3 : comparaison efficacité/tolérance entre Rivaroxaban/Enoxapine en PTG

Le Rivaroxaban (pourrait représenter une alternative aux héparines et à la Warfarine pour la prévention et le traitement des pathologies thromboemboliques.
Cette étude randomisée en double aveugle regroupant un nombre de patient de PTG n = 2531, compare en termes d'efficacité et de tolérance la prise de 10mg/jour de Rivaroxaban à 4000UI/jour d'Enoxaparine après PTG pendant 10 à 14 jour.[33] [34]
L'Enoxaparine était débutée avant la chirurgie et le Rivaroxaban 6 à 8 heures après la chirurgie, les deux étant administrés pendant 10 à 14 jours.

L'incidence des ETEV majeurs (critère d'efficacité secondaire considéré comme cliniquement plus pertinent) a été de 1,1% (9/908) sous rivaroxaban versus 2,6% (24/925) sous énoxaparine, soit un bénéfice absolu de - 1,59%, IC 95% [-2,80%, -0,38%] (p= 0,010) et une réduction du risque relatif de l'incidence des ETEV majeurs de 62%, IC95% [18% ;82%] en faveur du rivaroxaban.
Pendant la période de traitement, la fréquence de MVTE symptomatique (critère secondaire) a été de 0,7% (8/1220) sous rivaroxaban versus 2,0 % (24/1239) sous énoxaparine, soit une différence en faveur du rivaroxaban de -1,3%, IC 95% [-2,2%, -0,4%] (p= 0,005). Le résultat repose essentiellement sur une différence de fréquence de TVP distale : 6 (0,5%) versus 20 (1,6%) dans le bras énoxaparine[32].

Cependant sans différence significative en termes de tolérance. En effet, pour la tolérance comme dans les autres études, aucune différence significative aussi bien pour les saignements déclarés que pour les saignements majeurs n'a été établis entre les deux groupes.

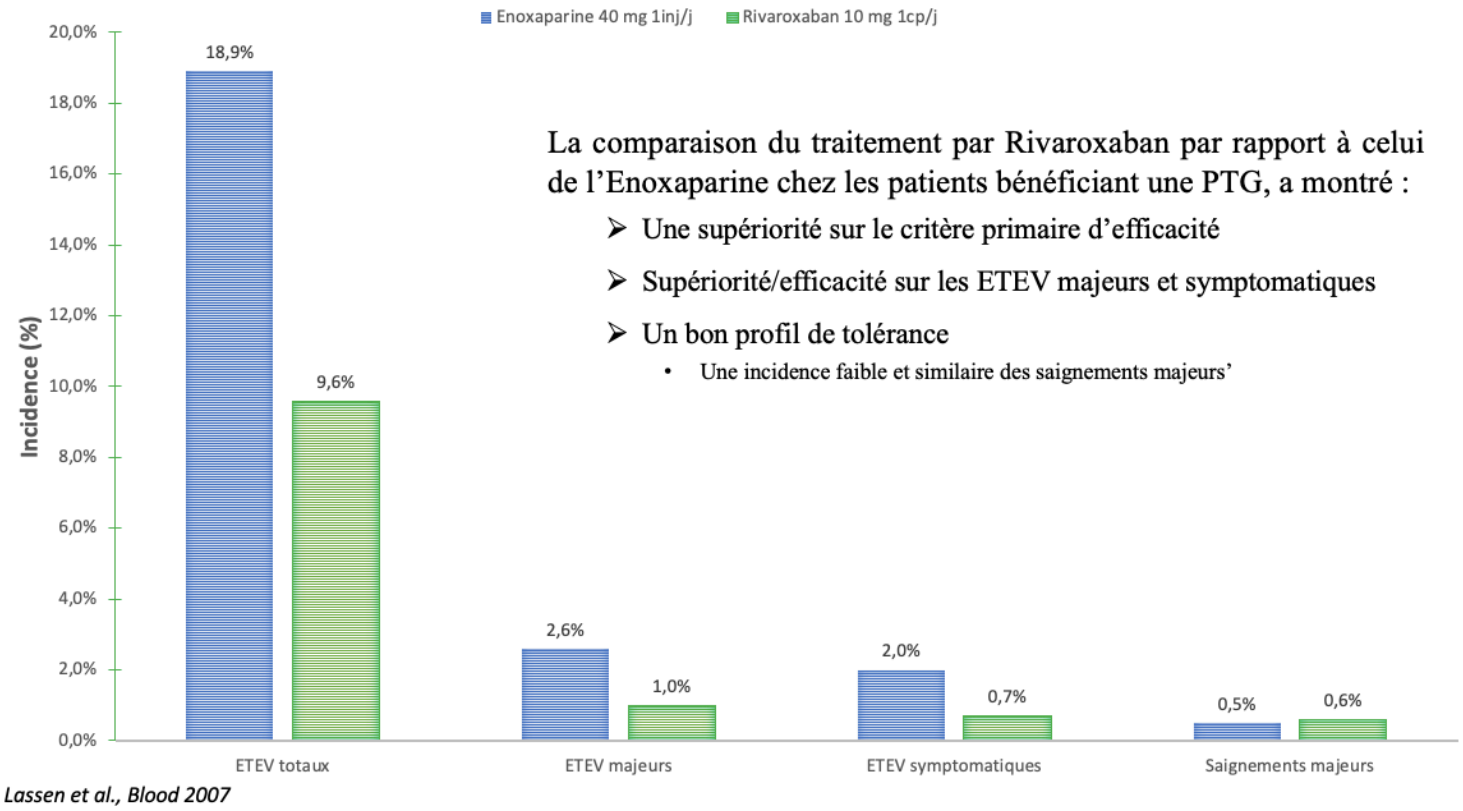

Figure 16 : résultats de l'étude RECORD 3[35]

3.5) Dabigatran (Pradaxa®)

3.5.1) Structure

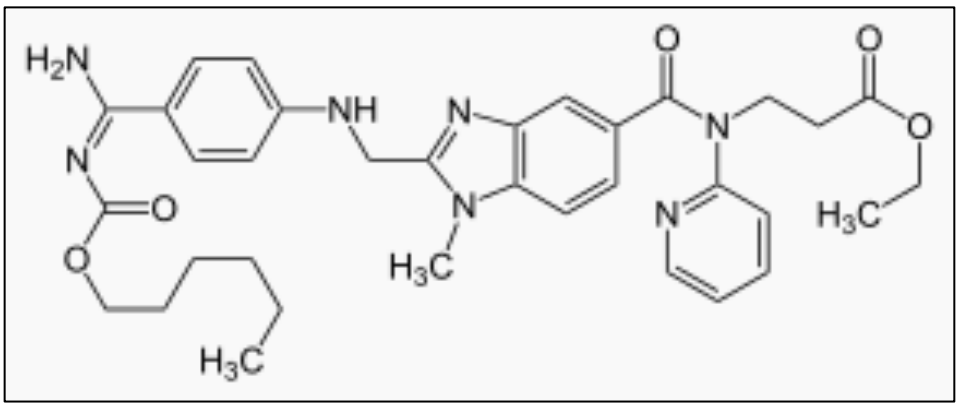

Figure 17 : structure chimique du Dabigatran

3.5.2) Mécanisme d'action

Tel qu'il est décrit dans le Vidal, le Dabigatran étexilate n'exerce aucune activité pharmacologique. En effet, c'est une molécule administré sous forme de prodrogue nécessite pour devenir active une hydrolyse du Dabigatran étexilate en Dabigatran. Cette réaction est catalysée par une estérase, dans le plasma et dans le foie[36].

Le Dabigatran actif est un inhibiteur puissant, direct, compétitif et réversible de la thrombine et inhibe également l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

3.5.3) Propriétés pharmacocinétiques

Son absorption est faible et dépend du pH gastrique. Sa biodisponibilité´ faible et variable lui confère une efficacité irrégulière. Son volume de distribution est de 60-70 litres et sa liaison aux protéines plasmatiques est de 35%. Le métabolisme du Dagibatran est faible. Il n'y pas de métabolisation par le CYP 3A4. Son élimination est essentiellement rénale à 80% et fécale à 6%.

3.5.4) Posologie et mode d'administration

Dosé à 75 mg et à 110 mg, il est utilisé dans la prévention des accidents thromboemboliques veineux dans le cadre d'une chirurgie pour la pose d'une prothèse de hanche ou du genou.

Dans le cas d'une PTG, à l'instauration du traitement par voie orale, la posologie recommandée est d'une gélule de 110 mg, une à quatre heures après la fin de l'intervention chirurgicale.[37]

La posologie recommandée pour la poursuite du traitement est de deux gélules de 110mg soit 220 mg en une seule prise par jour à heure fixe, pendant ou en dehors des repas. La durée du traitement étant de 10 jours après une PTG.

On recommande le dosage à 75 mg chez le sujet avec une insuffisance rénale modérée ou celui âgé de plus de 75 ans, chez qui la posologie journalière n'est pas de 220 mg mais de 150 mg[38].

3.5.5) Effets indésirables

Les principaux effets indésirables attendus sont le risque hépatotoxique et le risque hémorragique. On constate des hémorragies de gravité variable : bleus, saignement de nez, hémorragie du tube digestif.

Une présence de sang dans les urines, une anémie, anomalie de la numération formule sanguine peuvent se manifester. Une surveillance clinique étroite par recherche des signes d'hémorragie ou d'anémie est recommandée pendant toute la durée du traitement.

Des troubles digestifs : diarrhée, digestion difficile, nausées, reflux gastro-œsophagien ou des éruption cutanée, démangeaisons, réaction allergique sont également des effets indésirables possibles.

3.5.6) Contres indications

Les contre-indications du Dabigatran sont l'hypersensibilité au Dabigatran ou à l'un des excipients, l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), des saignements évolutifs cliniquement significatif ou un syndrome hémorragique, des lésions organiques susceptibles de saigner, des altérations spontanées ou pharmacologique de l'hémostase, l'insuffisance hépatique ou des maladies du foie susceptibles d'avoir un impact sur la survie.

3.5.7) Étude REMODEL : comparaison efficacité/tolérance entre Dabigatran/Enoxapine en PTG

L'étude RE-MODEL est une étude de non-infériorité comparant l'utilisation de deux doses de Dabigatran (150mg/jour et 220mg/jour) à l'Enoxaparine 40 mg en sous cutané pendant 10 à 14 jours dans la prévention des ETEV après une chirurgie pour pose de PTG[39]. Celle-ci a démontré la non-infériorité du Dabigatran, sans différence significative sur le taux de saignements majeurs.

Études	Résultats efficacité		Résultats sécurité	
	Dabigatran 150 mg	Dabigatran 220 mg	Dabigatran 150 mg	Dabigatran 220 mg
RE-MODEL (10) 2 101 patients PTG VS énoxaparine 40mg	**ETEV et décès** DA = +2,8% IC95% = -3,1 ; 8,7 p = 0,017	**ETEV et décès** DA = -1,3% IC95% = -7,3 ; 4,6 p = 0,0003	**Saignements majeurs** 1,3% VS 1,3% p = 1,0	**Saignements majeurs** 1,5% VS 1,3% p = 0,82

Tableau 4 : résultats de l'étude REMODEL (IC95% : intervalle de confiance à 95%, VS : comparé à, p : probabilité, DA : différence absolue)

L'étude RE-MODEL a intégré 2101 patients ayant subi une chirurgie pour PTG. Le Dabigatran et l'Enoxaparine ont été comparé en termes d'efficacité et de sécurité.
Le critère efficacité associant l'incidence des ETEV majeurs (dont EP et TVP proximales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès liés à un ETEV. La sécurité a été évalué en fonction de la survenue de saignements majeurs.

Le résultat de l'études a montré que l'effet antithrombotique de Dabigatran 220 mg et 150 mg était statistiquement non inférieur à celui de l'énoxaparine sur les ETEV totaux et décès toutes causes.

Le critère de jugement pour l'incidence des ETEV/décès liés aux ETEV à la posologie de 150 mg par jour a montré un effet légèrement inférieur à celui de l'énoxaparine.
Les résultats ont été meilleurs à la posologie de 220 mg par jour, pour laquelle le critère de jugement pour l'incidence des ETEV majeurs/décès liés aux ETEV a révélé un effet de Dabigatran étexilate légèrement supérieur à celui de l'énoxaparine.
Les études cliniques ont été menées dans des populations de patients dont l'âge moyen était supérieur à 65 ans.
L'efficacité n'a pas différé en fonction du sexe des patients lors des études cliniques de phase III.

3.6) Apixaban (ELIQUIS®)

3.6.1) Structure

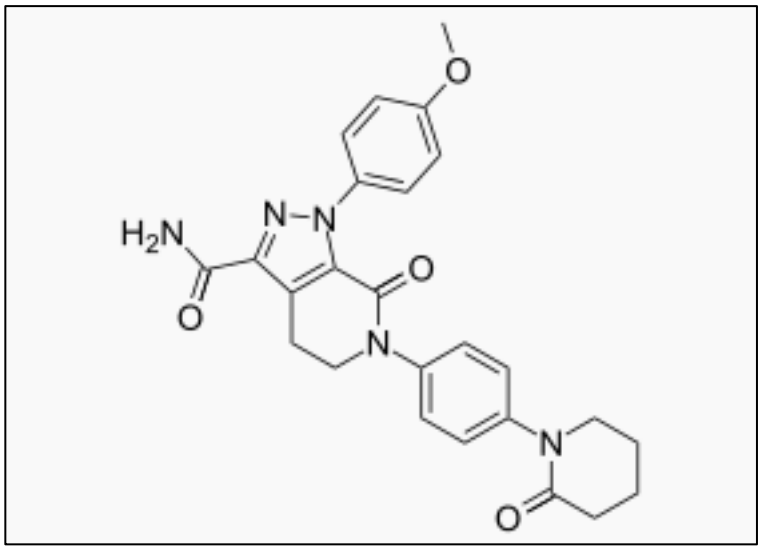

Figure 18 : structure chimique du Apixaban

3.6.2) Mécanisme d'action

L'Apixaban est un inhibiteur puissant, réversible, hautement sélectif et direct du facteur Xa, car il ne nécessite pas pour exercer son activité´ d'être lié à l'antithrombine.

L'Apixaban inhibe le facteur Xa qu'il soit libre ou lié au caillot, et l'activité du complexe prothrombinase, ainsi il prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus.

3.6.3) Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'Apixaban est caractérisée par une absorption gastro-intestinale rapide avec un pic plasmatique obtenu en 3-4 heures après la prise par voie orale et une biodisponibilité´ d'environ 50 % pour des doses allant jusqu'à 10 mg.

On peut noter que la nourriture n'a pas d'influence, ce qui fait que la prise concomitante d'aliments n'affecte pas la cinétique de l'Apixaban, il peut donc être pris pendant ou en dehors des repas.

La liaison de l'Apixaban avec les protéines plasmatiques est d'environ 87 % chez l'homme et son volume de distribution d'environ 21 litres.

Sa demi-vie plasmatique est de 8 à 11h en prise biquotidienne et de 12 à 15h en prise unique.

L'Apixaban est métabolisé principalement par le CYP 3A4/5 et très minoritairement par les CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2. En outre, l'Apixaban est comme les autres AOD un substrat de la P-gP.

Les voies d'élimination de l'Apixaban sont multiples, environ trois quarts de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée et le reste sous forme de métabolites.

La voie fécale est la voie prédominante d'élimination de l'Apixaban, environ 65%, quant à la voie rénale, elle ne représente que 25% de son élimination et la voie biliaire la fraction restante.

Cette élimination mixte permet l'utilisation de l'Apixaban chez l'insuffisant rénal léger à modéré´ sans adaptation posologique, ce qui en fait une caractéristique de choix et un atout par rapport à ses concurrents.

3.6.4) Posologie et mode d'administration

La dose recommandée d'Apixaban est de deux comprimés de 2,5 mg en une prise par jour. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale. Le choix de l'heure d'administration dans cet intervalle sera fonction de la balance entre bénéfice préventif des ETEV et risque de saignements post chirurgicaux.
La durée du traitement est de 10 à 14 jours pour une PTG[40].

3.6.5) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont comme pour les autres molécules, le risque de saignements et l'anémie. De plus, quelques rares cas d'élévation des transaminases hépatiques ont été décrits.

3.6.6) Contres indications

Les contre-indications principales à la prise d'Apixaban sont l'hypersensibilité´ à l'Apixaban ou à l'un des excipients, des saignements évolutifs cliniquement significatifs, des lésions organiques susceptibles de saigner, une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et un traitement concomitant par un autre anticoagulant, que ce soit des HNF, des HBPM, le Fondaparinux ou un autre anticoagulant oral.

3.6.7) Études ADVANCE 1 et 2 : comparaison efficacité/tolérance Apixaban/Enoxapine

Les études ADVANCE 1 et 2 sont des études multicentriques randomisées, menées en double aveugle chez des patients opérés pour la pose d'une PTG. Le traitement était instauré selon les recommandations, entre 12 et 24 heures après la fin de l'intervention pour l'Apixaban et 12 heures avant l'intervention pour l'Enoxaparine. [41]

L'étude ADVANCE 1 comparait l'efficacité de l'Apixaban 2,5 mg × 2/j à l'Enoxaparine 30 mg × 2/j chez les patients ayant bénéficié d'une pose de PTG (n= 3195), pendant 14 jours.[35]

L'étude ADVANCE 2 a comparé l'utilisation de l'Apixaban par voie orale (2,5 mg x 2/j) à l'Enoxaparine sous-cutanée (4000UI/j) chez les patients opérés pour la pose d'une PTG (n= 3057), avec une durée de traitement de 14 jours. [42]

Études	Résultats efficacité Apixaban 2,5mg x2	Résultats sécurité Apixaban 2,5mg x2
ADVANCE 1 (26) 3195 patients PTG VS énoxaparine 30mg x2	**TVP, EP, décès** RR = 1,02 IC95% = 0,78 ; 1,32 p = 0,06	**Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs** 2,9% VS 4,3% p = 0,03
ADVANCE 2 (27) 3 057 patients PTG VS énoxaparine 40mg	**TVP, EP, décès** RR = 0,62 IC95% = 0,51 ; 0,74 p < 0.0001	**Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs** 3,5% VS 4,8% p = 0,09

Tableau 5 : résultats des études ADVANCE 1 et 2 ((IC95% : intervalle de confiance à 95%, VS : comparé à, p : probabilité, RR : risque relatif)

Les résultats de l'étude ADVANCE 1 montrent la non-infériorité de l'Apixaban, avec un risque de saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs moins important que pour l'Enoxaparine.

Dans ADVANCE 1 dont le critère principal d'efficacité était très hétérogène l'Apixaban s'est avéré inférieur à l'énoxaparine (9,8% d'événements pour Apixaban vs 8,8 % pour énoxaparine). Les évènements hémorragiques majeurs ont concerné 2,9% des patients recevant l'Apixaban et 4,3% de ceux traités par Enoxaparine.
Les résultats de l'étude ADVANCE 2 montrent que Apixaban 2,5 mg deux fois par jour est plus efficace que l'énoxaparine 40 mg une fois par jour sans augmentation des saignements majeurs ou non majeurs[43], avec 3,5% sous Apixaban contre 4,8% sous Enoxaparine [44].

3.7) Surveillance des AOD

Avant le début du traitement la clairance de la créatinine, la fonction hépatique et le dosage de l'hémoglobine sont évalués.

Puis une surveillance clinique, et une évaluation de la fonction rénale et hépatique, ainsi qu'un dosage de l'hémoglobine, sont nécessaires, au moins une fois par an.

Cette surveillance se fait tous les six mois pour les patients de plus de 75 ans, pesant moins de 60 kg, et/ou si la clairance de la créatinine de départ se situe entre 30 et 60 mL/min. Elle se fera tous les trois mois si la clairance de la créatinine de départ est inferieure à 30 mL/min.

La surveillance rénale se fait grâce au calcul de la clairance de la créatinine selon la méthode de Cockcroft-Gault avant le début du traitement.

3.8) Comparaison des 3 principales classes d'AOD

Cible	**Rivaroxaban** Anti-Xa Réversible	**Apixaban** Anti-Xa Réversible	**Dabigatran** Anti-IIa direct Réversible
Prodrogue	Non	Non	Oui (étexilate)
Schéma d'administration	1-2 fois/j	2 fois/j	1-2 fois/j
Biodisponibilité	80%	50%	6-7%
Temps au pic d'effet	2-4 h	1-3 h	0,5-2 h
Demi-vie	5-11 h Augmente avec l'âge (11-13 h) et l'insuffisance rénale	8-15 h Augmente avec l'âge	12-17 h Augmente avec l'insuffisance rénale (23-35 h)
Voie d'élimination rénale	33% sous forme inchangée et 33% sous forme de métabolites inactifs	25% (sous forme inchangée)	85% (sous forme inchangée)
Interaction P-glycoprotéine	Oui	Oui	Oui
Interaction Cytochrome	Oui (3A4, 2J2)	Oui (3A4-5)	A préciser
Surveillance	Non systématique Activité anti-Xa si nécessaire	Non systématique Activité anti-Xa si nécessaire	Non systématique Temps de thrombine nécessaire
Antidote	Non spécifique CCP possible	Non spécifique CCP possible	Spécifique Charbon activé si prise < 2h

Tableau 6 : comparatif entre les 3 principaux AOD

3.8.1) Discussion des études de comparaison et avantages/inconvénients AOD

Nous avons donc vue les comparaisons des 3 principales classes d'AOD soit Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran avec l'Enoxaparine au cours des études REMODEL, ADVANCE et RECORD il s'agissait de démontrer la non-infériorité de ces molécules par rapport à l'Enoxaparine et non pas leur supériorité´ en termes d'efficacité primaire et de tolérance.

Concernant l'interprétation des résultats, nous pouvons constater que la définition du critère primaire d'efficacité, paramètre primordial qui permet de valider la supériorité ou la non- infériorité d'une nouvelle molécule par rapport à son comparateur actif diffère entre les études des trois NACO que nous venons d'étudier. Ainsi, ces études nous permettent donc de juger de la supériorité ou de la non-infériorité par rapport à l'Enoxaparine, cependant la comparaison directe n'est permise entre les différents AOD. En effet ces études ne présentent ni la même définition de l'efficacité primaire, ni la même définition des saignements évaluant le critère primaire de tolérance.

Ainsi dans l'indication de thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique, ils ont été comparés à l'énoxaparine dont ils peuvent êtres considérés comme une alternative :
- le Dabigatran s'est montré non-inférieur à l'énoxaparine en efficacité, pour un risque hémorragique similaire.
- le Rivaroxaban s'est montré peu différent de l'énoxaparine en efficacité, avec cependant un petit avantage sur la survenue des événements asymptomatiques détectés par phlébographie, pour un risque hémorragique du même ordre
- l'Apixaban s'est montré un peu plus efficace que l'énoxaparine avec un risque hémorragique non différent.
En prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie orthopédique, outre leur facilité d'emploi (voie orale), ils peuvent donc représenter un progrès minime en particulier pour des sujets jeunes, sans insuffisance rénale ni hépatique, en l'absence de comorbidités.

Après avoir comparé ces 3 molécules en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à l'Enoxaparine, nous pouvons nous intéresser aux avantages de ces AOD par rapport à l'Enoxaparine. C'est donc à ce moment-là qu'il est pertinent d'évoquer le confort lié à la voie d'administration et l'absence de suivi biologique du traitement sous AOD. Un avantage que l'on peut juger indéniable lorsque le patient est conscient, qu'il adhère à son traitement, non comateux ou ne présentant pas de pathologie altérant son état de conscience ; sachant que dans le cadre de patients ayant eu une arthroplastie du genou ces désagréments ne sont pas des plus fréquents.

Les héparines nécessitent la plupart du temps l'intervention d'une infirmière pour administrer la ou les doses quotidiennes, et d'un point de vue esthétique, un désagrément peut être évoqué avec les injections d'héparines pouvant parfois laisser des marques au point d'injection. Mais un avantage certain est à donner à l'injection d'héparine par une infirmière, celui-ci étant l'assurance que le traitement était administré quotidiennement, aussi longtemps que nécessaire, et donc que l'observance du traitement est assurée. Or, l'observance est un point crucial pour l'efficacité du traitement.

L'absence de suivi du traitement, qui est un autre avantage mis en avant pour les AOD, peut cependant être révélateur d'un inconvénient. En effet cette absence de suivi ne permet pas de mettre en évidence une potentielle anomalie biologique révélatrice de la survenue d'effets indésirables tel que l'anémie par saignement ou bien une augmentation des transaminases hépatiques témoins d'une affection hépatique.

Enfin nous allons étudier l'aspect économique des AOD, et voir de quelle manière la balance penche clairement en faveur des NACO.

Selon la HAS, le coût journalier d'un « AOD moyen » est de 2.79€. Les coûts moyens réel d'acquisition des traitements sont estimés à 2.84€ par jours de traitement pour le Dabigatran 110 mg et 150 mg, à 2.74€ pour le Rivaroxaban.

Le cout journalier moyen des injection d'HBPM est de 7,23 € doit quant à lui comprendre le déplacement et l'administration du traitement à domicile par un infirmier et d'une éventuelle numération bihebdomadaire des plaquettes.

L'analyse de ces résultats met en lumière l'intérêt économique majeur des nouveaux anticoagulants oraux par rapport à Arixtra® et au Lovenox® avec une différence significative entre les deux classes avoisinant les 5 € par jour de traitement sans tenir compte des surcouts associés aux HBPM.

3. 9) Le risque hémorragique sous AOD

3.9.1) Évaluation de la gravité du risque hémorragique

Le Dabigatran, le Rivaroxaban et l'Apixaban sont indiqués dans la prévention primaire des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique.

Ces AOD sont amenés à être de plus en plus utilisés car, en plus de ne pas nécessiter de contrôle biologique et d'être moins soumis aux interactions médicamenteuses, ils sont présentés comme ayant une pharmacocinétique prévisible et un risque de saignement égal voire inferieur aux antivitamines K (AVK).

Néanmoins, les patients sous AOD peuvent également présenter des saignements majeurs, potentiellement graves et engageant le pronostic vital.

Un surdosage expose à un risque hémorragique. En cas de suspicion de surdosage sans saignement, une surveillance de quelques heures est recommandée, la demi-vie des AOD étant courte.

Cependant si un saignement est observé, un interrogatoire précis du patient est fait afin de connaître l'heure et le dosage de la dernière prise. Un dosage spécifique de l'AOD (si faisable) et une évaluation de la fonction rénale sont aussi réalisés.

La prise en charge des saignements est propre à la situation clinique et repose sur : hémostase chirurgicale, compresse mécanique, remplissage vasculaire, correction hémodynamique, transfusion sanguine. Si la dernière prise de l'AOD est récente, l'administration de charbon actif peut être envisagée pour en limiter l'absorption digestive. Du charbon actif peut être utilisé si la prise est inferieure à deux heures.

En cas de soupçon de surdosage sans saignement une simple surveillance du patient pendant quelques heures est en général suffisante du fait de la courte demi-vie des AOD.
En cas de saignement sous AOD il est important de bien faire préciser par le patient l'heure de la dernière prise et la dose utilisée. Avec l'Apixaban et le Rivaroxaban la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures.

Avec le Dabigatran, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, cette normalisation est d'autant plus longue (jusqu'à 48 heures et plus) que la fonction rénale est altérée. Il faut maintenir la diurèse. Une hémodialyse est envisageable. Pour le Dabigatran, l'élimination peut être débutée par une dialyse car sa liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Du charbon actif peut être utilisé si la prise est inferieure à deux heures afin de limiter l'absorption digestive.

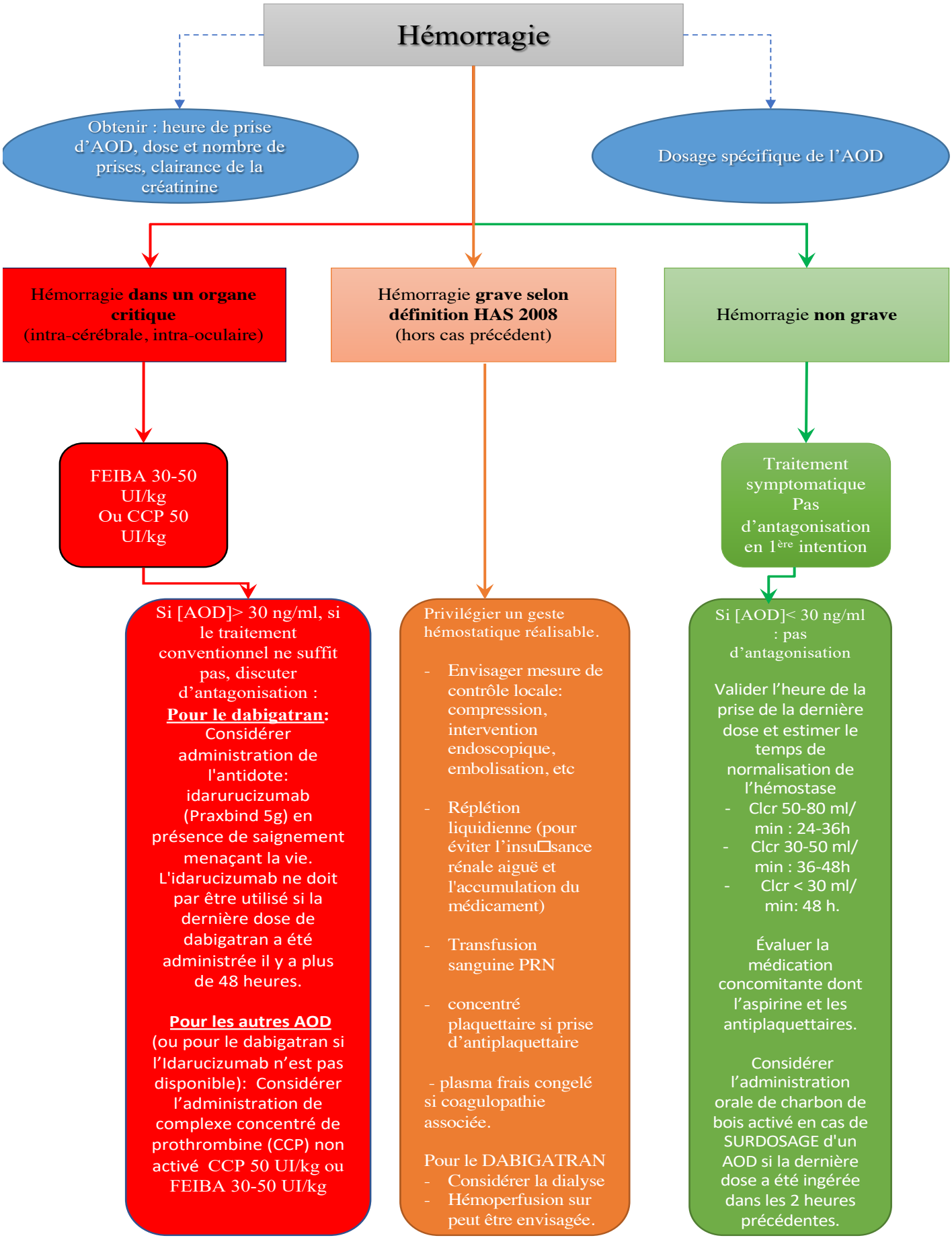

Figure 19: prise en charge d'une hémorragie associée aux AOD

3.9.2) Dosage de l'anticoagulant et de la créatinine

Globalement, le mode de prise en charge proposé dépend du type d'hémorragie et pourra être guidé par les concentrations plasmatiques en AOD pour les hémorragies graves en dehors d'un organe critique.
Selon la HAS, les tests de laboratoire permettant de mesurer la concentration des AOD, proposés pour guider la prise en charge, sont maintenant assez largement répandus. Néanmoins leur mise en œuvre sans délai n'est pas possible dans tous les établissements accueillant les urgences. En effet, les tests quantitatifs, permettant de mesurer la concentration des AOD, ne sont pas disponibles couramment.

