UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2009 N°40

THESE
pour le

DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Ludivine PERRIER

_____

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 21 Septembre 2009

QUELLE PROPHYLAXIE CHOISIR POUR LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE CHEZ LE PATIENT TRAUMATISE ?

Président : **Mme Françoise BALLEREAU** Professeur de Santé Publique - Pharmacie Clinique

Membres du jury :

M. Jean-Marie BARD Professeur de Biochimie Générale et Clinique

M. Jean-Michel VAUTHIER Docteur en Pharmacie Responsable de Gamme Oncologie, Recherche Clinique, Pfizer

TABLE DES MATIERES

Table des matières

Tables des illustrations....6

Liste des abréviations....7

Introduction....12

1 Le risque thromboembolique veineux chez le patient traumatisé....11
1.1 Physiopathologie de la thrombose....11
1.1.1 Physiologie de la Coagulation....11
1.1.2 Physiopathologie : la thrombose veineuse profonde....22
1.1.3 L'embolie pulmonaire....24
1.2 Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse....26
1.2.1 Situation générale....26
1.2.2 Situation particulière du patient traumatisé....28
1.3 Les différentes méthodes de diagnostic des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires....33
1.3.1 La phlébographie (ou veinographie)....33
1.3.2 Écho doppler....34
1.3.3 Dosage des D-Dimères....34
1.3.4 Angiographie pulmonaire....35
1.3.5 Scintigraphie pulmonaire....36
1.4 Peut-on prévenir la maladie thromboembolique veineuse ?....37
1.4.1 Données épidémiologiques....37
1.4.2 La prophylaxie et son efficacité....38

2 L'arsenal thérapeutique : les traitements préventifs et curatifs....42
2.1 Les héparines....42
2.1.1 Présentation et caractéristiques....42
2.1.2 Propriétés / mécanisme d'action....46
2.1.3 Indications....46
2.1.4 Contre-indications....47
2.1.5 Effets indésirables....48
2.1.6 Précautions d'emploi....50
2.1.7 Conduite à tenir – relais avec les AVK....51
2.1.8 Pour conclure…....55
2.2 Les Anti-Vitamines K....56
2.2.1 Généralités et présentation des deux classes de dérivés....56
2.2.2 Mécanisme d'action....57

2.2.3 Indications 58
2.2.4 Choix du traitement, modalités d'initiation et surveillance 58
2.2.5 Effets indésirables....60
2.2.6 Contre-indications....61
2.2.7 Précautions d'emploi et conduites à tenir 63
2.2.8 Terrains particuliers 65
2.2.9 Durée et arrêt du traitement 66
2.2.10 Pour conclure… 68
2.3 Les antiagrégants plaquettaires 68
2.3.1 Mécanisme d'action, caractéristiques....68
2.3.2 Les molécules....70
2.4 Les fibrinolytiques....71
2.4.1 Mécanisme d'action 71
2.4.2 Les molécules....71
2.4.3 Indications 74
2.4.4 Effets indésirables....74
2.4.5 Contre-indications....74

3 La maladie thromboembolique veineuse chez le patient traumatisé : quelle molécule utiliser pour la prophylaxie?....77
3.1 Management du risque thromboembolique chez le patient traumatisé....77
3.1.1 Prévention primaire (prophylaxie)....77
3.1.2 Prévention secondaire (curative)....79
3.2 Les consensus actuels....80
3.2.1 Les recommandations sur la prophylaxie pharmacologique....80
3.2.2 Les recommandations sur la prophylaxie mécanique....84
3.3 Quelle molécule choisir pour la prophylaxie ?....85
3.3.1 Rationnel de cette recherche 85
3.3.2 Résultats 91
3.3.3 Objectif futur 97

Conclusion....102

Annexes 100

Bibliographie....107

Tables des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : la fonction hémostatique. 12
Figure 2 : l'hémostase primaire 13
Figure 3 : les voies de la coagulation 17
Figure 4 : le temps de Quick 19
Figure 5: le temps de Céphaline Activée 20
Figure 6 : la fibrinolyse 22
Figure 7 : site d'action des héparines 43
Figure 8 : arbre décisionnel pour la recommandation de la prophylaxie chez le patient traumatisé. 79

Liste des tableaux

Tableau 1 :Les différents niveaux de gravités utilisés pour le calcul de l'ISS 32
Tableau 2 : Grille de cotation du GCS 32
Tableau 3 : Les principales héparines commercialisées en France et leur présentation 45
Tableau 4 : Les différentes AVK commercialisées en France 57
Tableau 5 : Zones thérapeutiques de l'INR en fonction de l'indication du traitement AVK 60
Tableau 6: Les anti-agrégants plaquettaires commercialisés en France actuellement. 73
Tableau 7: Résultats de l'étude DETECT 88
Tableau 8 : Caractéristiques cliniques des patients 92
Tableau 9 : Facteurs de risque identifiés pour les accidents thromboemboliques veineux 94
Tableau 10 : Taux d'événements thromboemboliques veineux observés 95

Liste des abréviations

ACCP	American College of Chest Physicians
ad	Adulte
ADP	Adénosine Di Phosphate
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AIS	Abbreviated Injury Scale
AMPc	Adenosine MonoPhosphate cyclique
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evalution
AT III	Antithrombine III
ATCD	Antécédents
AVK	Anti-Vitamine K
Ca^{2+}	Calcium
Clcr	Clairance à la créatinine
cp	Comprimé
CTscan	Scanner Cranio-Thoracique
D	Dalton
EAST	Eastern Association for the Surgery of Trauma
EDTA	Acide Ethylène Diamine Tetra Acétique
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (dosage immunoenzymatique sur support solide)
enft	Enfant
EP	Embolie Pulmonaire
FDA	Food and Drug Administration
FT	Facteur Tissulaire
GCS	Glasgow Coma Scale
GEHT	Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose
GP	Glycoprotéine
HAS	Haute Autorité de la Santé (France)
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF	Héparine Non Fractionnée
IGS	Indice de Gravité Simplifié
IMC	Indice de Masse Corporelle
inj	Injection
INR	International Normalized Ratio
ISI	Indice de Sensibilité International
ISS	Injury Severity Score
IV	Intra-Veineux
kg	Kilogramme

L	Litre
min	Minute
PC	Protéine C
PDF	Produits de Dégradation de la Fibrine
Perf	Perfusion
PM	Poids Moléculaire
PPSB	Proconvertine, Prothrombine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B
PS	Protéine S
s	Seconde
SC	Sous-Cutané
SFA	Société Française d'Angiologie
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
TAC	Trauma Association of Canada
TCA	Temps de Céphaline Activée
TIH	Thrombopénie Induite à l'Héparine
TP	Taux de Prothrombine
t-PA	Activateur Tissulaire du Plasminogène
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
TXA_2	Thromboxane A_2
UI	Unité Internationale

INTRODUCTION

Le patient traumatisé est un patient ayant subi de graves dommages et dont l'état de santé peut s'avérer instable jusqu'à parfois plusieurs jours après le traumatisme. L'urgence première vis-à-vis de ce patient est bien entendu de remédier aux dommages subis directement. Cependant l'état même du patient étant hospitalisé ainsi que les actes invasifs pratiqués peuvent, combinés aux conséquences du traumatisme subi, entraîner des complications indirectes. Ces complications pouvant potentiellement déboucher sur des maladies chroniques invalidantes ou la mort du patient, ne sont donc pas à négliger. Il est important que l'équipe soignante ait toujours le souci de les prévenir tout en agissant sur les blessures directes subies par le patient.

Un traumatisme grave peut entrainer au delà des blessures directes, des perturbations hémostatiques potentiellement amplifiées par l'alitement du patient. Ces perturbations se traduiront par des troubles de la coagulation, par excès ou par défaut. Dans le présent exposé, nous nous intéresserons aux troubles de la coagulation par excès, pouvant survenir après un traumatisme, c'est à dire le risque de développer une thrombose veineuse profonde, voire une embolie pulmonaire, complication ultime et pouvant être fatale au patient. En effet, si l'intérêt de prévenir ce type de complication, pour le malade en lui-même tant que pour la société, n'est plus à démontrer, une clarification semble nécessaire quand aux molécules pouvant être prescrites dans cette indication.

Dans un premier temps, nous rappellerons pourquoi ces complications peuvent survenir de manière presque systématique chez le patient traumatisé ainsi que les moyens de diagnostic et de surveillance existants à la disposition du personnel médical. Nous aborderons, dans une seconde partie, l'arsenal thérapeutique général pouvant interagir sur les différentes étapes de la coagulation, les molécules agissant en amont de la formation du caillot sanguin ainsi que celles agissant sur le caillot déjà formé. Enfin, après avoir évoqué ces différentes catégories, nous discuterons des molécules les plus pertinentes à utiliser chez le patient traumatisé. Nous aborderons ainsi la classe de molécule la plus avantageuse pour le patient traumatisé, les héparines, ainsi que les éventuels consensus existants pour la pratique clinique et leurs limitations dans l'état actuel des connaissances. Une recherche menée dans le but d'augmenter les données mises à disposition des différents groupes de consensus viendra terminer notre discussion.

1ère PARTIE

1 Le risque thromboembolique veineux chez le patient traumatisé

Le sang est soumis à deux contraintes : rester fluide pour circuler et devenir solide en cas de lésion vasculaire. L'équilibre est assuré par un ensemble de mécanismes régulateurs de type enzymatiques, ayant des effets opposés. L'hémostase, ou coagulation, est le processus qui permet l'interruption d'un saignement dû à une lésion vasculaire. Un excès de facteurs pro-coagulants peut conduire à un risque de thrombose et d'embolie.

Le sang a donc deux fonctions opposées : il doit rester liquide pour circuler et assurer sa fonction de transport : transport de l'oxygène, des vitamines et nutriments, des médicaments, des hormones, des sels…mais peut également devenir solide, c'est-à-dire coaguler, en cas de lésion vasculaire pour colmater la brèche : c'est l'**hémostase**.

Les lésions vasculaires pouvant faire suite à un traumatisme peuvent être responsables d'une activation de la coagulation. Lorsque cette activation est associée à d'autres facteurs de risque, un état pathologique peut survenir, sous la forme clinique d'une thrombose veineuse profonde, voire d'une thrombose artérielle ou d'une embolie pulmonaire.

1.1 Physiopathologie de la thrombose

1.1.1 Physiologie de la Coagulation [Gouault-Heilmann M, 1999a]

Le phénomène de coagulation a pour but de transformer le sang liquide en gel semi-liquide. En entrainant la formation de ce gel, puis d'un caillot sanguin, la coagulation permet que le saignement produit à la suite d'une blessure soit arrêté.

L'hémostase physiologique se résume en une suite de phénomènes :

- Apparition d'une solution pour combattre une perte de continuité de l'endothélium vasculaire,
- Réaction intermédiaire entre les composants de la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines, les protéines plasmatiques et tissulaires de la coagulation et les ions calcium,
- Aboutissement à la formation d'un caillot fibrino-plaquettaire.

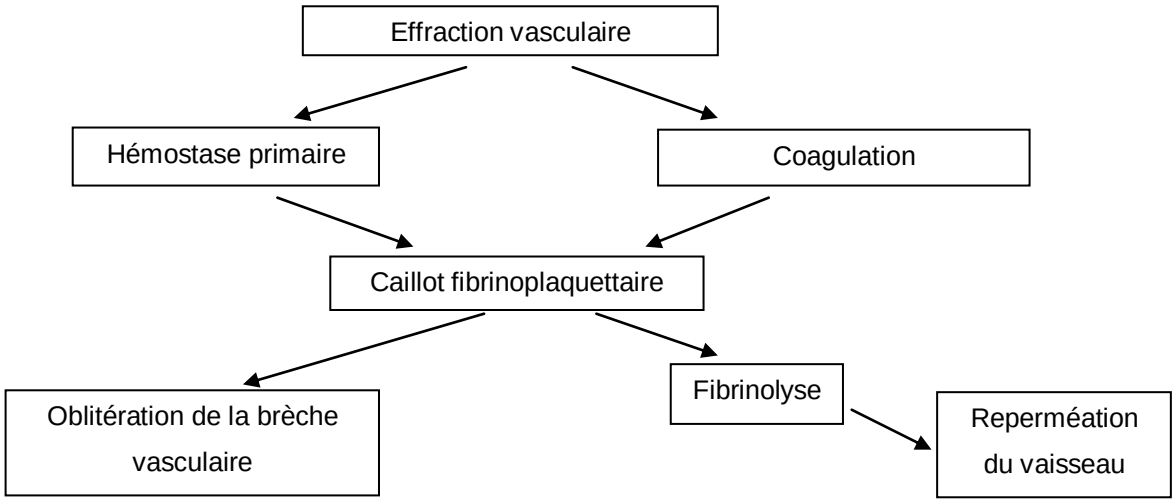


Figure 1 : la fonction hémostatique d'après Gouault-Heilmann M, 1999a.

Cette fonction peut devenir pathologique, en défaut ou en excès :

- Par défaillance des mécanismes de l'hémostase, des phénomènes hémorragiques apparaitront ;
- Par **excès** d'expression, si le phénomène est localisé, on parlera de **thrombose** ; lorsque le phénomène sera diffus, on parlera de coagulation intravasculaire disséminée.

1.1.1.1 L'hémostase primaire [Gouault-Heilmann M, 1999b ; Nguyen SH, 2005; Ross et Wilson, 2007a ; Talbert M, 2005]

Elle recouvre l'ensemble des **interactions plaquettes/vaisseaux**. C'est la première étape après le déclenchement d'une hémorragie. L'ensemble des réactions physiologiques correspondant à ce processus va mener à la **formation d'un clou plaquettaire**, en vue de stopper l'hémorragie.
Suivant la nature et la dimension de la lésion vasculaire, l'hémostase primaire peut parfois suffire à stopper l'hémorragie.

Les facteurs impliqués dans cette étape sont :

- ✓ les plaquettes,
- ✓ l'endothélium vasculaire,
- ✓ le fibrinogène et
- ✓ le facteur de Willebrand.

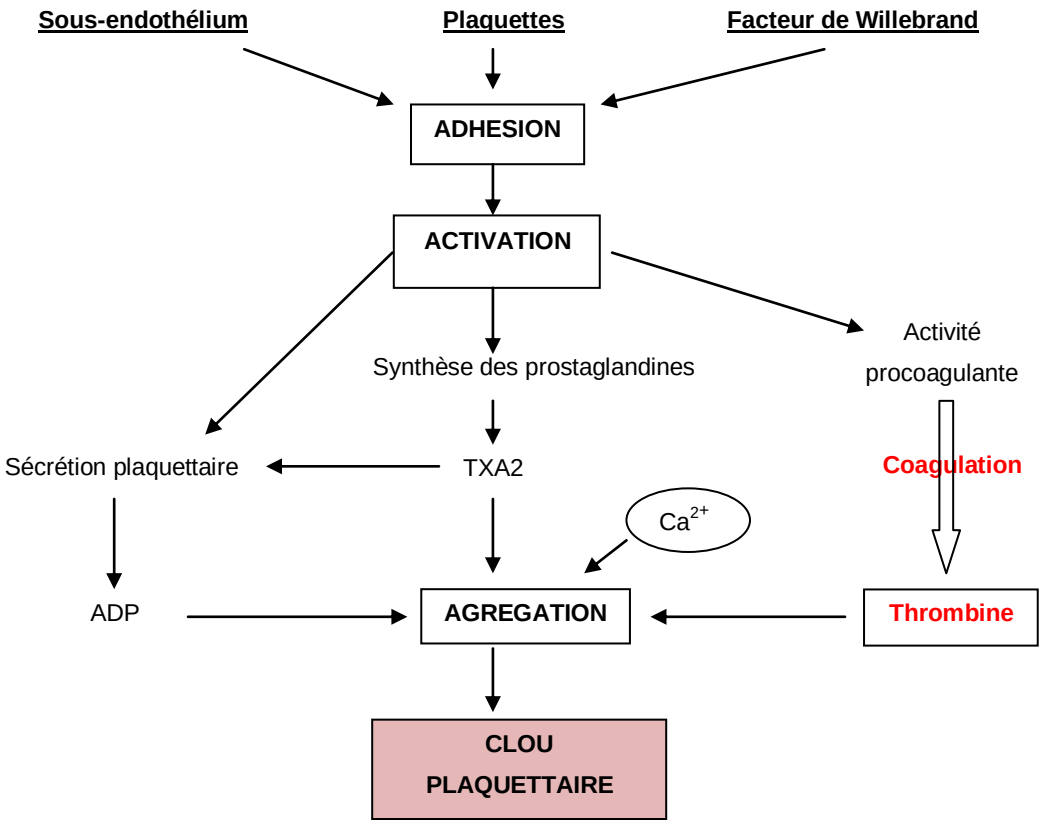


Figure 2 : l'hémostase primaire d'après Gouault-Heilmann M, 1999b.

Quand un vaisseau est lésé, il se produit une vasoconstriction réflexe, qui peut réduire le diamètre du vaisseau jusqu'à 30%, c'est le **temps vasculaire**. Les plaquettes circulantes sont alors attirées et se fixent sur les parois lésées : on parle d'adhésion plaquettaire. Les plaquettes s'accumulent en 1 à 2 secondes grâce à une protéine plasmatique : le Facteur de Willebrand. Le rôle de cette protéine est de permettre la liaison entre les protéines plaquettaires et le collagène des parois lésées. Les plaquettes sont alors activées, se contractent et sécrètent diverses substances dont la sérotonine et l'ADP (Adénosine Di-Phosphate). Les plaquettes permettent aussi la transformation des phospholipides membranaires, c'est le métabolisme des prostaglandines, aboutissant à la formation du Thromboxane A2 (TXA2), une substance proagrégante. La dernière étape de ce **temps plaquettaire** est l'agrégation plaquettaire. C'est un processus actif nécessitant du calcium, du fibrinogène et de l'énergie (ADP). Au départ l'agrégation est réversible puis il y a amplification du phénomène et consolidation des liens entre les plaquettes : le clou plaquettaire est formé.

L'exploration de cette phase se fait grâce au temps de saignement et par l'étude de l'agrégation plaquettaire en présence de différents agents comme l'ADP et le collagène.

- ