

UNIVERSITE  
ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTE DE MEDECINE  
DR. B. BENZERDJEB



جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب

## MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme  
de Docteur en Pharmacie

Présenté par :

GHEZRI Nassima

**Intitulé :**

La prescription périopératoire des anticoagulants en  
chirurgie traumatologique et orthopédique

*Soutenu le 09 Juillet 2012, devant le jury composé de :*

**Président:**

Pr.C.ABI AYAD

Professeur à l'université de Tlemcen

**Membres:**

Pr. Y. HAREK  
Dr. M. BENSNEENE  
Dr. B. BENABADJI  
Dr. Z. BOUZINA

Professeur à la faculté des sciences  
Maitre assistante en réanimation- anesthésie  
Chef de service de microbiologie  
Maître assistante en chimie générale

**Encadreur:**

Dr. T. YLES

Maitre assistante en réanimation- anesthésie

---

## *Remerciements*

---

*A mon Président de thèse,*

**Monsieur le Professeur C. ABI AYAD**

Vice Doyen de la faculté de médecine

*Pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse  
Pour la pertinence et l'humour de vos commentaires durant nos rendez-vous  
consacrés à la thèse  
Veuillez recevoir ici toute ma profonde et respectueuse reconnaissance*

---

---

*A mon directeur de thèse,*

**Madame le docteur T. YLES**

Maître assistante en anesthésie- réanimation

*Pour m'avoir confié ce sujet,  
Pour les connaissances que vous m'avez apportées durant mon stage  
hospitalier,  
Pour votre grande disponibilité, votre aide et vos précieux conseils,  
Merci de m'avoir fait partager vos connaissances, j'ai été heureuse de  
travailler avec vous et je tiens à vous en remercier sincèrement.  
Veuillez trouver en cet ouvrage le témoignage de ma profonde admiration.*

---

---

*A mes membres de jury,*

**Monsieur le Professeur Y.HAREK**

Professeur à la faculté des sciences

*Je vous remercie de votre profonde gentillesse et de m'avoir fait l'honneur  
d'accepter d'être membre de notre jury de thèse*

**Madame le Docteur M. BENSNE**

Maitre assistante en anesthésie- réanimation

*Que vous trouviez ici l'expression de mes sincères remerciements pour votre  
aide et pour votre participation à notre jury de thèse.*

**Monsieur le Docteur B. BENABADJI**

Chef de service de microbiologie

*Qui ma a fait l'honneur de siéger parmi les membres de notre jury.*

**Mademoiselle le Docteur Z.BOUZINA**

Maître assistante en chimie générale

*Pour avoir si gentiment accepté de juger notre travail.*

---

---

## *Dédicaces*

---

---

---

## TABLE DES MATIERES

---

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CHOIS DU THEME</b> .....	4
<b>ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	5
<b>CHAPITRE I : GENERALITES</b> .....	6
<b>I. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE</b> .....	6
1. Définition de l'hémostase .....	6
2. Mécanisme de l'hémostase.....	6
2.1. Hémostase primaire.....	6
2.2. Coagulation plasmatique .....	7
2.2.a. Déroulement de la coagulation .....	7
2.2.b. Les facteurs de la coagulation .....	7
2.2.c. Exploration de la coagulation .....	8
2.3. Fibrinolyse .....	8
<b>II. RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE</b> .....	9
1. Définition de thrombose .....	9
2. Causes de thrombose .....	9
2.1. Lésion vasculaire (Facteur pariétal) .....	9
2.2. Stase veineuse (Facteurs hémodynamiques) .....	9
2.3. Anomalie de la coagulation « Etat d'hypercoagulabilité » (Facteur sanguin) .....	9
3. Types de thromboses .....	10
3.1. Thrombose veineuse .....	10
3.2. Thrombose artérielle.....	10
4. Facteurs de risques des thromboses .....	10
5. Conséquences d'une thrombose .....	10
<b>CHAPITRE II : PHARMACOLOGIE DES ANTICOAGULANTS</b> .....	11
<b>I. DEFINITION DES ANTICOAGULANTS</b> .....	11
<b>II. HISTORIQUE</b> .....	11
<b>III. CLASSIFICATION DES ANTICOAGULANTS</b> .....	12
1. Héparines .....	12
1.1. Héparine non fractionnée .....	12
1.1.a. Structure et hétérogénéité .....	12
1.2.b. Classification .....	13
1.1.c. Propriétés pharmacocinétiques .....	13
1.4.d. Mode d'action .....	14
1.1.e. Indications.....	14
1.1.f. Contre-indications .....	14
1.1.g. Effets secondaires.....	15
1.1.h. Posologie et mode d'administration .....	15
1.1.i. Grossesse et allaitement .....	15

1.1.j. Eléments de surveillance .....	16
<b>I.2. Héparines de bas poids moléculaires .....</b>	<b>16</b>
1.2.a. Structure et origine .....	16
1.2.b. Exemple de spécialités commercialisées .....	17
1.2.c. Propriétés pharmacocinétiques .....	17
1.2.d. Mode d'action.....	18
1.2.e. Indications et posologie.....	18
1.2.f. Contre-indications .....	20
1.2.g. Effets secondaires .....	21
1.2.h. Grossesse et allaitement .....	21
1.2.i. Eléments de surveillance .....	21
1.2.j. les nouveaux anticoagulants .....	21
1.2.j.1 Fondaparinux : ARIXTRA® .....	21
1.2.j.2. Le danaparoiide :ORGARAN® .....	23
1.2.j.3. Rivaroxaban : XARELTO®.....	25
<b>2. Antivitamine K.....</b>	<b>27</b>
<b>2.1. Structure et classification .....</b>	<b>27</b>
2.1.a. Dérivés de la coumarine .....	27
2.1.b. Dérivés de l'indanedione .....	27
<b>2.2- Propriétés pharmacocinétiques .....</b>	<b>28</b>
<b>2.3- Mécanisme d'action .....</b>	<b>28</b>
<b>2.4. Indications .....</b>	<b>28</b>
<b>2.5. Contre-indications .....</b>	<b>29</b>
<b>2.6. Effets secondaires .....</b>	<b>29</b>
<b>2.7. Posologie et mode d'administration .....</b>	<b>30</b>
<b>2.8. Grossesse et allaitement .....</b>	<b>30</b>
<b>2.9. Eléments de surveillance.....</b>	<b>30</b>
<b>CHAPITRE III : LA PRESCRIPTION PERI OPERATOIRE DES .....</b>	<b>31</b>
<b>ANTICOAGULANTS EN OTR .....</b>	<b>31</b>
<b>I. QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUES DES MALADIES</b>	
<b>THROMBOEMBOLIQUES VEINEUSES EN OTR ? .....</b>	<b>31</b>
1. Risques propres du patient.....	31
2. Risques induits par la chirurgie .....	32
3. Risque global .....	32
<b>II. QUELLE EST L'INCIDENCE DES MALADIES THROMBOEMBOLIQUES</b>	
<b>SANS PROPHYLAXIE EN OTR ? .....</b>	<b>33</b>
<b>III. QUELS SONT LES MOYENS DE PREVENTION DES MALADIES</b>	
<b>THROMBOEMBOLIQUES EN OTR ? .....</b>	<b>33</b>
1. Moyens mécaniques .....	33
2. Moyens pharmacologiques .....	34

<b>IV. PROTOCOLE PRATIQUE EN OTR .....</b>	<b>35</b>
<b>1. Recommandations et règle générales de prévention de MTEV en OTR .....</b>	<b>35</b>
<b>2. Début de la prévention .....</b>	<b>36</b>
<b>3. Durée de la prévention .....</b>	<b>36</b>
<b>4. Surveillance clinique et biologique .....</b>	<b>36</b>
<b>5. Prévention anticoagulante et ALR médullaire .....</b>	<b>37</b>
<b>PRESENTATION DE L'ETUDE .....</b>	<b>38</b>
<b>CHAPITRE I: PRINCIPE DE LA REALISATION DE L'ETUDE .....</b>	<b>39</b>
<b>I. PROBLEMATIQUE .....</b>	<b>39</b>
<b>II. BUT ET OBJECTIFS.....</b>	<b>39</b>
<b>CHAPITRE II: MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>40</b>
<b>I. CADRE D'ETUDE .....</b>	<b>40</b>
<b>II. PERIODE D'ETUDE .....</b>	<b>40</b>
<b>III. TYPE D'ETUDE .....</b>	<b>40</b>
<b>IV. POPULATION D'ETUDE .....</b>	<b>40</b>
<b>V. ECHANTILLONNAGE .....</b>	<b>40</b>
<b>1. Critères d'inclusion .....</b>	<b>40</b>
<b>2. Critères d'exclusion .....</b>	<b>40</b>
<b>VI. RECUIEL DES DONNEES .....</b>	<b>41</b>
<b>VII. EXPLOITATION STATISTIQUE .....</b>	<b>42</b>
<b>CHAPITRE III : RESULTATS DE L'ETUDE .....</b>	<b>43</b>
<b>I. DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE.....</b>	<b>43</b>
<b>1. Statistiques hospitalières.....</b>	<b>43</b>
<b>1.1.Répartition du nombre d'hospitalisation selon les mois .....</b>	<b>43</b>
<b>1.2.Répartition du traitement anticoagulant selon le nombre d'hospitalisation</b>	
<b>.....</b>	<b>44</b>
<b>2. Données épidémiologiques .....</b>	<b>45</b>
<b>2.1.Répartition du traitement anticoagulant selon le sexe .....</b>	<b>45</b>
<b>2.2.Répartition du traitement anticoagulant selon l'âge .....</b>	<b>46</b>
<b>2.3.Répartition du traitement anticoagulant selon le sexe et l'âge .....</b>	<b>47</b>

3. Caractéristiques cliniques.....	48
3.1. Répartition du traitement anticoagulant selon les facteurs de risque liés aux patients .....	48
3.2. Répartition des patients selon les facteurs de risque liés à la chirurgie .....	49
3.2.a .Répartition des patients selon les types d'intervention chirurgicale.....	49
3.2.b. Répartition des patients selon le niveau de risque chirurgical .....	50
<b>II. DONNEES CONCERNANT LE TRAITEMENT .....</b>	<b>51</b>
1. Répartition des patients selon le traitement anticoagulant .....	51
2. Répartition des complications selon le traitement anticoagulant .....	52
2.1.La présence ou l'absence des complications selon le traitement anticoagulant.....	52
2.2.Répartition des types de complications selon le traitement anticoagulant .....	53
2.3.Répartition des complications selon le type de HBPM .....	54
<b>II. DONNES CONCERNANT LES ELEMENTS DE SURVEILLANCE .....</b>	<b>55</b>
1. Surveillance préopératoire (Taux de plaquettes) .....	55
2. Surveillance post opératoire .....	56
2.1. Taux de plaquettes.....	56
2.2. Bilan d'hémostase .....	57
2.2.a. TCA .....	57
2.2.b. INR .....	57
<b>III. DONNES CONCERNANT LE TYPE D'ANESTHESIE .....</b>	<b>58</b>
<b>CHAPITRE IV : ANALYSE ET DISCUSSION .....</b>	<b>59</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>65</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>67</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>99</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>107</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les facteurs de la coagulation .....	68
Tableau 2 : Tableau comparatif de thromboses .....	69
Tableau 3 : Répartition du nombre d'hospitalisation selon les mois .....	70
Tableau 4 : Répartition du traitement anticoagulant selon le nombre d'hospitalisation .....	71
Tableau 5 : Répartition du traitement anticoagulant selon le sexe .....	72
Tableau 6 : Répartition du traitement anticoagulant selon l'âge .....	73
Tableau 7 : Répartition du traitement anticoagulant selon le sexe et l'âge .....	74
Tableau 8 : Répartition selon les facteurs de risque liés aux patients .....	75
Tableau 9 : Répartition des patients selon les types d'intervention .....	76
Tableau 10 : Répartition des patients selon le niveau de risque chirurgical .....	77
Tableau 11 : Répartition des patients selon le traitement anticoagulant .....	78
Tableau 12 : La présence ou l'absence des complications selon le traitement anticoagulant .....	79
Tableau 13 : Répartition des types de complications selon le traitement anticoagulant .....	80
Tableau 14 : Répartition des complications selon le type de HBPM .....	81
Tableau 15 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes en préopératoire .....	82
Tableau 16 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes en postopératoire .....	83

---

## LISTE DE FIGURES

Figure 1 : Schéma de la coagulation .....	84
Figure 2 : Genèse de thrombose .....	85
Figure 3 : Classification des anticoagulants .....	86
Figure 4: Structure de l'héparine.....	87
Figure 5 : Présentation d'héparine sodique commercialisée .....	88
Figure 6 : Présentation d'héparine calcique commercialisée .....	89
Figure 7 : Présentation d'énoxaparine commercialisée.....	90
Figure 8 : Présentation de nadroparine commercialisée.....	91
Figure 9 : Présentation de tinzaparine commercialisée .....	92
Figure 10 : Présentation de bémipaparine commercialisée .....	93
Figure 11 : Exemple de fondaparinux commercialisé .....	94
Figure 12 : l'organon commercialisé .....	95
Figure 13 : le rivaroxaban commercialisé .....	96
Figure 14 : Répartition du nombre d'hospitalisation selon les mois.....	43
Figure 15 : Répartition du traitement anticoagulant selon le nombre d'hospitalisation .....	44
Figure 16 : Répartition du traitement anticoagulant selon le sexe .....	45
Figure 17 : Répartition du traitement anticoagulant selon l'âge .....	46
Figure 18 : Répartition du traitement anticoagulant selon le sexe et l'âge .....	47
Figure 19 : Répartition selon les facteurs de risque liés aux patients.....	48
Figure 20 : Répartition des patients selon les types d'intervention.....	49
Figure 21 : Répartition des patients selon le niveau de risque chirurgical.....	50
Figure 22 : Répartition des patients selon le traitement anticoagulant.....	51
Figure 23 : La présence ou l'absence des complications selon le traitement anticoagulant .....	52
Figure 24 : Répartition des types de complications selon le traitement anticoagulant .....	53
Figure 25 : Répartition des complications selon le type de HBPM .....	54
Figure 26 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes en préopératoire .....	55
Figure 27 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes en postopératoire.....	56
Figure 28 : Répartition des patients selon le type d'anesthésie.....	58

---

---

TQ : Temps de Quick

TS : Temps de saignement

TVP : Thromboses veineuses profondes

Vd : Volume de distribution

---

---

# **INTRODUCTION**

---

Notre système de coagulation est vital en cas de choc ou de blessure, c'est un mode de défense essentiel qui, en association avec la réponse inflammatoire et les mécanismes généraux de réparation, contribue à restaurer l'intégrité du système vasculaire.

La coagulation sanguine naturelle est un phénomène physiologique et elle est régulée par la présence de divers facteurs synthétisés par le foie essentiellement, qui se chargent d'un équilibre normal. L'équilibre qui existe entre le système pro-coagulant et anti-coagulant est fragile et rend la frontière entre hémorragie et thrombose très fine donc cet équilibre est finalement instable et il arrive que les facteurs soient modifiés, si bien que le système inhibiteur ne peut plus jouer son rôle correctement.

Dans ces cas, deux approches thérapeutiques furent alors envisagées: la prévention de la formation d'un thrombus et la limitation de l'extension d'un thrombus existant par des anticoagulants. Le rôle des anticoagulants est de traiter les thromboses constituées ou de prévenir la survenue de thrombose.

Les anticoagulants sont introduits en thérapeutique depuis plus d'un demi-siècle et sont largement utilisés dans divers domaines tels la chirurgie orthopédique et traumatologique qui sont appelées « modèle de thrombose »<sup>1</sup> car ses deux chirurgies constituent une circonstance qui favorise la survenue de ces accidents, parfois mortels.

Depuis leur introduction en thérapeutique, des progrès importants ont été réalisés permettant une meilleure compréhension de leur mécanisme d'action, des mécanismes intimes de la thrombose, du rôle des plaquettes et de l'endothélium. Ainsi, avec les progrès des méthodes de synthèse, de nouvelles molécules furent élaborées.

Deux grandes classes dominent cette famille thérapeutique majeure : les héparines et les antivitamines K (AVK).

L'arsenal thérapeutique s'enrichit actuellement de nombreuses molécules qui restent cependant en cours d'évaluation.

Malgré l'apparition de drogues de plus en plus performantes et de nouvelles modalités d'utilisation, la marge thérapeutique entre le risque de thrombose et le risque hémorragique demeure faible ce qui complique la pratique quotidienne et la prescription des anticoagulants rendant ainsi leur maniement encore délicat.

---

Dans notre mémoire, nous portons notre attention sur le bon usage de ces médicaments qui restent de grande actualité et qui constituent un important sujet de pratique quotidienne notamment dans le traitement et la prévention des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV).

Ce travail comportera deux grandes parties :

- Dans la première partie, nous envisageons dans trois chapitres successifs ; des rappels sur l'hémostase, la thrombose et la prescriptions des anticoagulants en chirurgie orthopédique et traumatologique.
- La deuxième partie sera consacrée à l'étude rétrospective descriptive des anticoagulants au sein du service d'Orthopédie - Traumatologie - Rhumatologie (OTR) du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Tlemcen.

---

## CHOIX DU THEME

La chirurgie orthopédique et la chirurgie traumatologique sont connues pour être particulièrement pourvoyeuses d'accident thromboemboliques. Ces complications parfois mortelles (embolie pulmonaire) peuvent être réduites par l'utilisation de moyens prophylactiques appropriés.

Cependant, le risque d'un accident hémorragique iatrogène avec ses conséquences fonctionnelles et infectieuses et la présence de trouble d'hémostase ou de thrombopénie ont souvent été invoqué pour récuser l'utilisation des anticoagulants.

A travers ces controverses et ces différences, il est important de faire le point pour essayer de mieux comprendre le risque thromboembolique veineux qui demeure une thématique majeure de santé publique d'où le choix de notre thème.

---

# **ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

## CHAPITRE I : GENERALITES

Schématiquement, l'hémostase et la thrombose peuvent être considérées comme deux processus mettant en jeu les mêmes mécanismes, mais restant opposés quant à leurs conséquences.<sup>2</sup>

### I. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

#### 1. Définition de l'hémostase :

C'est un processus physiologique qui prévient la survenue de toute hémorragie in vivo et permet l'arrêt d'un saignement suite à une lésion vasculaire.<sup>2</sup>

Il peut se faire spontanément soit par un traitement chirurgical.

#### 2. Mécanisme de l'hémostase :

Plusieurs phases sont habituellement décrites et qui sont étroitement intriquées in vivo :

- l'hémostase primaire
- l'hémostase secondaire ou la coagulation plasmatique.
- la fibrinolyse.

##### 2.1. Hémostase primaire :

Elle est d'une durée de trois à cinq minutes, permet la formation du clou plaquettaire après la lésion de la paroi vasculaire.

Cette étape comporte deux phases successives<sup>3</sup> :

- Le temps vasculaire : une vasoconstriction réflexe du vaisseau lésé et ralentissement du flux sanguin. Cette vasoconstriction facilite l'adhésion des plaquettes au collagène du sous-endothélium.
- Le temps plaquettaire : qui regroupe:
  - \* L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium.
  - \* La sécrétion plaquettaire.
  - \* L'agrégation plaquettaire.
  - \* La formation du clou plaquettaire ou clou hémostatique ou encore thrombus blanc.

L'hémostase primaire peut être explorée globalement par le temps de saignement (TS), la numération des plaquettes et le dosage du facteur Von Willebrand (FvW)<sup>4</sup>.

---

## 2.2. Coagulation plasmatique:

La coagulation intervient pour consolider le clou plaquettaire obtenu à la fin de l'hémostase primaire, car ce dernier étant insuffisant pour assurer une hémostase complète <sup>5</sup>.

### 2.2.a. Déroulement de la coagulation <sup>6</sup>:

Elle se réalise schématiquement en quatre étapes :

- Formation de la prothrombinase : elle se déroule selon deux voies :

\* la voie endogène (intrinsèque) qui fait intervenir des éléments contenus dans le vaisseau.

\* la voie exogène (extrinsèque) qui fait intervenir des éléments intra et extra vasculaires.

- Formation de la thrombine : La prothrombinase induit l'activation de la prothrombine en thrombine.

- Formation de la fibrine : La Thrombine scinde la molécule de fibrinogène en libérant les fibrinopeptides. Le fibrinogène est alors transformé en monomères de fibrine qui se polymérisent.

- Régulation de la coagulation par les protéines inhibitrices : l'Antithrombine III (ATIII) et le système protéines C et S interviennent pour limiter cette formation importante de fibrine au niveau de la zone lésée.

*Voir figure 1 page 84.*

### 2.2.b. Les facteurs de la coagulation :

Ces facteurs sont définis à la fois par un nom et par un numéro en chiffres romains accompagnés d'un "a" lorsqu'ils sont activés.

*Voir tableau 1 page 68.*

### 2.2.c. Exploration de la coagulation :

- **Temps de Quick (TQ)** (ou taux de prothrombine) : paramètre qui permet essentiellement de mesurer l'efficacité du système de coagulation extrinsèque (facteur VII), ainsi que le fonctionnement des facteurs V, X, de la prothrombine et du fibrinogène.

- **International Normalised Ratio (INR)** <sup>7</sup> :

$$INR = \left( \frac{TQ_{patient}}{TQ_{Témoin}} \right)^{ISI}$$

ISI : indice de sensibilité internationale de la thromboplastine utilisée.

TQ<sub>patient</sub> : le temps de Quick mesuré pour le plasma du patient à tester

TQ<sub>Témoin</sub> : le temps de Quick témoins (TP = 100 %)

- **Temps de céphaline activée (TCA)** <sup>8</sup> : mesure l'efficacité globale de la voie intrinsèque (facteurs VIII, IX, XI, XII), ainsi que la fonction des facteurs X, V, de la prothrombine et du fibrinogène.

- **Dosage du fibrinogène plasmatique (fibrinogénémie)** : des techniques automatisées sont de plus en plus fréquemment utilisées <sup>8</sup>.

Pour effectuer un examen initial de la performance hémostatique, les tests suivants doivent être associés à une numération formule sanguine et à l'examen d'un frottis sanguin pour déterminer le nombre et la morphologie des plaquettes.

### 2.3. Fibrinolyse :

La fibrinolyse assure la dissolution des dépôts fibrineux et du caillot de fibrine. Elle fait intervenir la plasmine provenant du plasminogène et aboutit à la formation des produits de dégradation de la fibrine (PDF).

---

## II. RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE:

### 1. Définition de thrombose :

C'est un processus pathologique qui aboutit à la constitution d'un caillot ou thrombus sur une paroi vasculaire qui peut être indemne de toute lésion.

*Voir figure2 page85.*

### 2. Causes de thrombose :

Trois facteurs principaux interviennent dans la formation d'un thrombus (selon la **triade de Virchow**)<sup>9</sup> :

**2.1. Lésion vasculaire (Facteur pariétal):** elle aboutit à une interruption de l'endothélium et permet le contact entre le sang et le collagène de la paroi vasculaire. Les causes de cette lésion pariétale sont multiples : traumatismes, turbulences au niveau des valvules ou des carrefours vasculaires, inflammation, athérosclérose...

**2.2. Stase veineuse (Facteurs hémodynamiques):** elle favorise surtout l'augmentation de taille d'une microthrombose déjà constituée.

Les causes de la stase sanguine sont nombreuses :

- Veines : varices, décubitus prolongé, immobilisation plâtrée
- Artères : anévrisme, hypotension

**2.3. Anomalie de la coagulation « Etat d'hypercoagulabilité » (Facteur sanguin):** L'hypercoagulabilité est plus inconstamment impliquée dans la constitution des thromboses.

Parmi ses causes, on peut citer :

- Maladies de la crase sanguine proprement dites, génétiques ou acquises
- Etats d'hyperviscosité sanguine (polyglobulie, hémocoagulation...)
- Contraception orale, hypercholestérolémie

---

### **3. Types de thromboses :**

On distingue la thrombose veineuse et la thrombose artérielle <sup>10</sup>.

#### **3.1. Thrombose veineuse :**

C'est la formation d'un thrombus rouge dans une veine. Ce thrombus est essentiellement formé par des globules rouges et quelques éléments de la fibrine.

#### **3.2. Thrombose artérielle :**

C'est la formation d'un thrombus dans une artère.

C'est un thrombus blanc constitué par une masse de plaquettes agrégées entourées de fibrine.

On peut rencontrer aussi un réseau de fibrine enserrant des globules rouges appelé : thrombus mixte.

*Voir tableau2 page 69.*

### **4. Facteurs de risques des thromboses :**

Ce paragraphe sera débordé dans les chapitres suivants (*Voir paragraphe I page31*)

### **5. Conséquences d'une thrombose :**

- La thrombose veineuse peut mener à une phlébite avec un taux de morbidité et de mortalité important.

- La thrombose artérielle est plus grave, grevée d'une morbidité et d'une mortalité plus importante. Elle peut finir par obstruer l'artère et conduire à une ischémie aiguë évoluant quelque fois vers la gangrène et l'amputation.

- Dans les deux cas, le détachement du caillot et son transport dans la circulation sanguine vers d'autres organes est appelé embolie <sup>10</sup>.

En fonction de son siège on peut distinguer une embolie pulmonaire (poumon), une embolie cérébrale (cerveau), un infarctus du myocarde (cœur) ...

L'embolie est le cas le plus écheant avec un taux de morbidité et de mortalité beaucoup plus important mettant en jeu le pronostic vital.

---

## **CHAPITRE II : PHARMACOLOGIE DES ANTICOAGULANTS :**

Les médicaments intervenant avec les processus de l'hémostase représentent une classe très importante de médicaments.

Dans ce chapitre on débordera les anticoagulants plasmatiques.

### **I. DEFINITION DES ANTICOAGULANTS:**

Les anticoagulants sont des médicaments qui ont pour propriété de limiter le potentiel de coagulation du sang et de le fluidifier en agissant sur les différentes étapes de l'hémostase. Ils visent tous à traiter ou prévenir la formation des phénomènes de thrombose, soit intra artérielle soit intraveineuse <sup>11</sup>.

NB : Au sens strict, seuls les composés qui inhibent la coagulation plasmatique sont appelés anticoagulants.

### **II. HISTORIQUE:**

- 1916 : Découverte par William Howells d'une molécule à activité anticoagulante : Antithrombine.
- 1925 : Découverte de la nature polysaccharidique de l'héparine.
- 1937 : Première administration à des volontaires sains avec choc anaphylactique.
- 1940 : Découverte de la structure du dicoumarol.
- 1941 : Première utilisation des AVK chez l'homme.
- 1950 : Héparine sodique. Définition empirique des zones thérapeutiques.
- 1970 : Calciparine (Choay). Ouvre l'ère de la prophylaxie post-opératoire.
- 1980 : Définition de la structure complète de l'héparine.
- 1985 : Fraxiparine. Simplification du traitement -Description du pentasaccharide.
- 1985-1990 : Enoxaparine, Daltéparine.
- 1995-1997 : Tinzaparine (InnohepR)-Fraxodi simplification du traitement

### III. CLASSIFICATION DES ANTICOAGULANTS:

Les anticoagulants comportent principalement deux grandes classes : Les héparines et les AVK.

- Les héparines : regroupent deux classes :

- \* Héparine non fractionnée : présentée par l'héparine sodique et l'héparine calcique.
- \* Héparine fractionnée : représente l'héparine à bas poids moléculaire.

- Les AVK : sont classées en fonction de leur structure chimique en dérivés coumariniques et en dérivés de l'indane-dione.

Cette classification sera débordée avec plus de détail ultérieurement.

*Voir figure3 page 86.*

#### 1. Héparines :

L'héparine est une substance naturelle de structure Glycosaminoglycan, c'est-à-dire composée de chaînes comportant des résidus alternés de D-Glucosamine et d'acide uronique <sup>12</sup>.

Les groupements fonctionnels sulfates sont essentiels à l'activité biologique de l'héparine. La structure des héparines est très variable mais l'activité biologique repose sur la séquence commune (penta saccharide).

*Voir figure 4 page 87.*

En fonction de leur structure, l'héparine se répartie en :

- Héparine non fractionnée (HNF) ou héparine standard.
- Héparine fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

#### 1.1. Héparine non fractionnée :

##### 1.1.a. Structure et hétérogénéité:

L'HNF est un mélange complexe de chaînes polysaccharidiques sulfatées naturelles, présent dans les mastocytes et extrait industriellement de l'intestin de porc ou du poumon de bœuf.

Les chaînes d'héparine ont un poids moléculaire (PM) variable entre 3 000 et 40 000 Dalton (Da), avec un pic entre 12 000 et 15 000 Da. Une structure de 5 sucres (pentasaccharide) est nécessaire à l'action biologique de l'HNF, par liaison à AT III. La fraction non liée à l'AT III n'a pas d'action anticoagulante <sup>13</sup>.

#### 1.1.b. Classification:

Il existe deux types d' HNF : Héparine sodique communément appelée héparine et Héparine calcique (Calciparine®).

	Héparine sodique	Héparine calcique
Présentation	-PANPHARMA 25 000 UI/5 ml. -CHOY 25 000 UI/5 ml. -LEO 5 000 UI/5 ml.	-CALCIPARINE 12 500 UI/0,5 ml -CALCIPARINE 20 000 UI/0,8 ml -CALCIPARINE 25 000 UI/1 ml -CALCIPARINE 5000 UI/0,2 ml -CALCIPARINE 7500 UI/0,3 ml

Voir figure5 page 88 et figure 6 page 89.

#### 1.1.c. Propriétés pharmacocinétiques:

Les propriétés pharmacocinétiques des HNF sont présentées dans le tableau suivant :

	Héparine sodique	Héparine calcique
Absorption	Elle n'est pas résorbée par voie entérale. Elle doit être administrée par voie parentérale intraveineuse (IV).	Résorption digestive immédiate après administration IV. Résorption lente après administration sous cutanée (SC). Résorption par voie sublinguale est discutée.
Distribution	La distribution des HNF a lieu dans le compartiment plasmatique <sup>14</sup> . Elles ne franchissent pas la barrière fœto-maternelle et ne passent pas dans le lait maternel.	
Demi-vie plasmatique	Elle est dose dépendante et de l'ordre de 90 min +/- 30 chez le sujet normal. Elle est plus courte en cas de maladie thromboembolique <sup>14</sup> .	
Métabolisation	Métabolisée au niveau endothélial et hépatique par une héparinase.	Dégradation par une héparinase hépatique. Le principal métabolite est l'urohéparine.
Élimination	Elle se fait par voie urinaire sous forme inactivée. Il n'y a pas d'accumulation en cas d'insuffisance rénale.	L'héparine et l'urohéparine sont éliminées par les urines.

#### 1.1.d. Mode d'action <sup>15</sup> :

L'héparine est un anticoagulant agissant par inhibition de la transformation de la prothrombine en thrombine. Au site d'action, l'effet de l'héparine est immédiat. Elle agit par l'intermédiaire d'un inhibiteur naturel (AT III).

Le complexe héparine-AT III développe son pouvoir anticoagulant en inhibant la thrombine, le facteur Xa et tous les facteurs activés de la coagulation (IX, XI, XII).

#### 1.1.e. Indications :

- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP).
- Traitement d'embolie pulmonaire (EP).
- Traitement des thromboses artérielles.
- Prévention des accidents thromboemboliques veineux et artériels.
- Prévention de la coagulation dans les circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extrarénale.

Contrairement à l'héparine sodique, l'héparine calcique est indiquée en milieu chirurgical, chez les patients alités, présentant une affection médicale aiguë en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de moins de 30 ml/min).

#### 1.1.f. Contre-indications :

Les contre-indications des HNF peuvent être absolues ou relatives :

Absolues	Relatives
<ul style="list-style-type: none"><li>- Hypersensibilité à l'héparine.</li><li>- Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine. (TIH)</li><li>- Maladies hémorragiques constitutionnelles.</li><li>- Lésion organique susceptible de saigner.</li><li>- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase.</li><li>- Hémorragie intracérébrale.</li><li>- Période postopératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière.</li><li>- Chez les prématurés ou nouveau-nés, en raison de la présence d'alcool benzylique.</li><li>- Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées pendant un traitement par héparine.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Accident vasculaire cérébral ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience.</li><li>- Hypertension artérielle non contrôlée.</li><li>- Association avec :<ul style="list-style-type: none"><li>- l'acide acétylsalicylique</li><li>- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</li><li>- le dextran.</li></ul></li></ul>

### 1.1.g. Effets secondaires:

Les HNF présentent les effets secondaires suivants <sup>16</sup>:

- Hémorragie
- Thrombopénie
- Réactions allergiques pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie.

Après administration prolongée:

- Ostéoporose
- Alopécie
- Hyper aldostéronisme.
- Élévation bénigne des transaminases.

### 1.1.h. Posologie et mode d'administration <sup>17</sup>:

		Héparine sodique	Héparine calcique
Mode d'administration		IV : - Discontinue toute les 8h. - Continue par seringue autopulsée.	SC
Posologie	Préventive	Pas d'indication	150 UI/kg/j en 2 à 3 injections
	Curative	50 à 100 UI/kg en bolus puis 400 à 6 000 UI/kg/j	250 UI/kg en dose de charge puis 500 UI/kg/j en 2 à 3 injections.

### 1.1.i. Grossesse et allaitement :

- Grossesse : L'HNF ne traverse pas le placenta, donc leur utilisation est possible pendant la grossesse. Toutefois une prudence particulière s'impose en raison des risques hémorragiques, particulièrement au moment de l'accouchement. Le traitement est généralement interrompu 12 à 24 heures avant l'accouchement et repris 12 heures après <sup>18</sup>. Les HNF peuvent être administrées à tout moment de la grossesse car la tolérance maternelle et fœtale est bonne. Toutefois le risque d'apparition d'effets indésirables tels qu'une ostéoporose ou une thrombocytopénie sont plus importants lors d'une utilisation au long cours.

- Allaitement : L'héparine n'étant pas excrétée dans le lait maternel et ne passant pas la barrière digestive, l'allaitement est possible.

### 1.1.j. Eléments de surveillance:

La surveillance doit être au minimum quotidienne, le premier prélèvement doit avoir lieu exactement entre les deux premières injections (soit 6 ou 4 h après la première, selon que 2 ou 3 injections sont prévues dans la journée). Un prélèvement doit être effectué après chaque modification de dose.

- La numération de plaquettes est demandée avant le traitement puis deux fois par semaine pendant trois semaines si le traitement doit se prolonger, afin de détecter les éventuelles thrombocytopénies héparino-induites<sup>19</sup>.

On peut utiliser aussi en fonction des cas :

- Le TCA qui doit se situer entre 1,5 et 3 fois le témoin selon la sensibilité du réactif utilisé.

- L'activité anti-Xa (héparinémie), qui est un test spécifique. Elle doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/ml. Ce test sera préféré quand il existe des anomalies du TCA préexistantes.

## I.2. Héparines de bas poids moléculaires:

### 1.2.a. Structure et origine :

Les HBPM sont dérivées de HNF par une dépolymérisation chimique ou enzymatique générant des produits dont les propriétés ne sont pas identiques.

La fragmentation des chaînes peut intéresser la séquence qui permet la liaison à l'AT III. Leur distribution de PM va de 2 000 à 10 000 Da, avec un pic de fréquence à 5 000 Da.

1.2.b. Exemple de spécialités commercialisées :

Molécules DCI	Spécialité	Présentation	PM (Da)
Nadroparine	FRAXIPARINE®	- 1900 UI/0,2 ml. - 2850 UI/0,3 ml. - 3800 UI/0,4 ml. - 5700 UI/0,6 ml. - 7600 UI/0,8 ml. - 9500 UI/1 ml.	4500
Enoxaparine	LOVENOX®	- 2000 UI/0,2 ml. - 4000 UI/0,4 ml. - 6000 UI/0,6 ml. - 8000 UI/0,8 ml. - 10000 UI/1 ml. - 30000 UI/3 ml.	3 500-5500
Tinzaparine	INNOHEP®	- 2500 UI /0,25 ml. - 3500 UI /0,35 ml. - 4500 UI /0,45 ml. - 10 000 UI/0,5 ml. - 14 000 UI/0,7 ml. - 18 000 UI/0,9 ml.	4900
Bémiparine	HIBOR®	- 2500 UI/0,2 ml. - 3500 UI/0,2 ml. - 5000 UI/0,2 ml. - 7500 UI/0,3 ml. - 10000 UI/0,4 ml	3600

Voir figure 7 page 90, figure 8 page 91, figure 9 page 92 et figure 10 page 93.

1.2.c. Propriétés pharmacocinétiques:

Absorption	Ne sont pas résorbées par voie orale. Leur administration se fait donc par voie parentérale. La voie IV est utilisée seulement au cours de l'hémodialyse. Pour toutes les autres indications, la voie SC est préconisée.
Distribution	Le volume de distribution (Vd) est proche du volume sanguin (Vd= 5L). Les HBPM ne franchissent ni les séreuses ni la barrière placentaire.
Métabolisation	Essentiellement au niveau hépatique. Les molécules d'héparine subissent une désulfatation et une dépolymérisation.
Élimination	Se fait majoritairement par voie rénale sous forme peu ou pas modifiée. Il existe donc un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. Seule l'énoxaparine s'élimine partiellement par voie biliaire.

\* Enoxaparine : LOVENOX® <sup>21</sup>:

Présentation	Indication	Posologie
2 000 UI et 4 000 UI anti-Xa	Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse	Dose initiale de 100 UI anti-Xa/kg
	Prévention de MTEP en chirurgie	1 injection/j • Risque modéré : 2000 UI anti-Xa/j • Risque élevé:4000UI antiXa/j
4 000 UI anti-Xa	Prévention en milieu médical	1 injection/j: 4000 UI anti-Xa/j
6 000 UI, 8 000 UI et 10 000 UI anti-Xa	Traitement curatif des TVP avec ou sans EP	2 injections/j :100 UI anti-Xa/kg
	Traitement curatif de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q	2 injections/j : 100UI anti-Xa/kg
	Traitement curatif de l'infarctus du myocarde en phase aigüe	Bolus IV initial 3000 UI anti-Xa puis en SC 100 UI anti Xa/kg dans les 15 minutes puis toutes les 12 heures.

\* Tinzaparine : INNOHEP® <sup>21</sup>:

Posologie	Indication	Posologie
2 500 UI, 3 500UI et 4500 UI anti-Xa	Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse	Posologie initiale de 4500 UI anti- Xa
2 500 UI, 3 500UI et 4500 UI anti-Xa	Prévention de MTEV en chirurgie	1 injection/j • Risque modéré : 2500 UI anti-Xa/j • Risque élevé: 4500 UI anti-Xa/j
10000 UI, 14000 U I et 18000 UI anti-Xa	Traitement curatif des TVP et des EP non graves.	1 injection/j 175 UI anti-Xa/kg

\* Bémiparine : HIBOR® :

Posologie	Indication	Posologie
2500 UI et 3500 UI anti-Xa	Prévention des MTEV chez les patients non opérés	1 injection/j
	Prévention des TV après hémodialyse	1 injection/j
3500 UI anti-Xa	Prévention des TVP après une chirurgie orthopédique majeure chez les patients à risque élevé	1 injection/j
5000 UI, 7500UI et 10000UI anti-Xa	Traitement des TVP avec ou sans EP :	1 injection/j Posologie initiale de 115 UI anti- Xa pendant 7± 2 j

#### 1.2.f. Contre-indications :

On peut résumer les contre-indications des HBPM dans le tableau suivant <sup>22</sup> :

Absolues	Relatives
<p><b>A doses curatives et préventives</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité à l'HBPM prescrite.</li> <li>- Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine, grave de type II.</li> <li>- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase.</li> <li>- Lésion organique susceptible de saigner.</li> </ul> <p><b>À doses curatives</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémorragie intracérébrale.</li> <li>- Insuffisance rénale sévère.</li> <li>- Une anesthésie péridurale, ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées lors d'un traitement curatif par HBPM.</li> </ul>	<p><b>À doses curatives</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Accident vasculaire cérébral ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience.</li> <li>- Endocardite infectieuse aiguë.</li> <li>- Insuffisance rénale légère à modérée.</li> <li>- Association avec HBPM de : - les AINS - l'acide acétylsalicylique - le dextran.</li> </ul> <p><b>À doses préventives</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance rénale sévère.</li> <li>- Dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale.</li> <li>- Association avec : - les AINS, - le dextran. - l'acide acétylsalicylique</li> </ul>

### 1.2.g. Effets secondaires <sup>17</sup> :

- Risque de thrombocytopénie sévère avec risque hémorragique
- Manifestations cutanées : hématome au point d'injection, nodule inflammatoire hypodermique,
- Manifestations allergiques cutanées ou générales.
- Risque d'ostéoporose
- Parfois une élévation des transaminases.

### 1.2.h. Grossesse et allaitement :

-Grossesse : Par manque de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique des HBPM, il est préférable de ne pas les utiliser à dose préventive pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ou à dose curative pendant toute la grossesse <sup>17</sup>.

Actuellement seule l'énoxaparine possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.

- Allaitement : La résorption digestive chez le nouveau-né étant a priori improbable, donc les HBPM ne sont pas contre indiquée chez la femme qui allaite.

### 1.2.i. Eléments de surveillance <sup>19</sup> :

- Comme pour l'HNF, il est nécessaire de surveiller les plaquettes.
- En effet le temps de le TCA est relativement insensible aux HBPM.
- Le test de choix pour surveiller un traitement par HBPM est la détermination de l'héparinémie en mesurant l'activité anti Xa circulante.

### 1.2.j. les nouveaux anticoagulants :

#### 1.2.j.1 Fondaparinux : ARIXTRA® :

\* Présentation :

ARIXTRA 2,5 mg/0,2 ml Solution injectable

ARIXTRA 5 mg/0,4 ml Solution injectable

ARIXTRA 7,5 mg/0,6 ml Solution injectable

ARIXTRA 10 mg/0,8 ml Solution injectable

*Voir figure 11 page 94.*

\* Propriétés pharmacocinétiques <sup>23</sup> :

Absorption	Entièrement et rapidement absorbé après administration SC
Distribution	Le Vd est faible (Vd = 7 à 11 litres). Le fondaparinux se lie fortement et spécifiquement à l'AT III. Il ne se lie pas aux autres protéines plasmatiques y compris au facteur plaquettaire 4 (FP4).
Métabolisation	Il n'existe aucun élément en faveur d'un métabolisme du fondaparinux, et en particulier de formation de métabolites actifs, bien que celui-ci n'ait pas été complètement évalué.
Élimination	L'excrétion, d'environ 75% de la molécule, se fait par les reins sous forme inchangée. Il y a donc un risque hémorragique lié à l'accumulation de la molécule en cas d'insuffisance rénale.

\* Mode d'action <sup>24</sup> :

Le pentasaccharide potentialise (environ 3 00 fois) l'activité inhibitrice de l'AT III sur le facteur Xa. En revanche, il ne modifie pas l'inhibition du facteur IIa. C'est un inhibiteur sélectif du facteur Xa. Contrairement à l'héparine, il est également capable d'inhiber le facteur Xa lié aux plaquettes.

\* Indications :

- Prophylaxie des troubles thromboemboliques veineux
- Traitement curatif des TVP et de l'EP
- Angor instable ou infarctus du myocarde

\* Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Insuffisance rénale sévère.

\* Effets indésirables :

- Complications hémorragiques.
- Réactions allergiques
- Affection du système nerveux (céphalée, vertige...)
- Affection gastro-intestinales (nausée, vomissement...)
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (douleur, œdème)

\* Posologie et mode d'administration:

Le fondaparinux doit être injecté par voie SC profonde.

La posologie recommandée de fondaparinux est de 7,5 mg (pour les patients dont le poids est compris entre 50 et 100 kg) une fois par jour.

Pour les patients dont le poids est inférieur à 50 kg, la posologie recommandée est de 5 mg. Pour les patients dont le poids est supérieur à 100 kg, la posologie recommandée est de 10 mg. Le traitement sera poursuivi pendant au moins 5 jours.

\* Grossesse et allaitement :

Par manque de données et par principe de précaution, ARIXTRA® est contre indiqué chez la femme enceinte et en cas d'allaitement.

\* Eléments de surveillance :

Une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire.

Contrairement aux héparines, aucune surveillance biologique de l'activité anti-Xa n'est préconisée lors d'un traitement par fondaparinux

1.2.j.2. Le danaparoïde : ORGARAN® :

\* Présentation : Le danaparoïde est un médicament soumis à prescription hospitalière.

Il est commercialisé sous forme de seringue de 750 UI anti-Xa/0,6 ml.

*Voir figure 12 page 95.*

\* Propriétés pharmacocinétiques <sup>24</sup> :

Absorption	L'orgaran est rapidement absorbé après administration SC
Distribution	La biodisponibilité est de 100%. Au niveau plasmatique, le maximum d'activité anti-Xa est obtenu en 4 à 5 h.
Métabolisme	le foie n'intervient pas dans son métabolisme
Elimination	se fait par voie rénale et par voie fécale.

\* Mode d'action <sup>25</sup> :

Proche des héparines, le danaparoïde est un mélange de glycosaminoglycanes. Les molécules qui le composent ont une très haute affinité pour l'AT III. Le rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa est supérieur à 20.

\* Indications :

- Prophylaxie de MTEV en chirurgie oncologique et orthopédique.
- Prophylaxie et traitement curatif des manifestations thromboemboliques chez les patients:
  - \* Atteints de TIH de type II aiguë sans complications thrombo-emboliques
  - \* Ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement antithrombotique.

\* Contre-indications :

Elles sont similaires à celles des héparines.

Le danaparoïde est contre indiqué en cas d'affection hémorragique grave, sauf si le patient présente une TIH et qu'il n'existe aucune autre alternative.

\* Effets secondaires :

- Ecchymoses, hématomes douleurs aux points d'injection.
- Majoration des saignements.
- Manifestations cutanées, réactions d'hypersensibilité locale ou générale.
- De rares cas de thrombopénie ont été décrits chez des patients déjà sensibilisés aux héparines.

\* Grossesse et allaitement :

- Grossesse : Bien que le danaparoïde ait pu être utilisé avec succès dans un petit nombre de grossesses, les informations disponibles sont encore insuffisantes pour en recommander l'utilisation ; cependant, si aucun traitement antithrombotique de substitution n'est envisageable (par exemple chez les patientes présentant une TIH), il est possible d'utiliser le danaparoïde.

- Allaitement : Aucune donnée concernant l'excrétion du danaparoïde dans le lait maternel n'étant disponible, l'utilisation de ce produit pendant l'allaitement est déconseillée.

\* Posologie et mode d'administration :

En cas de traitement prophylactique, il est administré par voie SC à la posologie de 750 UI anti-Xa, 2 fois par jour, pendant 7 à 10 jours.

Lors d'un traitement préventif des manifestations thrombo-emboliques, chez les patients atteints de TIH ou ayant des antécédents de TIH, ou lors d'un traitement curatif, la posologie dépend du poids.

\* Eléments de surveillance :

Aucune surveillance des paramètres de la coagulation n'est nécessaire pendant le traitement.

1.2.j.3. Rivaroxaban : XARELTO®

\* Présentation :

C'est un anticoagulant actif après administration par voie orale (une seule prise quotidienne à dose fixe). Il se présente sous forme de comprimés pelliculés dosés de 10mg.

*Voir figure13 page 96.*

\* Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption	Le rivaroxaban est rapidement absorbé après administration orale <sup>26</sup> .
Distribution	La liaison aux protéines plasmatiques est importante, majoritairement avec l'albumine. Le volume de distribution est modéré : il est d'environ 50 litres.
Métabolisme	Le métabolisme du rivaroxaban implique le CYP3A4 et des mécanismes indépendants des cytochromes <sup>26</sup> .
Elimination	se fait par voie rénale et par voie fécale.

---

\* Mode d'action :

Le rivaroxaban est un dérivé de l'oxazolidinone optimisé pour inhiber à la fois le facteur Xa libre et le facteur Xa lié dans le complexe de prothrombinase. donc c'est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, doté d'une biodisponibilité par voie orale. 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. Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré.

\* Indications :

Xarelto est indiqué pour la prévention des MTEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).

\* Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

\* Effets secondaires :

- des saignements prolongés ou excessifs
- sensation de malaise au niveau de l'estomac.
- légère augmentation de certaines enzymes du foie.
- légère diminution de la pression artérielle.

\* Grossesse et allaitement

Par manque de données et par principe de précaution, XAREL TO® n'est pas indiqué chez la femme enceinte et en cas d'allaitement.

---

\* Posologie et mode d'administration :

Le rivaroxaban est administré par voie orale.

La dose recommandée est de 10 mg/j.

La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale.

La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique :

- chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de 5 semaines est recommandée ;
- chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de 2 semaines est recommandée

\* Eléments de surveillance :

Aucune surveillance des paramètres de la coagulation n'est recommandée pendant le traitement

## **2. Antivitamine K :**

### **2.1. Structure et classification:**

Les AVK sont des composés organiques de faibles poids moléculaires dérivés de la 4-hydroxycoumarine ou de l'indane 1-3 dione.

Ils peuvent être regroupés en deux classes en fonction de leur structure chimique:

#### **2.1.a. Dérivés de la coumarine :**

La structure chimique est bâtie autour d'un noyau coumarinique qui est constitué d'un cycle benzénique associé à un hétérocycle hexagonal dont l'hétéroatome est l'oxygène. Les dérivés coumariniques se subdivisent en deux groupes selon le nombre de noyau qui les constituent : les monocoumarines (Acénocoumarol : SINTROM®) et les dicoumarines (Tiocloमारol : APEGMONE®).

#### **2.1.b. Dérivés de l'indanedione : (Tluindione : PREVISCAN®):**

Ces dérivés sont obtenus par substitution d'un hydrogène en position 2 par un radical variable.

## 2.2- Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption	quasi intégrale et rapide après administration per os.
Distribution	Le volume de distribution est faible (environ 0,5 litres/kg) et indique que la distribution est limitée à la circulation sanguine. Les AVK franchissent la barrière placentaire <sup>27</sup> . En revanche, leur concentration dans le lait maternel est très faible car la liaison plasmatique est restrictive.
Métabolisation	Hépatique avec une dégradation par les enzymes microsomiales <sup>27</sup> .
Élimination	principalement urinaire.

## 2.3- Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action de toutes les AVK est identique, ils agissent, du fait d'une analogie structurelle avec la vitamine K, comme des antagonistes compétitifs de la vitamine K. leur effet repose sur une inhibition de la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX, et X, dans laquelle la vitamine K est activement impliquée en tant que coenzyme. Dans ce processus, la vit K est oxydée et perd son efficacité jusqu'à ce qu'elle retrouve normalement sa forme réduite sous l'action d'une enzyme spécifique. C'est à ce moment qu'interviennent les AVK, en se fixant sur cette enzyme et en empêchant la régénération nécessaire du vit K.

Les AVK inhibent aussi la formation vitamine K dépendante de deux inhibiteurs important de la coagulation : la protéine C et son cofacteur la protéine S.

## 2.4. Indications :

Les antivitamines K ne constituent en aucun cas une thérapeutique d'urgence en raison de leur délai d'action. Leurs indications sont:

- Prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes (FA, valvulopathies mitrales, prothèses valvulaires).
- Traitement des TVP et de l'EP et prévention de leurs récives, en relais de l'héparine.
- Prévention des TV et de l'EP en chirurgie de hanche.
- Prévention des thromboses sur cathéter.

## 2.5. Contre-indications :

Les contre-indications des AVK sont résumées dans le tableau suivant :

Absolues	Relatives
<ul style="list-style-type: none"><li>- Hypersensibilité à un des produits ou excipients</li><li>- Insuffisance hépatique sévère</li><li>- Association à l'acide acétylsalicylique à forte dose, au miconazole, aux AINS pyrazolés et au millepertuis</li><li>- Hypertension artérielle sévère</li><li>- Lésion hémorragique active ou potentielle.</li><li>- Cirrhose décompensée,</li><li>- Hémopathies avec trouble de l'hémostase,</li><li>- Péricardite liquidienne,</li><li>- Hématome disséquant de l'aorte.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Lésions organiques susceptibles de saigner.</li><li>- Intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique ou possibilité de reprise chirurgicale.</li><li>- Ulcère gastro-duodéal récent ou en évolution</li><li>- Varices oesophagiennes</li><li>- Hypertension artérielle modérée</li><li>- AVC excepté en cas d'embolie systémique</li><li>- insuffisance rénale sévère</li><li>- Association à l'acide acétylsalicylique à faible dose, aux AINS (sauf AINS pyrazolés), au chloramphenicol et au diflunisal.</li><li>- Cirrhose compensée,</li></ul>

## 2.6. Effets secondaires :

\*Les accidents hémorragiques : sont la complication la plus fréquente, potentiellement grave et s'observent dans trois circonstances :

- survenue d'un traumatisme ;
- saignement d'une lésion méconnue (ulcère gastroduodéal, fibrome utérin...)
- un surdosage (INR > 4).

\*Nécrose cutanée

\*Neutropénie. \*Hépatite.....

\*Intolérance exceptionnelle (dérivés d'indanedione)

---

## **2.7. Posologie et mode d'administration <sup>18</sup> :**

La posologie conseillée pour les antivitamines K dépend des drogues utilisées et de la sensibilité du malade au médicament. Cette posologie est étroitement ajustée en fonction des résultats biologiques de surveillance propres à chaque malade. Les doses de charges au début du traitement sont à proscrire. Il est recommandé d'administrer 1 cp / jr, le soir de préférence, et de faire le premier contrôle biologique au matin du 2ème ou du 3ème jour selon la molécule utilisée. En fonction du résultat, la dose du soir peut être augmentée ou diminuée de 1/4 à 1/2 cp. Toute modification de posologie doit être contrôlée 2 à 3 jours après.

## **2.8. Grossesse et allaitement :**

-Grossesse : Les AVK ont un risque d'embryopathie au premier trimestre en particulier entre la 6ème et la 12ème semaine, et entraînent un fort risque de fausse-couche dans le premier trimestre, les AVK sont donc absolument contre-indiqués au premier trimestre de la grossesse. On peut envisager leur utilisation au 2ème trimestre et au début du 3ème trimestre avec un relais héparinique obligatoire vers la 6ème semaine avant l'accouchement <sup>28</sup>.

-Allaitement : Les AVK ne passent pas dans le lait maternel donc ils peuvent être utilisés.

## **2.9. Eléments de surveillance :**

En pratique la surveillance biologique d'un traitement par les AVK se résume à la réalisation d'un temps de Quick qui explore 3 des 4 facteurs vitamine K dépendants (facteurs II, VII, X). Pour tenir compte de la grande variabilité de l'effet et de la sensibilité des réactifs, les résultats sont aujourd'hui exprimés en INR.

Le TCA est relativement peu sensible aux AVK aux doses où ils sont utilisés n'apparaît pas nécessaire.

## CHAPITRE III : LA PRESCRIPTION PERI OPERATOIRE DES ANTICOAGULANTS EN OTR :

La chirurgie orthopédique qu'elle soit prothétique ou non, et la chirurgie en traumatologie sont d'un apport incontesté pour le pronostic vital et fonctionnel. Mais elle n'est pas dénuée de risques. La MTEV sous ses aspects de TV et d'EP, en est une complication fréquente et grave.

### I. QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUES DES MALADIES THROMBOEMBOLIQUES VEINEUSES EN OTR ?

Le risque thromboembolique est en fait la résultante de deux risques : le risque propre du patient et le risque induit par la chirurgie.

#### 1. Risques propres du patient :

Dans la catégorie de facteurs de risque liés aux patients, l'on distingue les facteurs de risque héréditaires et acquis<sup>29</sup>. Tous ces facteurs de risque figurent dans le tableau ci-dessous.

Héréditaire	Acquis	
	Persistant	Transitoire
- Déficit en antithrombine - Déficit en protéine C - Déficit en protéine S - Facteur V Leiden - Facteur II Leiden	- Age > 40 ans - Antécédents de METV - Cancer - Maladie myéloproliférative - Obésité - Varices - Tabagisme - Alcoolisme	- Chirurgie - Traumatisme - Immobilisation prolongée - Pathologie médicale aiguë - Grossesse, post-partum - Contraceptifs oraux pour substitution ou traitement gynécologique - Cathéter veineux central

## 2. Risques induits par la chirurgie :

Il est également assez bien connu. Il va du risque le plus faible ou de l'absence de risque (chirurgie de la main, ablation de matériel d'ostéosynthèse) au risque élevé (fracture du col du fémur, chirurgie lourde pour cancer du petit bassin)<sup>30</sup>.

Risque faible	Risque modéré	Risque élevé
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Membre supérieur</li> <li>- Arthroscopie du genou</li> <li>- Ligamentoplastie</li> <li>- Traumatisme du genou sans fracture</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plâtre du membre inférieur</li> <li>- Fracture de la jambe et du pied</li> <li>- Fracture de la diaphyse fémorale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prothèse totale de la hanche</li> <li>- Prothèse totale du genou</li> <li>- Fracture du col du fémur</li> <li>- Polytraumatisme grave</li> </ul>

## 3. Risque global :

Il combine donc le risque patient et le risque chirurgical. Il peut être schématiquement lui aussi réparti en trois niveaux : risque faible, risque modéré et risque élevé et doit être pris en compte pour le choix de la prophylaxie<sup>29</sup>.

	Risque lié à la chirurgie	Risque lié au patient
Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Membre supérieur</li> <li>- Arthroscopie du genou</li> <li>- Ligamentoplastie</li> <li>- Traumatisme du genou sans fracture</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de facteurs de risque thromboembolique</li> </ul>
Risque modéré	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plâtre du membre inférieur</li> <li>- Fracture de la jambe et du pied</li> <li>- Fracture de la diaphyse fémorale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &gt; 40 ans</li> <li>- Varices</li> <li>- Contraception oestroprogestative</li> <li>- Cardiopathie décompensée</li> <li>- Alitement péri opératoire &gt; 4j</li> <li>- Infection péri opératoire généralisée ou localisée aiguë</li> <li>- Post-partum</li> <li>- Obésité</li> </ul>
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prothèse totale de la hanche</li> <li>- Prothèse totale du genou</li> <li>- Fracture du col du fémur</li> <li>- Polytraumatisme grave sans ou avec risque hémorragique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer</li> <li>- Antécédents thromboemboliques</li> <li>- Paralysie des membres inférieurs</li> </ul>

## II. QUELLE EST L'INCIDENCE DES MALADIES THROMBOEMBOLIQUES SANS PROPHYLAXIE EN OTR ?

C'est l'incidence des MTEV qui conditionne la mise en route de la thromboprophylaxie pharmacologique, son importance et sa durée, sous réserve d'un risque hémorragique contrôlé et contrôlable <sup>31</sup>. Cependant, dans une certaine mesure, le risque lié au patient peut à lui seul décider d'une thromboprophylaxie médicamenteuse, même en présence d'un risque chirurgical faible.

Type de chirurgie	TVP totales phlébographiques	MTEV	Niveau de risque
PTH	50- 60 %	3-5%	Elevé
PTG	50-60%	2-3%	Elevé
Fract. Hanche	50-60%	4-6%	Elevé
Polytraumatisme sévère	50-70%	-	Elevé
Traumatologie plateau tibial et fracture fémur	30-40%	1%	Elevé
Ligamentoplastie, rotule, fracture tibia, cheville tendon d'Achille, plâtre.	10-20%	1%	Modéré
Arthroscopie simple, ablation de matériel d'ostéosynthèse, ménisectomie chirurgie du pied,.	0-5%	<1%	Faible

## III. QUELS SONT LES MOYENS DE PREVENTION DES MALADIES THROMBOEMBOLIQUES EN OTR ?

La mobilisation du patient avec déambulation la plus précoce possible doit rester la première méthode de prévention de la MTEV. Toutefois, elle n'est pas toujours possible et des techniques complémentaires doivent être mises en place.

### 1. Moyens mécaniques :

Ils ne sont pas toujours applicables (morphologie, plâtre, fixateurs externe...). Elles ont pour objet d'augmenter le flux veineux et de réduire la stase. Deux techniques différentes sont proposées <sup>31</sup> :

- la contention élastique graduée : à efficacité non démontrée en cas de risque élevé. Pour une efficacité antithrombotique, l'application des bas doit être correcte et la taille adaptée à la morphologie du patient. Port des bas en per et en postopératoire est indiqué.

- la compression pneumatique intermittente du mollet et de la cuisse ou de la voûte plantaire :

\* Compression pneumatique intermittente : Des manchons entourant le mollet et/ou la cuisse se gonflent alternativement pour accélérer le retour veineux. Efficaces si risque modéré et élevé. Insuffisamment active sur les TVP proximales dans la chirurgie prothétique de la hanche. A utiliser en per et en postopératoire avec une surveillance attentive et quotidienne de son utilisation correcte.

\* Compression pneumatique de la voûte plantaire : Elle semble plus efficace en chirurgie de la prothèse de hanche (PTH) qu'en chirurgie de la prothèse totale de genou (PTG). . A utiliser en per et en postopératoire avec une surveillance attentive et quotidienne de son utilisation correcte.

## **2. Moyens pharmacologiques:**

Toutes les familles d'anticoagulants interviennent dans ce domaine <sup>32</sup> :

\* HNF : anticoagulant à action immédiate de référence historique, abandonnée au profit des HBPM et conserve une indication en cas d'insuffisance rénale sévère ou de risque hémorragique majeur.

\* HBPM : meilleure biodisponibilité, demi-vie plus longue, effet anticoagulant plus prédictif : et constant. Risque de surdosage si insuffisance rénale <sup>33</sup> .

- La Fraxiparine® est la première HBPM introduite en Algérie en 1993.

- Lovenox® en 1996

- L'Innohep® en 2002.

- L'année 2009 voit l'introduction de Hibor®.

\* Xarelto : plus efficace que les HBPM et ne nécessite pas de surveillance.  
Commercialisé depuis 2009 est utilisé en O.T.R en 2010.

\* AVK : ils peuvent être employés comme relais des héparines pour une prévention de longue durée. Le risque hémorragique serait supérieur aux HBPM au long cours.

#### IV. PROTOCOLE PRATIQUE EN OTR :

##### 1. Recommandations et règle générales de prévention de MTEV en OTR :

Les HBPM sont la référence en matière de prévention anticoagulante et sont prescrites en première intention. En OTR, ne sont prescrites qu'à des doses élevées quel que soit le risque chirurgical (selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) et la Société française de Chirurgie Orthopédique et traumatologique (SOFECOT)).

Risque chirurgical	Risque lié au patient	Recommandations
Risque faible	-	Pas de prévention ou moyens mécaniques
	+	HBPM dose élevée ou moyen mécanique
Risque modéré	-	HBPM dose élevée ou moyen mécanique
	+	HBPM dose élevée
Risque élevé		HBPM dose élevée ± moyen mécanique

La posologie des HBPM utilisée en O.T.R est résumée dans le tableau suivant :

	Fraxiparine®	Lovenox®	Innohep®	Hibor®	Xarelto®
Risque modéré	1 inj/j 2850 UI anti-Xa/j	1 inj/j 2000 UI anti-Xa/j	1 inj/j 2500 UI anti-Xa/j	1 inj/j 3500 UI anti-Xa	1 prise 10 mg/j.
Risque élevé	1 inj/j : 38 UI anti-Xa pendant 3 j puis 57 UI anti-Xa/kg	1 inj/j 4000 UI anti-Xa/j	1 inj/j 4500 UI anti-Xa/j		

Les HNF gardent une indication en cas d'insuffisance rénale sévère.

Les moyens mécaniques sont conseillés en cas de risque hémorragique important. Il faut rester vigilant sur leur application et utilisation correcte <sup>34</sup>.

L'association des moyens mécaniques aux anticoagulants est fortement recommandée en cas de risque thrombotique important.

## **2. Début de la prévention :**

L'Europe commence les HBPM en orthopédie 12 heures avant l'intervention selon l'AMM Européenne (C'est le cas dans notre pays) contrairement à l'Amérique du Nord qui les commence 12 à 24 heures après.

Le risque hémorragique est augmenté en cas d'administration des HBPM à dose élevée en périopératoire <sup>35</sup>.

Une injection à 12 h minimum de la chirurgie est conseillée voire idéalement 24 h si une anesthésie locorégionale (ALR) médullaire est envisagée.

En postopératoire une administration d'HBPM dans les 6 à 8 heures de l'intervention s'accompagne d'un surcoût hémorragique. Une injection à 12 h est conseillée surtout en cas d'ALR traumatique.

## **3. Durée de la prévention :**

En fonction des recommandations, la durée de prévention est déterminée selon le type de chirurgie, mais aussi selon le risque patient. Cependant, dans bien des situations, cette durée reste mal précisée <sup>36</sup>.

Une durée prolongée de 4 à 6 semaines est indiquée dans la chirurgie prothétique de la hanche, des fractures du col fémoral.

Une prévention prolongée de 4 semaines pour les patients porteurs d'un plâtre.

Une prévention de plus de 2 semaines n'est pas conseillée dans la chirurgie prothétique du genou.

## **4. Surveillance clinique et biologique <sup>37</sup> :**

La surveillance clinique est indispensable. Elle recherche des signes d'hémorragies minimales et majeures, des signes de thromboses ou d'une grave complication (TIH).

Sur le plan biologique, la surveillance impose :

- Un dosage bihebdomadaire du taux de plaquettes, pour tous les anticoagulants sauf pour ceux de la voie per os.
- Un contrôle de la fonction rénale s'impose devant toute suspicion d'insuffisance rénale aigue.

---

## 5. Prévention anticoagulante et ALR médullaire :

Parmi les contre-indications d'ALR médullaire, on cite: les troubles d'hémostase et malade sous traitement anticoagulant curatif.

La réalisation d'une ALR médullaire, la gestion d'un cathéter de péridurale est possible sous HBPM, à condition de respecter certaines précautions <sup>38</sup>.

En cas d'injection préopératoire d'HBPM, réaliser l'ALR médullaire à 24 h de l'injection. Retrait du cathéter de péridurale 2 à 4 h avant l'injection suivante d'HBPM voire plus si retrait hémorragique.

---

# **PRESENTATION DE L'ETUDE**

---

## **CHAPITRE I: PRINCIPE DE LA REALISATION DE L'ETUDE**

### **I. PROBLEMATIQUE :**

Quand il s'agit de risque thromboembolique modéré ou élevé chez des patients nécessitant une prise en charge prophylactique par les HBPM , et quand il s'agit de risque d'accident hémorragique, de trouble d'hémostase ou de thrombopénie rencontrés chez ces mêmes patients ; dans ces cas litigieux, faut-il arrêter le traitement anticoagulant? Pour combien de temps? Et quel est le protocole prophylactique à suivre dans ces cas?

### **II. BUT ET OBJECTIFS:**

Le but de notre travail est d'effectuer une étude observationnelle visant à décrire les modalités d'utilisation des anticoagulants et de comprendre leurs évolutions.

Nous avons comme objectifs spécifiques :

- Identification des différentes familles des anticoagulants utilisées dans le service d'OTR de Tlemcen en particulier les nouveaux médicaments et leurs modalités d'utilisation.

- Appréciation par le contrôle biologique (éléments de surveillance) de l'efficacité du traitement utilisé sur la thrombose veineuse en OTR.

---

## **CHAPITRE II: MATERIELS ET METHODES :**

### **I. CADRE D'ETUDE :**

Notre étude a été effectuée dans le service d'OTR de CHU de Tlemcen.

### **II. PERIODE D'ETUDE:**

L'étude s'est déroulée sur une période de sept mois allant du 1<sup>er</sup> Octobre 2011 au 31 Avril 2012.

### **III. TYPE D'ETUDE:**

Il s'agit d'une étude descriptive prospective portant sur des patients hospitalisés au service d'OTR de Tlemcen et recrutés sur une période de sept mois.

### **IV. POPULATION D'ETUDE:**

C'est l'ensemble des sujets hospitalisés au sein du service d'OTR du CHU Tlemcen, bénéficiant d'un traitement anticoagulant et suivis durant la période d'étude.

### **V. ECHANTILLONNAGE:**

#### **1. Critères d'inclusion :**

On a inclus dans cette étude les patients dont:

- Le sexe : féminin et masculin.
- L'âge : 16 ans - 103 ans.
- Les opérés du membre inférieur.
- le risque thromboembolique modéré ou élevé.

#### **2. Critères d'exclusion:**

On a exclu de cette étude les patients:

- Opérés du membre supérieur.
- Opérés du membre inférieur dont le risque thromboembolique était faible.

## VI. RECUIEL DES DONNEES :

Le recueil des données s'est effectué à partir des dossiers médicaux et des fiches pré anesthésiques des patients.

Ces données ont été recueillies sur des fiches de renseignement comportant les points suivants : (*Voir Fiche de renseignement page 97*)

- L'identification du patient : nom, prénom, âge, sexe.

- Le motif d'hospitalisation : On distingue deux types de chirurgie selon l'agent causal (traumatisme, inflammation et maladie rhumatismale...) soit une chirurgie orthopédique, soit une chirurgie traumatologique.

- \* Chirurgie orthopédique : à savoir la nécrose de la tête fémorale ( prothèse totale de la hanche PTH), la dèse de cheville et la ligamenplastie.

- \* Chirurgie traumatologique : qui regroupe la fracture de la hanche (la fracture de cotyle, la fracture du pertrochantérienne, la fracture du soutrochantérienne,), la fracture du col de fémur, la fracture de la diaphyse fémorale, la fracture de l'extrémité distale du membre inférieur (fracture de la jambe et du pied), polytraumatisme grave (polyfracturé avec ou sans traumatisme crânien) et écrasement du membre inférieur (jambe et pied) avec lésion vasculaire.

- Les facteurs de risque liés au patient : Hypertension artérielle (HTA), Diabète, Cardiopathie (cardiopathie ischémique, trouble de rythme, porteur d'un Pace Maker...), Obésité, Insuffisance rénale, Insuffisance respiratoire, les Oestroprogestatifs, les facteurs génétiques, le tabagisme et l'âge au-delà de 40 ans.

- Les facteurs de risque liés à la chirurgie : On a réparti nos patients selon le risque chirurgical en deux niveaux :

- \* Les patients présentant un risque élevé qui regroupe la chirurgie orthopédique, la fracture de la hanche, la fracture du col de fémur, le polytraumatisme grave, l'écrasement du membre inférieur avec lésion vasculaire et les lésions ligamentaires.

- \* Les patients présentant un risque modéré à savoir la fracture de la diaphyse fémorale et la fracture de l'extrémité distale du membre inférieur.

---

- Le type du traitement anticoagulant donné : Les diverses molécules utilisées au sein du service sont les HNF (Héparine standard et calciparine) et les HBPM: Lovenox® (Enoxaparine), Fraxiparine® (Nadroparine), Hibor® (Bémiparine), Innohep® (Tinzaparine), Xarelto® (Rivaroxaban).

- Les accidents et complications rencontrés au cours du traitement : Les complications rencontrées chez la population d'étude étaient : Saignement, Thrombopénie, TVP et EP.

- Les éléments de surveillance : On s'est basé au niveau du service sur:

\* Des éléments de surveillance clinique à la recherche de TVP.

\* Des éléments de surveillance biologique basée sur le taux de plaquette et un bilan d'hémostase.

\* Une écho doppler du membre inférieur.

- La durée d'hospitalisation.

- Le type d'anesthésie

- L'évolution de ces patients.

## **VII. EXPLOITATION STATISTIQUE:**

La saisie et le traitement des données ont été faits sur le logiciel de calcul « Epi info 7 », et l'analyse a été faite sur le Microsoft Excel 2010.

Pour chaque paramètre, des tableaux statistiques, des représentations graphiques sous forme d'histogramme, nous ont permis de faire une analyse des données.

Les variables qualitatives sont présentées en termes d'effectifs et de pourcentage et les variables quantitatives en termes de moyennes.

## CHAPITRE III : RESULTATS DE L'ETUDE:

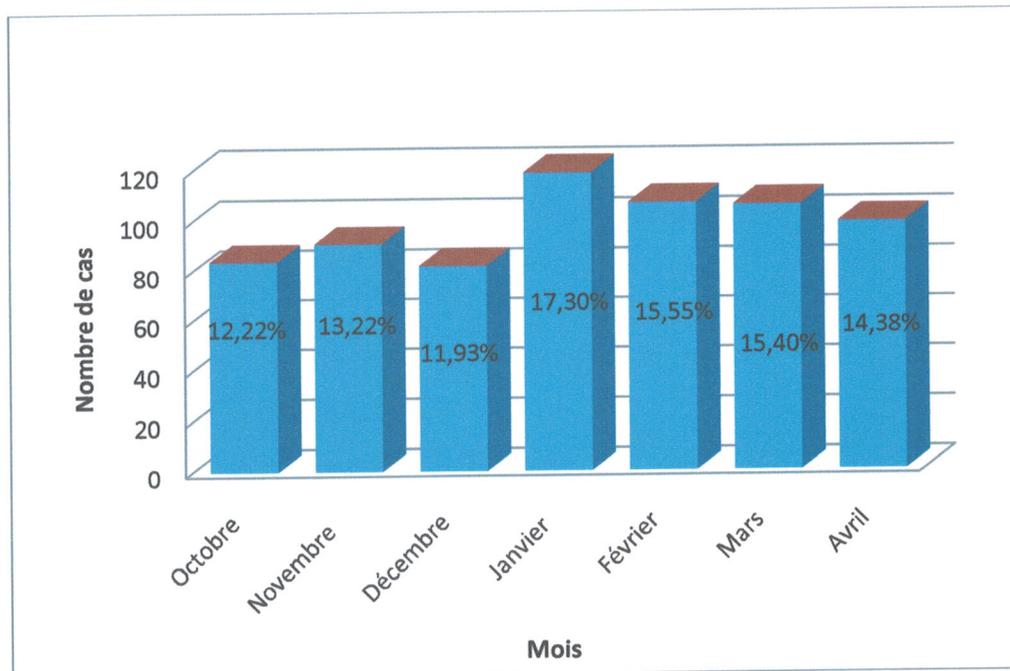
### I. DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE :

#### 1. Statistiques hospitalières :

##### 1.1. Répartition du nombre d'hospitalisation selon les mois :

Durant la période d'étude, on a constaté que le nombre de patients hospitalisés au sein du service d'OTR était de 688 hospitalisations.

*Voir tableau 3 page 70.*

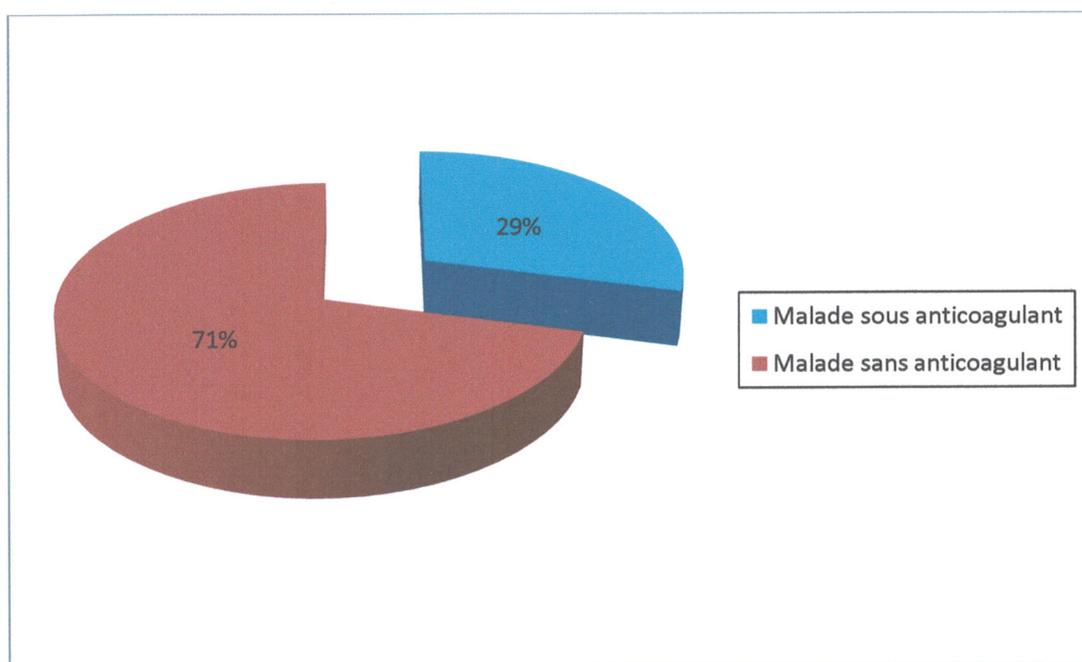


**Figure 14 : Répartition du nombre d'hospitalisation selon les mois**

### 1.2. Répartition du traitement anticoagulant selon le nombre d'hospitalisation :

Nous avons étudié les caractéristiques d'une population constituée de 200 patients recevant un traitement anticoagulant sur un total d'hospitalisation de 688 patients.

*Voir tableau 4 page 71.*



**Figure 15 : Répartition du traitement anticoagulant selon le nombre d'hospitalisation**

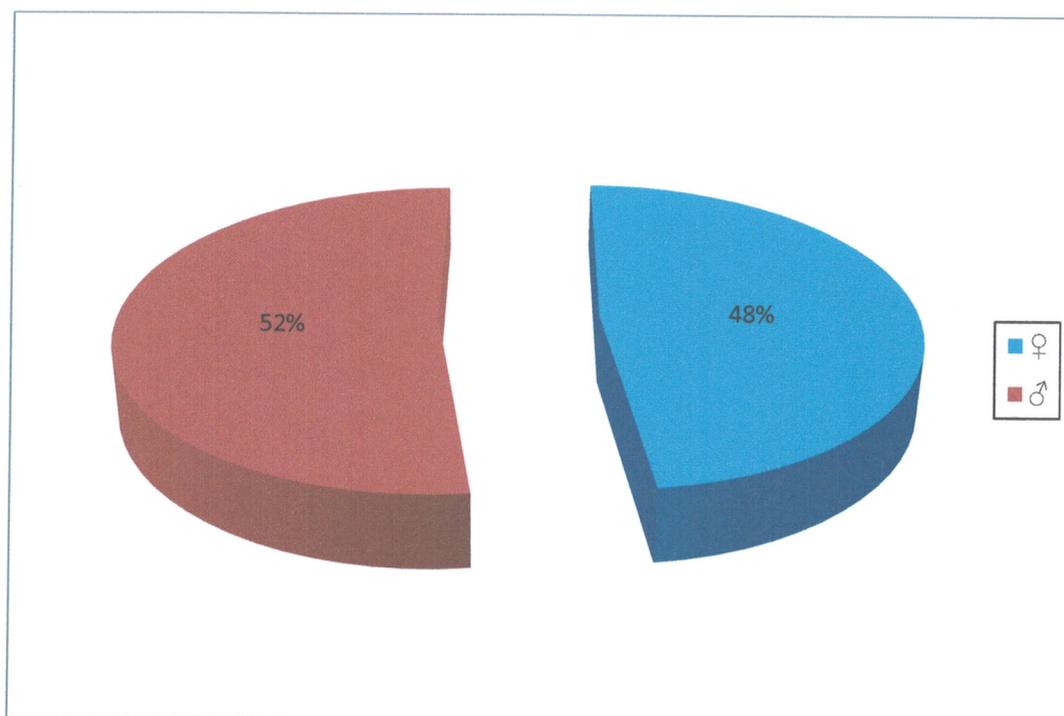
---

## 2. Données épidémiologiques :

### 2.1. Répartition du traitement anticoagulant selon le sexe :

On a constaté que la répartition des patients selon le sexe était de 96 femmes soit 48 % et 104 hommes soit 52%.

*Voir tableau 5 page 72.*

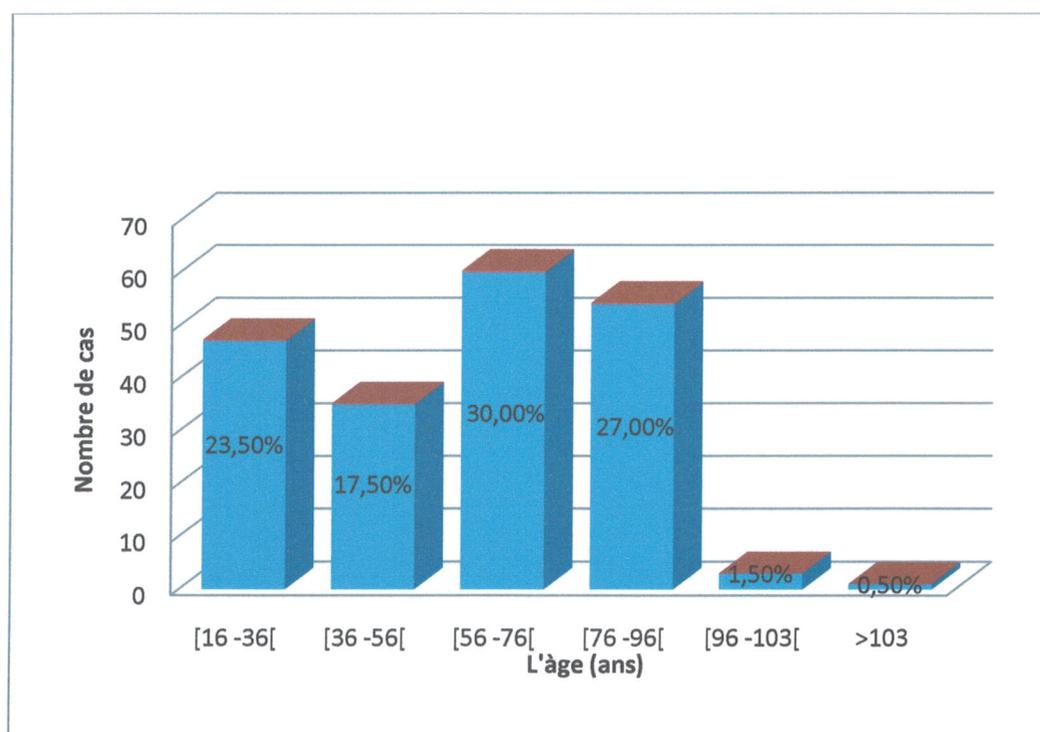


**Figure 16 : Répartition du traitement anticoagulant selon le sexe**

## 2.2. Répartition du traitement anticoagulant selon l'âge :

L'âge de nos patients allant de 16 à 103 ans avec une moyenne de 58 ans. On a retrouvé que la tranche d'âge la plus fréquente était comprise entre 56 et 96 ans, soit 57 % de la population d'étude.

*Voir tableau 6 page 73.*



**Figure 17 : Répartition du traitement anticoagulant selon l'âge**

### 2.3.Répartition du traitement anticoagulant selon le sexe et l'âge :

Dans la population d'étude, la tranche d'âge la plus représentée pour les femmes est comprise entre 76 et 96 ans, et celle pour les hommes est comprise entre 16 et 36 ans.

Voir tableau 7 page 74.

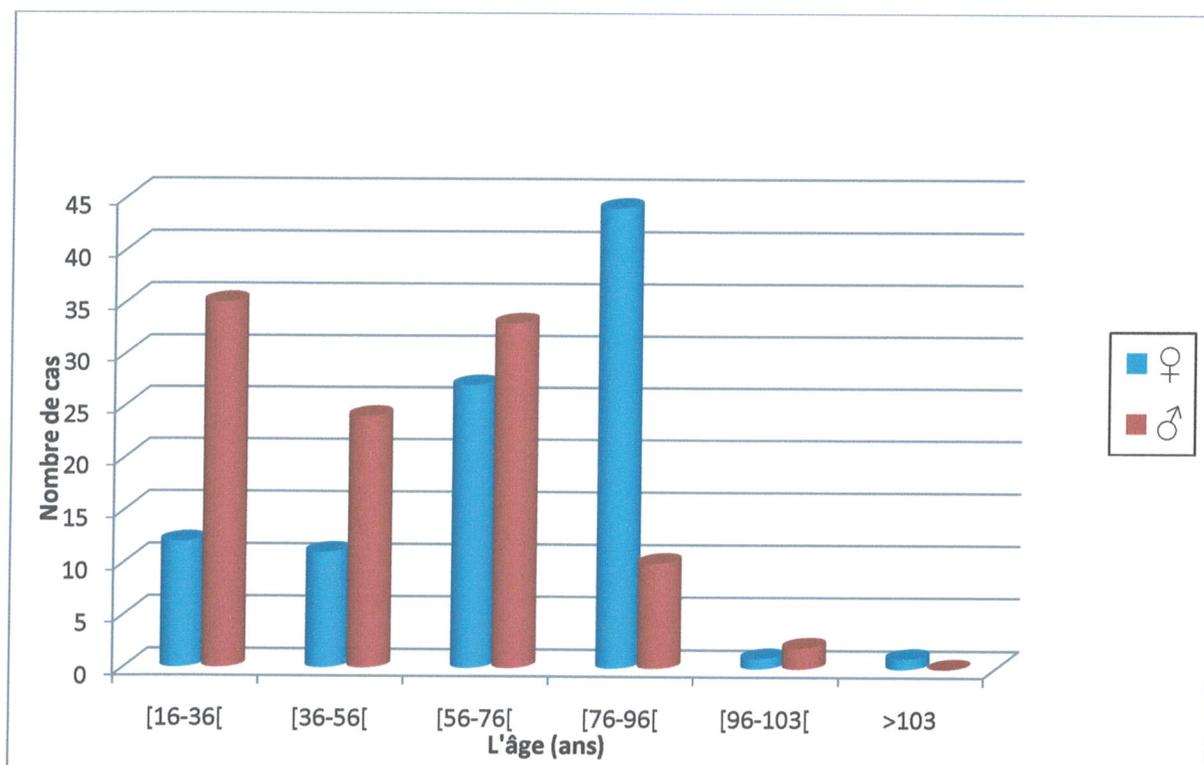


Figure 18 : Répartition du traitement anticoagulant selon le sexe et l'âge

### 3. Caractéristiques cliniques:

#### 3.1. Répartition du traitement anticoagulant selon les facteurs de risque liés aux patients :

Dans notre série d'étude l'âge représente le facteur de risque dominant avec 146 cas soit 73%, suivi l'HTA avec 26,5%.

Voir tableau 8 page 75.

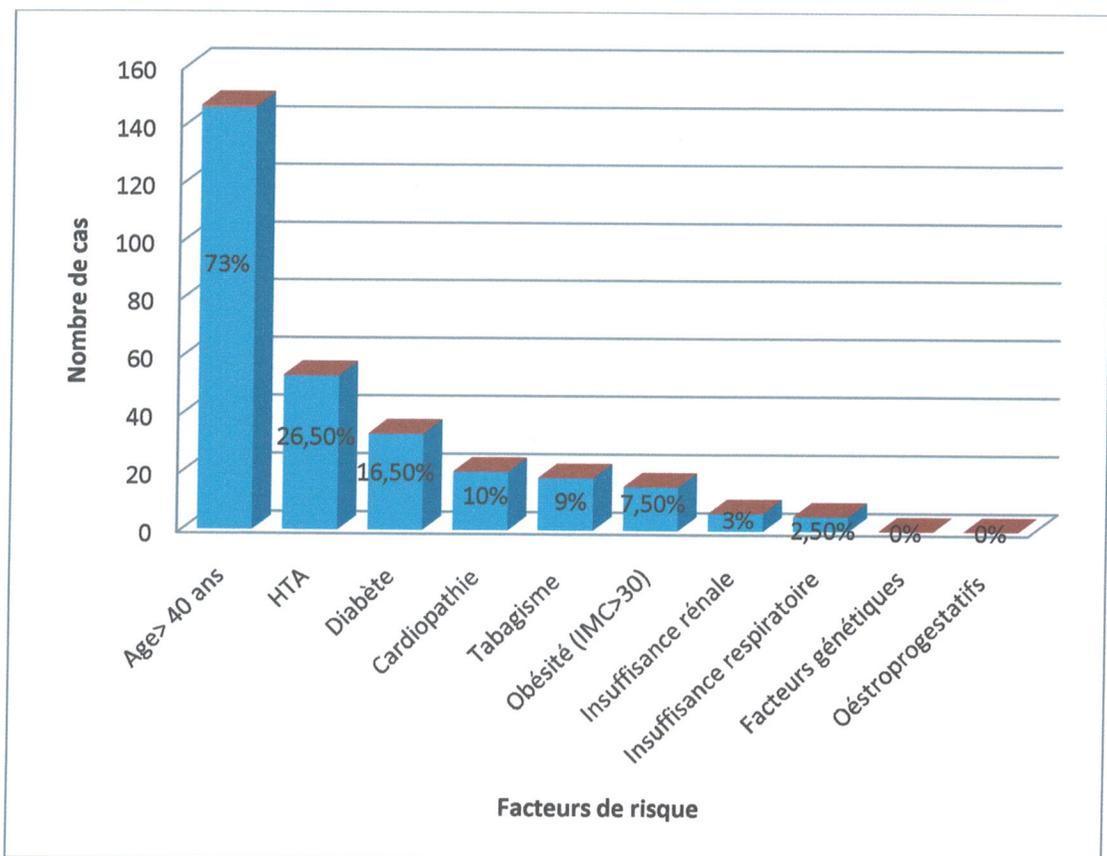


Figure 19 : Répartition selon les facteurs de risque liés aux patients

### 3.2.Répartition des patients selon les facteurs de risque liés à la chirurgie :

#### 3.2.a .Répartition des patients selon les types d'intervention chirurgicale:

Dans notre étude, on a constaté que la fréquence du risque lié à la chirurgie traumatologique était élevée à savoir la fracture de la hanche à 35,5% et la fracture du col du fémur à 28,5%.

Par contre, la fréquence du risque lié à la chirurgie orthopédique était faible avec 12 cas seulement.

Voir tableau 9 page 76.

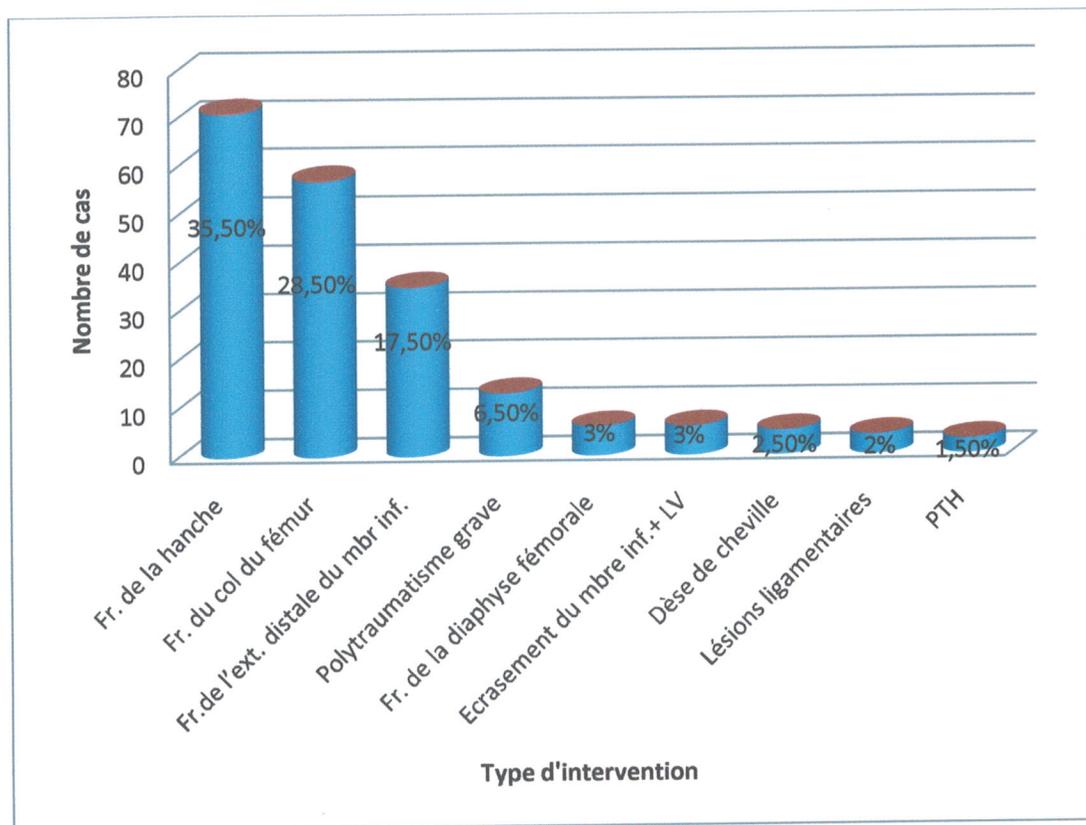
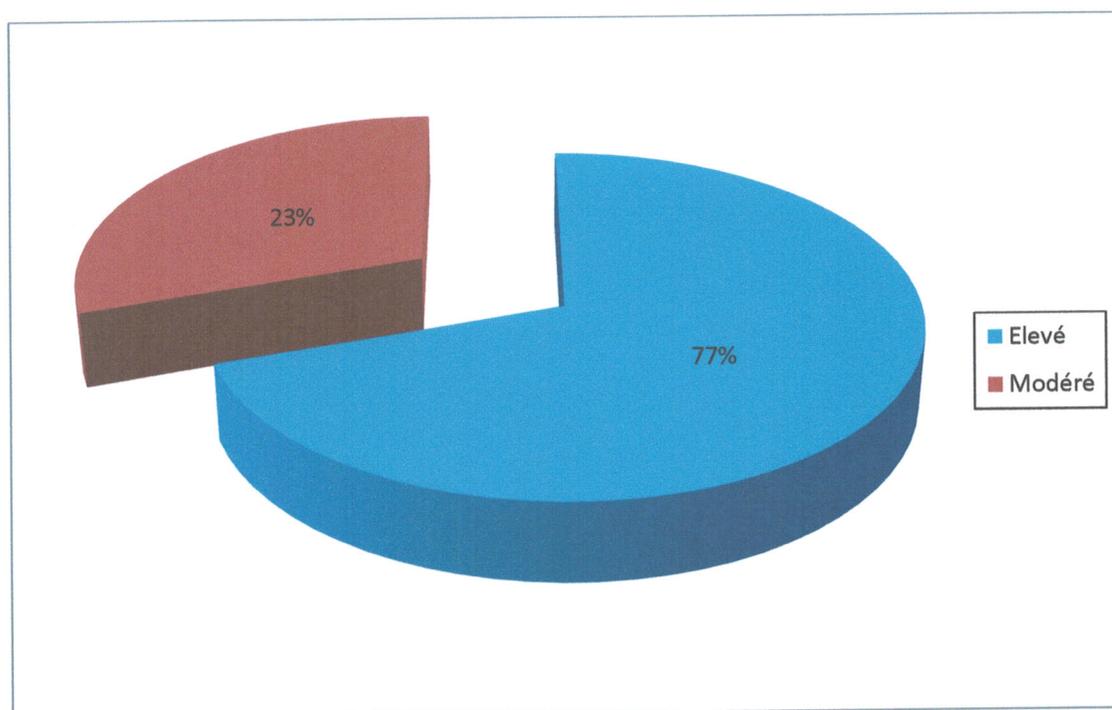


Figure 20 : Répartition des patients selon les types d'intervention

### 3.2.b. Répartition des patients selon le niveau de risque chirurgical :

On constate que le risque élevé est prédominant avec 154 cas soit 77%.

*Voir tableau 10 page 77.*



**Figure 21 : Répartition des patients selon le niveau de risque chirurgical**

## II. DONNEES CONCERNANT LE TRAITEMENT :

### 1. Répartition des patients selon le traitement anticoagulant :

On a remarqué que la plus part de nos patients ont reçu un traitement prophylactique par les HBPM et seul 10 patients soit 5% ont reçus un traitement curatif (HNF).

Voir tableau 11 page 78.

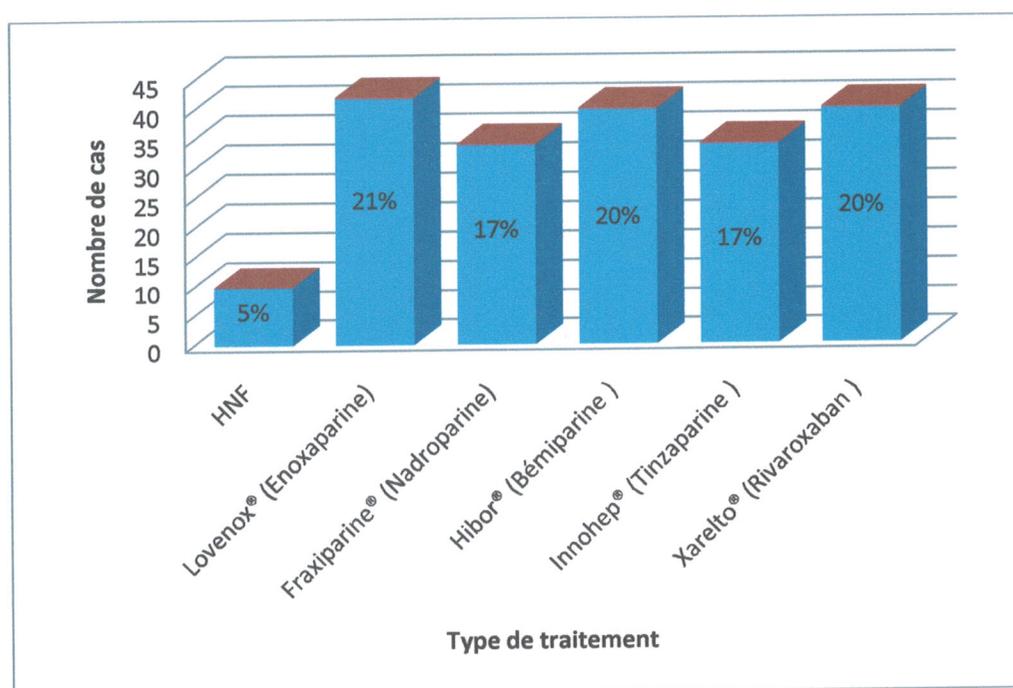


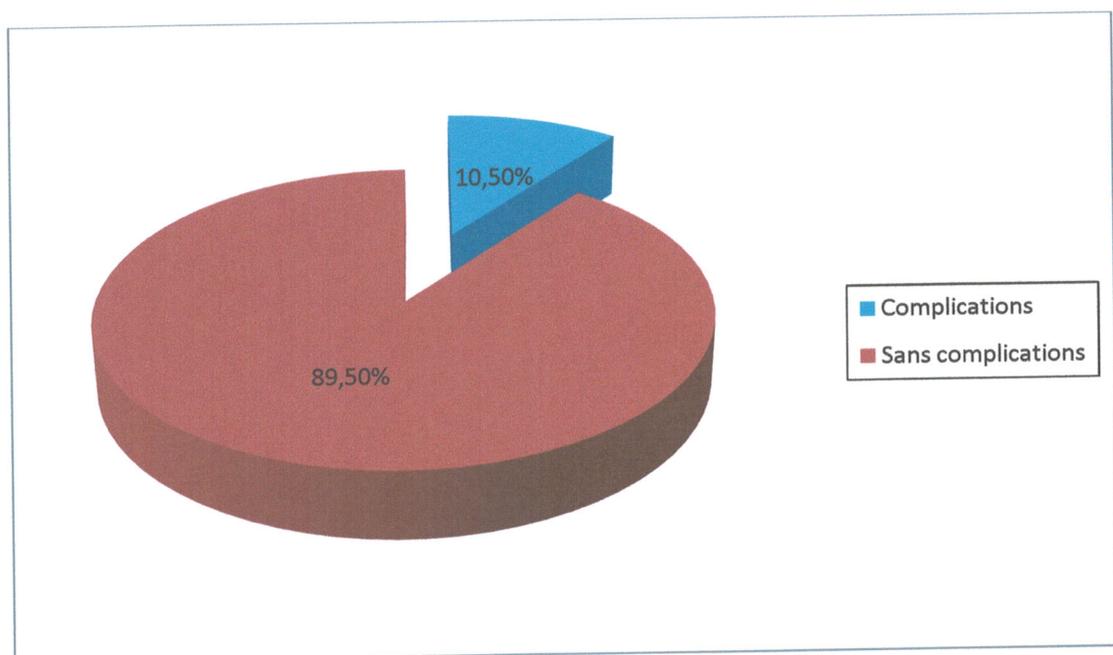
Figure 22 : Répartition des patients selon le traitement anticoagulant

## 2. Répartition des complications selon le traitement anticoagulant:

### 2.1. La présence ou l'absence des complications selon le traitement anticoagulant:

On note que 26 patients soit 13% de la population étudiée présentent des complications.

Voir tableau 12 page 79.



**Figure 23 : La présence ou l'absence des complications selon le traitement anticoagulant**

## 2.2.Répartition des types de complications selon le traitement anticoagulant :

On remarque que le saignement est la complication la plus rencontrées avec 9 cas soit 42,86%.

Voir tableau 13 page 80.

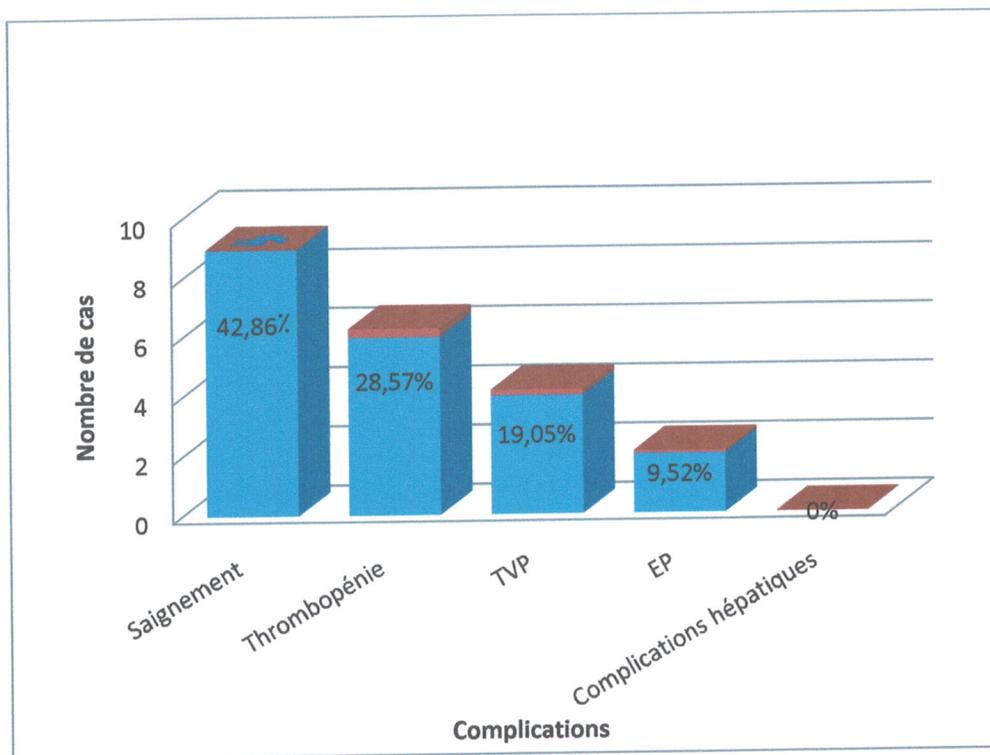


Figure 24 : Répartition des types de complications selon le traitement anticoagulant

### 2.3.Répartition des complications selon le type de HBPM:

Voir tableau 14 page 81.

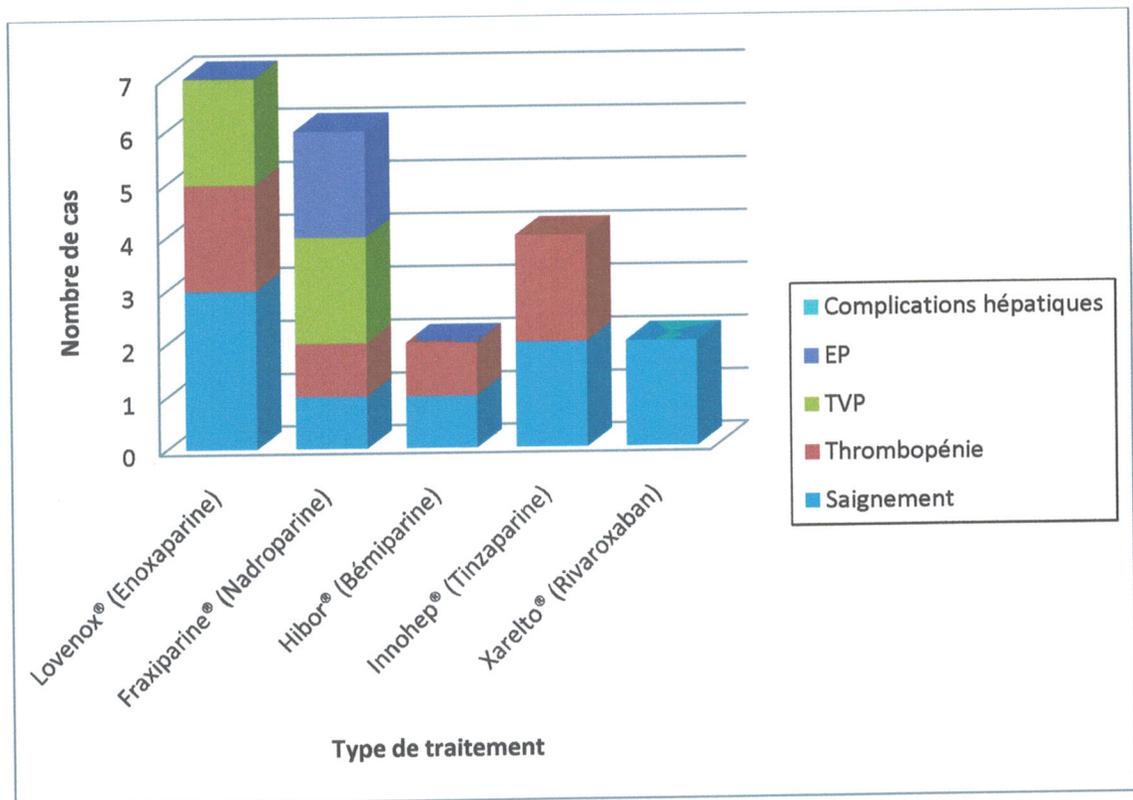


Figure 25 : Répartition des complications selon le type de HBPM

### III. DONNES CONCERNANT LES ELEMENTS DE SURVEILLANCE:

#### 1. Surveillance préopératoire (Taux de plaquettes) :

Nos patients présentaient un taux de plaquettes variable entre 150000 et 400000/ mm<sup>3</sup>.

Voir tableau 15 page 82.

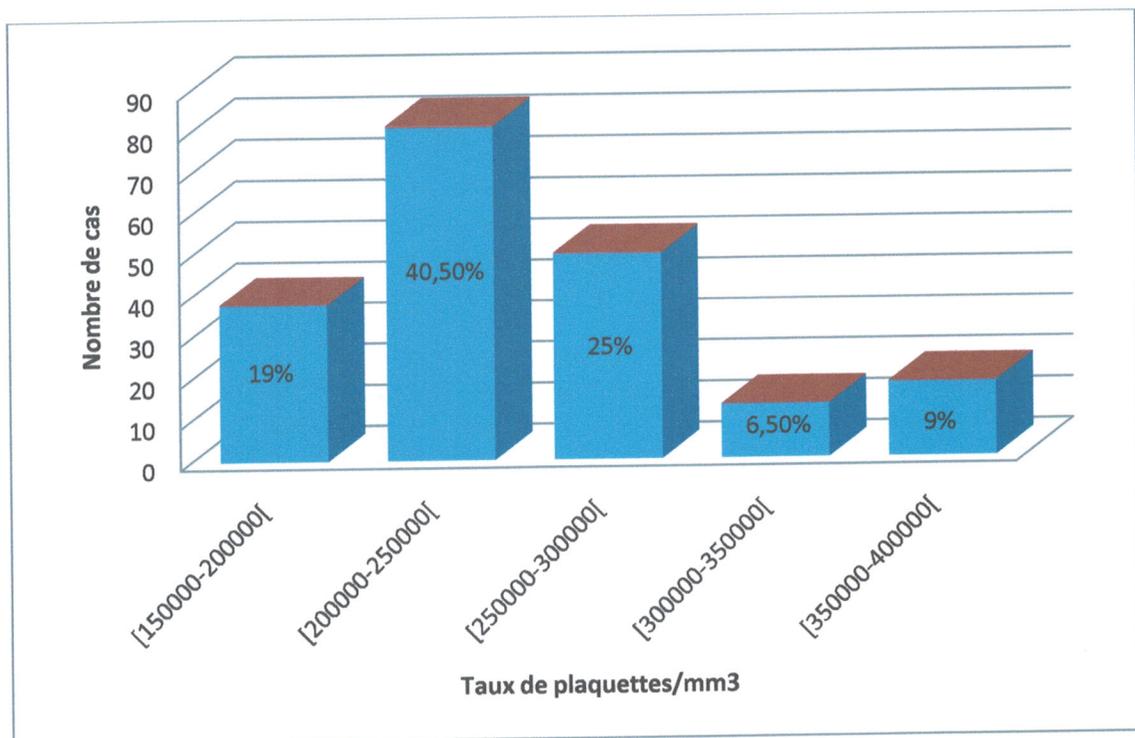


Figure 26 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes en préopératoire

## 2. Surveillance post opératoire :

### 2.1. Taux de plaquettes :

Dans notre étude la plus part des patients présentaient un taux de plaquettes entre 200000 et 300000/mm<sup>3</sup>.

Voir tableau 16 page 83.

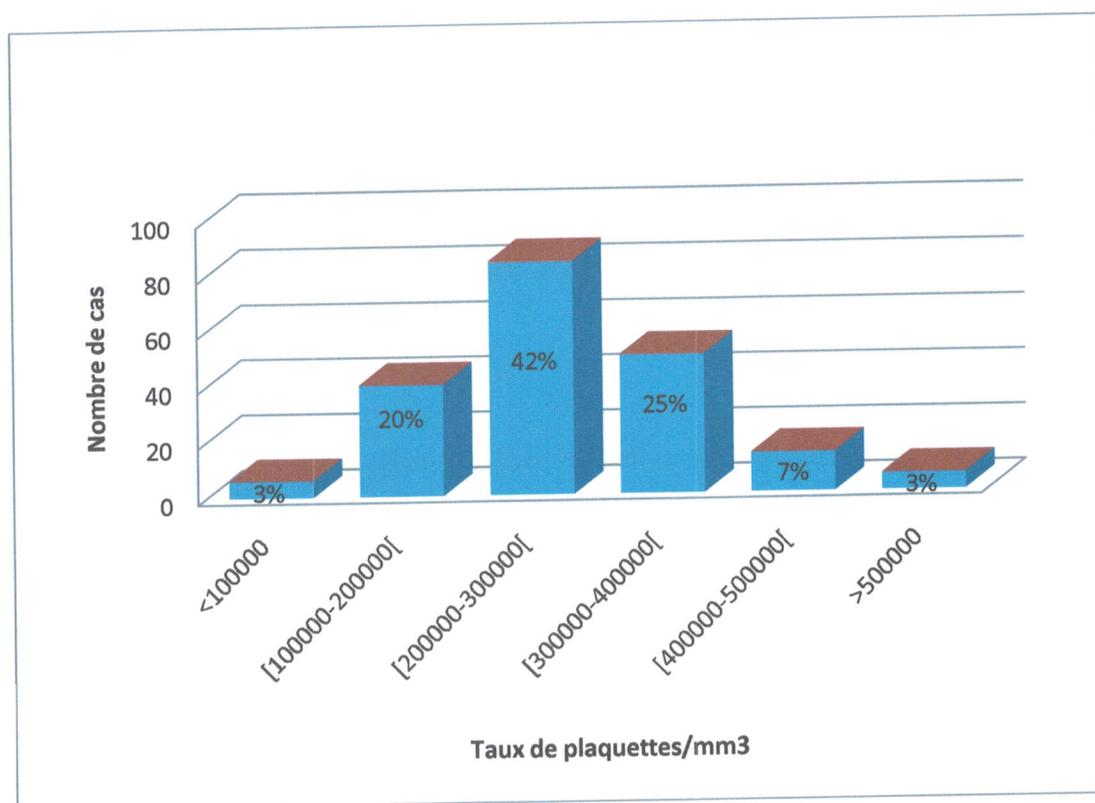


Figure 27 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes en postopératoire

---

Le risque thromboembolique est en fait la résultante de deux risques : le risque lié au patient et le risque lié à la chirurgie.

Dans notre série, parmi les facteurs de risque liés au patient, on trouve l'HTA au premier plan avec 53 cas soit 26,5 %, suivi du diabète avec 33 cas (16,5 %) et la cardiopathie avec 20 cas (10 %).

En induisant une immobilisation plus prolongée et une diminution de l'activité fibrinolytique, l'obésité est associée à un surplus de thrombose chez les patients présentant une surcharge pondérale de 30% par rapport au poids idéal.

Pour les facteurs de risque liés à la chirurgie, on a constaté que la fracture de la hanche et la fracture du col du fémur sont les plus rencontrées chez nos patients avec 71 cas (35,5%) et 57 cas (28,5 %) respectivement.

Ces types de fracture ont été rencontrés surtout chez les personnes âgées qui constituent la majorité de nos patients.

Il existe, en effet, une augmentation continue du risque de thrombose après les actes chirurgicaux et les traumatismes sévères.

Cela serait lié au passage systémique de matériel médullaire procoagulant, particulièrement riche en phospholipides, et aux lésions endothéliales combinées avec la stase sanguine.

Les conjonctions de l'atteinte endothéliale, de la complexité des lésions osseuses, de l'immobilisation, de l'acte chirurgical éventuel et du syndrome inflammatoire contribuent à générer une hypercoagulabilité importante et à engendrer un contexte à très haut risque thrombotique.

Une fois que le patient se présente au niveau du service avec une fracture à risque thromboembolique élevé ou modéré, il est mis systématiquement sous traitement anticoagulant (deux heures après sans admissions) en respectant les contre indications de cette thérapeutique ; d'où la nécessité de faire un bilan d'hémostase et une surveillance du taux de plaquette en préopératoire.

Le bilan d'hémostase de nos patients était correct et exceptionnellement corrigé pour permettre l'acte chirurgical.

Uniquement 10 patients ont bénéficié d'un traitement curatif par les HNF type Calciparine® à la dose de 0,2 ou 0,3 ml en fonction du poids toute les 8 heures, en raison d'une insuffisance rénale d'où la contre-indication des HBPM.

Parmi ces patients, 4 cas avaient une cardiopathie et étaient mis sous AVK dont la substitution était impérative avec une surveillance clinique et biologique.

Ces patients ; et en fonction des résultats cliniques et biologiques (TCA et INR) qui ont été normaux ; n'ont présenté aucune complication ce qui confirme l'efficacité du traitement donné.

La plus parts de nos patients ont reçu une thrombophylaxie par les HBPM soit 95% dont la durée était de 2 à 3 jours en attendant la programmation de l'acte chirurgical. Cette durée était variable en postopératoire.

Il s'agit de :

- Fraxiparine® à la dose de 3800 UI au lieu de 2850 UI à raison de la non biodisponibilité au service, elle était administrée chez 34 patients à fin de prévenir les évènements thromboemboliques dont le risque de thrombose était modéré.
- Lovenox® à la dose de 2000 et 4000 UI qui était administré chez 42 patients pour le risque thromboembolique élevé et modéré.
- Hibor® : introduction de cette molécule au sein du service à partir de 2010 administrée à la dose de 3500 UI chez 40 de nos patients.
- Innohep® à dose élevée de 4500 UI administré chez 34 patients, elle était instaurée au service d'OTR à partir de 2011.
- l'introduction de la seule HBPM par la voie per os en 2011 et uniquement le service d'OTR qui a bénéficié de cette molécule qui est le Xarelto et qui a une AMM uniquement en OTR, comme traitement prophylactique et des travaux en voie de développement pour un traitement curatif. Il est sous forme de comprimés pelliculés dosés de 10 mg. Il était indiqué pour la prévention des MTEV chez 40 patients ayant un risque de thrombose élevé. Nos patients ont reçu les différents types d'HBPM en fonction de leur biodisponibilité au service.

Les complications hémorragiques représentent la complication la plus fréquente chez nos patients.

En effet les études consacrées aux thérapeutiques anticoagulantes distinguent :

- les hémorragies majeures : les hémorragies cérébrales, rétropéritonéales, digestives.
- les autres hémorragies mineures: des épistaxis, gingivorragies, ecchymoses, hémoptysie, hématurie et hyperménorrhées.

Dans notre étude, nous avons constaté 9 cas de saignement (hémorragie mineure) parmi 21 patients qui ont présenté des complications.

Ces saignements étaient observés en j1 et j2 postopératoire, au niveau du drain de Redon suite probablement à un sur dosage.

Dans notre étude, on a observé aussi 6 cas de thrombopénie, 4 cas de TVP et 2 cas d'EP avec les différentes HBPM. Ces complications postopératoires constituent selon la littérature le problème majeur des anticoagulants.

Plusieurs études ont été réalisées sur des patients opérés en chirurgie orthopédique et traumatologique, afin d'évaluer l'efficacité préventive des HBPM vis-à-vis du risque thromboembolique.

A.Leizorovicz et coll ont analysé les données de 23 études en chirurgie orthopédique et traumatologique avec 3976 patients<sup>41</sup>. Dans cette méta-analyse, les HBPM ont réduit la mortalité mais ces avantages n'atteignent pas le seuil avec ces complications.

- Avec Lovenx® on a obtenu dans notre étude :

\*3 cas de saignement      \* 2 cas de thrombopénie      \* 2 cas de TVP.

Ces résultats sont différents de ceux d'une étude multicentrique réalisée dans les 3 centres hospitaliers africains à Dakar et à Abidjan en 1999<sup>42</sup>.

Il s'agit d'une étude non comparative ouverte qui compte 140 patients devant bénéficier d'un acte de chirurgie orthopédique ou traumatologique majeur.

Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau suivant :

Saignement	Thrombopénie	TVP	EP
1 cas	0 cas	0 cas	0 cas

- Avec la Fraxiparine® on a observé chez nos patients les complications suivantes :

\* un cas de saignement \* un cas de thrombopénie \* 2 cas de TVP \* et 2 cas de EP. Ces résultats sont différents de ceux d'une étude française<sup>43</sup> prospective randomisée portée sur 253 patients avec un traumatisme du membre inférieur, dont laquelle aucune complication n' a été révélée.

- Avec Hibor® on a observé durant notre étude :

\* un cas de saignement      \* un cas de thrombopénie.

Ces résultats sont différents de ceux d'une étude multicentrique non randomisée faite par R.Otero et all sur 7959 patients<sup>44</sup>, dont la TVP était la complication majeure du traitement avec Hibor®.

---

- Avec Innohep® on a observé chez nos patients les complications suivantes :

\* 2 cas de saignement      \* 2 cas de thrombopénie.

Ces résultats étaient différents en comparaison avec ceux d'une étude PLANE (étude multicentrique randomisée), dont laquelle la fréquence du risque de saignement était supérieure par rapport à celle du Lovenox®.

- Avec Xarelto®, on a eu chez nos patients seulement 2 cas de saignement ce qui est comparable avec l'étude RECORD <sup>45</sup> qui a montré que le Xarelto® est significativement plus efficace avec un taux de saignement bas par rapport à Lovenox®.

La différence entre nos résultats et ceux d'autres études peut être due au nombre réduit de notre échantillon.

La surveillance biologique et clinique était systématique pour tous les patients et avec tous les HBPM.

Tous les patients ont présenté un taux de plaquette normal en préopératoire, ce taux était parfois corrigé pour permettre l'acte chirurgicale.

En postopératoire, le taux de plaquette était aussi normal et variait entre 200000 et 300000/mm<sup>3</sup> sauf pour 6 cas dont il était <100000/mm<sup>3</sup>.

Ces patients se sont ceux qui ont présenté une thrombopénie suite probablement à un sous dosage.

Selon la littérature, le Xarelto® ne nécessite pas de surveillance biologique systématique, mais comme c'était la première fois qu'il a été introduit au service d'OTR, tous les patients étaient surveillés pendant les 10 jours d'hospitalisations pour suivre leur évolution. Et selon les résultats de surveillance biologique et clinique, le Xarelto® n'a présenté aucune complication sauf 2 cas de saignement minime qui n'ont pas nécessité un arrêt du traitement.

Durant la consultation anesthésique, le médecin réanimateur a préconisé pour tous les patients recevant du Xarelto®, à j40, une echo Doppler des membres inférieurs et qui n'a objectivé aucune anomalie.

---

La durée de traitement de nos patients était variable en fonction des facteurs de risque liés au patients et liés au type de chirurgie.

Au sein du service et selon les recommandations de la SFAR, une prophylaxie prolongée par HBPM jusqu'au 42<sup>ème</sup> jour postopératoire réduit le risque thromboembolique après PTH sans augmentation du risque hémorragique majeur.

Pour la fracture de la hanche, la fracture du col fémoral et la dèse de cheville, une période d'un mois est recommandée.

Pour autre chirurgie orthopédique et traumatologique (tel que la fracture de la rotule, la fracture de l'extrémité distale du membre inférieur...) une prophylaxie prolongée systématique au-delà du 14<sup>ème</sup> jour postopératoire.

Dans notre étude nous avons constaté, comme évolution défavorable, 2 cas de décès en j1 et j2 postopératoire suite à un arrêt cardiaque ce qui nous a permis de conclure qu'aucun de ces décès n'est directement lié au traitement anticoagulant.

---

# CONCLUSION

---

La thrombose veineuse profonde (ou phlébite) et sa complication redoutée, l'embolie pulmonaire, sont deux maladies réunies sous le terme de maladie veineuse thromboembolique.

On sait bien aujourd'hui que certaines interventions chirurgicales, surtout orthopédique et traumatologique, constituent une circonstance qui favorise la survenue de ces accidents, parfois mortels, mais dont un grand nombre peuvent cependant être évité grâce à des moyens de prévention efficace.

La meilleure connaissance de la physiologie de la coagulation et des facteurs de variation inter-individuelle a amélioré la prise en charge de la maladie thromboembolique par les anticoagulants.

L'avènement des HBPM dans les années 1980, a permis de mieux définir les règles d'utilisation des héparines et de préciser les mécanismes de nombreux effets indésirables.

L'arrivée d'inhibiteurs synthétiques directs de la thrombine et du facteur Xa, constituent vraisemblablement une alternative de choix dans plusieurs situations (TIH, adultération ...).

La mise au point des « héparines par voie orale » serait une avancée majeure dans ce domaine, car l'apport lié à la voie d'administration orale est un argument majeur quelle que soit l'indication. Il est incontestable que l'administration orale va améliorer le confort du patient et la facilité d'administration de ces traitements. C'est un atout primordial puisqu'il va dans le sens d'une simplification des soins, et donc de réduction de ses coûts, de réhabilitation postopératoire et d'intégration dans le cadre de la chirurgie ambulatoire.

Enfin, l'absence de surveillance biologique constitue un avantage pour la commodité d'emploi des nouveaux anticoagulants oraux.

---

# ANNEXES

# TABLEAUX

Facteur	Fonction	Synthèse	Distribution	Demi-vie plasmatique
Facteur I (fibrinogène)	Précurseur de la fibrine	Héparocyte Mégacaryocyte	Plasma    Plaquettes	120 h
Facteur II (prothrombine)	Proenzyme	Hépatocyte*	Plasma	80h
Facteur V (procaccélerine)	Cofacteur	Hépatocyte Mégacaryocyte	Plasma    Plaquettes	24h
Facteur VII (proconvertine)	Proenzyme	Hépatocyte*	Plasma	6 h
Facteur VIII (antihémophilique A)	Cofacteur	Endothélium	Plasma (lié au WF)	12h
Facteur IX (antihémophilique B)	Proenzyme	Hépatocyte*	Plasma	48 h
Facteur X (Stuart)	Proenzyme	Hépatocyte*	Plasma	24 h
Facteur XI (Rosenthal)	Proenzyme	Hépatocyte	Plasma	60 h
Facteur XII (Hageman)	Proenzyme	Hépatocyte	Plasma	60 h
Facteur XIII (stabilisant de la fibrine)	Proenzyme	Hépatocyte	Plasma	240 h
Prékalikréine	Proenzyme	Hépatocyte	Plasma	35 h
Kininogène de haut poids moléculaire	Cofacteur	Hépatocyte	Plasma	150 h
Facteur tissulaire	Cofacteur	Tissus	Tissus    Matrice	-
Antithrombine	Inhibiteur	Hépatocyte	Plasma    Endothélium	60 h
Protéine C	Proenzyme	Hépatocyte*	Plasma	6 h
Protéine S	Cofacteur	Hépatocyte* Mégacaryocyte	Plasma partiellement lié à laC4BP Plaquettes	?
Inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI)	Inhibiteur	Endothélium	Plasma    Endothélium	?

\* Facteurs dont l'activité est dépendante de la vitamine K.

**Tableau 1 : Les facteurs de la coagulation**

	<b>Thromboses</b>	
	<b>Artérielles</b>	<b>Veineuses</b>
<b>Thrombus initial</b>	Blanc Plaquettes + fibrine	Rouge Fibrine + globules rouges
<b>Extension</b>	Par rapport de globules rouges + fibrine	Par rapport de plaquettes + fibrine
<b>Localisation préférentielle</b>	Bifurcations	Valvules
<b>Facteurs circulants</b>	Hyperactivité plaquettaire	Hypercoagulabilité Insuffisance de la fibrinolyse

**Tableau 2 : Tableau comparatif de thromboses**

---

<b>Mois</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Octobre</b>	84	12,22%
<b>Novembre</b>	91	13,22%
<b>Décembre</b>	82	11,93%
<b>Janvier</b>	119	17,30%
<b>Février</b>	107	15,55%
<b>Mars</b>	106	15,40%
<b>Avril</b>	99	14,38%
<b>Total</b>	<b>688</b>	<b>100%</b>

**Tableau 3 : Répartition du nombre d'hospitalisation selon les mois**

---

	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Malade sous anticoagulant	200	29,07%
Malade sans anticoagulant	488	70,93%
Nombre total d'hospitalisation	688	100%

**Tableau 4 : Répartition du traitement anticoagulant selon le nombre d'hospitalisation**

---

<b>Sexe</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Femme</b>	96	48,00%
<b>Homme</b>	104	52,00%
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>

**Tableau 5 : Répartition du traitement anticoagulant selon le sexe**

<b>L'âge (ans)</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
[16 -36[	47	23,50%
[36 -56[	35	17,50%
[56 -76[	60	30,00%
[76 -96[	54	27,00%
[96 -103[	3	1,50%
>103	1	0,50%
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>

**Tableau 6 : Répartition du traitement anticoagulant selon l'âge**

---

<b>Tranche d'âge (ans)</b>	<b>Femme</b>	<b>Homme</b>
[16-36[	12	35
[36-56[	11	24
[56-76[	27	33
[76-96[	44	10
[96-103[	1	2
>103	1	0
<b>TOTAL</b>	<b>96</b>	<b>104</b>

**Tableau 7 : Répartition du traitement anticoagulant selon le sexe et l'âge**

<b>Antécédents et facteurs de risque</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Age > 40 ans	146	73%
HTA	53	26,5 %
Diabète	33	16,5 %
Cardiopathie	20	10 %
Obésité (IMC > 30)	15	7,5%
Insuffisance rénale	6	3 %
Insuffisance respiratoire	5	2,5 %
Oestroprogestatifs (Contraception- traitement)	0	0%
Facteurs génétiques	0	0%
Tabagisme	18	9%

**Tableau 8 : Répartition selon les facteurs de risque liés aux patients**

<b>Facteurs de risque liés à la chirurgie</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Fracture de la hanche	71	35,5%
Fracture du col du fémur	57	28,5 %
PTH	3	1,5%
Fracture de la diaphyse fémorale	10	3 %
Fracture de l'extrémité distale du membre inférieur	35	17,5 %
Dèse de cheville	5	2,5%
Polytraumatisme grave	13	6,5 %
Ecrasement du membre inférieur (jambe et pied) avec lésion vasculaire	6	3%
<b>TOTAL</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>

**Tableau 9 : Répartition des patients selon les types d'intervention**

---

<b>Niveau de risque chirurgical</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Elevé	154	77%
Modéré	46	23%
<b>TOTAL</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>

**Tableau 10 : Répartition des patients selon le niveau de risque chirurgical**

Type de traitement	Nombre de cas	Pourcentage
HNF	10	5%
Lovenox® (Enoxaparine)	42	21%
Fraxiparine® (Nadroparine)	34	17%
Hibor® (Bémiparine )	40	20%
Innohep® (Tinzaparine )	34	17%
Xarelto® (Rivaroxaban )	40	20%
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>

**Tableau 11 : Répartition des patients selon le traitement anticoagulant**

---

	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Complications</b>	21	10,5%
<b>Sans complications</b>	179	89,5%
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>

**Tableau 12 : La présence ou l'absence des complications selon le traitement anticoagulant**

<b>Complications</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Saignement</b>	9	42,86%
<b>Thrombopénie</b>	6	28,57%
<b>TVP</b>	4	19,05%
<b>EP</b>	2	9,52%
<b>Complications hépatiques</b>	0	0%
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100%</b>

**Tableau 13 : Répartition des types de complications selon le traitement anticoagulant**

	Lovenox® (Enoxaparine)	Fraxiparine® (Nadroparine)	Hibor® (Bémiparine)	Innohep® (Tinzaparine)	Xarelto® (Rivaroxaban)
Saignement	3	1	1	2	2
Thrombopénie	2	1	1	2	0
TVP	2	2	0	0	0
EP	0	2	0	0	0
Complications hépatiques					0
Total	7	6	2	4	2

**Tableau 14 : Répartition des complications selon le type de HBPM**

<b>Taux de plaquettes/mm<sup>3</sup></b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
[150000-200000[	38	19%
[200000-250000[	81	40,5%
[250000-300000[	50	25%
[300000-350000[	13	6,5%
[350000-400000[	18	9%
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>

**Tableau 15 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes en préopératoire**

<b>Taux de plaquettes/mm<sup>3</sup></b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
<100000	6	3%
[100000-200000[	40	20%
[200000-300000[	84	42%
[300000-400000[	50	25%
[400000-500000[	14	7%
>500000	6	3%
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>

**Tableau 16 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes en postopératoire**

# FIGURES

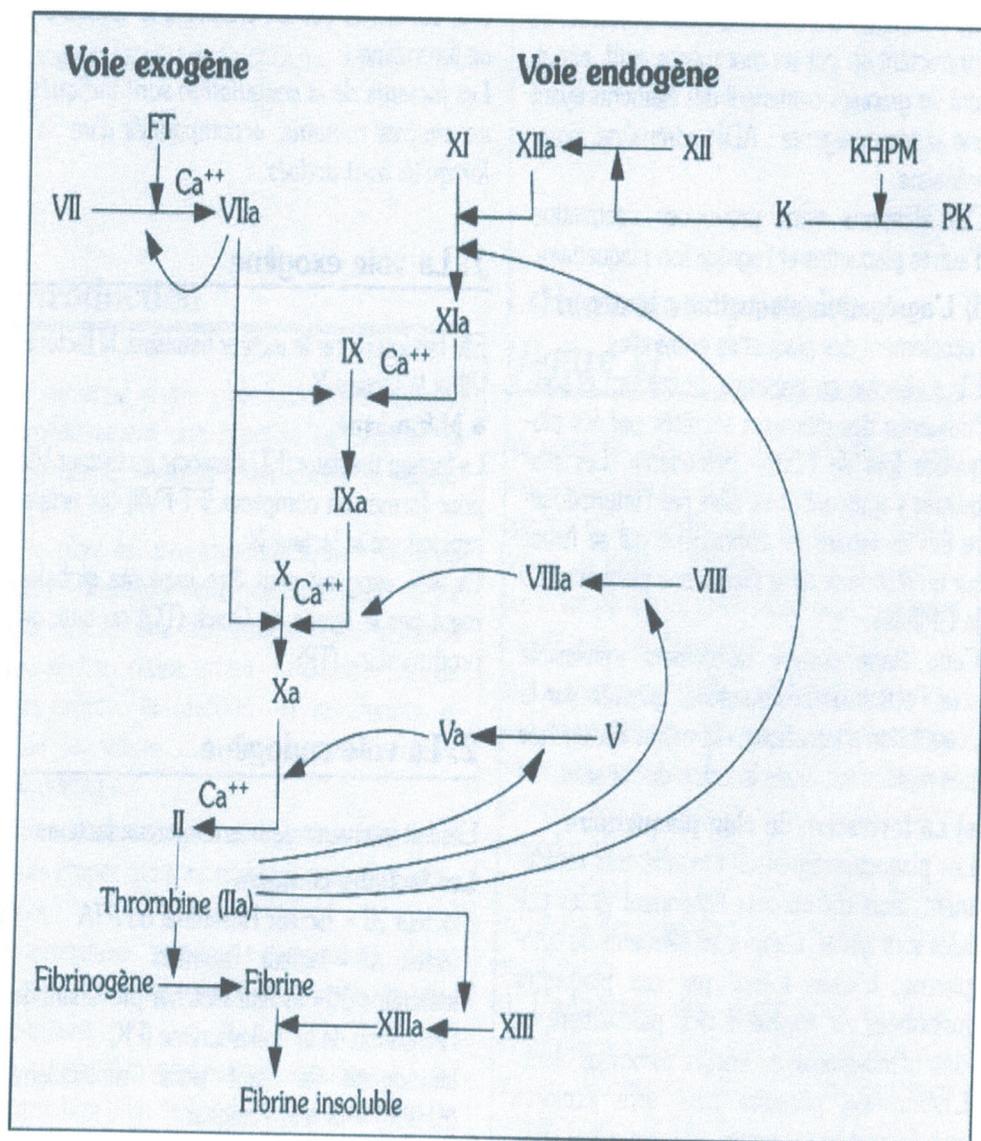


Figure 1 : Schéma de la coagulation

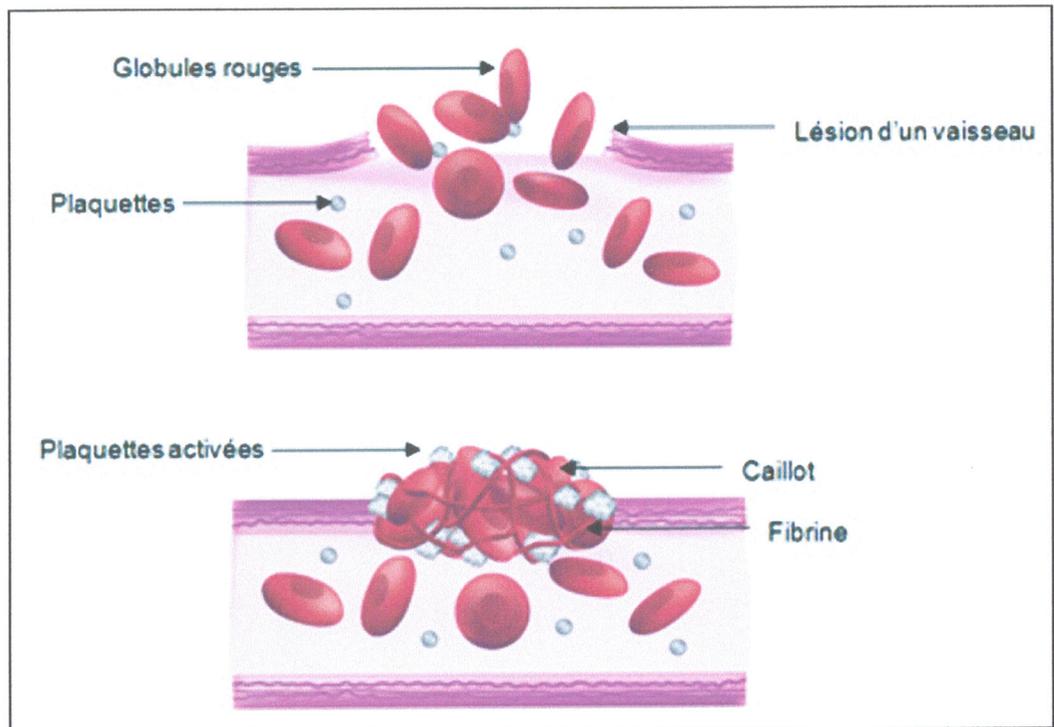
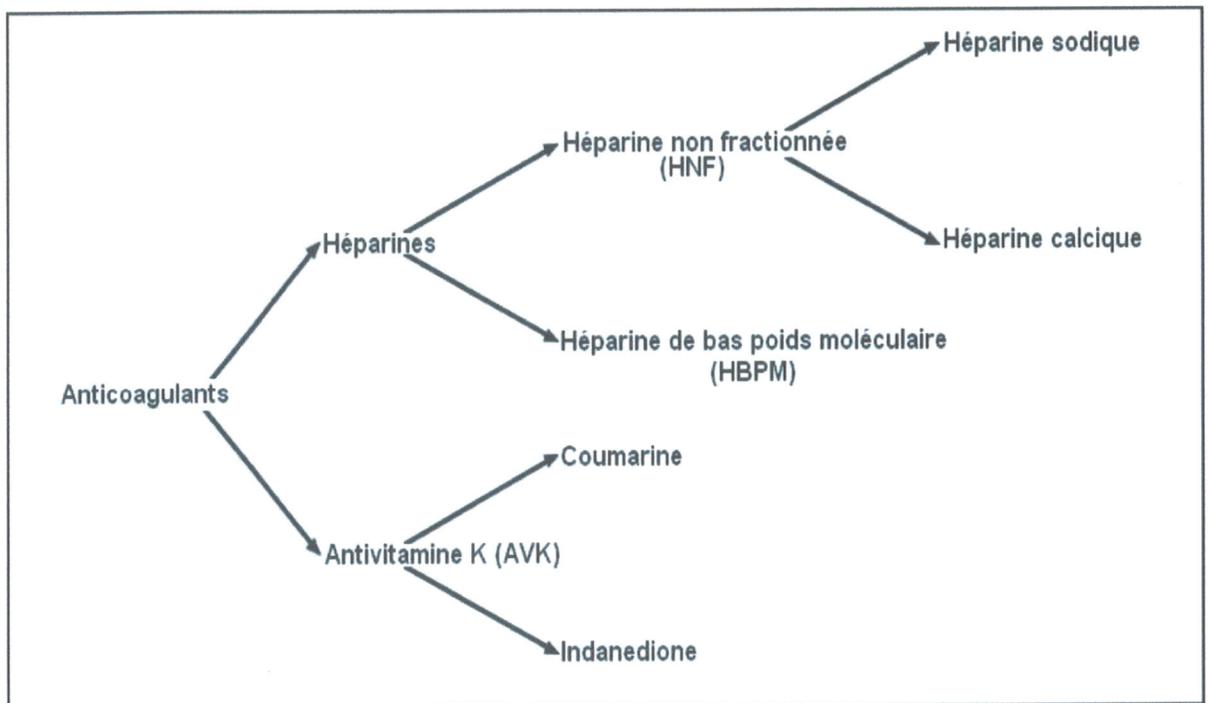
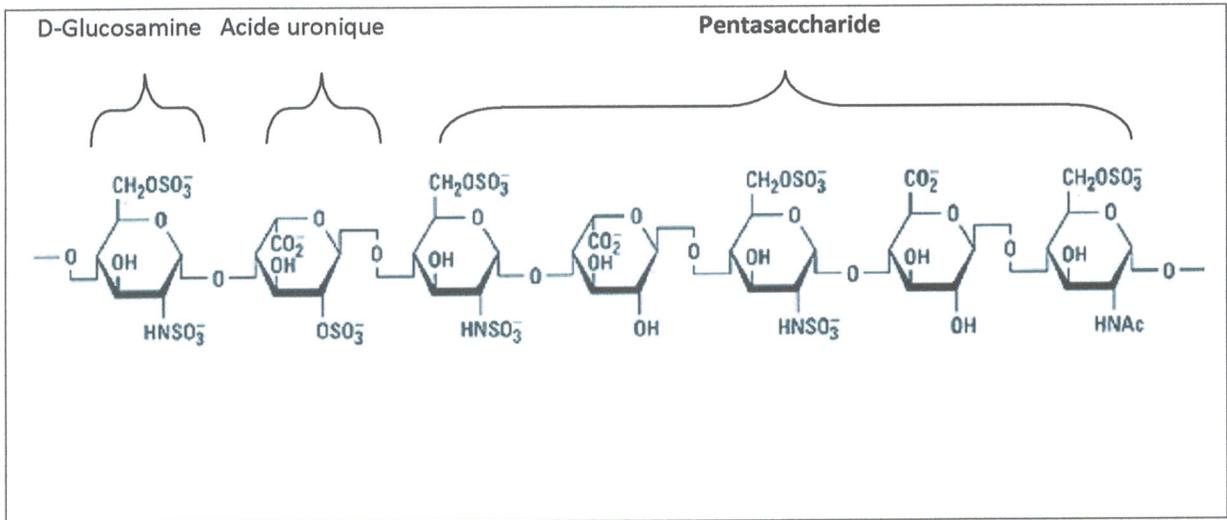


Figure 2 : Genèse de thrombose



**Figure 3 : Classification des anticoagulants**



**Figure 4: Structure de l'héparine**



Figure 5 : Présentation d'héparine sodique commercialisée



Figure 6 : Présentation d'héparine calcique commercialisée



**Figure 7 : Présentation d'énoxaparine commercialisée**



Figure 8 : Présentation de nadroparine commercialisée



Figure 9 : Présentation de tinzaparine commercialisée



**Figure 10 : Présentation de bémiparine commercialisée**

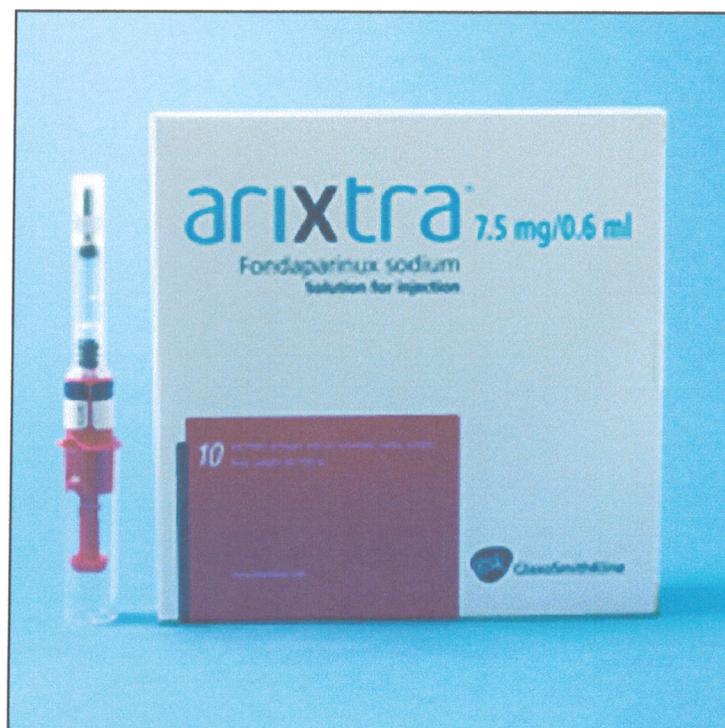


Figure 11 : Exemple de fondaparinux commercialisé



Figure 12 : l'organ commercialisé



**Figure 13 : le rivaroxaban commercialisé**

---

## Fiche de renseignement

1- Patient : / \_\_\_\_\_ /

2- Age: / \_\_\_\_\_ / ans.

3- Sexe : M  F

4- Hospitalisation pour :

- Fracture de la hanche
- Fracture du col du fémur
- PTH
- Fracture de la diaphyse fémorale
- Fracture de l'extrémité distale du membre inférieur
- Dèse de cheville
- Polytraumatisme grave
- Ecrasement du membre inférieur (jambe et pied) avec lésion vasculaire

5- Facteurs de risque liés aux patients :

- HTA
- Diabète
- Cardiopathie
- Obésité
- Insuffisance rénale
- Insuffisance respiratoire
- Oestroprogestatifs
- Facteurs génétiques
- Tabagisme

6- Type de traitement :

- HNF
- Lovenox® (Enoxaparine)
- Fraxiparine® (Nadroparine)
- Hibor® (Bémiparine)
- Innohep® (Tinzaparine)
- Xarelto® (Rivaroxaban)

---

7- Complications :

- Saignement
- Thrombopénie
- TVP
- EP
- Complication hépatique

8- Eléments de surveillance :

- Taux de plaquettes préopératoire / \_\_\_\_\_ /  $\text{mm}^3$
- Taux de plaquettes postopératoire / \_\_\_\_\_ /  $\text{mm}^3$
- TCA / \_\_\_\_\_ /
- INR / \_\_\_\_\_ /

9- Durée d'hospitalisation / \_\_\_\_\_ / jours.

10- Type d'anesthésie :

- Générale
- Rachi anesthésie
- Péridurale

---

# **REFERENCES**

# **BIBLIOGRAPHIQUES**

---

**NB :** Les références bibliographiques sont classées selon le système de Vancouver, c'est-à-dire selon leur ordre d'apparition dans le texte.

**[1] Geerts WH, Bergqvist d, Pineo GF, Heit Ja, Samama cM, Lassen Mr, et al.**

Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). Chest. 2008 Jun; 133.

**[2] Christian Doutremepuich.**

Hémostase : Clinique, Biologique, Thérapeutique.

Médecine et Sciences Internationales 1981; 9-10,112-117.

**[3] Jone Tours**

Hémostase et thrombose.

Médecine et Sciences Internationales 1982 ; 172.

**[4] Michèle Gouault Heilmann.**

Aide - mémoire d'hémostase.

Médecines-Sciences 2ème édition 2006; 5, 22.

**[5] Jean- Marie Gazengel.**

Le préparateur en pharmacie.

Office des Publications Universitaires 2007 ; 122 ,123.

**[6] A. Bezeaud, MC. Guillin.**

Physiologie de la coagulation.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS) 2001 ; 7.

**[7] J.C. Wautrecht.**

Les anticoagulants.

Réunions IBC du 10 février et 24 mars 2007 ; 5,6.

---

**[8] Marianne Pepin, Anne-Sophie Oger.**

Troubles de l'hémostase et de la coagulation.

Nantes 2005-2006 ; 11-13.

**[9] Marie Caroline Husson**

Maladie thromboembolique veineuse : stratégie thérapeutique, préventive et curative.

Dossier du CNHIM 2006 ; 6, 7,40.

**[10]MM. Samama, I. Elalamy, J. Conard, A. Achkar, M.-H. Horellou.**

Hémorragies et thromboses : Du diagnostic aux traitements.

Masson 2<sup>ème</sup> édition 2009 ; 158-160, 165- 169.

**[11] Holger Thiel, Norbert Roewer.**

Pharmacologie et thérapeutique en anesthésie.

Medecine- Sciences Flammarion 2006 ; 382,385-387.

**[12] Pierre Beaulieu, Chantal Lambert.**

Précis de pharmacologie du fondamental à la clinique.

Les presses de l'université de Montréal canada 2010 ;289, 293.

**[13] A. Elias, JN. Fiessinger.**

Maladie thromboembolique veineuse.

Collection de Médecine vasculaire 5 1995 ; 111-120.

**[14]N. ROSENCHER, O. PRUSZKOWSKI, Y. OZIER.**

Les nouveaux anticoagulants.

N.Engl.J. Med, 2003; 50.

---

**[29] Anne Spinewine.**

Utilisation optimale des anticoagulants et antiplaquettaires dans les maladies thromboemboliques.

FARM 2129 -10.10.2007 ; 25,30.

**[30] F. Vandenbroucke.**

L'usage adéquat de l'héparine non fractionnée, des héparines de bas poids moléculaire et des anticoagulants oraux dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse.

Folia Pharmacotherapeutica 2004 ; 16, 25.

**[31] ACHKAR A, HORELLOU MH, PARENT F.**

Prevention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale.

Université Médicale Virtuelle Francophone 2008-2009 ; 14,21.

**[32] Michael Nagler, Paul Erne, Reto Babst, Wolfgang Korte, Walter Wuillemin.**

Anticoagulation et antiagrégation: marche à suivre péri-interventionnelle

Forum Med Suisse 2011 ; 408, 411-413.

**[33]N. Rosencher, J. Barré, L. Drouet.**

Les nouveaux antithrombotiques en orthopédie.

MAPAR 2002 ; 198.

**[34] X. Paqueron, F. Singelyn, P. Narchi, P. Macaire.**

Blocs continus du membre inférieur : indications respectives.

Département d'Anesthésie-Réanimation 2004 ; 229-233.

---

**[35] André Barret, Dan Benhamou.**

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale.  
Recommandations pour la pratique clinique

RPC - Sfar – 2005 ; 17,18.

**[36] Protocole d'anesthésie-réanimation.**

Protocol MAPAR 11<sup>ème</sup> édition 2007 ; 173, 175-179, 168.

**[37] P. Albaladejo, N. Rosencher, Ch.-M. Samama.**

Anciens et nouveaux antithrombotiques : perspectives pour l'anesthésiste.

52<sup>ème</sup> congrès national d'anesthésie et de réanimation Sfar 2010 ; 9.

**[38] X. Paqueron, P. Macaire.**

L'anesthésie locorégionale périphérique per et post-opératoire.

PAQUERON anesthésie 2007 ; 181,182.

**[40] J. Emmerich.**

Mécanisme et facteurs de risque de la maladie thromboembolique.

Revue du praticien 2000 ; 10, 46.

**[41] A.Leizarovicz, G. Simonneau, H. Decousus.**

Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis.

Br Med 1999; 299-304.

---

**[42] A. Bana, C. Badiane, S. Seye.**

Efficacité Clinique et tolérance de l'énoxaparine dans la prévention des thromboses veineuses profondes.

Médecine d'Afrique Noire 2001 ; 171.

**[43] L. Kujath.**

Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in out patients with injury of the lower limb.

Hemostasis 1998; 23.

**[44] J.I. Abad, A. Gomez-Outes.**

Prospective observational study on the effectiveness and safety of bemiparin.

Trauma Surg 2006; 10.

**[45] B.I Eriksson, A.K. Kakkar.**

Mentions légales Xarelto.

Bone Joint Surg 2009; 44.

## **Résumé :**

La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie fréquente et potentiellement grave car pouvant se compliquer d'embolie pulmonaire fatale. C'est une pathologie multifactorielle.

Nous avons effectué une étude descriptive prospective qui s'est déroulée au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen dans le service de traumatologie et d'orthopédie. Cette étude s'est effectuée sur une période de 7 mois chez 200 patients ayant bénéficié d'un traitement anticoagulant et ayant subi une intervention chirurgicale des membres inférieurs dont le risque thromboembolique était modéré ou élevé.

Une prophylaxie antithrombotique à base d'héparine a été systématique chez tous les patients concernés.

Le risque thromboembolique élevé était observé chez 77 % des patients.

Les héparines de bas poids moléculaire ont été utilisées chez 95% de nos patients avec les différentes spécialités disponibles au sein du service avec l'introduction pour la première fois des « héparines par voie orale » qui serait une avancée majeure dans ce domaine.

**Mots clés :** Maladie thromboembolique veineuse - Facteurs de risque - Traitements anticoagulants – Chirurgie traumatologique et orthopédique.

## **Titre en anglais :**

Prescription of perioperative anticoagulation in trauma surgery and orthopedic

## **Summary:**

Venous thromboembolism is a common and potentially serious condition as may be complicated by fatal pulmonary embolism. It is a multifactorial disease.

We conducted a prospective study which took place at the university hospital of Tlemcen in the service of trauma and orthopedics. This study was conducted over a period of seven months with 200 patients who received anticoagulation therapy and who underwent surgery of the lower limbs whose thromboembolic risk was moderate or high.

Antithrombotic prophylaxis with heparin was routinely in all patients.

The high risk of thromboembolism was observed with 77% of patients.

The low molecular weight heparins were used with 95% of our patients with the various specialties available within the department with the development of the first "oral heparin" that would be a major advance in this field.

**Keywords:** Venous thromboembolic disease - Risk factors - anticoagulant therapy - Orthopedic and Trauma Surgery.

## العنوان بالعربية:

الوصف الطبي لمضادات التخثر قبل و بعد جراحة الرضوض و العظام.

## التلخيص:

يعد التخثر الوريدي حالة شائعة و خطيرة جدا لأنه قد يؤدي إلى انسداد رئوي مميت و هو مرض متعدد العوامل. لقد أجرينا دراسة استطلاعية في المستشفى الجامعي بتلمسان في مصلحة جراحة الرضوض و طب العظام. وقد أجريت هذه الدراسة خلال سبعة أشهر و ضمت 200 مريض تلقوا علاج منع تخثر الدم و خضعوا لعملية جراحية في الأطراف السفلية و كانت هذه العمليات ذات خطر انصمامي متوسط أو عالي. وكان الالتقاء من التخثر الوريدي مع جرعات الهيبارين بشكل روتيني مع جميع المرضى. قد لوحظ ارتفاع مخاطر الجلطات الدموية عند 77% من المرضى. تم استخدام الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي عند 95% من المرضى مع مختلف الأنواع المتاحة في المصلحة مع استعمال لأول مرة "الهيبارين عن طريق الفم" الذي سيكون تقدما كبيرا في هذا المجال.

**المفردات الأساسية:** مرض الانسداد التجلطي الوريدي - عوامل الخطورة - المعالجة المضادة للتخثر - جراحة العظام و جراحة الرضوض.