Pour réaliser un dosage, la collecte se fait par ponction au niveau de la veine antécubitale au moyen d'une aiguille de 19 à 21 G. Les échantillons sont collectés dans des tubes citratés 109 mM. Un remplissage insuffisant du tube et des températures extrêmes sont à éviter.

Il convient de centrifuger au plus vite les échantillons après collecte pendant au moins quinze minutes à 1500 x g une double centrifugation doit être réalisée lorsque l'analyse ne peut être faite immédiatement).

De plus l'interprétation adéquate des résultats de laboratoire dans le cadre du suivi des AOD nécessite la collecte de certaines informations : âge, poids, molécule, posologie, nombre d'administrations par jour, heure de la dernière administration, indication thérapeutique, fonctions rénale et hépatique.

Pour le dosage des AOD, l'analyse peut être réalisée dans un délai de quatre heures après la collecte si l'échantillon est maintenu à température ambiante. Pour une analyse différée, il est conseillé de conserver l'échantillon à -20 °C pour maximum deux semaines. Pour un stockage à plus long terme, la conservation s'effectue à maximum -70°C.

La gestion spécifique des hémorragies sous AOD reste donc assez complexe en l'absence de possibilité de suivi de leur activité anticoagulante et d'agent de neutralisation pour les anti-Xa.

Les tests biologiques peuvent être utilisés pour orienter la prise en charge mais ne permettent pas d'évaluer précisément le risque hémorragique qui en dépend.
Pour le Dabigatran, bien qu'il dispose d'un agent de neutralisation, l'efficacité et la tolérance clinique de celui-ci sont encore mal documentées.
Les propositions de prises en charge devraient encore se préciser et évoluer à l'arrivée de nouveaux agents de neutralisation.

Pour estimer la fonction rénale il est préférable de privilégier la formule de Cockroft-Gault plutôt que la formule du *Modification of the Diet in Renal Disease* MDRD). En effet, cette dernière a tendance à

surestimer la fonction rénale dans les valeurs basses, ce qui risque à terme de faire prescrire les AOD à des posologies inadaptées ou chez des patients non éligibles pour un tel traitement.

3.9.3) Surdosage en AOD

Selon les recommandations de la HAS, « Les signes ci-dessous doivent faire suspecter un surdosage en anticoagulant et nécessitent une consultation urgente :
- la survenue de selles noires (melaena)
- des vomissements sanglants (hématémèse)
- des hématomes survenant spontanément au niveau de la peau (sans traumatisme)
- des saignements inhabituels au niveau des gencives
- une fatigue inhabituelle associée à une accélération de la fréquence cardiaque (anémie)
- une pâleur importante (anémie)

Il n'existe pas d'antidotes spécifiques aux nouveaux anticoagulants. En cas de surdosage, en dehors de l'arrêt immédiat du traitement, des mesures thérapeutiques reposant principalement sur l'utilisation de la perfusion de facteurs de la coagulation sont recommandées et précisées pour chaque médicament. »

3.9.4) Inhibition de l'effet anticoagulant par l'antidote : Idarucizumab (PLAXBIND®)

Le Dabigatran est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique (Idarucizumab, Praxbind®). L'Idarucizumab (Praxbind®) est l'antidote spécifique du Dabigatran etexilate. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé et purifié qui présente des similarités structurelles avec la thrombine. Il se lie spécifiquement au Dabigatran avec une très forte affinité, approximativement 300 fois plus puissante que l'affinité du Dabigatran pour la thrombine et neutralise ainsi ses effets anticoagulants.

Son administration en cas d'hémorragie ne doit pas être systématique. Elle est indiquée uniquement si une réversion rapide des effets anticoagulants du Dabigatran est requise, en cas de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital, d'urgence chirurgicale ou de procédures urgentes.

La décision de recourir à ce médicament doit prendre en compte différents paramètres comme la localisation et la gravité du saignement, la concentration plasmatique du Dabigatran, le délai depuis la dernière prise, la fonction rénale, etc.
Son utilisation est complémentaire aux traitements de support non spécifiques qui peuvent suffire à prendre en charge certaines hémorragies graves de façon optimale.

En 2015, l'Idarucizumab (Praxbind®) a obtenu son AMM européenne comme agent de réversion spécifique du Dabigatran. C'est l'étude de phase III REVERSE-AD qui a permis à l'idarucizumab d'obtenir son AMM. Il est le seul antidote commercialisé actuellement, l'Andexanet (anti-Xa) et le Ciraparantag (tous AOD) étant toujours à l'étude.

La commercialisation de ces antidotes apporte une solution pour la prise en charge des hémorragies sous AOD, toutefois leur prix important attendu du fait de leur origine biologique va nécessairement mener à une discussion sur la sélection des patients susceptibles d'en bénéficier.

3.9.5) Inhibition de l'effet anticoagulant par les agents hémostatiques non spécifiques CCP/Feiba

Une inhibition du traitement par CCP ou concentrés de complexe prothrombinique activé Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA®) est essayée immédiatement en cas d'hémorragie dans un organe critique, (intra-cérébrale, intraoculaire) ou en cas de concentration d'AOD élevée dans les autres types d'hémorragies graves (selon la définition de la HAS), si le traitement classique ne suffit pas. [45]

3.9.6) ANDEXANET : étude d'efficacité ANNEXA-4 et AMM européenne conditionnelle

L'Andexanet alpha est un agent de réversion spécifique destiné à neutraliser les effets des inhibiteurs directs et indirects du facteur Xa. Il s'agit d'un facteur Xa humain recombinant et modifié, agissant comme protéine leurre, qui n'a aucune activité catalytique mais conserve sa propriété de liaison des inhibiteurs à son site actif avec une haute affinité. [464748]

L'Andexanet se lie aux inhibiteurs du facteur Xa et les séquestre, ce qui permet de restaurer l'activité endogène du facteur Xa et donc de réduire l'activité anticoagulante.

Deux essais dits de phase 3 confirment l'efficacité biologique de l'Andexanet alpha sur l'Apixaban (ANNEXA-A) et le Rivaroxaban (ANNEXA-R) chez des volontaires sains âgés de 50 à 75 ans.

L'andexanet alfa est administré en bolus intraveineux à un débit cible d'approximativement 30 mg/min pendant 15 minutes (faible dose) ou 30 minutes (dose élevée) suivi par l'administration d'une perfusion continue de 4 mg/min (faible dose) ou 8 mg/min (dose élevée) pendant 120 minutes.

L'étude ANNEXA-A (phase III) a été menée afin d'évaluer l'efficacité de l'utilisation de l'Andexanet avec l'Apixaban. Les patients recevaient une dose de 5 mg d'Apixaban par jour pendant 3,5 jours, et, au 4eme jour, 3 heures après la prise d'Apixaban (Tmax), les patients recevaient de l'Andexanet administré en bolus intraveineux de 400 mg plus ou moins suivi d'une perfusion continue de 4 mg par minute pendant 120 minutes, ou un placébo. La dose d'Andexanet utilisée est moins importante que celle utilisée pour antagoniser le Rivaroxaban car les concentrations plasmatiques initiales en Apixaban sont moins élevées, et son volume de distribution plus petit.

L'étude ANNEXA-R (phase III) a été menée afin d'évaluer l'efficacité de l'utilisation de l'Andexanet en tant qu'antidote du Rivaroxaban. Les patients recevaient une dose de 20 mg de Rivaroxaban pendant 4 jours puis, au 4eme jour, 4 heures après la prise de Rivaroxaban (Tmax), les patients recevaient de l'Andexanet administré en bolus intraveineux de 800 mg, plus ou moins suivi d'une perfusion continue de 8 mg par minute pendant 120 minutes (soit 960 mg au total pour les patients recevant le bolus et la perfusion continue), ou un placebo. Cette étude a permis d'aboutir à la conclusion que l'Andexanet diminue la concentration plasmatique moyenne de Rivaroxaban libre de façon significativement plus importante que le placébo (23,4 ng/mL versus 4,2 ng/mL pour le placébo, $p < 0.001$) après l'administration d'un bolus suivi ou non d'une perfusion.

Pour ANNEXA-A, l'efficacité a été évaluée sur l'activité anti-Xa, la concentration plasmatique et la génération de thrombine. L'activité anti-Xa, mesurée entre deux et cinq minutes après le bolus, a été réduite de 94 % par rapport au placebo. La totalité des patients recevant l'Andexanet alpha a eu une diminution d'au moins 90 % de cette activité, dès la deuxième minute. La concentration plasmatique d'Apixaban libre est passée sous le seuil de détection d'un effet thérapeutique quasi instantanément et la génération de thrombine est revenue à son niveau basal, c'est-à-dire avant anticoagulation.
Néanmoins, du fait de sa demi-vie courte d'environ 1 heure (demi-vie terminale de 6 h), l'effet de l'Andexanet alpha est transitoire : la concentration en Apixaban redevient supérieure au seuil de détection dès la trentième minute après son administration et rejoint celle des individus n'ayant pas reçu d'antidote à la deuxième heure. Cet effet très transitoire est problématique lorsque la normalisation de l'hémostase est nécessaire pendant plusieurs heures.

Ces observations ont justifié l'évaluation d'un autre schéma thérapeutique associant une perfusion continue de 120 minutes après le bolus. Celle-ci permet de maintenir les effets neutralisants pendant toute la durée de la perfusion et jusqu'à 1 à 3 heures après. Des résultats similaires ont été obtenus avec le Rivaroxaban dans l'étude ANNEXA-R.

PARTIE III : La thromboprophylaxie médicamenteuse a différentes échelles

1) thromboprophylaxie à l'échelle internationale

1.1) Recommandations américaines

Aux États-Unis, les lignes directrices les plus couramment utilisées pour la prophylaxie de la TEV après arthroplastie sont les lignes directrices de l'American College of Chest Physicians (ACCP) et de l'American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS).[49]

L'ACCP recommande comme prophylaxie pharmacologique pour la PTG l'aspirine, l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), le fondaparinux, le dabigatran, l'apixaban, le rivaroxaban, l'héparine non fractionnée à faible dose, les antagonistes de la vitamine K (AVK) à dose ajustée (recommandations de grade 1B : recommandation forte, preuves de qualité) pendant au moins 10 à 14 jours et jusqu'à 35 jours.
Ils suggèrent que l'héparine de bas poids moléculaire soit utilisée par rapport aux autres agents (recommandation de grade 2B : recommandation faible, preuves de qualité moyenne). [50] [51]

L'AAOS recommande l'utilisation d'une prophylaxie pharmacologique pour la PTG tant que les patients ne présentent pas un risque élevé de saignement, mais ne recommande aucun agent spécifique.
Dans l'ensemble, les chirurgiens orthopédistes doivent équilibrer les risques accrus d'événements indésirables qu'imposent des agents pharmacologiques plus puissants et les avantages de la prophylaxie compte tenu des facteurs de risque individuels de TEV de chaque patient.[52]

1.2) La place de l'aspirine dans la PTG aux Etats-Unis

Avant 2012, l'American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) et l'American College of Chest Physicians (ACCP) différaient dans leurs recommandations pour la prophylaxie pharmacologique postopératoire de la thromboembolie veineuse (VTEP) après une arthroplastie articulaire totale. Plus précisément, la monothérapie à l'aspirine (AAS) n'a pas été approuvée par l'ACCP comme une prophylaxie acceptable. C'est en 2012, que l'ACCP a soutenu la monothérapie ASA par rapport à l'absence de prophylaxie. [51]

Ainsi malgré l'importance d'une thromboprophylaxie appropriée, jusqu'à récemment, les sociétés professionnelles médicales et chirurgicales ont présenté des recommandations divergentes sur le choix de l'agent chimioprophylactique après une chirurgie de remplacement articulaire.

En 2009 et à nouveau en 2011, l'American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) a publié des directives de pratique clinique. Les recommandations de l'AAOS de 2009 incluaient pour la première fois, la monothérapie par aspirine (AAS) comme thromboprophylaxie anticoagulante après PTG. Les recommandations comprenaient l'AAS en monothérapie comme agent chimioprophylactique à une dose de 325 mg deux fois par jour (dose réduite à 81 mg 1x/ jour si des symptômes gastro-intestinaux se développent), à partir du jour de la chirurgie et poursuivie pendant 6 semaines pour les patients sans risque élevé de TEV préopératoire.[53]

Les recommandations de l'AAOS de 2011 ont obtenu en 2012 le soutien des lignes directrices de l'American College of Chest Physicians (ACCP), qui, pour la première fois, incluaient l'AAS à dose complète quotidienne (> 300 mg) comme monothérapie chimioprophylactique acceptable après une arthroplastie articulaire totale.[51] [54]

Les changements récents apportés aux lignes directrices ACCP et AAOS sont en accord pour ceux qui choisissent d'utiliser l'aspirine pour la chimioprophylaxie de la TEV.

Les mesures actuelles du projet d'amélioration des soins chirurgicaux n'incluent pas l'aspirine comme seule option appropriée pour la prévention de la TEV, mais chez les patients subissant une PTG élective ou qui ont une contre-indication à la prophylaxie pharmacologique, l'aspirine en conjonction avec des dispositifs de compression dans le cadre d'une approche multimodale répondrait à ces mesures.[55]

Un changement statistiquement significatif dans les schémas de prescription des orthopédistes après la convergence des lignes directrices a eu lieu, et ceux sans changement apparent du risque de TEV. La littérature antérieure a montré que la divergence des lignes directrices a incité les médecins à s'éloigner de l'AAS et à se tourner vers des anticoagulants plus puissants afin d'éviter d'éventuels litiges. Cependant une

fois que son rôle dans le la thromboprophylaie post PTG a été soutenu par l'ACCP, il semble que la monothérapie par AAS a été facilement et rapidement incorporée dans la pratique clinique. Cela montre le profond impact des directives de pratique clinique sur les modèles de prescription des cliniciens.[51]

Aux États-Unis dans certains protocoles, l'aspirine est utilisée en association avec les dispositifs médicaux. L'utilisation de pompes de compression pneumatiques portables dans le cadre d'un protocole de prophylaxie par aspirine a contribué à un taux très faible d'événements de TEV symptomatiques chez les patients subissant une PTG primaire ambulatoire [56].

Dans d'autres cas l'aspirine est utilisée seule[57]. Une étude publiée en 2019, sur 74 234 patients avec une arthroplastie du genou, plus d'un quart de tous les patients ont reçu de l'aspirine comme seul agent antithrombotique après une arthroplastie du genou tandis que le reste a reçu de la warfarine ou de l'énoxaparine en monothérapie prophylactique.
La thromboprophylaxie postopératoire à l'aspirine seule n'a pas été associée à une augmentation de la probabilité de thromboembolie veineuse postopératoire par rapport aux anticoagulants après arthroplastie du genou (odds ratio [OR] 0,70; intervalle de confiance à 95% [IC], 0,56-0,87).[58]
Les résultats d'une étude de 2017 montraient déjà de tels résultats. En effet sur 231780 PTG, 7,5% des patients ont reçu une prophylaxie par aspirine seule, et par rapport aux anticoagulants, l'aspirine n'était pas associée à un risque plus élevé de TEV postopératoire après une arthroplastie du genou (odds ratio ajusté et intervalle de confiance à 95% [OR] 0,34 [0,24-0,48]). [59]

Il arrive parfois même que le dispositif médical unique soit recommandé, ainsi lorsque le risque thrombotique est faible, cela s'avère être une très bonne alternative qui évite les discordances liées au choix du traitement médicamenteux à entreprendre.

Des études actuelles sont en faveur d'un protocole d'utilisation de l'aspirine à faible dose pour la prévention de la MTEV après PTG. En 2017, un grand centre médical universitaire aux Etats-Unis a adopté ce nouveau protocole à 81 mg /j entre 2017 et 2019. Les taux de survenue de TEV avec ce nouveau protocole ont été comparés à ceux du protocole à 325mg/j d'aspirine extraits d'une revue rétrospective entre 2011 et 2019. Les résultats montrent que de 2011 à 2017 sur 973 PTG pratiquées, 13 cas de TEV ont été diagnostiqués (1,34%) alors que de 2017 à 2019 sur 388 PTG 3 cas de TEV sont au total identifiés (0,77%).
Ainsi 81 mg d'AAS deux fois par jour ne serai pas inférieure à 325 mg d'AAS deux fois par jour et serai sûre et efficace pour maintenir de faibles taux de TEV.[60]

A l'heure actuelle, l'aspirine est utilisée pour la prévention des tromboembolie veineuse (TEV), tant aux états unis et au Royaume-Uni. En 2012, l'American College of Chest Physicians (ACCP) a approuvé

l'aspirine pour la prophylaxie de la TEV, puis en 2018 le National institute for Health and CQ are Excellence (NICE) a recommandé l'aspirine seule comme option pour la prophylaxie.[61]

Avec les bons résultats que présente l'aspirine aux États-Unis, l'avenir de l'utilisation de l'AAS en tant que thromboprophylaxie post PTG en Europe et plus particulièrement en France pourrai avec le temps se développer et entrer dans les recommandations futures. En effet ces données ont permis à la société européenne d'anesthésie, en 2017, puis à la SFAR, en 2019, d'autoriser l'utilisation de l'aspirine en prophylaxie isolée après arthroplastie du membre inférieur sous certaines conditions.[62]

1.3) Études des non-infériorité de l'aspirine

Ainsi à partir des mêmes données de la littérature, pour les pays anglo-saxons une prescription d'aspirine serai suffisante alors qu'il est recommandé d'utiliser un anticoagulant systématique dans certains pays comme la France.

Les recommandations issues de la conférence de consensus de l'INAMI n'avaient pas pris en compte en 2013 sur le rôle de l'aspirine dans la prévention de la TEV après chirurgie orthopédique majeure. Si les HBPM sont actuellement recommandées en première intention, l'aspirine va très probablement constituer une alternative majeure comme l'attestent les récentes recommandations de l'ESA, société européenne d'anesthésiologie.

De nombreuses études ont été réalisées afin d'établir l'efficacité clinique et l'innocuité de l'aspirine pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse après arthroplastie totale du genou. C'est le cas de l'étude EPCAT II, qui avait pour objectif d'évaluer un traitement par Aspirine faible dose vs. Rivaroxaban 10mg après une chirurgie programmée de PTG.

Dans cette étude multicentrique randomisée, contrôlée, en double aveugle, le schéma thérapeutique était le suivant [63] :

1. Les patients ont tous reçu le rivaroxaban 10mg de J1 à J5 postopératoire.
2. A partir de J5, les patients étaient randomisés en 2 groupes :
    - Soit rivaroxaban 10mg,
    - Soit aspirine 81 mg/jour

La durée du traitement était la même dans les 2 groupes, avec

- 9 jours de traitement après PTG (de J5 à J14).

Les patients étaient suivis pour une durée totale de 3 mois à la recherche de TVP proximale ou embolie pulmonaire (critère principal d'efficacité) ou de complications hémorragiques.

Dans cette étude 1804 patients avec PTG ont été randomisés. Les résultats de cette étude ont montré qu'aucune différence n'a été constatée en termes d'épisode thromboembolique veineux (11 sous aspirine vs. 12 dans avec rivaroxaban, soit p<0.001pour la non-infériorité).
Aucune différence n'a été constatée, ni pour les hémorragies graves (8 vs. 5 patients ; p=0.42), ni pour l'ensemble des évènements hémorragiques (22 vs. 17 ; p=0.43).

D'autres études montrent cependant que les HBPM, anti Xa et fondaparinux présentent des taux plus élevés de complications associées aux saignements par rapport à l'AAS.[64]

En termes d'efficacité clinique et de profil de sécurité, l'aspirine ne diffère pas statistiquement significativement des anticoagulants utilisés pour la prophylaxie de la TEV après PTG[65] [66].

L'utilisation croissante de l'aspirine pour la prophylaxie de la TEV s'accompagne de preuves croissantes de son efficacité et de son innocuité. Selon les dernières études, l'aspirine ne présente pas de différence de risque de survenu TVP, d'EP comparativement aux autres anticoagulants. Concernant les effets indésirables, il n'existe pas de différence statistique concernant les saignements importants, hématomes, infections et de la mortalité. Toutefois il existe une diminution du risque d'ecchymoses et d'œdème des membres inférieurs. [61]

Les essais futurs devraient se concentrer sur l'analyse d'infériorité de l'aspirine par rapport aux anticoagulants et la rentabilité économique.

1.4) Aspirine : une alternative à moindre cout

Mis à part le fait que l'aspirine présente un bon profil de sécurité, celle-ci est peu couteuse, facile à administrer, ne nécessite aucune surveillance sanguine et est bien tolérée. L'AAS peut être favorisé par rapport aux autres agents VTEP en raison de son profil de risque hémorragique et de son coût plus faibles.

Ainsi la justification de l'utilisation de l'aspirine pourrait également être économique, à savoir 2$ par mois aux États-Unis, alors que les autres anticoagulants et les examens de surveillance nécessaires reviennent en moyenne à 400$ par mois.[67]

Selon le site Vidal, en euros, l'utilisation de l'aspirine correspondrai à un coût de 7 centimes d'euros par jour, contre 2,14 euros pour le rivaroxaban [68]. Cela représenterait 10 millions d'euros par an d'économie en France (en se basant sur le protocole de l'étude EPCATII).

2) Recommandations à l'échelle nationale

2.1) recommandations françaises

Tous les patients dont le risque chirurgical de MTEV est modéré ou élevé doivent bénéficier d'une thromboprophylaxie systématique quels que soient les facteurs de risque de MTEV liés aux antécédents ou aux comorbidités du patient.[69] [70]
Lorsque le risque d'ETEV lié à la chirurgie est faible, la décision de thromboprophylaxie dépend du patient, notamment de ses facteurs de risque personnels. S'il ne présente pas de facteurs de risque personnels, seule la mobilisation précoce est prescrite. En revanche, si le patient présente un ou plusieurs facteurs personnels de risque de thrombose le risque d'ETEV peut être considéré comme élevé.

Les HBPM ont une activité anti-Xa plus élevée que l'activité anti-IIa. Elles disposent toutes d'une AMM en traitement prophylactique de la TVP en péri et post-chirurgical dans les situations à risque modéré ou élevé, où elles ont progressivement remplacé l'héparine standard (meilleure maniabilité, moindre risque de thrombopénie).[71]
En cas de risque thromboembolique veineux modéré, la durée de prescription recommandée est de 7 à 14 jours.
En cas de risque thromboembolique veineux élevé, la durée de prescription est de 30 à 35 jours.

Le Fondaparinux dispose d'une AMM en prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur.
Avant traitement, la fonction rénale doit être mesurée. En effet, le fondaparinux est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine < 30 ml/min et son utilisation doit être prudente en cas de clairance comprise entre 30 et 50 ml/min.
Il sera prescrit avec précaution du fait d'un risque hémorragique augmenté chez les sujets âgés et/ou de faible poids corporel.
La présentation de fondaparinux à 2,5 mg/0,5 ml est adaptée à l'utilisation en prophylaxie. Le fondaparinux est administré à posologie fixe, 1 fois par jour, par voie sous-cutanée profonde à partir de la 6e heure suivant la fin de l'intervention chirurgicale.

La durée du traitement par fondaparinux est habituellement inférieure à 14 jours en cas de risque thromboembolique modéré et de 35 jours en cas de risque élevé[72].

Les anticoagulants oraux directs (AOD) disposent d'une AMM en chirurgie en prévention des événements thromboemboliques veineux, après chirurgie programmée du genou.[73,74 75]
La durée du traitement par les anticoagulants oraux directs est pour la prothèse de genou : 10 jours pour dabigatran, de 10 à 14 jours pour apixaban, 14 jours pour rivaroxaban.[76]

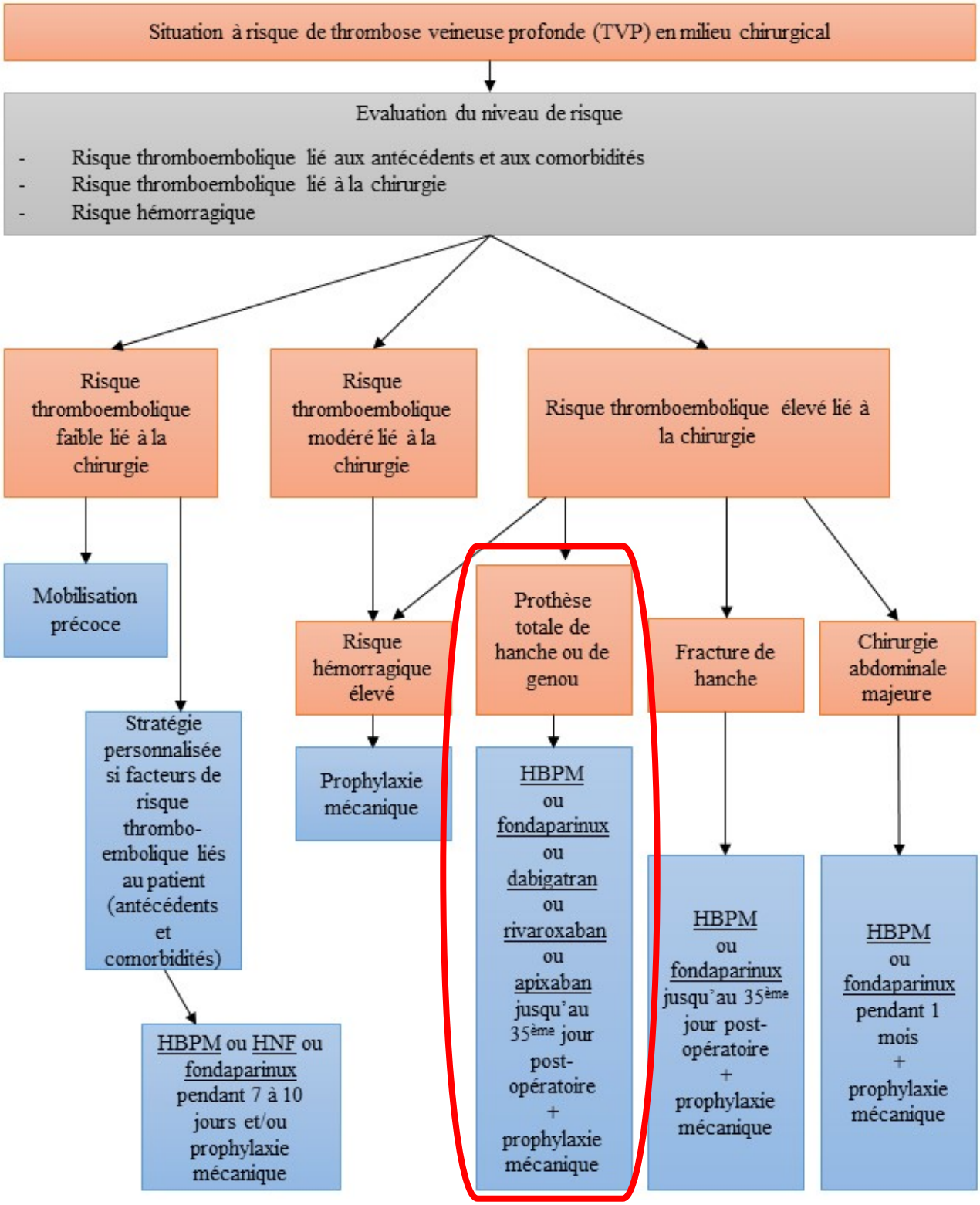

Figure 21 : arbre décisionnel de thromboprophylaxie en situation chirurgicale [22]

En considérant la littérature scientifique actuellement disponible, le PGTM (Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments) fait la recommandation suivante :

L'utilisation du rivaroxaban et des héparines de bas poids moléculaire est placée en première intention pour la thromboprophylaxie lors d'arthroplastie élective de la hanche ou du genou pour les patients sans insuffisance rénale grave, qui pourraient en bénéficier.

2.2) Recommandations spécifiques de la SFAR

Selon la SFAR, en l'absence de données suffisantes, « l'aspirine » sans autre mesure prophylactique (pharmacologique ou mécanique) n'est pas recommandée en thromboprophylaxie.
Les HBPM à dose prophylactique élevée, le fondaparinux, le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban constituent cinq moyens prophylactiques de première intention [77] [78] [79].

Les HBPM à dose prophylactique élevée représentent le traitement de référence. Le fondaparinux, anti-Xa indirect, à la dose sous-cutanée de 2,5 mg/j est supérieur aux HBPM en termes d'efficacité sur les ETEV majeurs. Cependant, il existe une incidence plus élevée d'hémorragies majeures sous fondaparinux par rapport aux HBPM, suggérant de ne pas utiliser le fondaparinux à cette dose chez les patients à risque hémorragique accru.
Une prophylaxie par HBPM, fondaparinux, dabigatran, rivaroxaban ou apixaban jusqu'au 14e jour postopératoire après PTG est recommandée. Une prophylaxie prolongée par HBPM jusqu'au 35e jour postopératoire après PTG peut encore réduire le risque thromboembolique majeur. Il est donc suggéré de prescrire une thromboprophylaxie médicamenteuse jusqu'au 35e jour postopératoire après PTG.

Le dabigatran, anti-IIa direct oral, à la dose de 220 mg/j ou 150 mg/j est non inférieur aux HBPM en termes d'efficacité sur les ETEV majeurs. L'incidence des hémorragies majeures apparaît plus faible avec la dose de 150 mg/j sans que ce soit significatif. Pour les patients âgés de plus de 75 ans et les patients insuffisants rénaux modérés, la dose de 150 mg/j est suggérée.
En cas de risque thromboembolique surajouté (risque lié au patient, en dehors de l'âge élevé), nous suggérons de ne pas utiliser le dabigatran à la dose de 150 mg/j.
Le dabigatran doit être débuté entre une à quatre heures en postopératoire avec la moitié de la dose journalière le jour de l'intervention (75 mg en cas d'insuffisance rénale modérée et/ ou de poids corporel inférieur à 50 kg et/ou d'âge supérieur à 75 ans, 110 mg dans tous les autres cas).

Le rivaroxaban, anti-Xa direct oral, à la dose de 10 mg/j est supérieur aux HBPM en termes d'efficacité sur les ETEV majeurs et symptomatiques avec une tendance à l'augmentation du risque hémorragique. En cas de risque thromboembolique surajouté (risque lié au patient), nous suggérons d'utiliser le rivaroxaban.

En cas de risque hémorragique élevé (risque lié au patient), nous suggérons de ne pas utiliser le rivaroxaban. Le rivaroxaban doit être débuté six à huit heures en postopératoire à la dose de 10 mg/j. L'apixaban doit être débuté 12 à 24 heures en postopératoire à la dose de 2,5 mg matin et soir.

L'apixaban, anti-Xa direct oral, à la posologie de 5 mg/jour est supérieur aux HBPM sur les ETEV majeurs, sans réduction des événements symptomatiques. L'incidence des hémorragies n'est pas différente de celle observée avec les HBPM. En conséquence, en cas de risque thromboembolique surajouté (risque lié au patient), nous suggérons d'utiliser l'apixaban.

Les moyens prophylactiques mécaniques, notamment la compression pneumatique intermittente (CPI), réduisent le risque thromboembolie postopératoire en orthopédie. En l'absence de comparaison directe avec les autres moyens prophylactiques, nous recommandons de ne pas les utiliser seuls en première intention.

Le risque thromboembolique et le risque hémorragique sous HBPM ne semblent pas modifiés par une administration préopératoire (12 heures avant la chirurgie) ou postopératoire (12 heures après la chirurgie) alors qu'une administration périopératoire (comprise entre deux heures avant etsix heures après la chirurgie) s'accompagne d'un surcroît de risque hémorragique. Compte tenu du recours fréquent à des techniques d'anesthésie locorégionale, l'administration préopératoire devrait être évitée.
Un début de prophylaxie « postopératoire » avec les HBPM est préférable.

Avec le fondaparinux, la première injection avant la huitième heure postopératoire augmente le risque hémorragique. La première injection de fondaparinux ne doit pas être faite avant, au minimum, huit heures postopératoires et peut être réalisée jusqu'à 18 heures, au maximum, en postopératoire.

3) Thromboprophylaxie à l'échelle locale : Marseille

3.1) Marseille Sud

3.1.1) Le choix de renoncer aux AOD à Marseille SUD

Pour les hôpitaux sud à savoir St Margueritte et la Timone, j'ai eu des informations thromboprophylactiques grâce au Pr Vilcoq, anesthésiste qui s'occupe des patients d'orthopédie pour PTG. Dans ces 2 hôpitaux ce sont les HBPM qui sont utilisées (1/jour pendant 15 jours).
Un test avait été réalisé avec de l'Eliquis à St Margueritte, cependant l'utilisation d'un AOC a présenté trop de problèmes hémorragiques pour le Pr Vilcoq, avec des hématomes. L'essai a été interrompu après 2 mois par rapport au risque hémorragique trop important.

3.1.2) Reprise de l'étude sur l'aspirine

La tendance actuelle de l'Aspirine aux USA, a incité les hôpitaux sud à débuter en début d'année 2020 une étude sur l'Aspirine. Le protocole de l'étude repose sur l'utilisation d'ASPEGIC 100mg, qui est une spécialité disponible aussi bien à l'hôpital qu'en ville, ce qui représente un atout indéniable. La posologie est d'un comprimé dès le lendemain de la PTG, 1 fois par jour pendant 15 jours, et ceux pendant le repas.
Selon les précisions du Pr Vilcoq cette étude a été interrompue à cause du COVID 19, mais toujours en projet de reprise.

3.2) Recueil de données de thromboprophylaxie utilisée à la clinique Beauregard et clinique Vert coteau

A la clinique de Vert Coteau, le Dr Gaspar anesthésiste en charge des consultations pré opératoires, a une stratégie de thromboprophylaxie qui repose sur l'utilisation soit du Lovenox 0,4 soit du Xarelto 10 mg en prévention pendant 4 à 6 semaines. Dans cet hôpital les choix prophylactiques dépendent des chirurgiens et se fait en fonction des habitudes et de leurs connaissances vis à vis des NACO. En proportion selon le Dr Gaspar 1/3 des praticiens utilisent le Xarelto 10mg et 2/3 les HBPM.

3.2.1) La PTG sans garrot et ses avantages selon le Dr Guerand à la clinique vert coteau

J'ai également pu recueillir des informations auprès du Dr Philippe Guerand, chirurgien orthopédique à la clinique de Vert Coteau. Le Lovenox 0,4 y est utilisé en dose poids, c'est à dire qu'une adaptation de la dose est faite en fonction du poids du patient. De plus lorsqu'il relève des antécédents de phlébite, la dose est également augmentée.
Pour lui l'astuce afin d'éviter les thromboses, est que depuis 30 ans il n'utilise pas de garrot lors des interventions. Il a ainsi constaté nettement moins de complications thromboemboliques, une meilleure cicatrisation, peu d'hématomes, un avantage au niveau de l'atteinte des nerfs qui est quasi nul, et une absence de syndrome de loge.

3.3) Thromboprophylaxie utilisée à l'hôpital privé la Casamance

Concernant les informations recueillies à l'hôpital de la Casamance, il s'agit du Dr Tessier qui a pu me répondre et me préciser que là aussi, ce sont les HBPM qui sont utilisées car les AOD ont provoqué trop d'accidents hémorragiques, et ils les ont arrêtés pour la PTG.

4) Conclusion : une thromboprophylaxie standardisée et subjective pouvant être inadaptée au profil patient

La thromboembolie veineuse (TEV) est une complication potentielle bien reconnue de plusieurs formes de chirurgie orthopédique. Les lignes directrices actuelles suggèrent une utilisation prolongée de la prophylaxie pharmacologique de la TEV pour les patients qui subissent une arthroplastie totale du genou (PTG). Cependant, la sélection d'un agent prophylactique optimal, la stratification du risque et la durée de la période à risque restent mal définies.

Les chercheurs ont essayé d'adapter plusieurs outils d'évaluation pour combler cette lacune. Idéalement, une méthodologie de stratification du risque devrait être facile à mettre en œuvre, être capable de discriminer de manière fiable les patients présentant le risque le plus élevé de développer une TEV postopératoire et se traduire par une réduction du risque de TEV lorsqu'elle est utilisée pour définir l'approche prophylactique optimale.

Ainsi nous verrons par la suite toutes les méthodes de stratification du risque thrombotique utilisables chez le patient post PTG, dans le but de lui proposer la thromboprophylaxie la plus adaptée.

4.1) Les risques d'une prophylaxie inadaptée

Les recommandations internationales sont en faveur d'une prophylaxie thromboembolique chez tous les patients hospitalisés à haut risque de maladie thromboembolique (MTE). Néanmoins, plusieurs études ont montré que l'utilisation de la prophylaxie thromboembolique n'était pas toujours adéquate. D'où les questions suivantes : comment sélectionner les patients susceptibles de profiter d'une prophylaxie thromboembolique ? Comment éviter de surtraiter des patients à bas risque thromboembolique ou sous-traiter ceux à haut risque ?

Un traitement insuffisant pourrait majorer le risque de thrombose, alors qu'un traitement excessif pourrait majorer le risque hémorragique.

Il existe des options potentiellement envisageables d'adaptation de thromboprophylaxie en fonction du profil patient tel qu'une thromboprophylaxie uniquement mécanique pour les patients à bas risque thrombotique, chez lesquels le port de bas de contention pourrai être suffisant. De plus il ne faut pas négliger la possibilité d'avoir recours à une adaptation posologique de l'anticoagulant, et donc diminuer la dose à administrer chez un patient à bas risque ou au contraire augmenter la dose chez un patient à haut risque. Une adaptation sur la durée de thromboprophylaxie peut aussi être une option et devrait être adaptée au profil de risque du patient.

PARTIE IV : la nécessite d'aboutir à une thromboprophylaxie personnalisée et adaptée au patient : stratification individuelle du risque de MTEV en PTG

1) L'objectif d'une thromboprophylaxie adaptée au patient de PTG : stratification des patients

1.1) Les différents types de patients

En chirurgie orthopédique et plus particulièrement pour les PTG, les patients sont classés en fonction de leur risque thrombotique, et souvent divisés en 3 classes : patients à bas, moyen ou haut risque thrombotique. Il existe des variantes selon lesquelles les patients peuvent être divisés en 2[80] voir 4[81] classes. Afin de procéder à cette stratification des patients, une analyse des signes cliniques, ainsi qu'une enquête rétrospective et prospective est nécessaire.

Les patients comptabilisent alors un certain nombre de facteurs de risques thrombotiques, qui seront utilisés dans des modèles d'évaluation des risques, généralement sous forme de score.

Ainsi en fonction du model utilisé, un score sera obtenu et celui-ci permettra de positionner le patient dans une classe de risque thrombotique. C'est en fonction de ce risque thrombotique plus ou moins élevé, qu'une thromboprophylaxie adaptée pourra lui être proposée.

2) Les différentes méthodes de stratification du risque de MTEV

On constate une difficulté persistante à mesurer le risque thrombotique global chez un patient donné, d'où l'intérêt d'avoir recours à des modèles d'évaluation appelés Risk Assessment Models (RAMs)[82] [83]. C'est ainsi qu'afin d'aider à stratifier le risque de TEV chez les patients hospitalisés, plusieurs modèles d'évaluation des risques (RAM) et algorithmes ont été suggérés. Ils permettent d'améliorer la prophylaxie en augmentant le rapport bénéfice-risque du traitement. Le modèle optimal d'évaluation du risque (RAM) pour stratifier le risque de thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients hospitalisés n'est pas connu, ainsi nous allons étudier certains de ces modèles pour voir ce qu'ils proposent.

2.1) Score de Caprini

Le Caprini RAM[818485], comme tout autre outil de stratification des risques, fournit des conseils aux prescripteurs. Développé à l'origine pour les patients chirurgicaux, le Caprini RAM facilite la détermination du risque de TEV en additionnant les facteurs de risque individuels afin de classer les patients en quatre catégories : « faible risque » (0-1 point), « risque modéré » (2 points), « risque élevé » (3-4 points) et « risque le plus élevé » (≥ 5 points).

Le Caprini RAM est un modèle de risque pondéré qui produit un score de risque global basé sur la présence ou l'absence de 39 facteurs de risque individuels. Le résultat est un tri des informations, passées et présentes, personnelles et familiales, qui fournit une évaluation vraiment approfondie du risque du patient de TEV postopératoire.

L'ACCP (American College of Chest Physicians) Guidelines for antithrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th edition (ACCP-9) a adopté la RAM Caprini en 2012.

Score de Caprini			
1 point	**2 points**	**3 points**	**5 points**
Âge 41-60 ans	Âge 61-74 ans	Âge > 75 ans	AVC (< 1 mois)
Chirurgie mineure	Arthroscopie	Antécédent de MVTE	Arthroplastie
IMC>25 kg/m^2	Chirurgie laparoscopique (>45 minutes)	Antécédent familial de MVTE	Fracture du bassin, du col fémoral ou de la jambe
Œdèmes des membres inférieurs	Cancer	Mutation du facteur V Leiden	Pathologie de la moelle épinière aiguë (< 1 mois)
Varices	Alitement continu >72 heures	Anticoagulant lupique	
Grossesse ou post-partum	Immobilisation par botte plâtrée	Anticorps anticardiolipine	
Fausses couches à répétition	Voie veineuse centrale	Hyperhomocystéinémie	
Contraception orale ou traitement hormonal substitutif		Thrombopénie induite par l'héparine	
Sepsis (<1 mois)		Autre thrombophylie congénitale ou acquise	
Pathologie pulmonaire sévère (incluant les pneumonies infectieuses)			
Fonction pulmonaire altérée			
Infarctus du myocarde			
Insuffisance cardiaque			
Pathologie inflammatoire chronique			
de la moelle hématopoïétique			
Patient médical alité			
Risque de MVTE selon le score de Caprini : 0-1 : faible risque ; 2 : risque modéré ; 3-4 : haut risque et 5 : très fort risque			

Tableau 7 : score de Caprini

2.2) PPS : Padua Prediction score

Le Padua Prediction Score [80] a été généré empiriquement en intégrant le modèle de Kucher avec des items supplémentaires et en modifiant légèrement les scores attribués afin de permettre l'identification de toutes les conditions pour lesquelles les dernières directives internationales recommandent fortement thromboprophylaxie.

Ce PPS a été créé pour guider les cliniciens dans l'identification des patients présentant un risque « suffisant » pour justifier une prophylaxie.

Dans le PPS, le profil de risque de TEV est calculé à l'aide de 11 facteurs de risque courants de TEV. Chaque facteur de risque est pondéré selon une échelle de points. Un risque élevé de TEV est défini comme un score cumulatif ≥ 4 et un risque faible comme <4.

Une stratégie décisionnelle basée sur le PPS suggère une thromboprophylaxie chez les patients avec un score PPS ≥ 4.

Fonctionnalités de base	But
Cancer actif *	3
TEV antérieure (à l'exclusion de la thrombose veineuse superficielle)	3
Mobilité réduite †	3
État thrombophile déjà connu ‡	3
Traumatisme et / ou chirurgie récents (≤ 1 mois)	2
Âge âgé (≥ 70 ans)	1
Insuffisance cardiaque et / ou respiratoire	1
Infarctus aigu du myocarde ou accident vasculaire cérébral ischémique	1
Infection aiguë et / ou trouble rhumatologique	1
Obésité (IMC ≥ 30)	1
Traitement hormonal en cours	1

* Patients présentant des métastases locales ou à distance et / ou chez lesquels une chimiothérapie ou une radiothérapie avait été réalisée au cours des 6 mois précédents. † Repose-lit avec privilèges de salle de bain (soit en raison des limitations du patient ou sur ordonnance du médecin) pendant au moins 3 jours. ‡ Portage de défauts de l'antithrombine, de la protéine C ou S, du facteur V Leiden, de la mutation prothrombine G20210A, du syndrome des antiphospholipides.

Tableau 8 : Les items permettant d'établir le score de prédiction de Padua

2.3) Geneva Risk score dans l'embolie pulmonaire

Le score de Genève[86] [87]simplifié permet une évaluation plus facile de la probabilité prétest d'embolie pulmonaire (EP). Dans la version simplifiée, toutes les variables incluses dans le score de Genève sont conservées, mais le système de notation est modifié, en attribuant un point à toutes les variables.

Les deux scores permettent de classer les patients en trois catégories de probabilité clinique (faible, intermédiaire et élevée) et sont présentés en détail dans le tableau 9.

Articles	Points	
Score de Genève	**Version originale**	**Version simplifiée**
Âge> 65 ans	1	1
DVT ou PE précédent	3	1
Chirurgie ou fracture dans un délai d'un mois	2	1
Malignité active	2	1
Douleur unilatérale des membres inférieurs	3	1
Hémoptysie	2	1
Rythme cardiaque		
75 à 94 battements par minute	3	1
≥ 95 battements par minute	5	2
Douleur à la palpation veineuse profonde des membres inférieurs et œdème unilatéral	4	1
Probabilité clinique		
Faible	0–3	0–1
Intermédiaire	4–10	2–4
Haute	≥ 11	≥ 5

TVP, thrombose veineuse profonde; PE, embolie pulmonaire.

Tableau 9 : score de Genève

Les patients avec une probabilité clinique élevée, la réalisation d'une angiographie pulmonaire par tomodensitométrie est recommandée. Chez les patients présentant une probabilité clinique faible / intermédiaire, un test D-dimère est réalisé.

Dans sa toute première version, le score de Genève comprenait des éléments non cliniques nécessitant un prélèvement de gaz sanguins artériels et une radiographie pulmonaire, ce qui limitait son utilisation généralisée chez tous les patients. Une version modifiée ne comprenant que des items cliniques a ainsi été dérivée et validée pour surmonter cette limitation d'utilisation, et nommée « Revised Geneva Score ».

2.4) Score de wells

Ce score utilise neuf items [88]cliniques et permet de classer les patients en trois niveaux de probabilité (probabilité forte, intermédiaire ou faible de TVP).
Parmi l'ensemble des scores publiés, le score de Wells pour les TVP présente l'avantage d'avoir été validé à la fois chez les patients ambulatoires et chez les patients hospitalisés dans plusieurs centres hospitaliers à travers le monde. Il est adapté à l'ensemble des patients médicaux et chirurgicaux et il est simple d'utilisation. Il présente comme inconvénients de comprendre trois items différents qui peuvent paraître redondants pour préciser l'œdème, de comprendre un item qui peut paraître imprécis sur la douleur (le long d'un trajet veineux profond) et de présenter une reproductibilité qui n'a pas été à ce jour étudiée de manière rigoureuse.

Items	Points
Cancer évolutif connu (traitement en cours ou dans les 6 mois ou palliatif)	1
Paralysie, parésie ou immobilisation plâtrée récente des membres inférieurs	1
Alitement récent supérieur à 3 jours ou chirurgie inférieure à 4 semaines	1
Sensibilité le long du trajet veineux profond	1
Gonflement généralisé du membre inférieur	1
Gonflement du mollet de plus de 3 cm par rapport au côté controlatéral (mesuré 10 cm sous la tubérosité tibiale antérieure)	1
Œdème prenant le godet	1
Développement d'une circulation collatérale superficielle (veines non variqueuses)	1
Diagnostic différentiel de TVP au moins aussi probable que celui de TVP	− 2
Interprétation (probabilité clinique de TVP)	
Forte	≥ 3
Intermédiaire	1 ou 2
Faible	≤ 0

Tableau 10 : score de Wells

Le score de Wells a été utilisé pour définir la probabilité de chaque patient de développer une TVP, un score a été attribué aux patients, puis classés : -2 à 0 points : faible probabilité, 1 à 2 points comme probabilité modérée et 3 à 8 points comme probabilité élevée.

2.5) Les autres model d'évaluation

De nombreux autres scores sont également disponibles : IMPROVE-RAM, Prandoni et Al, Villata pour le syndrome post thrombotique, score de Hamilton[89]. Les scores pronostics de l'embolie pulmonaire se multiplient : Wicki (Genève 2000), Aujesky ou PESI (2005), Uresandi (2007), Yamaki (Japon 2009), Volschlan (2009) …[90]

Ces tests font l'objets d'un nombre considérable d'études qui évaluent la pertinence et l'efficacité de ces tests chez différentes populations que ce soit en hospitalier ou en ambulatoire. Ils sont également très souvent comparés entre eux afin de déterminer lequel présente la meilleure sensibilité et spécificité. Ces models font tous l'objet de biais et de limitation lors des études, mais conservent un objectif final commun de trouver le score permettant d'attribuer une thromboprophylaxie la plus adaptée au patient en fonction de son niveau de risque.

2.6) Les nouvelles pistes de stratification du risque

2.6.1) De nouveaux marqueurs émergents pour le pronostic de MTEV dans la PTG : Étude en cours sur les microvésicules

Cette étude multicentrique rétrospective observationnelle, a été réalisée à Marseille à l'hôpital Nord à l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (APHM). Les Dr Cointe et Pr Lacroix membres de mon jury en font d'ailleurs partis. Ce travail a pour but d'étudier la prise en charge du risque thrombotique chez les patients après une PTG. En effet la problématique actuelle est de disposer de marqueurs permettant d'évaluer de manière fiable le risque thrombotique à l'échelle individuelle.

Ces différents scores ne sont pas parfaits et plusieurs équipes travaillent dans la détermination de nouveaux marqueurs innovants qui permettraient de déterminer à l'échelle individuelle le profil de chaque patient pour permettre une meilleure prise en charge de leur risque thrombotique. C'est le cas les Dr Cointe S et Pr Lacroix R qui travaillent dans l'équipe du Pr Dignat G dans laboratoire de recherche du C2VN à la faculté de pharmacie, sur les Microvésicules (MV).

Les microvésicules (MV) sont des vésicules provenant du bourgeonnement des membranes cellulaires portant à leur surface des molécules procoagulantes. Les données obtenues dans des modèles murins supportent un rôle des MV dans la thrombose veineuse médié par le FT qu'elles vectorisent. Ce rôle est également décrit dans des études réalisées chez l'homme montrant leur intérêt dans la prédiction du risque thrombotique. Des avancées récentes sur la compréhension de leur rôle dans l'hémostase ont montré qu'elles portent également des molécules fibrinolytiques. La résultante de leurs activités procoagulante et fibrinolytique définit une balance appelée « balance coagulolytique ».
Plusieurs études suggèrent un lien entre les lésions tissulaires et inflammatoires provoquées à la suite d'une chirurgie et une augmentation du taux ou de l'activité des MV-facteur tissulaire + dans la circulation, ce qui pourrait contribuer au développement d'évènements thrombotiques.

La connaissance des caractéristiques de la balance coagulolytique dépendante des microvésicules circulantes des patients opérés pour la mise en place de PTG, doit permettre d'affiner les stratégies de thromboprophylaxie en période péri-opératoire. En effet, la définition d'un seuil de la balance coagulolytique des microvésicules permettrait de déterminer de manière précoce lorsque le profil d'un patient bascule vers une activité procoagulante ou hypofibrinolytique avec un risque de thrombose accru.

L'objectif est de personnaliser les traitements prophylactiques anticoagulants peri-opératoires (en ajustant la dose et/ou la durée), diminuer les complications post-chirurgicales et indirectement réduire les couts de santé.

Ces travaux peuvent avoir un impact majeur sur la prise en charge de plus de deux cent mille patients chaque année en France et plusieurs millions à travers le monde dans les domaines chirurgicaux et médicaux.

3) Une meilleure détection des MTEV

3.1) L'examen clinique pour le dépistage de la TVP

Les signes cliniques[91] à prendre en compte sont :

- La présence d'une douleur spontanée au niveau du membre inferieur
- L'existence d'une douleur provoquée par la palpation minutieuse le long des trajets veineux au niveau de l'aine, de la cuisse, du creux poplité et du mollet (trajet médian, latéral externe et latéral interne).
- La présence d'un œdème unilatéral en précisant l'existence ou non du signe du godet
- La recherche d'une ecchymose infiltrante pouvant être assimilée à une dilatation veineuse superficielle non variqueuse

Il a été constaté que la douleur provoquée, l'œdème et la différence de périmètre (DP) des mollets ont été significativement associés à la présence d'une TVP.
La différence de périmètre moyenne des mollets entre le côté opéré et le côté non opéré était plus élevée en présence d'une TVP[92].

Malgré les progrès de la prophylaxie anticoagulante, il persiste un risque de survenue d'une TVP potentiellement grave, dans les suites de chirurgie de PTG. Après l'intervention, le membre opéré est souvent le siège d'un œdème associé à une ecchymose sous-cutanée plus ou moins infiltrante, rendant difficile la distinction entre suspicion de TVP symptomatique et asymptomatique.

Les résultats de cette étude suggèrent que la douleur provoquée par la palpation le long des trajets veineux, l'œdème prenant le godet et la DP > 3 cm sont des bons critères prédictifs de TVP. Le meilleur critère objectif et simple d'utilisation est la mesure de la circonférence des mollets. Une DP > 3 cm est significativement associé à la présence d'une TVP.

L'ecchymose entraîne une augmentation de DP mais ne masque pas la TVP. Autrement dit, en présence d'un gros membre asymétrique avec une DP > 3 cm associée à une ecchymose, il ne faut pas attribuer l'augmentation de volume uniquement à la présence de l'ecchymose car la possibilité d'une thrombose concomitante reste importante.

La TVP peut être complètement asymptomatique et être découverte devant un tableau d'embolie pulmonaire. Ainsi nous allons voir dans le paragraphe suivant quels sont les signes évocateurs d'une embolie pulmonaire.

3.2) L'examen clinique pour le dépistage de l'embolie pulmonaire

Les signes et symptômes d'embolie pulmonaire sont peu spécifiques et comme pour la TVP, son diagnostic repose autant sur la prise en compte du contexte que sur les données de l'examen clinique.
Ainsi une dyspnée avec tachypnée supérieur à 20/min, une douleur thoracique de type pleural sont généralement les signes d'appel.

Une tachycardie et des crachats hémoptoiques sont des signes fréquents, mais non spécifiques. Les manifestations trompeuses de l'embolie pulmonaire sont très nombreuses et correspondent notamment à la syncope, arythmie cardiaque, défaillance cardiaque résistante, bronchospasme grave.
Une embolie pulmonaire peut aussi être silencieuse comme l'ont montré les études systématiques réalisées chez les patients porteurs de TVP (40 à 50% pour les TVP proximales). [93]

3.3) L'examen biologique pour le dépistage de l'embolie pulmonaire : dosage des D-Dimères

Ce test dose les fragments DD issus de la dégradation de la fibrine. Il a une très bonne sensibilité pour la MTEV aigue lorsqu'il est effectué par la méthode ELISA. Son intérêt repose sur sa valeur prédictive négative (seuil inférieur à 500ng/ml) en cas de faible probabilité clinique, permettant d'exclure une TVP.
Par contre en cas de probabilité clinique forte, il ne faut pas les doser, mais effectuer directement une échographie veineuse.[94]

Les D-Dimères ont une bonne Valeur Prédictive Négative (VPN), mais une mauvaise Valeur Prédictive Positive (VPP). En effet si le dosage s'avère positif, celui-ci n'est pas spécifique car il peut l'être en cas de grossesse, cancer évolutif, patients alités, pathologies inflammatoires ou chirurgie récente.[95]
Récemment un seuil décisionnel adapté à l'âge a été validé pour éviter le trop fort taux de faux positifs dans la population gériatrique. En effet, il a été démontré que la concentration plasmatique moyenne des D-dimères augmente avec l'âge et qu'elle n'est inférieure à 500 μg/l que chez environ 10% des patients âgés de 80 ans et plus[96]. Il en résulte une diminution de la spécificité du dosage des D-dimères selon l'âge. Le seuil d'exclusion est calculé selon la formule (seuil de D-dimères = âge x 10) à partir de 50 ans.[97]

3.4) L'écho doppler pour la TVP

3.4.1) Les principes de l'écho doppler

L'échographie doppler veineuse consiste en l'étude de la compressibilité d'une veine en échographie. L'incompressibilité de la veine signe la présence d'un thrombus.
L'échographie veineuse est considérée comme l'examen de première intention pour confirmer le diagnostic de TVP, avec une sensibilité et une spécificité de 95-98%.
L'échographie permet aussi d'établir des diagnostics différentiels avec notamment la rupture de kyste poplité, hématome intramusculaire ou même déchirure musculaire.[9899100]

3.4.2) l'écho doppler : un examen non systématique pour des raisons de coût et de logistique

En pratique, le clinicien reste confronté à une difficulté diagnostique, car la TVP peut d'une part être asymptomatique et d'autre part les signes ne sont pas forcément spécifiques [100]. Or la réalisation systématique d'un écho doppler n'est pas recommandée, et cette difficulté correspond à la réalité quotidienne des services d'orthopédie.
L'écho doppler n'est pas un examen systématique en pratique, car il entraine un enjeu économique non négligeable du fait de sa cotation importante. De plus cet examen prend du temps pour être réalisé et nécessite un médecin vasculaire qui eux sont souvent débordés.

3.5) Angioscanner pour le diagnostic d'embolie pulmonaire

L'angioscanner est devenu l'examen de référence en cas de probabilité clinique élevée d'EP, ou en cas de probabilité non haute associée à un dosage des D-dimères positif.
Également appelé tomodensitométrie hélicoïdale avec injection, c'est actuellement l'examen de première intention. Il a l'avantage d'être sensible et spécifique dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire, mais entraine une irradiation non négligeable et une nécessité d'injection de produit de contraste iodé. Il doit donc être en l'absence de contre-indication l'examen de choix pour objectiver une embolie pulmonaire.[101]

La démarche combinant probabilité clinique, dosage des D-dimères plasmatiques et réalisation d'un angioscanner spiralé a été largement validée avec un taux de récidive de MTEV à trois mois de 0,5% chez les patients avec une probabilité clinique non haute et un test D-dimères négatif et de 1,3% chez les patients avec un CT négatif et une probabilité clinique haute ou un test D-dimères positif.[94]

3.6) Algorithme diagnostique devant une suspicion de phlébite

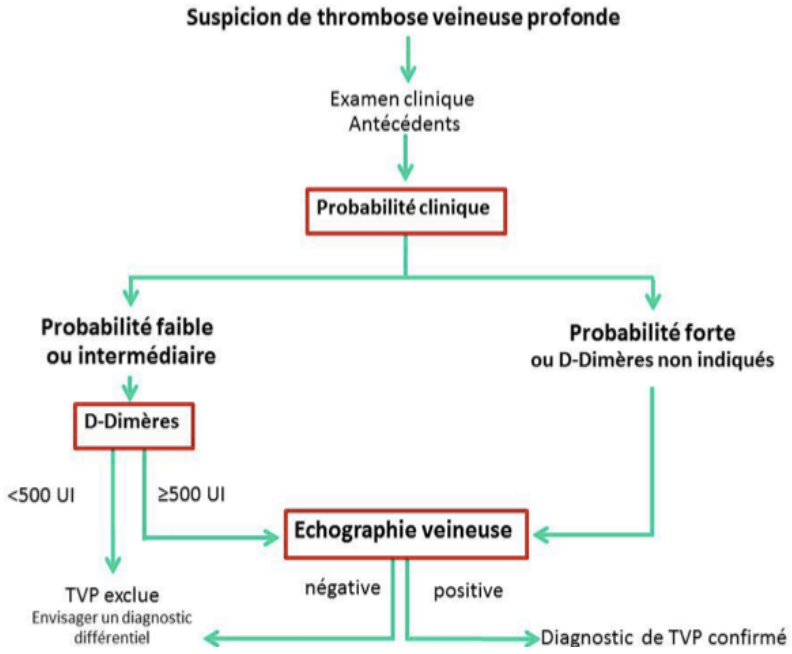

Figure 22 : démarche à adopter devant une suspicion de TVP

3.7) Algorithme diagnostique devant une suspicion d'embolie pulmonaire

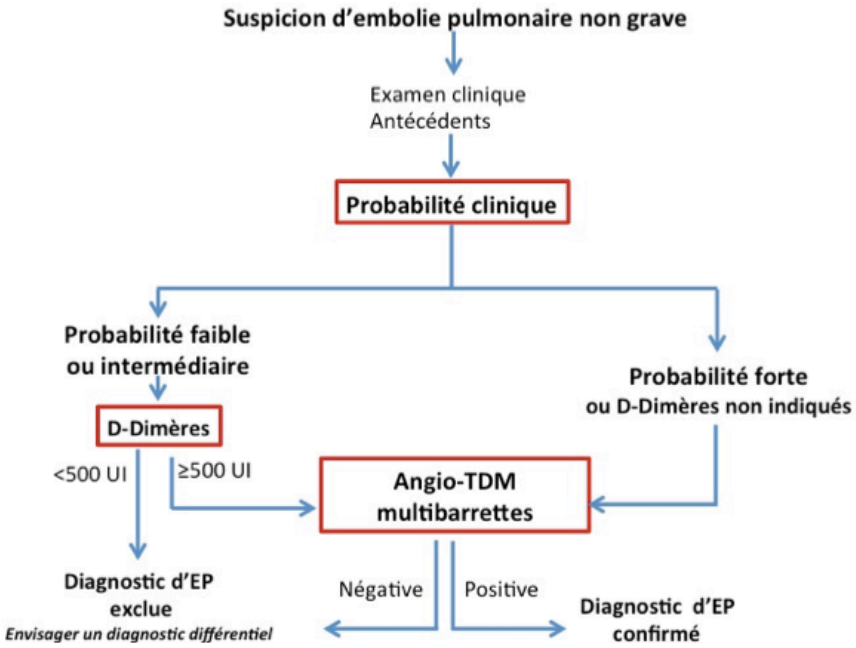

Figure 23 : démarche à adopter devant une suspicion d'embolie pulmonaire

3.8) Thromboélastographie

La thromboélastographie est le tracé produit par la mesure du changement de la viscosité sanguine lié à la polymérisation de la fibrine au cours de la coagulation.

La thromboélastométrie rotative est la technique utilisée par une nouvelle génération d'automate (Rotem®, Pentapharm, Allemagne), dont le principe, celui de la thromboélastographie, est adapté à la surveillance de l'hémostase au lit du patient. Ce qui permet non seulement d'identifier la part de coagulopathie à l'origine ou contemporaine d'un saignement, mais il fournit également les clefs guider la prise en charge thérapeutique des situations hémorragiques.[102]

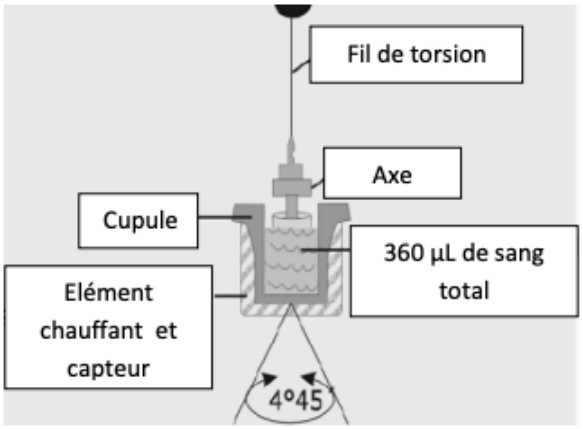

Figure 24 : mécanisme de l'automate de thromboélastographie

Lors de la réalisation d'un examen thromboélastographique, l'automate donne une représentation graphique du processus de coagulation puis de la fibrinolyse.

Un échantillon de 360μL de sang veineux natif est déposé dans une cupule préalablement chauffée à 37°C et animée d'une rotation oscillante constante[103]. Un axe relié à un fil de torsion est plongé dans la cupule. Les mouvements de la cupule sont progressivement transmis par le caillot en formation à l'axe qui oscille à son tour et est relié au système de détection.

L'amplitude des mouvements de l'axe dépend de la fermeté du caillot. Le système informatique établit ainsi une représentation graphique montrant l'évolution de la force viscoélastique en fonction du temps. Le développement du caillot est visualisé en temps réel et l'analyse de la coagulation se fait à la température du patient.

PARTIE V : étude statistique sur recueil personnel de données

1) Objectif principal de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'étudier la population du service d'orthopédie de l'hôpital Nord à Marseille, ayant eu recours à une prothèse totale du genou, afin d'observer la diversité du profil de ces patients.

2) Objectif secondaire

L'objectif secondaire était de montrer la nécessité d'une stratification des patients et donc d'une adaptation personnelle de la thromboprophylaxie.
Tous les patients ne comptabilisent pas le même nombre de facteurs de risques thrombotiques, ainsi tous ne sont pas classés au même niveau de risque thrombotique, certains sont à faible, moyen voir à haut risque.
Ainsi tous ces patients ne devraient pas forcement avoir recours à une thromboprophylaxie médicamenteuse standardisée par les recommandations. Le recours à une médecine plus personnalisée et donc une prophylaxie adaptée au profil du patient, et de son niveau de risque thrombotique serait préférable.

3) Description de l'étude

3.1) Population

164 dossiers patients ont été inclus dans ce travail, il s'agit des patients du Pr FLECHER, chef de service d'orthopédie, de l'hôpital Nord à Marseille. Il s'agit des patients ayant eu une prothèse totale du genou entre le 1er janvier 2019 et le 31 aout 2020.

4) Matériel et méthode

C'est une étude observationnelle descriptive, uni-site, rétrospective sur 20 mois (01/01/19 au 31/08/20) par revue de dossiers informatiques. Initialement réalisée sur 12 mois, j'ai prolongé la prise de données car les interventions entre mars 2020 et juin 2020 avaient été pour la plupart décalées en raison du plan blanc déclenché au cours de la première vague de la pandémie de COVID 19.

Une sélection a été réalisée parmi les patients du service d'orthopédie de l'hôpital nord, uniquement les patients ayant eu recours à la pose d'une prothèse totale sur 1 genou.
L'ensemble des données démographiques (sexe, poids, âge, IMC, taille, surface corporelle, tabagisme, facteurs de risques thrombotiques), péri-opératoires (étiologies de la PTG, bilan biologiques et d'hémostase en pré et en post opératoire, survenu d'effets indésirables au cours de la thromboprophylaxie), protocole prophylactique (anticoagulants utilisés en thromboprophylaxie) ont été colligées.
J'ai également recueilli l'ensemble des complications thrombotiques diagnostiquées dans les 90 jours suivants l'opération.

5) Méthodes statistiques

L'analyse statistique descriptive des variables quantitatives s'est faite en donnant pour chaque variable, les paramètres de position (moyenne, médiane, minimum, maximum) ainsi que les paramètres de dispersion (variance, écart-types).
Le descriptif des variables qualitatives s'est fait en donnant les effectifs et proportions de chaque modalité dans l'échantillon.
Chaque fois que cela a été utile, des tableaux croisés ont été donnés avec effectifs, proportions par ligne, proportions par colonne et proportions par rapport au total.
Les données ont été relevées sur le logiciel AXIGATE et les analyses ont été réalisées avec le logiciel Microsoft Excel dans sa version Office365.

6) Résultats

6.1) Description de la population : données démographiques

Les données démographiques de notre population sont standards, avec 65 hommes (39,6%) pour 99 femmes (60,4%), un âge moyen à l'opération de 69 ans [27-91] pour une médiane de 70 ans, dont 118 patients > à 65 ans (72%) et 46 patients < 65 ans (28%).

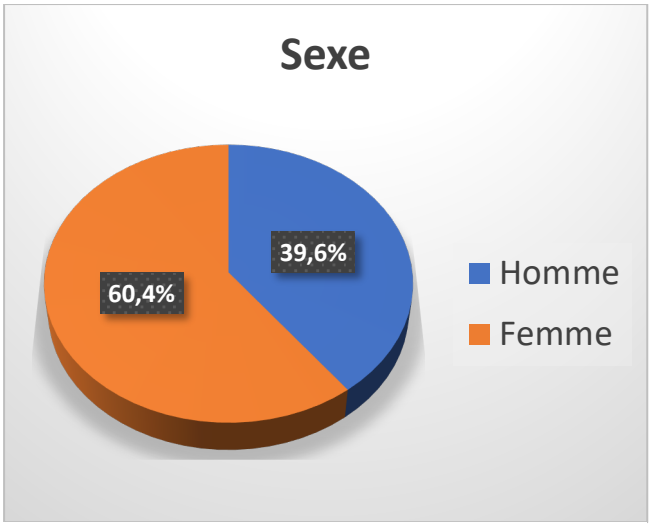

Figure 25: réparation de la population selon leur sexe

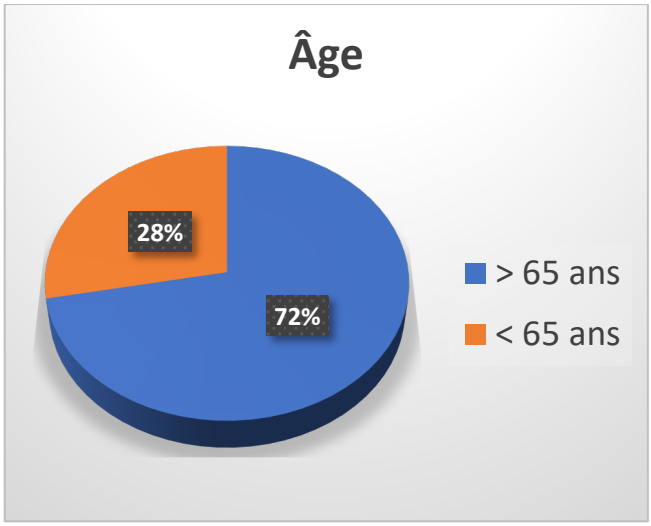

Figure 26 : réparation de la population selon leur âge

La population présente un IMC moyen de 29,48 kg/m^2 [19,9-46,9] pour une médiane de 29 kg/m^2. Parmi ces IMC, 71 patients (44,9%) ont un IMC > 30kg/m^2, et 87 patients (55,1%) ont un IMC < 30kg/m^2.

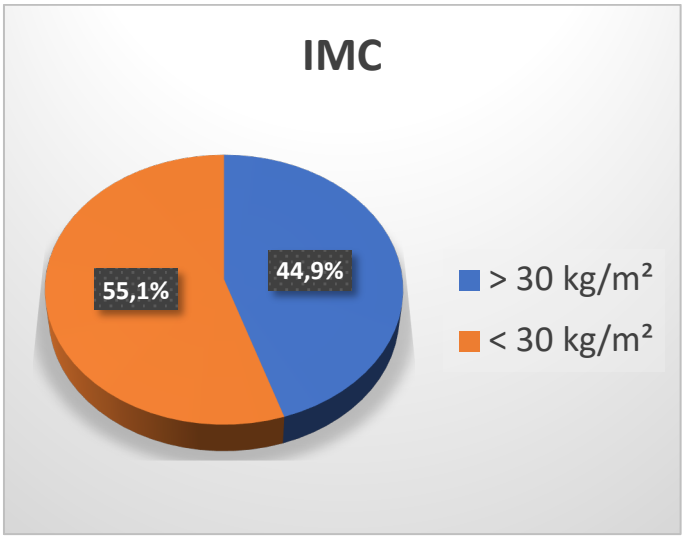

Figure 27: répartition de la population selon leur IMC

Ces IMC ont été calculés grâce aux données de tailles et de poids. Ainsi j'ai relevé une taille moyenne à l'opération de 166,4 cm [147-193], pour une médiane de 165 cm ; un poids moyen de 81,78 kg [43-125] pour une médiane de 80kg.

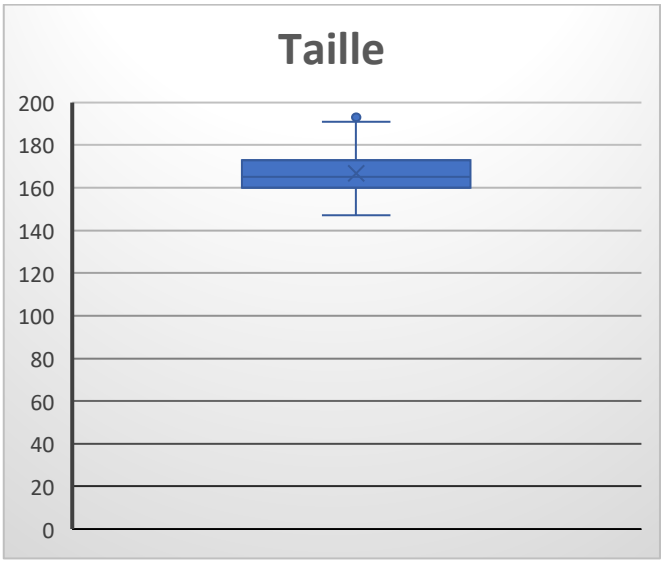

Figure 28 : réparation de la population selon leur taille

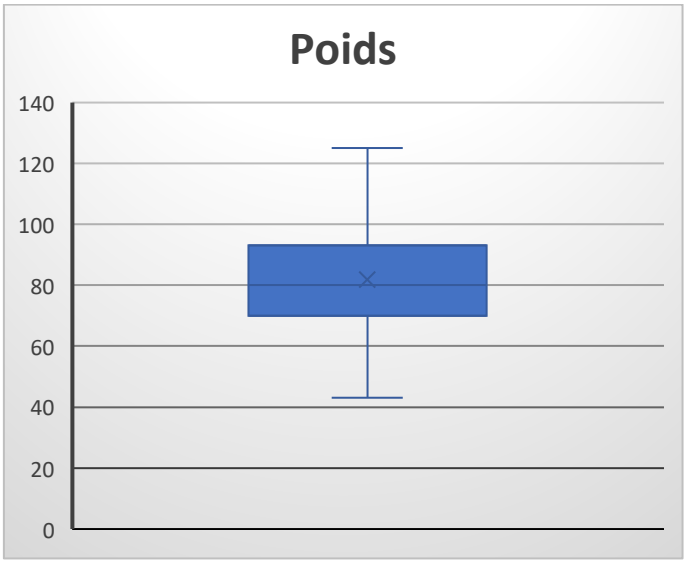

Figure 29 : réparation de la population selon leur poids

Enfin une surface corporelle moyenne de 1,90m^2 [1,3-2,5] pour une médiane de 1,9m^2 a été relevée.

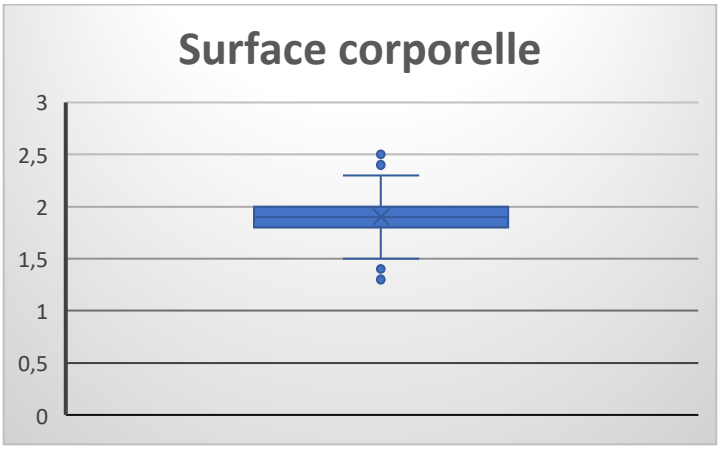

Figure 30: réparation de la population selon leur surface corporelle

A partir de l'IMC des patients, j'ai pu séparer les patients ayant un IMC normal (entre 16,5 et 18,5) soit 35 patients, ce qui représente 22,2% de la population. 53 patients sont en surpoids (IMC entre 25 et 30) soit 33,5% et 71 sont obèses soit 44,9%. Parmi les patients obèses 47 ont une obésité modérée de classe I (IMC entre 30 et 35) soit 29,7%, 15 présentent une obésité élevée de classe II (IMC entre 35 et 40) soit 9,5% et

enfin 9 ont une obésité morbide ou massive de classe III (IMC supérieur à 40) soit 5,7% de la population en question.

Sédentarité (n=158)		
Normal (entre 16,5 et 18,5)	35	22,2%
Surpoids (IMC entre 25 et 30)	53	33,5%
Obésité grade I (IMC entre 30 et 35)	47	29,7%
Obésité grade II (IMC entre 35 et 40)	15	9,5%
Obésité grade III (IMC supérieur à 40)	9	5,7%

Tableau 11 : interprétation des données IMC des patients

L'ensemble des données démographique de la population étudiée est résumée dans le tableau ci-dessous.

	Moyenne	Médiane	Écart-type	Min	Max	Total
Âge, en année	69	70	7	27	91	164
Taille (cm)	166,64	165	7,83	147	193	159
Poids (kg)	81,78	80	13,12	43	125	158
IMC (kg/m²)	29,48	29	4,51	19,9	46,9	158
Surface corporelle (m²)	1,9	1,9	0,16	1,3	2,5	153
Âge des femmes, en année	69	70	7	31	91	99

Tableau 12 : résumé des données démographiques de la population

6.2) Description de la population : données peri-operatoires

Parmi les 163 dossiers PTG, j'ai pu relever 6 étiologies différentes, dont 73 gonarthroses droite (45,6%), 69 gonarthroses gauche (43,1%), 12 gonarthroses bilatérales (7,5%), 3 sarcomes droit (1,9%), 2 sarcomes gauche (1,3%), et 1 polyarthrite (0,6%).

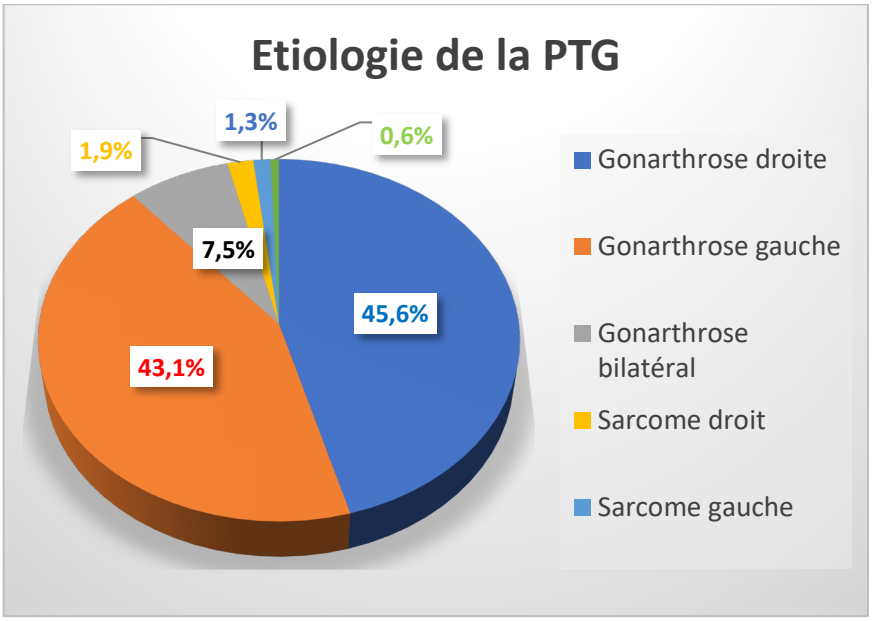

Figure 31 : répartition des PTG selon leurs étiologies

Chez ces 163 patients, des bilans biologiques et d'hémostase pré et post opératoire ont été réalisés. Ces bilans biologiques ont permis de relevé pour chaque patient notamment leur taux : hémoglobine, plaquettes, lymphocytes, globules blancs et polynucléaires neutrophiles. Ces données ont été prise dans l'hémogramme, ou numération de la formule sanguine (NFS), réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse le plus souvent au pli du coude et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant sec de type EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique).

Les valeurs de référence de la concentration de l'hémoglobine sont les suivantes :

- Homme adulte : 130 à 180g/l (ou 13 à 18 g/dl)
- Femme adulte : 120 à 160g/l (ou 12 à 16 g/dl)

Dans notre population j'ai relevé un taux d'hémoglobine pré opératoire moyen de 136,36g/l [94-177] pour une médiane de 137g/l. En post opératoire, le taux d'hémoglobine moyen est de 111,91g/l [80-163] pour une médiane de 111,5 g/l. La perte moyenne d'hémoglobine est de 24,56g/l [1-67] pour une médiane de 23.

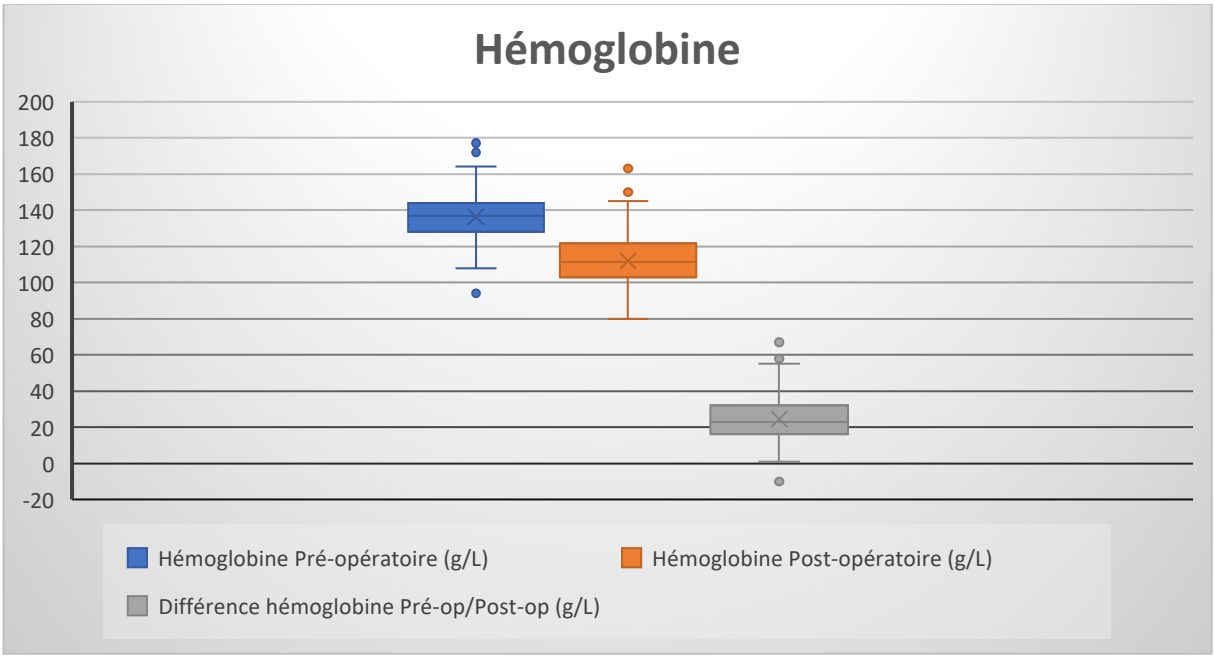

Figure 32 : bilan de l'hémoglobine en pré et post opératoire et comparaison

Les données sur l'hémoglobine sont primordiales en chirurgie orthopédique afin de détecter un potentiel risque hémorragique. En effet j'ai relevé les données sur l'hémoglobine avant et après la pose de la PTG, afin de voir si une baisse de l'hémoglobine a eu lieu ou non. Une baisse de l'hémoglobine > 2 g/dl sur 24h est un des 4 critères permettant de définir un évènement hémorragique selon les recommandations de l'ISTH.

L'évènement hémorragique (majeur ou cliniquement relevant non majeur) survient de manière précoce après la PTG 10+/-4 jours, il sera relevé par l'équipe médical au cours de l'hospitalisation ou par l'investigateur au cours de la visite de contrôle à M3 (évènement rapporté par les patients et confirmé par des examens paracliniques usuels).

L'évènement hémorragique se définit selon les recommandations de l'ISTH[104] par :

- Volume de sang dans le Redon (> 350 ml)
- Saignement au niveau du site chirurgical, formation d'un hématome volumineux au niveau de la cicatrice nécessitant une reprise chirurgicale
- Une baisse de l'hémoglobine de > 2 g/dl sur 24h
- Un recours à la transfusion de > 2 poches de globules rouges

A propos des plaquettes, cette prise de donnée avant et après opération est pertinente dans le sens où elles peuvent être le reflet d'une activité thrombotique. En effet si le taux de plaquettes diminue entre le pré-opératoire et le post-opératoire on peut supposer que la consommation des plaquettes est liée à la formation

d'un thrombus. Une thrombopénie post opératoire serra considérée comme une thrombopénie périphérique de consommation.

Dans notre population j'ai relevé un taux de plaquettes pré opératoire moyen de 260,38g/l [98-688] pour une médiane de 260,38g/l. En post opératoire, le taux de plaquettes moyen est de 237,83g/l [117-529] pour une médiane de 229,5 g/l. La perte moyenne de plaquettes est de 24,92g/l pour une médiane de 27.

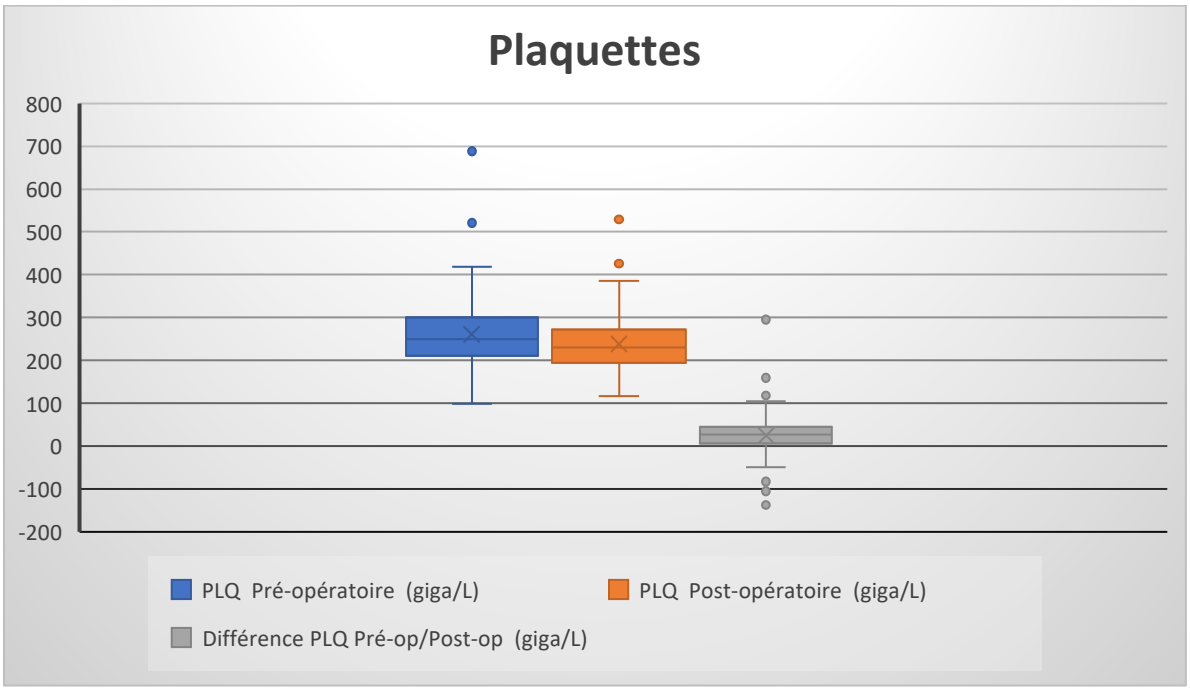

Figure 33 : bilan des plaquettes en pré et post opératoire et comparaison

Pour les globules blancs, nous avons des chiffres qui correspondent à un pré opératoire moyen de 8,26g/l [3,7-20] pour une médiane de 8,1g/l. En post opératoire, le taux de globules blancs moyen est de 11,78g/l [3,1-23] pour une médiane de 12 g/l. La différence moyenne entre le pré et post opératoire est de 3,42g/l pour une médiane de 3,7g/l.

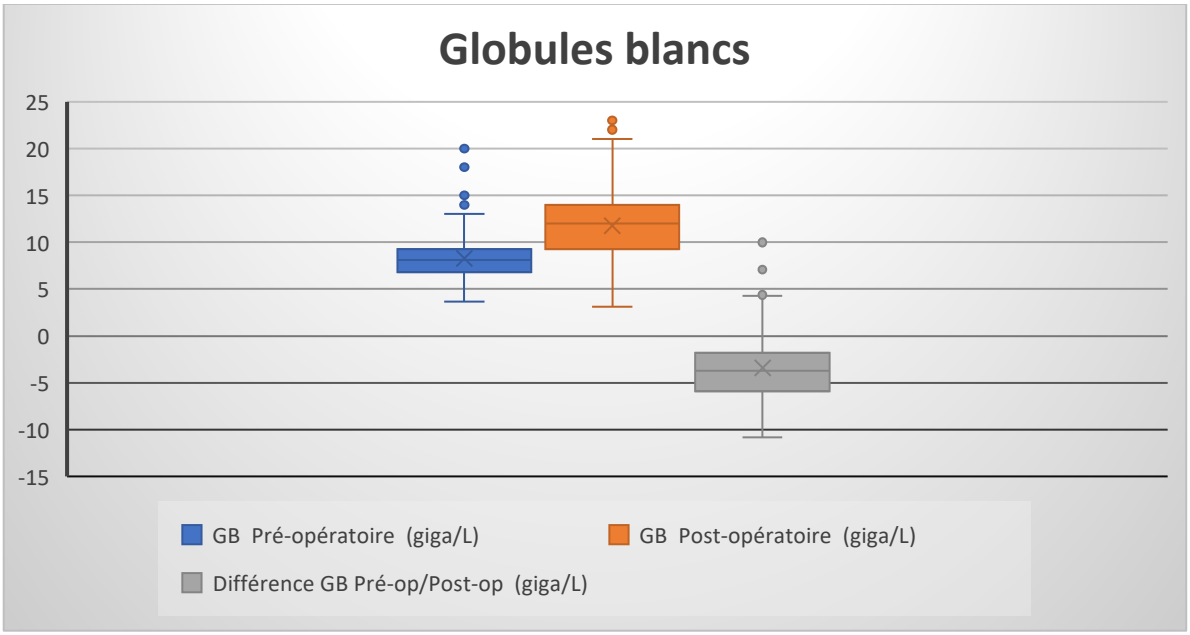

Figure 34 : bilan des globules blancs en pré et post opératoire et comparaison

Pour les polynucléaires neutrophiles, nous avons des chiffres qui correspondent à un pré opératoire moyen de 5,36g/l [1,5-17] pour une médiane de 4,9g/l. En post opératoire, le taux de polynucléaires neutrophiles moyen est de 8,94 g/l [1,8-18] pour une médiane de 8,7 g/l. La différence moyenne entre le pré et post opératoire est de 3,59g/l pour une médiane de 3,1g/l.

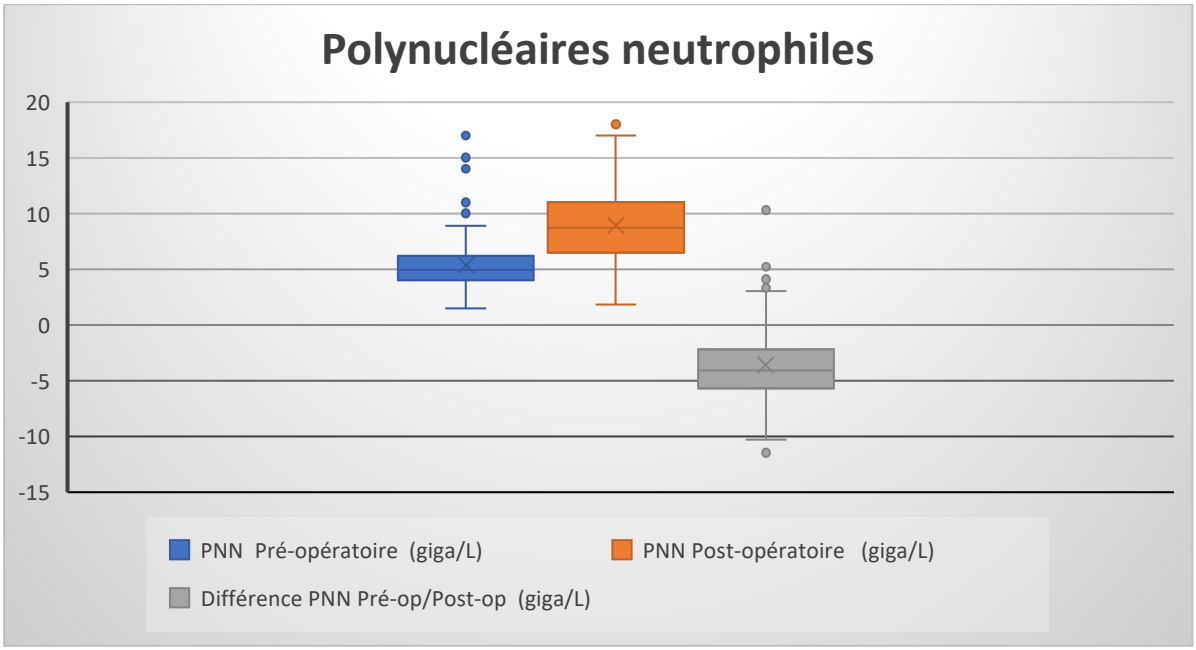

Figure 35 : bilan des polynucléaires neutrophiles en pré et post opératoire et comparaison

Pour les lymphocytes, nous avons des chiffres qui correspondent à un pré opératoire moyen de 2,02g/l [0,18-3,8] pour une médiane de 2,1g/l. En post opératoire, le taux de lymphocytes moyen est de 1,68 g/l [0,5-14]

pour une médiane de 1,5 g/l. La différence moyenne entre le pré et post opératoire est de 0,43g/l pour une médiane de 0,48g/l.

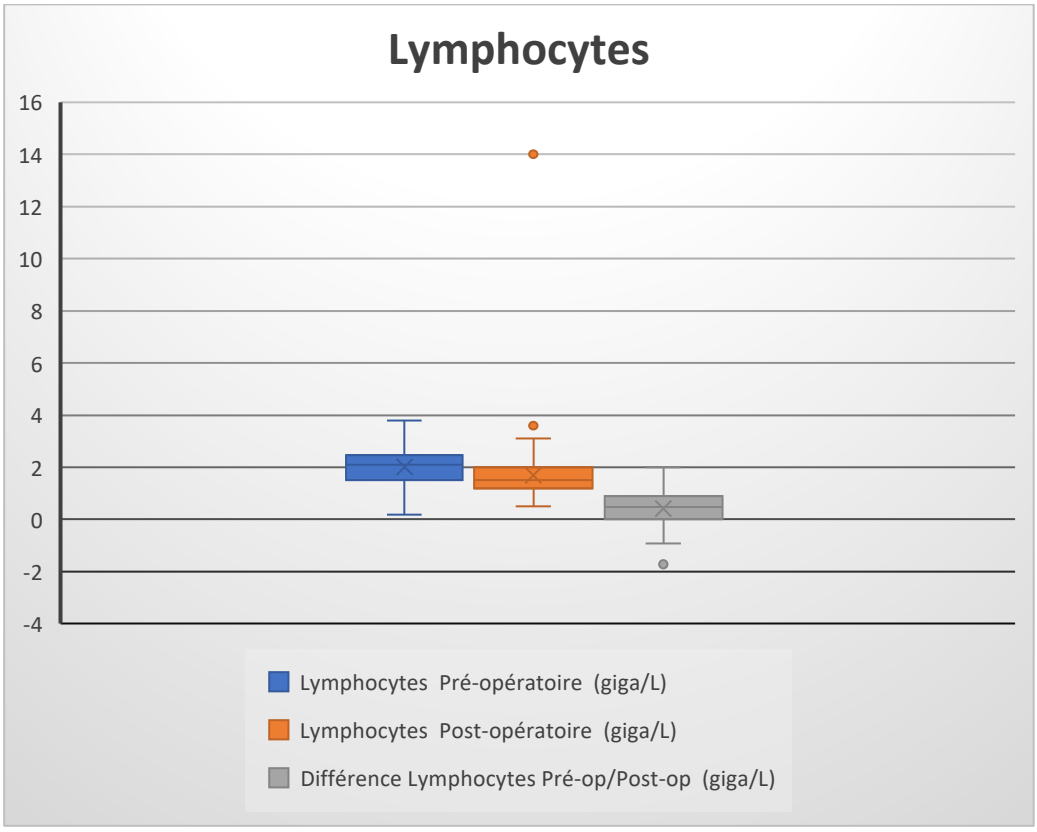

Figure 36 : bilan des lymphocytes en pré et post opératoire et comparaison

Concernant les bilans d'hémostase, ils ont permis de relevé pour chaque patient leur : TP, TCA ainsi que leur INR. L'étude de l'hémostase est extrêmement importante en clinique. Les tests d'hémostase sont utilisés pour le diagnostic étiologique d'un syndrome hémorragique ou pour essayer d'évaluer le risque hémorragique avant une intervention chirurgicale.

Sur le logiciel AXIGATE, le risque hémorragique des patients a été évalué lors de la consultation pré opératoire chez l'anesthésiste, et celui-ci est divisé en 3 grades : faible, intermédiaire, élevé.
Ainsi dans la population étudiée, ce risque hémorragique est élevé chez 27 patients soit 16,5%, intermédiaire chez 62 personnes soit 37,8% et faible chez 8 patients soit 4,9% de la population en question.

Cependant il est regrettable de constater que pour 40,9% des patients soit 67 patients sur 164 étudiés ce risque reste indéterminé. En effet l'évaluation de ce risque n'est pas à négliger car en chirurgie orthopédique les complications hémorragiques après une PTG sont rares mais représentent une urgence et nécessitent une prise en charge rapide car les conséquences peuvent être dramatiques pour le patient.

Risque hémorragique (n=164)		
Indéterminé	67	40,9%
Faible	8	4,9%
Intermédiaire	62	37,8%
Élevé	27	16,5%

Tableau 13 : détermination du risque hémorragique dans la population étudiée

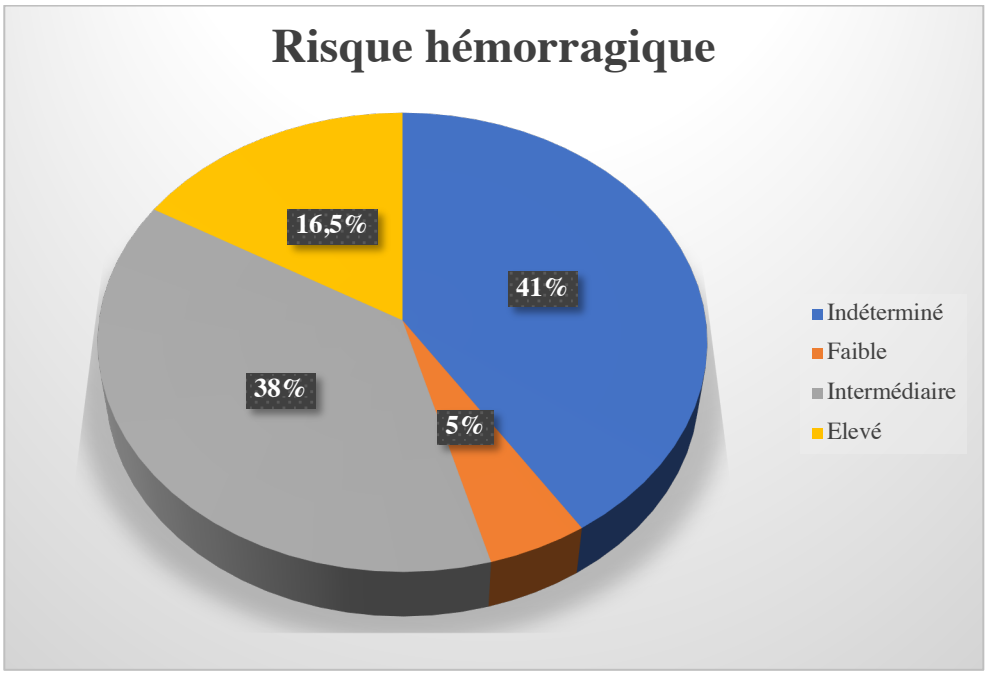

Figure 37 : répartition de la population en fonction de leur risque hémorragique

Concernant le risque hémorragique, la survenue d'une hémarthrose importante après une PTG est associée à un allongement de la durée d'hospitalisation et à un retard de récupération qui peut compromettre le résultat final de l'intervention.

En postopératoire immédiat, les patients présentent un état d'hyperfibrinolyse qui est un facteur majorant les risques de saignement. En effet, l'hypoxie, l'inflammation et les lésions tissulaires provoquées par la chirurgie conduisent à la libération de matériel fibrinolytique. Cette hyperfibrinolyse peut persister jusqu'à deux jours après l'opération.

L'acide tranéxamique (exacyl®), est un puissant agent anti-fibrinolytique, largement utilisé en orthopédie au cours de l'opération. Il a permis de diminuer de manière significative les pertes sanguines mais sa demi-vie de 2h est trop courte pour couvrir toute la période d'hyperfibrinolyse. Actuellement, il n'existe donc pas de biomarqueurs permettant d'évaluer ce risque hémorragique.

Après avoir vu l'importance de l'exploration de l'hémostase dans le cadre du risque thrombotique, nous allons nous intéresser aux tests permettant cette exploration.

Le temps de Quick (TQ) est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaquetté en présence de calcium et de thromboplastine (substitut de facteur tissulaire et de phospholipides).
Il s'agit du test global d'exploration de la voie extrinsèque de la coagulation et explore le FII, FVII, FX, le fibrinogène et le FV. Ce test exprimé en % est alors dénommé taux de prothrombine (TP) et a une valeur usuelle comprise entre 70 et 130%.
Dans la population de l'étude, on relève un TP pré-opératoire moyen de 103,04 [67-130] pour une médiane de 101 et un TP post-opératoire moyen de 89,72 [56-118] pour une médiane de 91.
La différence moyenne entre le pré et post opératoire est de 13,68 pour une médiane de 16.

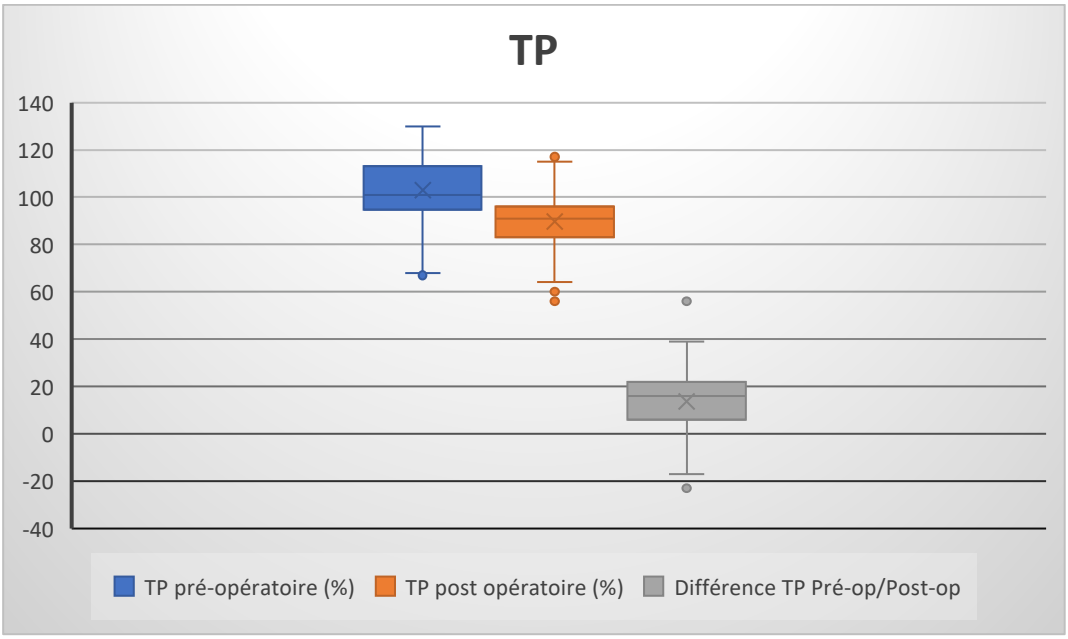

Figure 38 : bilan du TP en pré et post opératoire et comparaison

Le TCA, temps de céphaline plus activateur correspond au temps de coagulation d'un plasma citraté déplaquetté en présence de calcium, de céphaline (substitut de phospholipides) et d'un activateur du système contact (kaolin, silice, acide ellagique, célite).
Ce test permet d'explorer la voie intrinsèque de la coagulation et explore donc les facteurs anti-hémophiliques FVIII et FIX, facteurs de la phase contact FXI, FXII, PK et KHPM puis le fibrinogène le FII, FV et FX.

L'exploration des résultats se fait par l'étude du ratio TCA malade / TCA témoin et la valeur usuelle de ce rapport doit être comprise entre 0,8 et 1,2.

Dans la population étudiée on relève un TCA pré-opératoire moyen de 1,01 [0,8-2,1] pour une médiane de 1 et un TCA post-opératoire moyen de 1,02 [0,8-1,5] pour une médiane de 1. La différence moyenne entre le pré et post opératoire est de 0,01 pour une médiane de 0.

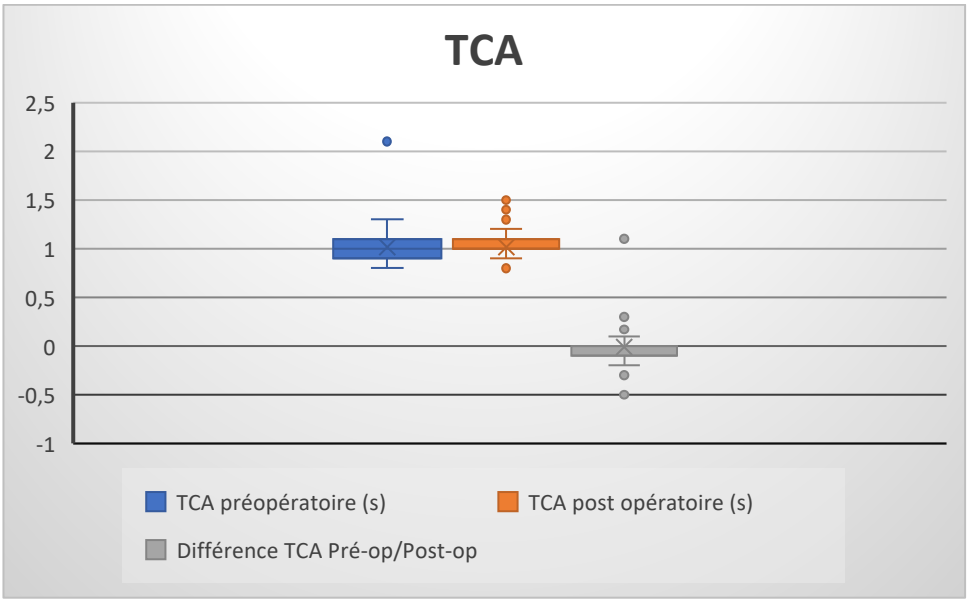

Figure 39 : bilan du TCA en pré et post opératoire et comparaison

L'INR ou *international normalized ratio* correspond au rapport du $(\text{TQ malade}/\text{ TQ témoin})^{ISI}$ avec ISI correspondant à l'index de sensibilité international (mesure comparant la thromboplastine utilisée à la thromboplastine de référence de l'OMS). L'INR cible est compris entre 0,8 et 1,2 en dehors d'un traitement par anti-vitamine K. L'intérêt du suivi du traitement par l'INR est de contrôler l'efficacité du médicament sur la diminution du risque thrombotique, limiter le risque d'accident hémorragique et d'ajuster le traitement en cas de déséquilibres.

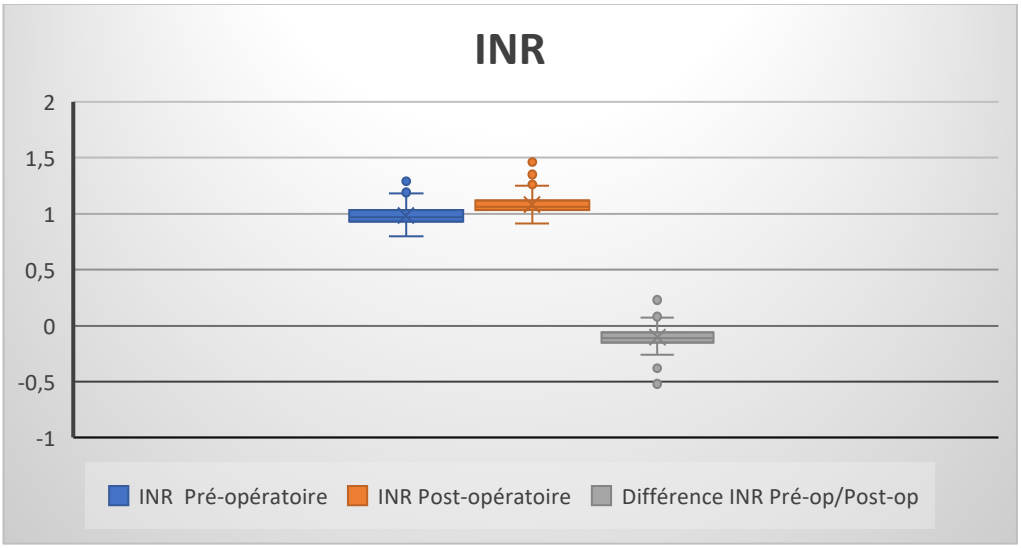

Figure 40 : bilan de l'INR en pré et post opératoire et comparaison

Chez les patients étudiés on constate un INR pré-opératoire moyen de 0,98 [0,8-1,29] pour une médiane de 0,98 et un INR post-opératoire moyen de 1,08 [0,91-1,48] pour une médiane de 1,08.

La différence moyenne entre le pré et post opératoire est de 0,1 pour une médiane de 0,11.

	Moyenne	Médiane	Écart-type	Min	Max	Total
Bilan pré-opératoire						
Hb	136,36	137	10,06	94	177	157
PLQ	260,38	250	55,17	98	688	157
GB	8,26	8,1	1,68	3,7	20	148
PNN	5,36	4,9	1,53	1,5	17	144
Lymphocytes	2,02	2,1	0,57	0,18	3,8	144
TP	103,04	101	10,73	67	130	126
TCA	1,01	1	0,09	0,8	2,1	118
INR	0,98	0,97	0,07	0,8	1,29	118
Bilan post-opératoire						
Hb	112,03	111,5	11,33	80	163	160
PLQ	237,83	229,5	47,62	117	529	160
GB	11,78	12	2,76	3,1	23	160
PNN	8,94	8,7	2,48	1,8	18	159
Lymphocytes	1,68	1,5	0,55	0,5	14	159
TP	89,72	91	8,53	56	118	158
TCA	1,02	1	0,08	0,8	1,5	157
INR	1,08	1,06	0,07	0,91	1,48	157
Différence Pré-op/Post-op						
Hb	24,44	23	9,48	-10	67	156
PLQ	24,92	27	29,19	-138	295	155
GB	-3,42	-3,7	2,67	-10,8	10,4	148

PNN	-3,59	-3,1	2,67	-11,5	10,5	143
Lymphocytes	0,43	0,48	0,49	-1,7	2	143
TP	13,68	16	9,95	-23	56	124
TCA	-0,01	0	0,08	-0,52	1,1	115
INR	-0,1	-0,11	0,07	-1,05	0,23	116

Tableau 14 : résumé des données des bilans sanguins réalisés avant et après la pose de PTG

Avant la pose d'une PTG, il est primordial de savoir quels sont les traitements chroniques que le patient prend, en particulier ses traitements anticoagulants.

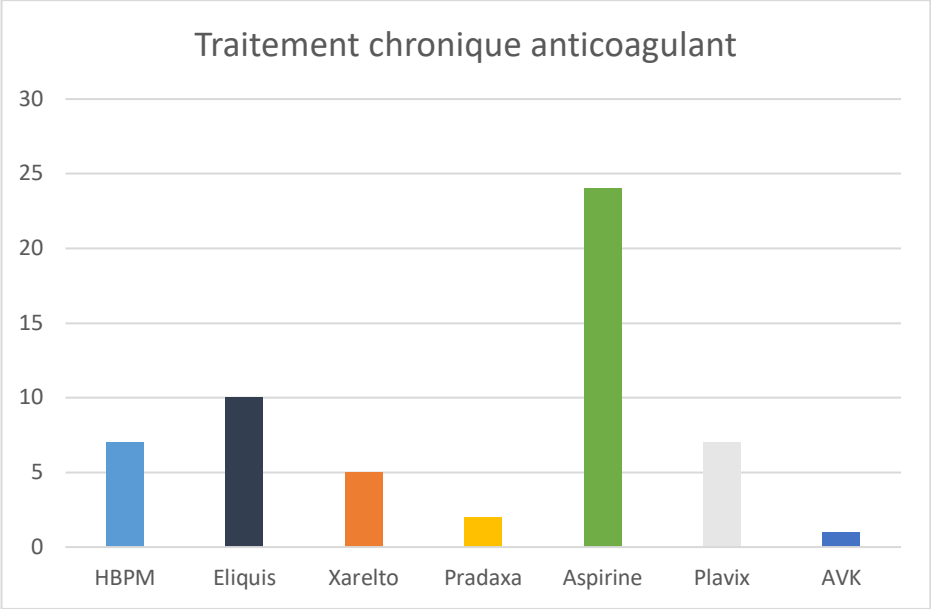

Figure 41 : répartition des traitement chroniques anticoagulants de la population étudiée

Dans ce groupe de 164 patients, 7 sont sous HBPM soit 4,3%, 10 sous Eliquis soit 6,1%, 5 sous Xarelto soit 3,0%, 2 sous Pradaxa soit 1,2%, 24 sous Aspirine soit 14,6%, 7 sous Plavix soit 4,3% et 1 sous AVK soit 0,6%. Ainsi 56 patients sur les 164 suivent un traitement chronique anticoagulant soit 34,15% de la population étudiée.

Traitement chronique anticoagulant (n=164)		
HBPM	7	4,3%
Eliquis	10	6,1%
Xarelto	5	3,0%
Pradaxa	2	1,2%
Aspirine	24	14,6%
Plavix	7	4,3%
AVK	1	0,6%

Tableau 15 : résumé de la proportion de patients sous anticoagulants chroniques dans la population cible

Il est important de prendre en compte ces traitements anticoagulants chroniques car ils devront être interrompus avant l'anesthésie. En effet l'anesthésie est possible chez les patients sous prophylaxie antithrombotique, pour autant qu'un délai entre la dernière administration d'antithrombotique et la réalisation de l'anesthésie soit respecté.

Ce délai correspond à environ 3 demi-vies de l'antithrombotique, équivalent à celui qu'il faut respecter par rapport à l'opération elle-même. Un délai, en partie déterminé par le temps pour arriver au pic de concentration de l'anticoagulant, variable selon les substances, doit également être respecté pour reprendre l'antithrombotique. Les durées d'interruption avant anesthésie sont de 12h pour les HBPM (prophylaxie) et 24h pour les HBPM (thérapeutiques), 36-42h pour le Fondaparinux, 18-26h pour le Rivaroxaban, 26-30h pour l'Apixaban, 2-4 jours pour le Dabigatran, 7 jours pour le Clopidogrel (PLAVIX), et pour les AVK il est préconisé d'arrêter l'Acénocoumarol 2 jours avant et pour la Wafarine 5 jours avant l'anesthésie.

6.3) Protocole post opératoire

L'anticoagulation post opératoire est prescrite dans 100% des cas. Les HBPM ont été préférées dans la majorité des cas (97%). Les anticoagulants oraux AOD ne représentent que 1,8% des cas avec 0,6% pour l'Eliquis et 1,2% pour le Xarelto.

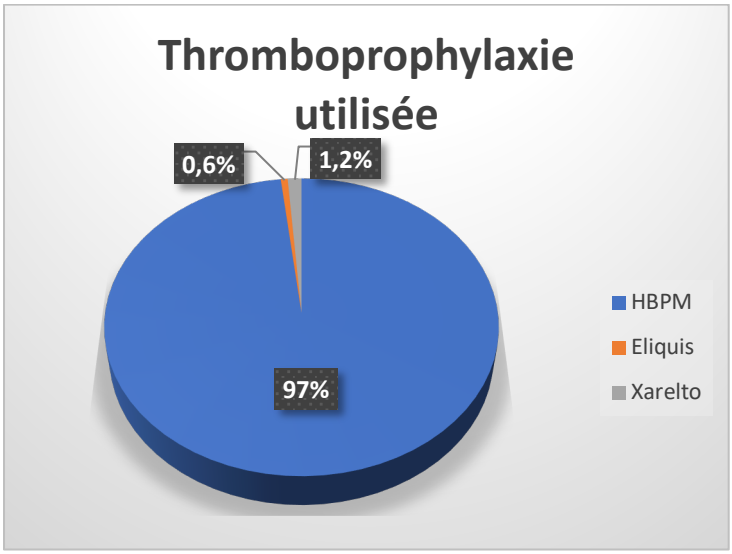

Figure 42 : la répartition des anti thrombotiques utilisés en post PTG

6.4) Complications post opératoires

Dans notre série on note une complication thrombotique précoce (< 5 jours) s'agissant d'une embolie pulmonaire, soit 0,6% de la population. Cette embolie pulmonaire est survenue chez un sujet de sexe féminin âgé de 57 ans, présentant une obésité de grade I, un diabète non insulino dépendant, de l'hypertension artériel (HTA), un antécédent de coronaropathie et de 2 infarctus du myocarde.

Parmi les complications thrombotiques tardives (>5jours) j'ai relevé 2 TVP soit 1,2% de la population. La première survenue chez un sujet de sexe masculin de 76 ans, avec un antécédent de TVP, de thrombose de la veine de l'œil et d'angor stenté, HTA, obésité de classe I et sous Xarelto en traitement chronique.
La deuxième TVP relevé dans mon étude concerne un sujet de sexe féminin âgé de 77ans avec un antécédent de coronaropathie, de dyslipidémie, HTA, diabète insulino dépendant et un antécédent de cancer de la vessie.
D'après ces profils décrits précédemment, il s'agit de sujets aux nombreux antécédents cardiovasculaire et aux multiples comorbidités. Ces sujets étaient donc à risque de présenter un effet indésirable post chirurgical.

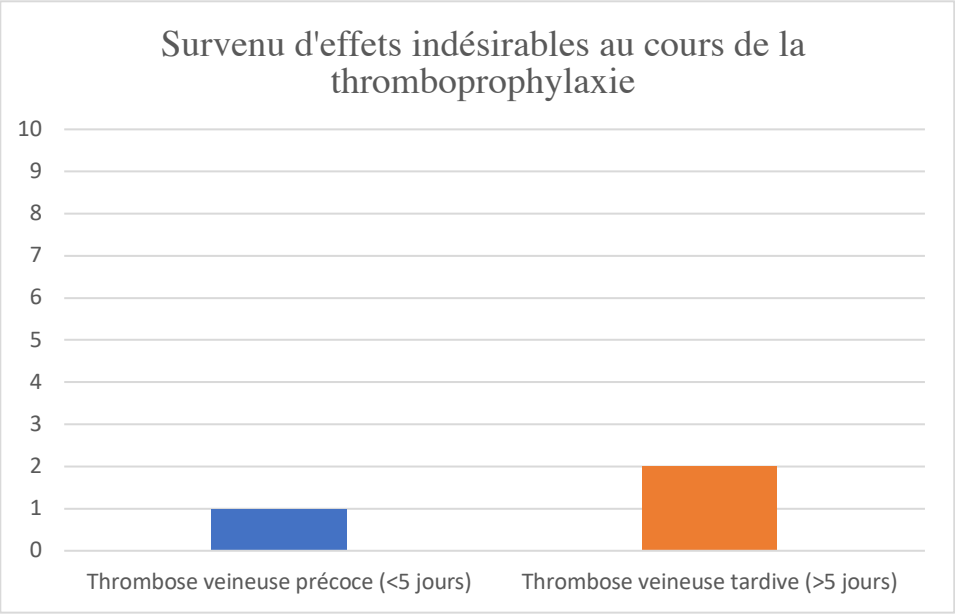

Figure 43 : récapitulatif du nombre de patients ayant présenté un ETEV post chirurgical

6.5) Étude des facteurs de risque de MTEV dans la population étudiée

Différentes sociétés savantes se sont intéressées au sujet et ont émis une liste de facteurs de risque thrombotiques. Ainsi la société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) a défini des situations qui augmentent significativement le risque thrombotique, indépendamment de la chirurgie.

Celles-ci comprennent en première position la présence d'antécédents d'évènement thromboembolique veineux (ETEV), la thrombophilie familiale majeure, antécédent de cancer, la chimiothérapie, antécédents de pathologies respiratoires, antécédents cardio-vasculaires, l'hormonothérapie, la contraception orale, l'âge > 65ans, l'obésité avec IMC >30 et l'alitement prolongé. L'insuffisance rénale, en particulier sévère est un facteur de risque d'ETEV et de saignement post-opératoire.

Dans la population, 20 patients présentent un antécédent de TVP soit 12,2% de la population et parmi ces 20 patients, 3 TVP ont évolués en embolie pulmonaire soit 15% d'entre eux.

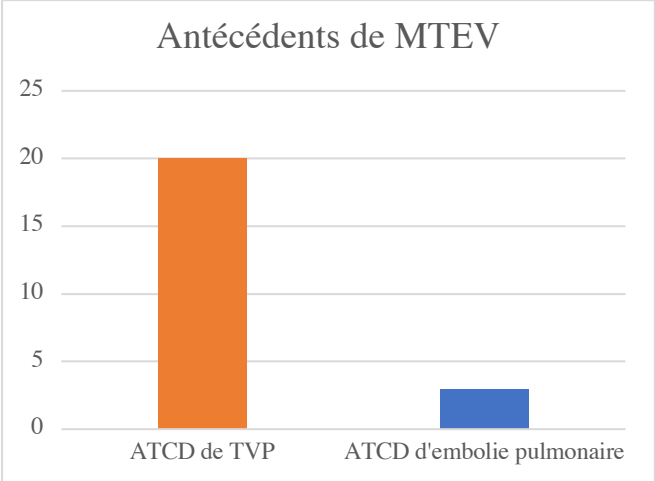

Figure 44 : relevé d'antécédent de MTEV dans la population étudiée

Concernant les antécédents de cancer, on dénombre 6 patients ayant un antécédent de cancer inferieur à 6 mois, soit 3,7%, et 12 avec un antécédent de cancer supérieur à 6 mois soit 7,3%.

ATCD de cancer (n=164)		
Inférieur à 6 mois	6	3,7%
Supérieur à 6 mois	15	7,3%

Tableau 16: résumé du dénombrement d'antécédent de cancer dans la population

A propos des antécédents de pathologies respiratoires, j'ai pu relever la présence de 10 asthmatiques soit 6,1% des patients, 5 BPCO soit 3,0%, 18 ayant un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) soit 11%, 2 personnes ayant des pneumopathies soit 1,2%, et enfin 4 patients avec un emphysème soit 2,4%. Au total 23,7% de la population étudiée présente des antécédents de pathologie respiratoire.

ATCD de pathologies respiratoires (n=164)		
Asthme	10	6,1%
BPCO	5	3,0%
SAOS	18	11,0%
Pneumopathie	2	1,2%
Emphysème	4	2,4%

Tableau 17 : récapitulatif des antécédents de pathologies respiratoires

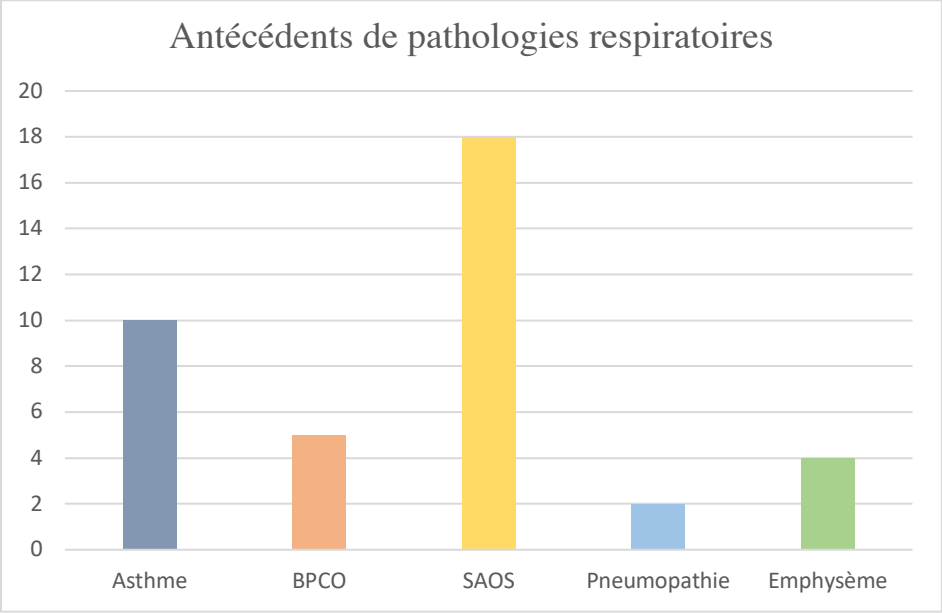

Figure 45 : représentation en bâton des antécédents de pathologies respiratoires

Nous allons maintenant aborder les antécédents cardiovasculaires, qui font partie intégrante des facteurs de risques thrombotiques.

Les maladies cardiovasculaires regroupent les coronaropathies, l'anévrisme, les artériopathies et les cardiopathies.

Les coronaropathies sont un ensemble de maladies cardio-vasculaires, on relève dans notre population 4 angor, soit 2,4%, 9 infarctus du myocarde (IDM) soit 5,5%, 3 insuffisance cardiaque (IC) soit 1,8%, 1 œdème aigu du poumon soit (OAP) 0,6%, 4 accidents vasculaires cérébraux (AVC) soit 2,4%, 1 artériopathie oblitérante du membre inferieur (AOMI), 5 ayant une artériosclérose soit 3%, 10 avec une insuffisance veineuse avec varices soit 6,1%, et enfin 25 ayant un trouble du rythme cardiaque.

Parmi ces patients ayant un trouble du rythme cardiaque, 14 présentent un antécédent de fibrillation auriculaire (FA) soit 8,5%, 1 bloc auriculo ventriculaire (BAV) soit 0,6%, 1 tachycardie atriale soit 0,6%, 2 flutter auriculaire soit 1,2%, 7 valvulopathies soit 4,3%.

Pour finir on relève 14 patients ayant d'autres coronaropathies en dehors de celles citées précédemment soit 8,5% de la population étudiée.

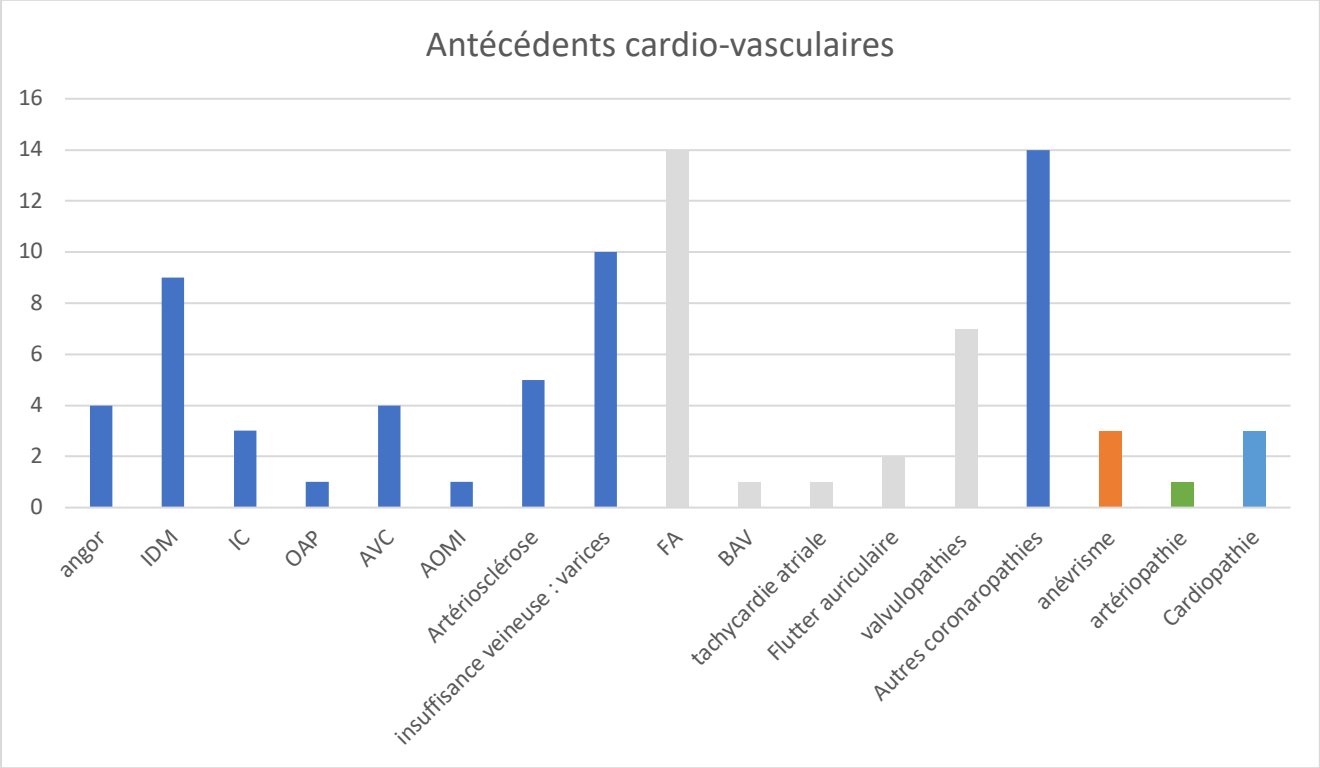

Figure 46 : diagramme en bâton avec l'ensemble des antécédents cardio vasculaire de notre population étudié

ATCD CV (n=164) :		
	59	36,0%
Coronaropathies = maladies cardiovasculaires (n=164)		
Angor	4	2,4%
IDM	9	5,5%
IC	3	1,8%
OAP	1	0,6%
AVC	4	2,4%
AOMI	1	0,6%
Artériosclérose	5	3,0%
Insuffisance veineuse : varices	10	6,1%
Trouble du rythme cardiaque dont :	25	15,2%
FA	14	8,5%
BAV	1	0,6%
Tachycardie atriale	1	0,6%
Flutter auriculaire	2	1,2%
Valvulopathies	7	4,3%
Autres coronaropathies	14	8,5%
Anévrisme		
	3	1,8%
Artériopathie		
	1	0,6%

Cardiopathie		
	3	1,8%
Total des patients ayant un ATCD CV	59	36,0%

Tableau 18 : récapitulatif des antécédents cardio-vasculaires dénombrés dans la population étudiée

Il peut être pertinent de mentionner que selon certaines études, le diabète, les dyslipidémies ainsi que le tabac peuvent êtres des facteurs majorant le risque thrombotique. Ainsi j'ai trouvé cela intéressant de relever également ces données.

Diabète (n=164)		
DID	10	6,1%
DNID	26	15,9%
Total	36	22,0%

Tableau 19 : résumé des données sur les sujets diabétiques dans la population étudiée

Dans un premier temps j'ai pu compter 10 personnes avec un diabète insulino dépendant soit 6,1%, 26 avec un diabète non insulino dépendant soit 15,9%, ainsi 22% de la population étudié sont diabétiques.

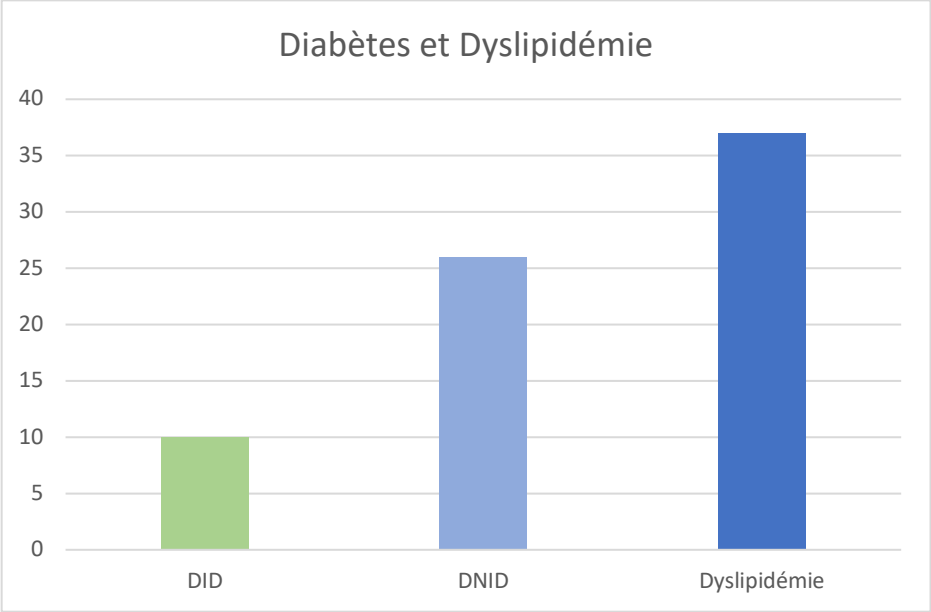

Figure 47 : diagramme en bâton sur les diabète et dyslipidémies relevées dans la population

Concernant les dyslipidémies, 37 personnes présentent un excès de cholestérol donc 22,6% de la population.

Le tabagisme favorise l'hypercoagulabilité du sang, ainsi dans notre population un tabagisme sevré est relevé chez 37 patients soit 22,6%, un tabagisme actif chez 19 personnes soit 11,6% ainsi 34,1% de notre population présente un facteur de risque thrombotique lié à leur tabagisme sevré ou actif.

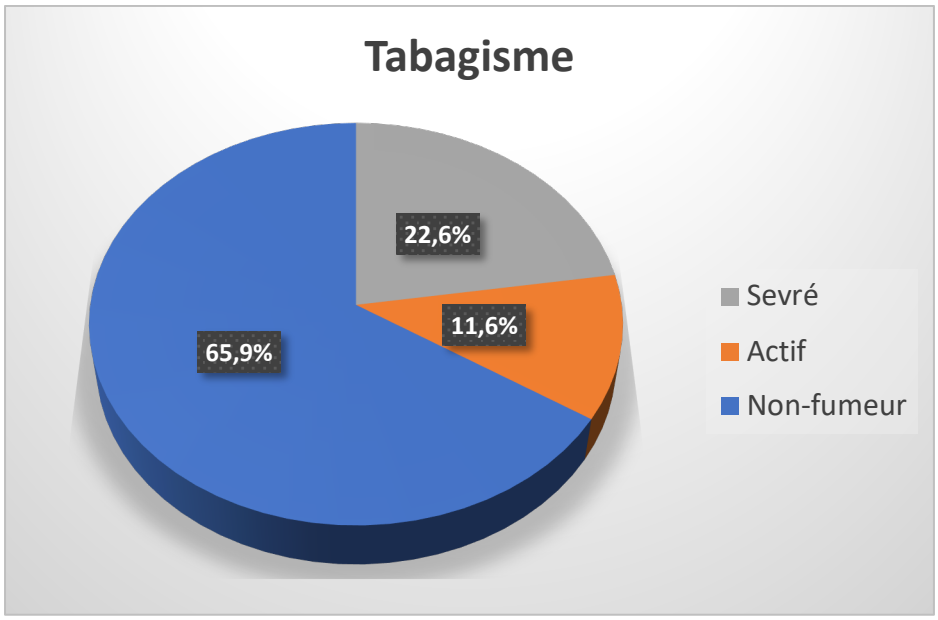

Figure 48 : représentation des taux de tabagisme recensés dans la population étudiée

Tabac (n=164)		
Sevré	37	22,6%
Actif	19	11,6%
Non-fumeur	108	65,9%

Tableau 20 : résumé des valeurs sur le tabagisme des sujets étudiés

4.6.6) Stratification du risque thrombotique de la population étudiée

Les données recueillies sur le logiciel Axigate concernant le risque thrombotique mentionné dans le compte rendu anesthésique lors de la visite préopératoire nous permettent de dire que 7 patients sont à faible risque thrombotique soit 4,3% de la population étudiée, 32 avec un risque intermédiaire soit 19,5%, et 24 avec un risque élevé soit 14,6% de la population en question. Les patients ont donc été divisés selon 3 classes de risque : faible, indéterminé ou élevé.

Risque thrombotique (n=164)		
Indéterminé	101	61,6%
Faible	7	4,3%
Intermédiaire	32	19,5%
Élevé	24	14,6%

Tableau 21 : détermination du risque thrombotique de la population étudiée

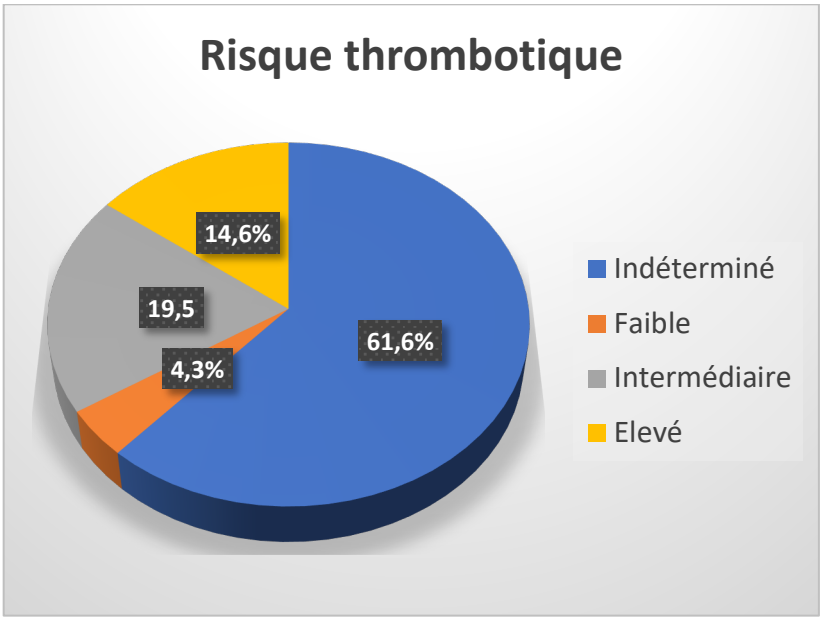

Figure 49 : répartition des patients en fonction de leur classe de risque attribuée

C'est ici que cette donnée donne tout son sens au fait que la détermination du risque thrombotique du patient reste une démarche très complexe et inachevée pour les cliniciens. En effet on constate que parmi nos 164 patients étudiés, 101 présentent un risque qualifié d'indéterminé, soit 61,6% de la population donc presque 2/3 des patients.

7) Discussion

Analyse de l'étude

On constate une perpétuelle augmentation de la demande en chirurgie orthopédique, ce qui entraine en contrepartie une hausse des complications post-opératoires et notamment celle de la survenue d'évènements thrombotiques. La littérature la plus fournie concerne les arthroplasties du membre inferieur. Nous avons donc isolé un groupe spécifique de 164 patients. Dans cette étude, les ETEV correspondent à 1,8% de la population avec les TVP isolées qui représentent 1,2 %, et les EP 0,6 % des dossiers, ce qui est dans la moyenne des récentes méta-analyses (TVP : 0,4 à 1% et d'EP : 0,05% à 0,15%)[105106]

L'objectif primaire de l'étude qui consistait à observer la diversité du profil des patients peut être validé car à travers le recueil des différents facteurs de risque qui étaient disponibles et présents dans le dossier patient, nous avons pu montrer qu'il existe une multitude de profil patient ayant recours à la PTG. Sur les 164 patients étudiés tous regroupent des facteurs de risque différents. Parmi les facteurs de risque disponibles et référencés par les équipes soignantes (médecins, infirmiers, kinésithérapeutes) sur le dossier patient, nous avons pu relever : le sexe, l'âge supérieur à 65ans, l'IMC supérieur à 30kg/m^2(obésité), la surface corporelle, la prise de traitement chronique anticoagulant, les antécédents de MTEV, antécédent de cancer, antécédent de pathologie respiratoire, antécédent cardio-vasculaire, diabète, dyslipidémies, tabagisme.

Sur les 1,8% d'ETEV, tous ne regroupaient pas les mêmes facteurs de risque, ce qui montre que tous les facteurs de risque potentiels doivent être pris en compte, et qu'il serait plus judicieux de s'appuyer sur un score de probabilité de risque thrombotique qui regroupe l'ensemble des facteurs de risque exploitables que des scores qui réalisent une sélection des facteurs de risques.

Les ETEV relevés au cours de ce travail se sont tous manifestés chez des patients ayant reçu le traitement thromboprophylactique anticoagulant habituel par Lovenox (énoxaparine sodique ; HBPM) 4000UI/j en sous cutanée, administré 6 à 8h post-opératoire puis quotidiennement pendant 15 jours en association aux bas de contention (protocole conforme aux recommandations de la SFAR 2011). Cependant il convient de rester prudent dans l'interprétation de ce résultat étant donné la rareté de l'utilisation d'autres antithrombotiques dans cette étude, qui peut expliquer l'absence de significativité. De ce fait, concernant la molécule utilisée en thromboprophylaxie, aucune différence statistiquement significative ni aucune tendance ne se dégage, en faveur ou contre, une des trois molécules utilisées dans le service d'orthopédie de l'hôpital Nord (HBPM, Rivaroxaban, Apixaban).

Ainsi afin de déterminer quelle est la thromboprophylaxie la plus efficace parmi toutes les molécules disponibles dans les recommandations il serait pertinent de s'appuyer sur une étude de plus grande envergure,

regroupant l'utilisation de l'ensembles des molécules antithrombotiques disponible dans cette indication (HBPM, Fondaparinux, Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatrran, Aspirine), et de comparer l'incidence de survenue d'ETEV en fonction de la molécule utilisée.

Concernant les complications hémorragiques, il s'agit des plus fréquentes, même si les complications thrombotiques restent les plus mortelles. Selon les données de la littérature, l'incidence cumulée 10±4 jours après la chirurgie est de 5% (études ADVANCE 1 et 2 et RECORD 3)[107][108]

Avec un risque hémorragique déterminé chez 59% des patients de l'étude contre 38% des patients pour le risque thrombotique. Dans notre étude 16% des patients présentent un risque hémorragique élevé et 38% un risque modéré contre 5% avec un risque faible. Elles sont majoritairement représentées par des transfusions post-opératoires et classées comme significatives. Avant chaque intervention des culots de globules rouges sont prévues pour les patients à risque (transfusion autologue). Nous avons relevé que chez 79 patients sur 164, soit plus de 48% de la population concernée, des poches étaient prévus.

Nous avons également déterminé l'hémoglobine avant et après chirurgie afin de voir si une baisse >2g/dl sur 24h (recommandations ISTH : item définition risque hémorragique) était à relever. Nous avons relevé une baisse moyenne d'hémoglobine de 24,44g/l soit 2,44g/dl avant et après intervention, ce qui montre bien que cette chirurgie est à haut risque hémorragique.

Aux vues de ce risque il en va de choisir une thromboprophylaxie anticoagulante présentant le moins de risque hémorragique. Selon la littérature et les médecins interrogés, dans la PTG les AOD montrent une hausse significative des évènements hémorragiques post-opératoires. Ceci a conduit les équipes du Dr Tessier de la clinique de la Casamance, et les hôpitaux sud à savoir St Margueritte et la Timone, à arrêter leur utilisation. Le Dr Vilcoq, anesthésiste qui s'occupe des patients d'orthopédie pour PTG a précisé qu'après une étude réalisée avec de l'Eliquis à l'hôpital de Ste Margueritte, l'utilisation de cet AOD a présenté trop de complications hémorragiques, en particulier des hématomes. L'essai a été interrompu après 2 mois par rapport au risque hémorragique trop élevé.

La littérature nous permet de relever l'intérêt que suscite l'utilisation de l'Aspirine outre Atlantique. Avec les bons résultats que présente l'aspirine aux États-Unis, l'avenir de l'utilisation de cet antiagrégant en thromboprophylaxie post PTG en Europe et plus particulièrement en France pourrait avec le temps se développer et entrer dans les recommandations futures. En effet ces données ont permis à la société européenne d'anesthésie, en 2017, puis à la SFAR, en 2019, d'autoriser l'utilisation de l'aspirine en prophylaxie isolée après arthroplastie du membre inférieur sous certaines conditions.[62] Selon ces sociétés savantes, l'aspirine est associée à moins de saignements après une arthroplastie totale du genou que d'autres agents pharmacologiques (grade 1B).

Limites de l'étude

Comme de nombreuses études basées sur le questionnement des patients, le relevé de données rétrospectives, et l'archivage des données par les équipes soignantes, les données recueillies sont parfois incomplètes. Ce manque de données disponibles et exploitables peut donc aboutir à des biais statistiques. En effet sur les 164 patients du recueil de données, 2/3 des patients n'avaient pas de risque thrombotique déterminé.

J'ai pu constater au travers de ma prise de donnée et de la lecture de nombreux articles scientifiques que cette complexité à déterminer le risque thrombotique, à laquelle font face les cliniciens pouvait s'expliquer par de nombreuses raisons. Notamment le fait que les modèles de risques (RAMs) sont nombreux, divers et variés et que la plupart d'entre eux nécessitent pour obtenir un score, de recueillir un ensemble de données sur l'histoire médicale du patient, de signes cliniques et d'examens paracliniques. Ainsi un véritable travail d'enquête rétrospective est nécessaire. Dans la pratique clinique quotidienne il existe donc une difficulté pour mémoriser tous les items du score (en raison du grand nombre d'items), le nombre de points attribués à chaque item et les seuils utilisés pour classer les patients en différentes classes de probabilité.

De plus, malgré une composition semblable concernant certains facteurs de risques, ces modèles présentent une hétérogénéité des facteurs de risque en milieu médical. Les cliniciens font face à de multiples opinions sur les facteurs qui définissent un patient à haut ou bas risque thrombotique. Quel est donc le modèle pronostic idéal qui permettra de déterminer de manière optimal le risque thrombotique et de cibler les patients à haut risque de TVP ?

Effectivement le risque thrombotique reste encore compliqué à définir pour les praticiens. Tout d'abord, les facteurs de risque à prendre en compte ne sont pas tous les mêmes selon la société savante (SFAR, SFC, SOFCOT…) et d'autre part l'utilisation des scores de stratification du risque thrombotique n'utilisent pas non plus les mêmes facteurs de risque dans leurs calculs. En effet certains scores divisent le risque thrombotique selon 2 niveaux (PPS : Padua Prediction Score), d'autres en 3 niveaux (Geneva risk, Wells) voir même 4 niveaux (Caprini).
Ainsi selon le score utilisé et pour un même patient, celui-ci pourra être considéré à risque modéré avec un score, alors qu'il sera à haut risque avec un autre. Ainsi la thromboprophylaxie utilisée reste incertaine et potentiellement inadaptée, d'où le nombre d'évènements thromboemboliques persistant sous thromboprophylaxie anticoagulante.

Ainsi on peut dire qu'il y a un manque de système de dépistage personnalisé de la TVP. La précision des scores obtenus avec ces modèles peut avoir été affectée si les antécédents et les symptômes des patients

n'étaient pas enregistrés avec précision. La validation de tous les systèmes de notation et scores qui en découlent est rétrospective et dépend donc des données qui ont pu être recueillies.

Une analyse prospective complémentaire de plus grande envergure avec notamment le suivi à 3 mois post opératoire pourrait permettre de confirmer les résultats et aidera à établir l'efficacité de ces systèmes de stratification.

Le développement de nouveaux marqueurs

Tous les patients reçoivent le même traitement prophylactique et aucune adaptation prenant en compte les comorbidités ou d'autres facteurs individuels, n'est proposée à ce jour avec comme conséquence potentielle un traitement insuffisant avec risque de thrombose ou au contraire une prise excessive d'un traitement anticoagulant avec risque de complications hémorragiques. Dans ce contexte, plusieurs scores de risque pronostiques ont été proposés pour identifier les patients à risque thrombotique. Cependant les données de la littérature sont contradictoires concernant leurs intérêts dans la PTG. Il est donc nécessaire de développer une stratégie qui doit s'appuyer sur une exploration individuelle de facteurs pronostiques, à l'aide de scores cliniques pronostiques et/ou de marqueurs biologiques mais qui n'existent pas ce jour.

Ainsi l'importance d'aboutir à un score pronostic le plus complet possible, dans le but de compléter les scores déjà existants, la recherche de nouveaux marqueurs de risque thrombotique reste la perspective actuelle.

Dans ce contexte, les microvésicules (MV) ont émergé´ ces dernières années comme de nouvelles entités biologiques capables de réguler l'hémostase et de contribuer au risque thrombotique. Les données récentes de la littérature, permettent de proposer les MV comme des biomarqueurs émergeants qui pourraient permettre d'identifier précocement les patients à risque thrombotique en post-chirurgie orthopédique.

En effet, aucun score pronostique n'a combiné la présence de facteurs de risque cliniques avec la balance coagulolytique des MV dans la survenue d'évènement thrombotique. Grâce à cette nouvelle approche, il sera intéressant d'évaluer l'association de la balance coagulolytique des MV au score pronostique de Caprini dans le but d'améliorer la valeur pronostique de ce dernier dans la survenue d'évènement thrombotique associé à la PTG. L'objectif à terme est de personnaliser les traitements prophylactiques anticoagulants péri-opératoires (en ajustant la dose et/ou la durée), diminuer les complications post-chirurgicales et indirectement réduire les couts de santé.

Perspectives

La perspective retenue sera celle de placer le patient au centre de la stratégie de thromboprophylaxie anticoagulante choisie.
Envisager une cohésion dans le choix des facteurs de risque présents dans les différentes sociétés savantes, renforcer la recherche sur les marqueurs d'activité thrombotique afin de personnaliser la prise en charge du patient en fonction de ses comorbidités et de ses facteurs de risque. Cette personnalisation pourra être faite par le choix la molécule antithrombotique, la durée du traitement, la posologie…

Toutes ces perspectives vont dans le sens de renforcer l'objectif secondaire de cette thèse qui était de montrer la nécessité d'une stratification des patients et donc d'une personnalisation au profil de chaque patient de la thromboprophylaxie.

Une cohésion entre les pays, peut également être envisager avec plus particulièrement l'utilisation de l'aspirine en France dans les services d'orthopédie. L'utilisation croissante de l'aspirine pour la prophylaxie de la TEV s'accompagne de preuves croissantes de son efficacité et de son innocuité. Selon les dernières études, l'aspirine ne présente pas de différence de risque de survenu TVP, d'EP comparativement aux autres anticoagulants.

Pour finir, avec l'importance croissante accordée aux stratégies personnalisées dans la prise en charge des patients, le besoin d'évaluations économiques s'accroit. Il est essentiel de mesurer le coût total de la mise en œuvre d'une nouvelle stratégie diagnostique pour mettre en évidence les décisions que prendront les organismes de règlementation concernant la mise en œuvre et/ou la généralisation de cette approche diagnostique dans le parcours de soins du patient.

Les coûts engendrés par les hospitalisations suite aux complications pourrai être compensés par l'utilisation de l'aspirine en thromboprophylaxie de la PTG.
Ainsi la justification de l'utilisation de l'aspirine pourrait également être économique, à savoir 2$ par mois aux États-Unis, alors que les autres anticoagulants et les examens de surveillance nécessaires reviennent en moyenne à 400$ par mois.[67]

Selon le site Vidal, en euros, l'utilisation de l'aspirine correspondrai à un coût de 7 centimes d'euros par jour, contre 2,14 euros pour le rivaroxaban [68]. Cela représenterait 10 millions d'euros par an d'économie en France (en se basant sur le protocole de l'étude EPCATII).

CONCLUSION

L'objectif de cette thèse était de présenter l'arsenal thérapeutique disponible pour la thromboprophylaxie anticoagulante après une prothèse totale du genou, et de montrer le manque et la difficulté d'une adaptation personnalisée dans la prise en charge de ce risque en chirurgie orthopédique.

Tous les patients ne présentent pas tous le même risque thrombotique et ne doivent pas être tous soumis au même régime prophylactique sans adaptation, d'où la nécessité d'une stratification des patients.
Afin de stratifier au mieux le risque thrombotique des patients, j'ai essayé de réunir dans mon étude statistique tous les facteurs de risques thrombotiques potentiels et présents dans le dossier clinique.
L'objectif principal de cette étude était d'étudier la population du service d'orthopédie de l'hôpital Nord à Marseille, du Pr. FLECHER ayant eu recours à une prothèse totale du genou, afin d'observer la diversité du profil thrombotique de ces patients.
L'objectif secondaire était de montrer la nécessité d'une stratification des patients et donc d'une adaptation personnalisée de la thromboprophylaxie par rapport au profil de chaque patient.

L'utilisation des facteurs de risques reste controversée. En effet l'exploitation de ces données est parfois complexe afin d'établir le risque thrombotique du patient. Pour un même patient, selon la recommandation choisie, la société savante prise comme référence, le score utilisé, on peut aboutir à la détermination d'un risque thrombotique différent.

De ce fait, l'objectif à plus long terme, et qui permettrait de compléter mon étude statistique serait de trouver de nouveaux marqueurs de risque thrombotique chez le patient tels que les microvésicules, afin de compléter les scores d'évaluation du risque thrombotique déjà existants et d'aboutir à un score le plus complet possible. Dans une perspective d'avenir, ce score pourrait permettre une évaluation du risque thrombotique personnalisé et adapté au profil procoagulant de chaque patient. Ceci permettra de proposer la meilleure prise en charge du patient avec le choix d'une thromboprophylaxie la plus adaptée possible. A terme, le but est de pouvoir personnaliser la prise en charge en adaptant la prophylaxie anticoagulante à chaque profil de patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Erivan, R. *et al.* Évolution et projection de la chirurgie du genou en France de 2008 à 2070 : étude épidémiologique avec analyse de tendance et projection. *Rev. Chir. Orthopédique Traumatol.* **106**, 508–517 (2020).
2. iqss_rapport_ete_ortho_2019.pdf.
3. Geerts, W. H. et al. Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. CHEST 126, 338S-400S (2004).
4. Troa. Anatomie du genou | Orthosud Montpellier. http://www.orthosudmontpellier.com/les-pathologies/genou/anatomie-du-genou.html (2020).
5. reeducation_genou_ptg_-_argumentaire.pdf.
6. chapitre4cneg. *seformeralageriatrie* https://www.seformeralageriatrie.org/chapitre4cneg.
7. Dr Morais Chirurgien Orthopédiste Paris - Arthrose du genou. http://chirurgien-hanche.fr/genou/arthrose-du-genou.
8. 58 polyarthrite rhumatoide2020.pdf.
9. Symptômes et diagnostic de la nécrose du condyle interne | Dr Paillard. *Dr Philippe Paillard* https://www.chirurgie-orthopedique-paris.com/pathologies/necrose-du-condyle-interne/.
10. Reprise de prothèse de genou - Chirurgie Orthopédique Nice - Dr Clavé A. *Chirurgie Orthopédique Nice - Dr Arnaud Clavé* https://www.clave-orthopedie-nice.com/chirurgie-genou/reprise-de-prothese/.
11. chapitre4cneg. *seformeralageriatrie* https://www.seformeralageriatrie.org/chapitre4cneg.
12. Molliex, S., Pierre, S., Bléry, C., Marret, E. & Beloeil, H. Examens préinterventionnels systématiques. *Ann. Fr. Anesth. Réanimation* **31**, 752–763 (2012).
13. rbp_reco2clics_protheses_infectees.pdf.
14. symphas-bmj_po152.pdf.
15. Estebe et Estebe - 2016 - Le garrot pneumatique.pdf.
16. Grégoire, J. Approches chirurgicales et soins postopératoires partie 2. **13**, 7 (2016).
17. *Médicaments de l'hémostase : les points essentiels. https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-de-l-hemostase-les-points-essentiels.
18. https://www.isth.org/events/EventDetails.aspx?id=1168334&hhSearchTerms=%22hemorrhagic+and+risk%22.
19. IQSS 2020 - ETE ORTHO : Événements thrombo-emboliques après pose de prothèse totale de hanche ou de genou. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/c_2058872/fr/iqss-2020-ete-ortho-evenements-thrombo-emboliques-apres-pose-de-prothese-totale-de-hanche-ou-de-genou.
20. 2015-2e_Ref_Cardio_ch21_maladie_veineuse_te.pdf.
21. items_224_MTEV_2018.pdf.
22. Recommandations Thrombose veineuse profonde : prophylaxie en chirurgie. *VIDAL* https://www.vidal.fr/.
23. Masson, E. Rééducation des patients opérés d'une prothèse de genou. *EM-Consulte* https://www.em-consulte.com/article/875349/reeducation-des-patients-operes-d-une-prothese-de-.
24. Bishop, M., Astolfi, M., Padegimas, E., DeLuca, P. & Hammoud, S. Venous Thromboembolism Within Professional American Sport Leagues. *Orthop. J. Sports Med.* **5**, 232596711774553 (2017).
25. La thrombose - Les Maladies Thrombotiques : Informer et prévenir. https://www.gemmat-thrombose.fr/patients/la-thrombose-veineuse-ou-phlebite/.
26. Recommandations Thrombose veineuse profonde : prophylaxie en chirurgie. *VIDAL* https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/thrombose-veineuse-profonde-prophylaxie-en-chirurgie-4047.html.
27. Dispositifs de compression medicale a usage individuel utilisation en pathologies vasculaires. *J. Mal. Vasc.* **36**, 174–184 (2011).
28. Jacobs, D. G., Piotrowski, J. J., Hoppensteadt, D. A., Salvator, A. E. & Fareed, J. Hemodynamic and Fibrinolytic Consequences of Intermittent Pneumatic Compression: Preliminary Results. *J. Trauma*

Acute Care Surg. **40**, 710–717 (1996).
29. Soderdahl, D. W., Henderson, S. R. & Hansberry, K. L. A comparison of intermittent pneumatic compression of the calf and whole leg in preventing deep venous thrombosis in urological surgery. *J. Urol.* **157**, 1774–1776 (1997).
30. Warwick, D. *et al.* Comparison of the Use of a Foot Pump with the Use of Low-Molecular-Weight Heparin for the Prevention of Deep-Vein Thrombosis after Total Hip Replacement. A Prospective, Randomized Trial*. *JBJS* **80**, 1158–66 (1998).
31. 2019_gihp_commentaires_2018_esa_vte_guidelines_mtev_prevention_peri-op.pdf.
32. xarelto_-_ct-6017.pdf.
33. Lassen, M. R. *et al.* Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* **358**, 2776–2786 (2008).
34. Rivaroxaban_ES_20100209.pdf.
35. Lassen, M. R. *et al.* The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement1. *J. Thromb. Haemost.* **5**, 2368–2375 (2007).
36. Dabigatran étexilate : substance active à effet thérapeutique. *VIDAL* https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dabigatran-etexilate-23002.html.
37. Dabigatran_Eval_somm_20090226.pdf.
38. pradaxa_-_ct-5528.pdf.
39. Eriksson, B. I. *et al.* Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). *Thromb. Haemost.* **105**, 721–729 (2011).
40. Résumé des Caractéristiques du Produit. http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0362749.htm.
41. eliquis_18012012_avis_ct11097.pdf.
42. Lassen, M. R. *et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *The Lancet* **375**, 807–815 (2010).
43. Raskob, G. E. *et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement. *J. Bone Joint Surg. Br.* **94-B**, 257–264 (2012).
44. Bouvenot et al. - 2014 - Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD).pdf.
45. Godier, A., Martin, A.-C. & Rosencher, N. ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : NOUVEAUX ANTAGONISTES ET RÉVERSION EN URGENCE. 10.
46. AMM européenne conditionnelle pour un antidote aux anticoagulants anti-facteur Xa. https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/AMM-europeenne-conditionnelle-antidote-anticoagulants-anti-facteur-Xa.
47. Carpenter, E., Singh, D., Dietrich, E. & Gums, J. Andexanet alfa for reversal of factor Xa inhibitor-associated anticoagulation. *Ther. Adv. Drug Saf.* **10**, 2042098619888133 (2019).
48. ANNEXA-4 : l'efficacité de l'andexanet alfa sur les hémorragies majeures confirmée. https://francais.medscape.com/voirarticle/3604782.
49. Eikelboom, J. W., Karthikeyan, G., Fagel, N. & Hirsh, J. American Association of Orthopedic Surgeons and American College of Chest Physicians guidelines for venous thromboembolism prevention in hip and knee arthroplasty differ: what are the implications for clinicians and patients? *Chest* **135**, 513–520 (2009).
50. Colwell, C. W. The ACCP guidelines for thromboprophylaxis in total hip and knee arthroplasty. *Orthopedics* **32**, 67–73 (2009).
51. Shah, S. S. *et al.* Impact of recent guideline changes on aspirin prescribing after knee arthroplasty. *J. Orthop. Surg.* **11**, 123 (2016).
52. Lachiewicz, P. F. Comparison of ACCP and AAOS guidelines for VTE prophylaxis after total hip and total knee arthroplasty. *Orthopedics* **32**, 74–78 (2009).
53. Johanson, N. A. *et al.* Prevention of Symptomatic Pulmonary Embolism in Patients Undergoing Total Hip or Knee Arthroplasty. *JAAOS - J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **17**, 183–196 (2009).
54. Mont, M. A. *et al.* Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **19**, 768–776 (2011).
55. Stewart, D. W. & Freshour, J. E. Aspirin for the prophylaxis of venous thromboembolic events in

orthopedic surgery patients: a comparison of the AAOS and ACCP guidelines with review of the evidence. *Ann. Pharmacother.* **47**, 63–74 (2013).
56. Crawford, D. A. *et al.* Ambulatory Portable Pneumatic Compression Device as Part of a Multimodal Aspirin-Based Approach in Prevention of Venous Thromboembolism in Outpatient Total Knee Arthroplasty. *Arthroplasty Today* **6**, 378–380 (2020).
57. Hood, B. R. *et al.* Association of Aspirin With Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Knee Arthroplasty Compared With Other Anticoagulants: A Noninferiority Analysis. *JAMA Surg.* **154**, 65–72 (2019).
58. Baumgartner, C., Maselli, J., Auerbach, A. D. & Fang, M. C. Aspirin Compared with Anticoagulation to Prevent Venous Thromboembolism After Knee or Hip Arthroplasty: a Large Retrospective Cohort Study. *J. Gen. Intern. Med.* **34**, 2038–2046 (2019).
59. Chu, J. N., Maselli, J., Auerbach, A. D. & Fang, M. C. The risk of venous thromboembolism with aspirin compared to anticoagulants after hip and knee arthroplasty. *Thromb. Res.* **155**, 65–71 (2017).
60. Tang, A. *et al.* Low-Dose Aspirin is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prevention in Patients Undergoing Revision Total Knee Arthroplasty: A Retrospective Cohort Study. *J. Knee Surg.* (2020) doi:10.1055/s-0040-1716377.
61. Matharu, G. S., Kunutsor, S. K., Judge, A., Blom, A. W. & Whitehouse, M. R. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern. Med.* **180**, 376–384 (2020).
62. Jenny, J.-Y., Pabinger, I., Samama, C. M. & Force, for the E. V. G. T. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Aspirin. *Eur. J. Anaesthesiol. EJA* **35**, 123–129 (2018).
63. Anderson et al. - 2018 - Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after H.pdf.
64. Richardson, S. S., Schairer, W. W., Sculco, P. K. & Bostrom, M. P. Comparison of pharmacologic prophylaxis in prevention of venous thromboembolism following total knee arthroplasty. *The Knee* **26**, 451–458 (2019).
65. Xu, J., Kanagaratnam, A., Cao, J. Y., Chaggar, G. S. & Bruce, W. A comparison of aspirin against rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty: A meta-analysis: *J. Orthop. Surg.* (2020) doi:10.1177/2309499019896024.
66. Ghosh, A., Best, A. J., Rudge, S. J. & Chatterji, U. Clinical Effectiveness of Aspirin as Multimodal Thromboprophylaxis in Primary Total Hip and Knee Arthroplasty: A Review of 6078 Cases. *J. Arthroplasty* **34**, 1359–1363 (2019).
67. Les anticoagulants inutiles après la pose de prothèses du genou? Peut-être bien. *Medscape* http://francais.medscape.com/voirarticle/3604574.
68. MAPAR — anesthésie réanimation. *MAPAR — anesthésie réanimation* https://www.mapar.org/article/2/Commentaire%20de%20bibliographies%20du%20service/gkbk75xl/Faut-il%20utiliser%20maintenant%20l%27aspirine%20pour%20la%20pr%C3%A9vention%20thrombose-embolique%20apr%C3%A8s%20PTG%20ou%20PTH%20%3F.
69. CT-12344_ARIXTRA 1,5mg_reev_Avis3m_CT12344.pdf.
70. Recommandations Thrombose veineuse profonde : prophylaxie en chirurgie. *VIDAL* https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/thrombose-veineuse-profonde-prophylaxie-en-chirurgie-4047.html.
71. CT-13803_LOVENOX_PIS_RI_Avis2_CT13803.pdf.
72. Samama, C.-M. *et al.* Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. *Ann. Fr. Anesth. Réanimation* **30**, 947–951 (2011).
73. PRADAXA (dabigatran). *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3199398/fr/pradaxa-dabigatran.
74. XARELTO (rivaroxaban). *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/c_748418/fr/xarelto-rivaroxaban.
75. CT-18245_ELIQUIS_PIS_EPI_AvisDef_CT18245.pdf.
76. Recommandations Thrombose veineuse profonde : prophylaxie en chirurgie. *VIDAL* https://www.vidal.fr/.

77. Samama, C.-M. *et al.* Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. *Ann. Fr. Anesth. Réanimation* **30**, 947–951 (2011).
78. Samama et al. - 2011 - Prévention de la maladie thromboembolique veineuse.pdf.
79. ActualisationRecommandationsSFAR(PrSztark).pdf.pdf.
80. Barbar, S. *et al.* A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J. Thromb. Haemost.* **8**, 2450–2457 (2010).
81. Pannucci, C. J., Swistun, L., MacDonald, J. K., Henke, P. K. & Brooke, B. S. Individualized Venous Thromboembolism Risk Stratification Using the 2005 Caprini Score to Identify the Benefits and Harms of Chemoprophylaxis in Surgical Patients: A Meta-analysis. *Ann. Surg.* **265**, 1094–1103 (2017).
82. Spyropoulos, A., McGinn, T. & Khorana, A. The use of weighted and scored risk assessment models for venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* (2012) doi:10.1160/TH12-07-0508.
83. Darzi, A. J. *et al.* Risk-assessment models for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: an overview of systematic reviews. *Blood Adv.* **4**, 4929–4944 (2020).
84. Tafur, A. & Fareed, J. The Risk of Venous Thromboembolism is Not Equal for all Patients Who Undergo Total Joint Replacement. *Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb.* **25**, 1076029619838062 (2019).
85. Pannucci, C. J. *et al.* Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. *J. Am. Coll. Surg.* **212**, 105–112 (2011).
86. Robert-Ebadi, H. *et al.* Assessing clinical probability of pulmonary embolism: prospective validation of the simplified Geneva score. *J. Thromb. Haemost.* **15**, 1764–1769 (2017).
87. Nendaz, M. *et al.* Multicentre validation of the Geneva Risk Score for hospitalised medical patients at risk of venous thromboembolism: Explicit ASsessment of Thromboembolic RIsk and Prophylaxis for Medical PATients in SwitzErland (ESTIMATE). *Thromb. Haemost.* **111**, 531–538 (2014).
88. Modi, S. *et al.* Wells criteria for DVT is a reliable clinical tool to assess the risk of deep venous thrombosis in trauma patients. *World J. Emerg. Surg.* **11**, 1–6 (2016).
89. Soosainathan, A., Moore, H. M., Gohel, M. S. & Davies, A. H. Scoring systems for the post-thrombotic syndrome. *J. Vasc. Surg.* **57**, 254–261 (2013).
90. Netgen. Scores pronostiques pour l'embolie pulmonaire*. *Revue Médicale Suisse* https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-511/Scores-pronostiques-pour-l-embolie-pulmonaire.
91. Elsevier. la maladie veineuse chronique : Clinique et score. *Elsevier Connect* https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/la-maladie-veineuse-chronique-clinique-et-score.
92. Masson, E. Dépistage clinique de la thrombose veineuse profonde après prothèse de hanche et de genou. Proposition d'un score de prédiction pour guider l'indication de l'échographie-Doppler veineux. *EM-Consulte* https://www.em-consulte.com/article/676561/depistage-clinique-de-la-thrombose-veineuse-profon.
93. FEDECARDIO | Embolie pulmonaire. *https://www.fedecardio.org* https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/lembolie-pulmonaire (2016).
94. Netgen. D-dimères et suspicion d'embolie pulmonaire : seuil adapté à l'âge. *Revue Médicale Suisse* https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-446/D-dimeres-et-suspicion-d-embolie-pulmonaire-seuil-adapte-a-l-age (2021).
95. Penaloza, A. Faut-il traiter un biomarqueur ? D-dimères ? 18.
96. Netgen. D-dimères et suspicion d'embolie pulmonaire : seuil adapté à l'âge. *Revue Médicale Suisse* https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-446/D-dimeres-et-suspicion-d-embolie-pulmonaire-seuil-adapte-a-l-age.
97. Seuil du taux de D-dimères adapté à l'âge pour exclure une MTEV. | Portail Vasculaire de la SFMV. https://www.portailvasculaire.fr/seuil-du-taux-de-d-dimeres-adapte-lage-pour-exclure-une-mtev.
98. diagnostic-de-tvp--11-lapostolle-1442329757.pdf.
99. Lefebvre, E. ULTRASONOGRAPHY and NON-VASCULAR PAINS in the LOWER LIMBS. 7 (2005).
100. Netgen. Quelle prise en charge pour une suspicion de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ? *Revue Médicale Suisse* https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-460/Quelle-prise-en-charge-pour-une-suspicion-de-thrombose-veineuse-profonde-des-membres-inferieurs.
101. Netgen. Evolution des techniques d'imagerie dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire. *Revue*

Médicale Suisse https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-542/Evolution-des-techniques-d-imagerie-dans-le-diagnostic-de-l-embolie-pulmonaire.
102. Masson, E. APPORT DE LA THROMBOÉLASTOMÉTRIE ROTATIVE (ROTEM®) POUR L'EXPLORATION DE L'HÉMOSTASE : INTÉRÊT EN PRATIQUE CLINIQUE. *EM-Consulte* https://www.em-consulte.com/article/134452/apport-de-la-thromboelastometrie-rotative-rotem-r-.
103. c_Bitot_Valerie.pdf.
104. https://www.isth.org/.
105. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1108756.
106. https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1104864.
107. Lassen, M. R. *et al.* Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* **358**, 2776–2786 (2008).
108. Lassen, M. R. *et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *The Lancet* **375**, 807–815 (2010).

ANNEXES : RECUEIL DE DONNEES

	Renseignements patients					Thromboprophylaxie utilisée
Patients	Date de naissance	Âge	Sexe	Centre d'origine	Raison de la PTG	Nom de la molécule
n°1	04/05/1957	63	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°2	14/04/1960	61	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°3	02/07/1949	71	M	hopital nord	sarcome droit	HBPM
n°4	11/05/1944	76	F	hopital nord	gonarthrose droite	
n°5	15/12/1971	49	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°6	21/03/1957	64	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°7	21/02/1953	68	M	hopital nord		HBPM
n°8	21/01/1953	68	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°9	17/03/1941	80	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°10	07/11/1951	69	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°11	11/10/1952	68	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°12	10/04/1964	57	F	hopital nord	Gonarthrose bilatérale	HBPM
n°13	01/07/1964	56	M	hopital nord	Gonarthrose bilatérale	HBPM
n°14	15/01/1958	63	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°15	04/06/1989	31	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°16	31/12/1952	68	F	hopital nord	Gonarthrose bilatérale	HBPM
n°17	14/04/1947	74	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°18	13/09/1951	69	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°19	29/06/1961	59	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°20	31/12/1943	77	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°21	17/06/1964	56	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°22	11/10/1939	81	M	hopital nord	Gonarthrose bilatérale	HBPM
n°23	08/05/1947	73	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°24	14/10/1951	69	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°25	26/08/1960	60	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°26	11/08/1941	79	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°27	12/09/1962	58	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°28	22/11/1955	65	F	hopital nord	Gonarthrose bilatérale	ELIQUIS
n°29	03/02/1950	71	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°30	17/01/1951	70	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°31	31/05/1944	76	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°32	15/06/1943	77	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°33	08/01/1940	81	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°34	27/11/1943	77	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°35	22/12/1962	58	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°36	28/03/1957	64	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°37	29/06/1952	68	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°38	23/08/1950	70	F	hopital nord	gonarthrose gauche	XARELTO
n°39	01/07/1942	78	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°40	17/10/1941	79	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°41	08/12/1959	61	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°42	06/02/1948	73	M	hopital nord	Gonarthrose bilatérale	HBPM
n°43	09/08/1943	77	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°44	27/05/1942	78	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°45	14/11/1947	73	F	hopital nord		HBPM
n°46	30/03/1935	86	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°47	31/07/1944	76	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°48	09/11/1955	65	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°49	31/07/1944	76	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°50	31/12/1940	80	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°51	12/11/1956	64	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°52	13/01/1992	29	M	hopital nord	sarcome gauche	HBPM
n°53	26/02/1963	58	F	hopital nord	sarcome droit	HBPM

	Renseignements patients					Thromboprophylaxie utilisée
Patients	Date de naissance	Âge	Sexe	Centre d'origine	Raison de la PTG	Nom de la molécule
n°54	17/01/1937	84	F	hopital nord	Gonarthrose bilatérale	HBPM
n°55	11/01/1950	71	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°56	24/09/1946	74	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°57	28/03/1929	92	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°58	04/12/1949	71	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°59	06/09/1962	58	F	hopital nord	gonarthrose droite	
n°60	17/06/1956	64	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°61	01/10/1959	61	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°62	01/08/1947	73	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°63	10/03/1950	71	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°64	03/08/1948	72	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°65	14/06/1937	83	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°66	07/07/1947	73	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°67	18/06/1947	73	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°68	27/05/1954	66	F	hopital nord	polyarthrite rhumatoide	HBPM
n°69	24/05/1951	69	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°70	04/05/1952	68	F	hopital nord	Gonarthrose bilatérale	HBPM
n°71	12/05/1944	76	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°72	26/11/1937	83	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°73	13/12/1954	66	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°74	01/10/1934	86	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°75	02/05/1953	67	F	hopital nord	gonarthrose droite	XARELTO
n°76	01/08/1943	77	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°77	05/02/1952	69	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°78	30/07/1948	72	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°79	09/01/1935	86	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°80	26/10/1953	67	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°81	18/09/1954	66	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°82	09/10/1955	65	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°83	29/10/1953	67	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°84	24/11/1946	74	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°85	15/07/1943	77	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°86	19/03/1946	75	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°87	12/08/1958	62	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°88	31/12/1944	76	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°89	20/07/1951	69	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°90	25/06/1957	63	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°91	03/02/1955	66	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°92	10/12/1980	40	M	hopital nord	sarcome droit	HBPM
n°93	01/01/1952	69	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°94	01/01/1952	69	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°95	03/06/1942	78	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°96	29/01/1945	76	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°97	03/03/1948	73	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°98	20/09/1944	76	F	hopital nord	Gonarthrose bilatérale	HBPM
n°99	04/05/1948	72	F	hopital nord	Gonarthrose bilatérale	HBPM
n°100	01/03/1956	65	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°101	28/01/1964	57	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°102	21/09/1955	65	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°103	11/05/1957	63	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°104	17/02/1942	79	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°105	31/12/1941	79	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°106	03/02/1947	74	F	hopital nord		HBPM

	Renseignements patients					Thromboprophylaxie utilisée
Patients	Date de naissance	Âge	Sexe	Centre d'origine	Raison de la PTG	Nom de la molécule
n°106	03/02/1947	74	F	hopital nord		HBPM
n°107	27/03/1959	62	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°108	27/04/1947	74	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°109	02/07/1946	74	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°110	27/07/1939	81	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°111	22/06/1936	84	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°112	31/07/1946	74	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°113	11/08/1936	84	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°114	20/12/1944	76	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°115	21/03/1955	66	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°116	14/07/1949	71	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°117	16/09/1934	86	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°118	21/05/1945	75	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°119	16/06/1947	73	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°120	29/01/1937	84	F	hopital nord	Gonarthrose droite	HBPM
n°121	15/09/1972	48	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°122	05/01/1960	61	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°123	14/10/1947	73	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°124	23/09/1941	79	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°125	03/05/1941	79	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°126	24/07/1949	71	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°127	28/09/1955	65	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°128	05/10/1947	73	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°129	07/03/1953	68	F	hopital nord		HBPM
n°130	03/07/1959	61	M	hopital nord	Gonarthrose gauche	HBPM
n°131	19/01/1943	78	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°132	09/08/1963	57	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°133	24/11/1988	32	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°134	22/11/1937	83	F	hopital nord	Gonarthrose bilatérale	HBPM
n°135	01/11/1950	70	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°136	03/08/1937	83	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°137	11/04/1943	78	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°138	11/04/1943	78	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°139	03/05/1993	27	M	hopital nord	sarcome gauche	HBPM
n°140	17/04/1943	78	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°141	17/01/1956	65	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°142	30/01/1955	66	F	hopital nord	Gonarthrose gauche	HBPM
n°143	16/06/1949	71	F	hopital nord	Gonarthrose droite	HBPM
n°144	29/01/1947	74	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°145	19/01/1954	67	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°146	15/03/1965	56	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°147	14/03/1951	70	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°148	13/07/1941	79	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°149	03/04/1954	67	F	hopital nord	Gonarthrose bilatérale	HBPM
n°150	25/11/1938	82	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°151	12/08/1963	57	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°152	02/01/1967	54	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°153	31/10/1939	81	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°154	31/05/1950	70	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°155	11/05/1946	74	F	hopital nord	Gonarthrose droite	HBPM
n°156	28/08/1944	76	M	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°157	11/04/1946	75	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°158	14/11/1957	63	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM

	Renseignements patients					Thromboprophylaxie utilisée
Patients	Date de naissance	Âge	Sexe	Centre d'origine	Raison de la PTG	Nom de la molécule
n°159	18/03/1962	59	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°160	05/06/1952	68	F	hopital nord	Gonarthrose gauche	HBPM
n°161	06/01/1947	74	M	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°162	29/12/1957	63	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM
n°163	28/01/1962	59	F	hopital nord	gonarthrose gauche	HBPM
n°164	01/01/1959	62	F	hopital nord	gonarthrose droite	HBPM

Renseignements patients	Facteurs de risque de MTEV														
											ATCD de cancer				
Patients	IMC (kg/cm2)	Taille (cm)	Poids (kg)	Surface corporelle (m2)	ATCD MTEV	ATCD CV	Tabac	Dyslipidémie	HTA	diabète	Inférieur à 6mois	Supérieur à 6 mois	Sédentarité	Insuffisance rénale	ATCD de pathologies respiratoire
n°1	40,0	165	109	2,1					oui	DNID			obésité classe 3		
n°2	44,5	160	114	2,1									obésité classe 3		
n°3	23,4	173	70	1,8									normal		SAOS
n°4	29,2	158	73	1,7									surpoids		
n°5	26,3	163	70	1,8									surpoids		
n°6	31,5	168	89	2			sevré depuis 6 ans	Oui		DNID		cancer col utérus	obésité classe 1		
n°7	26,5	178	84	2						DNID			surpoids		
n°8	28,4	183	95	2,2			sevré depuis 10 ans		Oui				surpoids		
n°9	32,9	156	80	1,8	TVP				Oui				obésité classe 1	oui	
n°10	25,3	170	73	1,8			sevré depuis 14 ans (30P/A)						surpoids		
n°11	34,1	157	84	1,8		Coronaropathie		Oui	Oui				obésité classe 1		SAOS
n°12	34,2	154	81	1,8									obésité classe 1		
n°13	35,1	173	105	2,2									obésité classe 2	Modérée	
n°14	28,7	167	80	1,9									surpoids		
n°15	27,5	163	73	1,8									surpoids		
n°16	25,7	165	70	1,8	TVP (post PTG)				Oui				surpoids		asthme
n°17	21,9	160	56	1,6			Occasionnelle						normal		
n°18	23,2	176	72	1,9		Varices	40 P/A						normal		BPCO
n°19	33,8	165	92	2					Oui				obésité classe 1		
n°20	24,2	170	70	1,8					Oui				normal		
n°21	35,9	160	92	1,9									obésité classe 2		
n°22	29,2	187	102	2,3		Varices/Coronaropathie	sevré depuis 40 ans		Oui	DNID			surpoids		
n°23	32,0	155	77	1,8	Phlébite + EP post PTG		15 P/A						obésité classe 1	Oui	BPCO, pneumonie
n°24	27,0	154	64	1,6				Oui				Cancer du sein bilatéral	surpoids		
n°25	41,4	153	97	1,9			30 P/A						obésité classe 3		
n°26	31,6	164	85	1,9				Oui	Oui				obésité classe 1		
n°27	26,7	162	70	1,7			1 P/j						surpoids		
n°28	29,1	176	90	2,1									surpoids		
n°29	23,7	167	66	1,7		Coronaropathie stenté		Oui	oui				normal		
n°30	22,1	174	67	1,8			50-60 PA sevré depuis 1 mois						normal		
n°31	39,5	160	101	2				Oui	oui	DNID			obésité classe 2		
n°32	37,0	180	120	2,4		cardiopathie hypertrophique/ tachycardie atriale (trouble du rytme)/ varices			oui	DNID			obésité classe 2		SAOS
n°33	29,7	164	80	1,9		cardiopathie hypertrophique/ OMI (IC)	Sevré depuis 30 ans						surpoids		
n°34	30,8	171	90	2	TVP	Varices				DNID			obésité classe 1		asthme
n°35	46,9	160	120	2,2									obésité classe 3		
n°36	33,0	168	93	2			15 P/A					cancer du sein	obésité classe 1		
n°37	34,0	160	87	1,9	TVP		10 P/A		oui				obésité classe 1		
n°38	26,4	158	66	1,7		angor	10 CIG/J						surpoids		
n°39															
n°40	26,3	163	70	1,8					oui				surpoids		
n°41	24,4	173	73	1,9			sevré		oui				normal		
n°42	35,0	174	106	2,2			sevré depuis 30 ans						obésité classe 1		
n°43	27,3	169	78	1,91		IDM (stenté) /FA			oui				surpoids		
n°44	32,4	160	83	1,9				Oui	oui	DNID			obésité classe 1		
n°45	28,0	157	69	1,7									surpoids		
n°46	31,4	189	112	2,4					oui	DNID			obésité classe 1		SAOS
n°47	31,6	163	84	1,9		FA/cardiopathie			Oui	DID			obésité classe 1		
n°48	37,8	169	108	2,2									obésité classe 2		SAOS
n°49	32,5	153	76	1,7									obésité classe 1		
n°50	27,6	168	78	1,9		OAP/ cardiopathie		Oui	oui	DNID			surpoids		
n°51	37,0	155	89	1,9		AVC		Oui	oui	DID			obésité classe 2		asthme
n°52	20,6	191	75				cannabis						normal		
n°53	20,1	153	47	1,4				Oui		DNID			normal		

Renseignements patients	Facteurs de risque de MTEV																
												ATCD de cancer					
Patients	IMC (kg/cm2)	Taille (cm)	Poids (kg)	Surface corporelle (m2)	ATCD MTEV	ATCD CV	Tabac	Dyslipidémie	HTA	diabète	Inférieur à 6mois	Supérieur à 6 mois	Sédentarité	Insuffisance rénale	ATCD de pathologies respiratoire
n°54	26,6	155	64	1,6		dysplasie arterielle (artériopathie)			oui				surpoids		
n°55	32,9	155	79	1,8					oui				obésité classe 1		
n°56	34,9	170	101	2,1			sevré depuis 30 ans		oui	DNID			obésité classe 1		
n°57	20,4	150	46	1,4					oui				normal		asthme
n°58	29,1	171	85				sevré						surpoids		
n°59	39,1	160	100	2			en cours de sevrage depuis 1 mois		oui				obésité classe 2		
n°60	35,5	176	110	2,2		SCA 2014 (angor)	10 P/A	Oui	oui			adénome prostate	obésité classe 2		
n°61	30,6	179	98	2,2		FA (ablaté)							obésité classe 1		
n°62	30,4	156	70	1,7		varices		Oui	oui	DNID			obésité classe 1		
n°63	35,7	158	89	1,9				Oui	oui	DNID			obésité classe 2		
n°64	31,5	170	91	2		FA/ flutter auriculaire	sevré depuis 30 ans		oui				obésité classe 1		
n°65	27,8	183	93	2,2		FA (ablaté)			oui			mélanome paupière gauche	surpoids		
n°66	30,1	165	82				sevré depuis 2 ans	Oui	oui				obésité classe 1		
n°67	32,7	173	98	2,1					oui	DNID			obésité classe 1		
n°68	20,4	155	49	1,5			sevré depuis 41 ans			DNID			normal		
n°69	26,3	185	90	2,1		IDM (pontée)/ anévrisme sous prothèse abdo aortique	45 P/A	Oui	oui				surpoids		
n°70	36,2	162	95	2		insuffisance aortique minime (valvulopathie)		Oui	oui	DNID		cancer du sein	obésité classe 2		asthme
n°71						FA/IC		Oui	oui						
n°72	27,0	170	78	1,9		coronaropathie ischémique/ FA	sevré depuis 40 ans						surpoids		
n°73	24,4	174	74	1,9									normal		
n°74	23,8	160	61	1,6	TVP	pacemaker sur BAV			oui	DNID			normal		
n°75	29,3	160	75	1,8	ATCD TIH								surpoids		
n°76	32,0	158	80	1,8		coronaropathie	sevré depuis 30 ans	Oui	oui	DID		mélanome	obésité classe 1		
n°77	32,7	175	100	2,2		FA/ coronaropathie (IDM stenté)			oui				obésité classe 1		
n°78	26,3	190	95	2,2							lymphome de burkitt	adenome prostate	surpoids		
n°79	31,9	155	76,7	1,8	TVP	flutter auriculaire/ varices			oui				obésité classe 1		
n°80	32,0	158	80	1,8			sevré depuis 11 ans		oui				obésité classe 1		SAOS
n°81	42,1	158	83	2		surcharge athéromateuse (artériosclérose)	sevré depuis 5 ans		oui				obésité classe 3		asthme
n°82	21,8	170	63	1,7		IDM (stenté)	70 P/A	Oui	oui	DID			normal		emphysème
n°83		159				FA /athérome carotidien bilatéral (artériosclérose)	sevré		oui						
n°84	26,8	178	85	2	TVP + EP post op	anévrisme de l'aorte/AOMI, MTE sur FII muté	sevré depuis 40 ans	Oui	oui	DID			surpoids		
n°85	20,3	160	56			FA paroxystique							normal		
n°86	19,9	160	51	1,5		stenose carotide (artériosclérose)	sevré 6 mois						normal		
n°87	33,6	175	103	2,2		AVC ischemique	40 P/A						obésité classe 1		
n°88	25,5	175	78	1,9		surcharge athéromateuse (artériosclérose)			oui			adenome prostate	surpoids	oui	
n°89	37,3	150	84	1,8		Coronaropathie	sevré depuis 15 ans	Oui					obésité classe 2		asthme
n°90	41,0	160	105	2,1					oui				obésité classe 3		
n°91	30,1	165	82	1,9	2 TVP								obésité classe 1		
n°92	22,4	183	75	2			CANNABIS 16/J						normal		
n°93	28,0	168	79	1,9			sevré depuis 30 ans	Oui	oui	DNID			surpoids		
n°94	28,0	168	79	1,9			sevré depuis 30 ans	Oui	oui	DNID			surpoids		
n°95	29,3	182	97	2,2			sevré depuis 40 ans		oui		cancer de la prostate		surpoids		
n°96	38,2	172	113	2,2		IDM (stenté)	sevré il y a 53 ans		oui	DID			obésité classe 2		
n°97	27,9	163	74	1,8	TVP								surpoids		
n°98	26,8	158	67	1,7							carcinome aile de nez		surpoids		
n°99	23,9	157	59	1,6									normal		
n°100								Oui							
n°101	30,1	170	87	2		coronaropathie/ 2 IDM			oui	DNID			obésité classe 1	oui	
n°102	23,7	168	67	1,8									normal		asthme
n°103	26,8	193	100	2,3					oui				surpoids		
n°104	25,4	173	76	1,9		FA paroxystique	sevré depuis 48 ans	Oui	oui		cancer de la prostate		surpoids		
n°105	22,9	175	70	1,8		artériosclérose/ coronaropathie	sevré depuis 50 ans	Oui		DNID			normal		asthme, BPCO, emphysème
n°106	23,2	158	58					Oui	oui		myelome multiple		normal		

Renseignements patients	Facteurs de risque de MTEV																
													ATCD de cancer				
Patients	IMC (kg/cm2)	Taille (cm)	Poids (kg)	Surface corporelle (m2)	ATCD MTEV	ATCD CV	Tabac	Dyslipidémie	HTA	diabète	Inférieur à 6mois	Supérieur à 6 mois	Sédentarité	Insuffisance rénale	ATCD de pathologies respiratoire
n°107	22,0	182	73	1,9			sevré depuis 5 ans						normal		
n°108	25,9	162	68	1,7		IDM (stenté)/ angor spastique/ FA		Oui	oui				surpoids		SAOS
n°109	31,9	167	89	2			sevré depuis 20 ans						obésité classe 1		
n°110	33,2	159	84	1,9					oui	DNID			obésité classe 1		
n°111	32,3	165	88	2		varices							obésité classe 1		
n°112	28,5	160	73	1,8		varices			oui				surpoids		SAOS
n°113	32,0	155	77	1,8	TVP				oui				obésité classe 1		
n°114	31,0	175	95	2,1	TVP	thrombose veine œil/ angor stenté			oui				obésité classe 1		
n°115	37,2	175	114	2,3			1 P/A		oui		adenome prostate		obésité classe 2	oui	
n°116	25,2	168	71	1,8				Oui	oui				surpoids		
n°117	28,4	180	92	2,1			sevré depuis 20 ans						surpoids		SAOS
n°118	34,1	166	94	2			sevré						obésité classe 1		SAOS
n°119	40,9	154	97	1,9					oui				obésité classe 3		SAOS
n°120	21,6	172	64	1,8	TVP				oui				normal		
n°121	27,3	160	70	1,7									surpoids		
n°122	27,8	175	85	2									surpoids		
n°123	27,1	175	83	2							adenome prostate		surpoids		
n°124	29,0	164	78	1,8		IDM (stenté)							surpoids		
n°125	32,2	170	93	2		FA paroxystique			oui				obésité classe 1		
n°126	27,8	176	86	2									surpoids		
n°127	34,3	162	90	1,9		anévrisme aorte			oui				obésité classe 1		SAOS
n°128	27,9	165	76	1,8		valvulopathie			oui				surpoids		SAOS
n°129															
n°130	35,1	185	120	2,4		coronaropathie	15 cig/j	Oui					obésité classe 2		
n°131	25,3	170	73	1,8					oui				surpoids		
n°132	32,7	175	100	2,2									obésité classe 1		
n°133	21,3	165	58	1,6									normal		
n°134	21,8	159	55	1,6		valvulopathie			oui			cancer sein + utérus	normal		
n°135	21,7	165	59	1,6									normal		
n°136	24,9	150	56	1,5					oui			LLC	normal		
n°137	23,2	166	64	1,7		coronaropathie		Oui	oui	DID		cancer de la vessie	normal		
n°138	23,2	166	64	1,7	TVP	coronaropathie		Oui	oui	DID		cancer de la vessie	normal		
n°139	20,2	175	62	1,74			5 P/A						normal		
n°140	26,3	169	75	1,9		2 AVC/ FA/ valvulopathie							surpoids		
n°141													surpoids		SAOS
n°142	24,5	164	66	1,7	TVP			Oui					normal		
n°143	35,3	165	96	2	TVP	AVC/ coronaropathie	sevré	Oui	oui	DID			obésité classe 2		SAOS,BPCO, pneumopathie, detresse respiratoire
n°144	23,9	157	59	1,6		anevrlsme du septum inter auriculaire, valvulopathie					lymphome	cancer du sein	normal		
n°145	29,4	165	85	1,9					oui				surpoids		
n°146	21,6	180	70	1,9			40 P/A						normal		
n°147	30,9	161	80	1,8		varices			oui				obésité classe 1		
n°148	30,8	170	89	2					oui				obésité classe 1		
n°149	40,3	156	98	2			sevré depuis 25 ans		oui				obésité classe 3		
n°150	30,1	163	80	1,9		valvulopathie/ Coronaropathie/ décompensation cardiaque (IC)			oui	DID			obésité classe 1	oui	SAOS
n°151	31,1	182	103	2,2					oui				obésité classe 1		
n°152	33,6	193	125	2,5			sevré	Oui	oui	DNID			obésité classe 1		SAOS
n°153	29,0	163	77	1,8					oui				surpoids		
n°154	19,9	147	43	1,3	TVP		sevré depuis 40 ans						normal		
n°155	28,2	163	75	1,8			sevré depuis 20 ans						surpoids		
n°156	32,9	170	95	2,1	TVP	IDM		Oui	oui	DNID			obésité classe 1		SAOS
n°157	33,3	169	95	2,1	EP + TVP	valvulopathie			oui				obésité classe 1		
n°158	26,6	160	68	1,7						DNID			surpoids		BPCO + emphysème
n°159	22,4	178	71	1,9			actif		oui				normal		

Renseignements patients	Facteurs de risque de MTEV																
												ATCD de cancer					
Patients	IMC (kg/cm2)	Taille (cm)	Poids (kg)	Surface corporelle (m2)	ATCD MTEV	ATCD CV	Tabac	Dyslipidémie	HTA	diabète	Inférieur à 6mois	Supérieur à 6 mois	Sédentarité	Insuffisance rénale	ATCD de pathologies respiratoire
n°160	28,9	159	73	1,8								cancer du sein	surpoids		
n°161	25,2	176	78	1,9				Oui					surpoids		
n°162	43,1	156	105	2	TVP	varices			oui				obésité classe 3		emphysème
n°163	34,3	162	90	1,9					oui				obésité classe 1		asthme
n°164	30,2	150	68	1,6									obésité classe 1		

Renseignements patients	Traitements anticoagulant chroniques	Survenu d'effets indésirables au cours de la thromboprophylaxie				Hémorragies per-opératoire											
						NFS pré-opératoire						NFS post-opératoire					
Patients	Nom de la molécule	TVP	Embolie pulmonaire	Décès suite à une trhombose	Absence d'effet indésirable	Hb (g/L)	PLQ (giga/L)	GB (giga/L)	PNN (giga/L)	Lymphocytes (giga/L)	INR	Hb (g/L)	PLQ (giga/L)	GB (giga/L)	PNN (giga/L)	Lymphocytes (giga/L)	INR
n°1	aspirine			non	oui	112	193	8,3	6,2	1,3	1,07	105	201	7,5	4,8	1,6	1
n°2				non	oui	137	211	4,4	7,7	1,2	0,94	82	242	6,2	4,2	2,8	1,1
n°3				non	oui	152	238	6,9	4,6	1,7	0,94	113	193	9,1	6,5	1,8	1,06
n°4				non	oui	123	270	10	7,1	2,3	0,92	101	227	16	14	1	1,06
n°5				non	oui	136	413	9,5	6,9	1,7	1,03	122	358	15	12	1,5	1,1
n°6				non	oui	131	343	11	7,1	2,3	1,08	112	426	3,93	4,1	2,2	1,01
n°7				non	oui	140	100										
n°8	AVK			non	oui	162	199	5,7	2,9	2,1	0,93	150	230	13	10	1,5	0,98
n°9				non	oui	133	238	3,88	6,8	1,2	0,97	101	182	5,9	3,5	1,7	0,99
n°10	AVK (previscan) relais calciparine 0,6 ml			non	oui	161	135	6,4	4,2	1,5	1,06	131	136	10	8,3	0,88	1,09
n°11				non	oui	121	167	6,5	3,2	2,3	0,95	105	172	12	9,7	1,5	1,07
n°12				non	oui	115	225	6,1	4,1	1,2	0,89	101	198	9,7	7,4	1,3	1,05
n°13				non	oui	132	357	11	6,7	23,8		106	286	13	9,2	2,2	1,15
n°14	kardégic			non	oui	131	247					112	214	12	9,8	1,4	1,06
n°15				non	oui	133	252	7	3,5	2,7		111	245	14	11	1,7	0,98
n°16				non	oui	126	200	9,5	7,7	0,85	0,93	97	151	16	14	0,82	1,06
n°17				non	oui	134	266	6,8	3,6	2,7	0,9	97	214	11	8,1	2,1	1
n°18				non	oui	128	253	11	8,4	1,9	1,09	127	302	8,8	6,3	1,5	1,03
n°19				non	oui	117	238	12	10	0,97	1,03	111	253	7,6	4,8	1,9	
n°20				non	oui	129	258	3,7	1,5	1,7	1,05	115	278	9,4	7,5	1,5	1,06
n°21				non	oui	133	239	8,3	4,5	3,3	0,97	110	193	12	9,1	2,1	
n°22				non	oui	138	160	7,3	64,4	22,3	0,91	115	145	10	7,9	1	1,03
n°23				non	oui	148	181	5,3	3,4	1,3	1,01	117	187	8,7	6,5	1,2	1,07
n°24				non	oui	133	281	7,3	4,1	2,4	0,87	99	241	7,4	64,5	2	0,92
n°25				non	oui	110	228	12	8,9	2,2	1,07	103	221	8,3	4,5	2,4	0,99
n°26				non	oui	127	381	11	7,7	1,9	0,94	112	340	14	11	1,4	1,04
n°27				non	oui	142	225	5,3	2,7	2,3	0,92	104	185	10	7,8	1,8	1,03
n°28				non	oui	131	202	7,5	4,6	2,2		118	340	11	8,9	1,1	1,19
n°29	aspirine			non	oui	121	303	8,1	4,1	2,9	0,92	95	238	8,2	6	1,5	1,01
n°30				non	oui	112	236	9	6,8	1,3	1,07	100	216	4,7	2,7	1,2	1
n°31	aspirine			non	oui	124	273	6,4	2,5	3,2	0,93	89	236	11	6,1	3,6	1,05
n°32	pradaxa arrêt J-5			non	oui	139	158	6,8	4,1	1,9	0,94	115	173	11	9,4	0,95	1,1
n°33	lovenox			non	oui	140	190	7,5	5,4	1,4	0,97	108	147	9,3	7,3	1,1	1,17
n°34				non	oui	154	228	9,6				106	223	11	7,3	2,4	1
n°35				non	oui	135	304	10	6,6	2,3		111	273	13	11	0,97	1,11
n°36				non	oui	119	196	8,5	6	1,6	0,95	81	151	8,2	6,3	1,1	1,11
n°37				non	oui	143	244	6,5	3,2	2,5	0,96	129	247	11	9,5	1,2	1,04
n°38				non	oui	143	328	8,2	4,8	2,4	0,89	125	308	15	13	1,1	1,03
n°39				non	oui	134	221	8	4,6	2,5	<0,8	99	196	8,9	6	1,9	1,04
n°40			suspicion à J3 : neg à l'angioscanner	non	oui	141	281	8,5	5,4	2,2	0,94	128	272	14	11	1,3	1,06
n°41				non	oui	155	303	9,3				145	312	19	16	1,5	1,05
n°42				non	oui	164	232	8,1	4,9	2,4	0,96	124	214	13	10	2	1,13
n°43	xarelto et plavix			non	oui	128	279	7,3	3,6	2	1,18	97	239	14	11	1,6	1,1
n°44				non	oui	121	333	7,3	4,3	2,1		119	316	14	11	1,4	0,97
n°45				non	oui	134	347	4,8	2,3	1,7	1,07	98	385	10	6,5	2,1	1,14
n°46				non	oui	147	275	7,3	4,8	1,5	0,97	129	240	9,2	6,8	1,4	1,12
n°47				non	oui	119	241	8,5	4,1	3,5	1,19	103	197	8,4	5,7	1,9	1,26
n°48				non	oui	144	207	9,3	6,3	2,2	1	154	216	6,7	4,6	1,5	0,96
n°49				non	oui	138	201	7,8	4,2	2,6	0,89	108	155	8,1	4,6	2,3	1,03
n°50				non	oui	133	182	8,6	4,3	3,1	1,02	125	177	13	9,4	2	1,16
n°51				non	oui	142	333	9,8	5,2	3,5	0,91	119	318	11	8,6	1,6	1,02
n°52				non	oui	94	404	4,2	2,5	0,85	1	82	358	9,2	7,6	0,72	1,14
n°53				non	oui	139	374	9,3	6,1	2,6	0,94	113	333	14			1

Renseignements patients	Traitements anticoagulant chroniques	Survenu d'effets indésirables au cours de la thromboprophylaxie				Hémorragies per-opératoire											
						NFS pré-opératoire						NFS post-opératoire					
Patients	Nom de la molécule	TVP	Embolie pulmonaire	Décès suite à une trhombose	Absence d'effet indésirable	Hb (g/L)	PLQ (giga/L)	GB (giga/L)	PNN (giga/L)	Lymphocytes (giga/L)	INR	Hb (g/L)	PLQ (giga/L)	GB (giga/L)	PNN (giga/L)	Lymphocytes (giga/L)	INR
n°54				non	oui	154	288	10	6,8	2,1	1	118	221	12	9,3	1,7	1,19
n°55				non	oui	125	261	5,6	3,6	1,3	0,9	114	302	8,3	6,5	1	1
n°56				non	oui	150	229	8,3	4,8	2,5	1	130	221	13	10	1,3	1,13
n°57				non	oui	120	250	8,7	6,1	1,4	0,92	110	220	8,1	5,7	1,2	1,04
n°58				non	oui	157	242	9,3	4,8	3,3		145	206	17	14	2,1	1
n°59				non	oui	153	311	8,2	4,6	2,5	0,92	133	310	16	11	2,7	0,99
n°60				non	oui	158	178	8,5	3,8	3,7	1	119	175	7,3	3,4	2,8	1,04
n°61	xarelto arrêt J-3			non	oui	149	282	6,6	4	1,8	1,03	135	257	12	9,4	1,4	1,16
n°62				non	oui	147	262	8,8	5,6	2,5	0,98	127	224	15	13	1	1,03
n°63				non	oui	136	281					109	240	8,1	5,8	1,6	1
n°64				non	oui	135	219					133	214	11	8,5	1,4	1,03
n°65	ELIQUIS (FA) arrêt à J3			non	oui	143	149	4,9	3,8	0,66	1,06	119	138	5,5	4,2	0,74	1,08
n°66				non	oui	135	314	9,2	6	2,2	0,89	112	272	10	7,3	1,9	0,91
n°67				non	oui	136	145	7,4	4,6	1,9	1,13	117	132	12	10	1,1	1,28
n°68				non	oui	137	362	6,5	4,1	1,6	0,94	102	271	8,4	6,4	1	1,1
n°69	plavix relais kardégic a J-7			non	oui												
n°70				non	oui	133	197	8,6	4,9	2,5	1,02	105	170	11	8,3	1,2	1,11
n°71	xarelto			non	oui												
n°72	eliquis (FA), kardégic			non	oui	135	233	9,2	6,1	1,7	0,92	115	210	9,8	8,3	0,74	1,05
n°73				non	oui	154	204	7,7	5,7	1,3		125	200	15	13	0,82	1,01
n°74				non	oui	159	164	6,6	3,4	2,1	0,9	130	157	14	11	1,6	0,98
n°75				non	oui	124	267	8,4	4,9	2,4	0,94	97	171	9,4	7,1	1,1	1,46
n°76				non	oui	147	194	13	8,9	2,8		111	175	16	13	1,7	1,2
n°77	aspirine, eliquis			non	oui												
n°78				non	oui	144	232	5,9	3	2,1		136	232	13	9,2	2,2	1,08
n°79	eliquis arrêt J-3			non	oui	122	231	5,3	3,2	1,4	1,06	99	194	7	6	0,5	1,07
n°80				non	oui	147	324	7,6	4,5	2,5		107	267	13	11	1,8	1,05
n°81	plavix arrêt a J-5			non	oui	145	299	9,9	7,5	1,4	0,94	124	279	13	11	0,7	1,06
n°82	plavix arrêt a J-5, relai aspirine			non	oui	154	215	8	4	2,4	1,09	108	230	14	11	1,9	1,25
n°83	Lovenox 40x2 en relais du pradaxa			non	oui	126	234	9	6,1	2	1,02	108	192	15	13	1	1,06
n°84				non	oui	129	231	5,7	3,8	1,3	0,94	107	216	8,6	6,4	1,3	1,09
n°85	eliquis arret J-3			non	oui	129	263	7,5	5	0,18		80	187	12	8,7	1,9	1,13
n°86	aspirine			non	oui	118	205	7	4,7	1,7	1,07	111	216	17	14	1,7	1,07
n°87	aspirine			non	oui	138	240	9,5	6,3	2,5	1,04	104	170	12	8,5	2,6	0,97
n°88				non	oui	125	287	6,3	3,8	1,4	0,98	119	260	13	11	0,83	1,2
n°89	aspirine			non	oui	134	280	7	4,8	1,3		116	282	14	10	2	0,95
n°90				non	oui	135	222	7,5	4,3	2,3	1,01	103	203	16	14	1	1,06
n°91				non	oui	138	296	6,8	4,2	2	0,91	124	261	9,4	7,5	1,1	1,02
n°92				non	oui	141	320	8,9	6,4	1,7		88	270	15	12	2,1	1,14
n°93	aspirine			non	oui	149	339	8,4	5,8	1,8	0,83	130	283	10	6,8	2,2	1,21
n°94	aspirine			non	oui							120	292	11	7,5	1,7	1,1
n°95				non	oui	124	207	5,5	3,4	1,1	0,98	113	217	11	9	0,81	1
n°96	aspirine			non	oui	113	314	8,9	5,7	2,2	0,96	97	284	17	16	0,68	1,05
n°97	eliquis			non	oui	139	276	8,1	5,8	1,3		109	235	12	10	1,3	1,05
n°98				non	oui	13,8	244					117	218	10	6,5	2,3	1,04
n°99				non	oui	140	394	9,4	6,2	2,3	<0,8	114	343	16	12	2,9	1,06
n°100				non	oui	134	287	11	5,8	3,8	0,95	115	224	10	7,5	1,8	1,08
n°101			oui	non	non	135	339	11	6,7	2,9	0,85	95	320	17	12	3,1	1,1
n°102				non	oui	142	298	12	6,5	3,7		113	249	22	18	2,6	1,12
n°103				non	oui	146	236	9,9	6,7	2		123	183	16	13	0,93	1,07
n°104	Xarelto			non	oui	155	231	6,7			1,15	125	202	12	8,9	1,6	1,35
n°105	aspirine			non	oui	139	129	4,6	3,1	0,95	1,08	121	117	7,3	6	0,57	1,22
n°106				non	oui	129	267	7,6	4,6	2,2	0,89	88	220	14	10	1,9	0,97

Renseignements patients	Traitements anticoagulant chroniques	Survenu d'effets indésirables au cours de la thromboprophylaxie				Hémorragies per-opératoire											
						NFS pré-opératoire						NFS post-opératoire					
Patients	Nom de la molécule	TVP	Embolie pulmonaire	Décès suite à une thrombose	Absence d'effet indésirable	Hb (g/L)	PLQ (giga/L)	GB (giga/L)	PNN (giga/L)	Lymphocytes (giga/L)	INR	Hb (g/L)	PLQ (giga/L)	GB (giga/L)	PNN (giga/L)	Lymphocytes (giga/L)	INR
n°107				non	oui	112	205	20	17	1,3	1,07	86	161	9,6	6,5	1,8	1,03
n°108	Eliquis arret 3J avant, aspirine			non	oui	140	301	18	15	1,3	1,03	129	314	8	4,7	1,9	1,12
n°109				non	oui	153	263	10	6,1	2,8	0,93	126	235	19	15	1,8	1,03
n°110				non	oui							106	208	11	6,8	2,8	1,03
n°111				non	oui	153	203	7,9	4,9	2,1		125	219	14	9,7	2,1	1,16
n°112				non	oui	141	329	6,1	4	1,5		105	261	9,3	7,1	0,99	1,09
n°113				non	oui	135	197	6	3,4	1,8	0,94	122	162	8,6	6,6	1,2	1,05
n°114	xarelto relais aspirine	oui		non	non	153	192	8,4	4,8	2,6	0,94	133	161	12	7,7	2,3	1,11
n°115				non	oui	138	219	10	7,2	1,8	1,03	114	228	18	15	1,3	1,14
n°116				non	oui	172	98(amas plaquettaire)	9,8	5,3	3,2	0,9	132	204	19	14	2,2	1,01
n°117				non	oui	153	244	8,3	5,3	1,7	0,95	142	224	14	11	1,4	1,12
n°118				non	oui							124	314	18	14	1,5	1,11
n°119				non	oui	148	230	8,3	5,3	2,1	0,93	90	229	14	10	1,9	0,97
n°120				non	oui	144	265	8,9	5,7	2	0,95	125	241	11	7,9	1,5	1,03
n°121	LOVENOX 0,4			non	oui	126	688	8,1	5,2	2,1	0,86	107	529	12	8,9	2	1,02
n°122				non	oui	138	264	5,5	2,6	2,2		113	231	7,2	4,9	1,4	1,13
n°123				non	oui	137	259	8,5	5,1	2,3	1	126	246	12	8,5	1,7	1,12
n°124	plavix			non	oui	143	169	9			1,09	111	130	7,3	5,4	1,3	
n°125	eliquis			non	oui	150	312				1,29	123	222	12	9,7	1,1	1,48
n°126				non	oui	130	398	14	11	1	0,86	108	312	14	11	0,91	1
n°127				non	oui	116	211	7,8	4,9	1,8		96	177	11	8,1	1,9	1,03
n°128				non	oui	126	330	7,1	3,8	2,5	1,04	101	286	9,7	6,7	1,9	1,19
n°129				non	oui	143	301	7,3	4,4	1,9	1,03	107	272	8,4	5,7	1,4	1,41
n°130	PLAVIX aarêt J-4, relais aspirine			non	oui	149	174	6,7	3,9	2,2		121	269	14	11	2,2	1,16
n°131				non	oui	137	291	4,2	2,5	1,1	0,93	121	257	7,2	5	1,5	1,03
n°132				non	oui	125	382	7,5	5	1,8	1,03	108	335	9,5	6,5	2	1,1
n°133				non	oui	129	344	7,6	7	0,4	1	90	240	6,7	5,4	0,82	1,11
n°134				non	oui	126	250	6,4	4,1	1,3	0,91	103	180	12	9,8	1,3	1,05
n°135				non	oui	134	356	8,9	6,3	2,1		118	328	14	12	1,7	1,02
n°136				non	oui	139	144					110	143	23	8,7	14	1,1
n°137		oui		non	non	134	300	7,4	4,4	1,9	1,02	103	248	12	9,1	1,3	1,11
n°138	ELIQUIS			non	oui	132	231	8,2	5,7	1,5	1,02	95	209	19	17	1	1,19
n°139				non	oui	120	170	9,5	6	2,1	1,1	88	166	14	11	1,3	1,36
n°140	previscan arrêt j-5 et relais lovenox 0,4			non	oui	138	323	7	3,9	2,1	1,29	107	251	12	8,7	1,3	1,06
n°141				non	oui	113	270	11	7,9	1,5		100	374	8,9	5,8	1,7	0,91
n°142				non	oui	151	225	7,9	4,3	3,1		106	153	7,9	5,1	2,2	1
n°143	aspirine			non	oui	137	185	7,3	4	2,7	1,02	116	196	14	11	2,3	1,12
n°144				non	oui	108	201	7,4	6	0,7	1,22	88	191	3,1	1,8	0,78	1,1
n°145				non	oui	128	218	9,9	7,9	0,85	1,08	125	238	8,8	5,7	1,5	1,11
n°146	lovenox, aspirine			non	oui	133	231	6,9	4,5	1,6	0,93	93	224	10	7,6	1,4	1,07
n°147				non	oui							118	312	16	12	2,2	1,07
n°148				non	oui	129	189	6,1	3,8	1,5	0,99	100	174	11	8,7	0,9	1,14
n°149				non	oui	123	418	11	6,2	3,3	0,93	98	300	15	11	2,3	1,08
n°150	aspirine			non	oui	123	234	7,6	5,7	0,96	1,01	95	240	13	10	1	1,13
n°151				non	oui	177	269	9	4,6	3,5		163	261	16	13	2,2	1,05
n°152	aspirine			non	oui	145	393	10	7,4	2		112	355	14	11	1,5	1,14
n°153	aspirine			non	oui	132	275	6,1	3,2	2	1,11	102	265	9,8	6,7	2	1,24
n°154				non	oui	147	521	15	14	0,38	0,99	80	226	21	18	1	1,17
n°155				non	oui	126	221	6,4	3,6	2,2	0,96	101	207	10	6,8	2,4	1,06
n°156	Eliquis 2,5 relais INNOEP 1800 UI			non	oui	148	210	4,8	3,2	0,74		107	191	11	9,1	0,81	1,2
n°157	aspirine			non	oui	124	263	9,5	6,6	1,9		110	288	15	12	1,4	0,99
n°158				non	oui	122	365	10	6,1	3,4	0,88	118	353	14	11	2,5	0,95
n°159				non	oui	142	264					112	257	14	9,3	1,6	1,11

Renseignements patients	Traitements anticoagulant chroniques	Survenu d'effets indésirables au cours de la thromboprophylaxie				Hémorragies per-opératoire											
						NFS pré-opératoire						NFS post-opératoire					
Patients	Nom de la molécule	TVP	Embolie pulmonaire	Décès suite à une trhombose	Absence d'effet indésirable	Hb (g/L)	PLQ (giga/L)	GB (giga/L)	PNN (giga/L)	Lymphocytes (giga/L)	INR	Hb (g/L)	PLQ (giga/L)	GB (giga/L)	PNN (giga/L)	Lymphocytes (giga/L)	INR
n°160				non	oui	139	346					116	299	10	7,1	1,9	1,03
n°161				non	oui	143	245	8,9	5,7	2,3	0,93	103	194	12	8,5	2	1,03
n°162				non	oui	150	267	15	11	3,3	0,99	128	254	12	7,4	2,9	1,03
n°163				non	oui	139	287	9	5,5	2,3	0,9	116	234	12	10	1,3	1,03
n°164				non	oui	143	294	7,8	3,3	2,8		104	242	11	9	1,4	1,09

Renseignements patients	Coagulation				Thrombose		Imagerie		Nombre de poches de sang programmé	Risque hémorragique	Risque thromboembolique
Patients	TP pré-opératoire (%)	TP post opératoire	TCA préopératoire (s)	TCA post opératoire	Précoce (<5jours)	Tardive (>5 jours)	Angioscan	Echodoppler			
n°1	89	100	1,1	1,1							
n°2	105	110	0,9	1					2 CGR	Élevé	Intermédiaire
n°3	110	91	1	1						Élevé	Élevé
n°4	88	91	0,9	0,9					2 CGR	Intermédiaire	
n°5	94	86	1,04						2 CGR	Faible	Faible
n°6	91	98	1,07	0,9					2 CGR	Intermédiaire	Intermédiaire
n°7											
n°8	100	103	0,9	0,8					0 CGR	Indeterminé	
n°9	100	102	0,93	1,1							
n°10	91	87	2,1	1						Intermédiaire	Élevé
n°11	108	90	1,1	1,2					2 CGR	Intermédiaire	
n°12	123	93	1	1					2 CGR	Intermédiaire	Intermédiaire
n°13	95	79	1,18	1,1					2 CGR	Intermédiaire	
n°14		91		1						Faible	
n°15	100	103	1	1					2 US	Élevé	Élevé
n°16	113	91	0,8	0,8					2 CGR	Intermédiaire	Faible
n°17	101	118	1,1	1,1					2 CGR		
n°18	87	96	1	1						Faible	Élevé
n°19	100		0,97						2 US	Intermédiaire	
n°20	92	91	1,3	1,1						Intermédiaire	
n°21	94	107	1,1	1,1					2 CGR	Intermédiaire	Intermédiaire
n°22	118	95	1,1	1					0 CGR		
n°23	99	89	0,9	1					2 CGR	Élevé	Élevé
n°24	128	115	0,9	0,9							
n°25	89	101	0,9	1							
n°26	110	93	1,1	1					2 US		
n°27	117	94	1	1							
n°28	88	76	1,17	1,1					0 CGR	Intermédiaire	
n°29	116	99	1,1	1							
n°30	90	100	0,9	1							
n°31	113	93	1	1,5					2 CGr	Intermédiaire	Intermédiaire
n°32	110	85	0,9	1					2 US		
n°33	106	78	1,1	1,2					2 CGR	Intermédiaire	Élevé
n°34	100	100	1	1						Intermédiaire	Intermédiaire
n°35		85		1						Intermédiaire	
n°36	108	84	0,9	0,9					2 CGR	Élevé	Élevé
n°37	108	93	0,9	0,9					0 CGR	Élevé	Élevé
n°38	123	95	1	1,1					0 CGR		
n°39	>130	93	0,9	1					2 CGR		
n°40	110	91	0,9	1					2 CGR	Intermédiaire	
n°41	100	92	1,05	1,1					2 CGR	Faible	Faible
n°42	107	82		1,1					2 US	Intermédiaire	Intermédiaire
n°43	76	85	1,18	0,8						Intermédiaire	
n°44		106		0,9						Intermédiaire	
n°45	89	81	1,2	1,2						Élevé	
n°46	104	83	1,1	1,1					2 CGR	Élevé	
n°47	76	70		1						Intermédiaire	
n°48	100	107	1	1							
n°49	121	95	0,9	0,9					2 CGR		
n°50	97	79	1,1	1,1					2 US	Intermédiaire	Intermédiaire
n°51	117	97	0,8	0,9					2 CGR	Intermédiaire	Intermédiaire
n°52	100	81	1	0,9							
n°53	111	99	0,9	0,9							

Renseignements patients	Coagulation				Thrombose		Imagerie		Nombre de poches de sang programmé	Risque hémorragique	Risque thromboembolique
Patients	TP pré-opératoire (%)	TP post opératoire	TCA préopératoire (s)	TCA post opératoire	Précoce (<5jours)	Tardive (>5 jours)	Angioscan	Echodoppler			
n°107	90	95	1,1	1,1							
n°108	96	84	0,9	1							
n°109	114	95	1,1	1							
n°110		95		1							
n°111		79		1							
n°112		87		1					2 US		
n°113	111	92	1	1,1					2 US	Intermédiaire	Intermédiaire
n°114	111	84	1	1		2 mois		oui	2 CGR	Intermédiaire	Intermédiaire
n°115	95	81		1,1							
n°116	120	98	0,8	0,9						Intermédiaire	Intermédiaire
n°117	110	83	1,1	1,1					2 CGR	Élevé	Élevé
n°118		85		1							
n°119	113	106	1	1					2 US		
n°120	108	96		1						Intermédiaire	
n°121	130	97	0.9	0,9					2 CGR	Intermédiaire	
n°122		82		1						Intermédiaire	
n°123	101	84	1	1,1						Intermédiaire	
n°124	87		0,9						2 US	Intermédiaire	
n°125	68	56	1	1					2 US	Intermédiaire	Élevé
n°126	130	100	1	1,1					2 CGR	Intermédiaire	Faible
n°127		95		1							
n°128	94	76	1	1					2 CGR	Élevé	Élevé
n°129	95	60	1,2	1,3							
n°130		79		1,1					2 CGR	Intermédiaire	
n°131	113	95		1						Intermédiaire	Intermédiaire
n°132	96	86		1,1					2 CGR	Intermédiaire	Intermédiaire
n°133	101	84	1	1							
n°134	118	93	0,9	0,9							
n°135		97		1,1							
n°136	100	86	1	1					2 CGR	Élevé	Élevé
n°137	97	84	1	1							
n°138	97	76		1					2 US		
n°139	85	63	1	1							
n°140	67	90	1,1	1							
n°141		117		1						Intermédiaire	Élevé
n°142		101		1,1							
n°143	97	83	1,1	1,1						Intermédiaire	Intermédiaire
n°144	73	86	1,1	1,4							
n°145	87	85	1	1,1						Élevé	Élevé
n°146	113	90	1	1					2 CGR	Élevé	
n°147		89		0,9							
n°148	101	81	0,9	1,1							
n°149	112	88	1	1,1					2 CGR	Faible	
n°150	98	82	1	1							
n°151		92		0,9						Intermédiaire	Intermédiaire
n°152		81		1							
n°153	84	70	1	1						Intermédiaire	Intermédiaire
n°154	101	77	1	1,1					6 CGR	Élevé	
n°155	107	92	1,1	1						Élevé	Élevé
n°156		75		1					2 US	Intermédiaire	
n°157		102		0,9							
n°158	126	110	1,1	1					2 CGR		
n°159		85		1						Intermédiaire	

Renseignements patients	Coagulation				Thrombose		Imagerie		Nombre de poches de sang programmé	Risque hémorragique	Risque thromboembolique
Patients	TP pré-opératoire (%)	TP post opératoire	TCA préopératoire (s)	TCA post opératoire	Précoce (<5jours)	Tardive (>5 jours)	Angioscan	Echodoppler			
n°161	113	96	1	0,9						Élevé	Élevé
n°162	102	96	1	1						Élevé	Élevé
n°163	119	95	1,2	1					2 CGR	Faible	
n°164		87		0,9							

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- *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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.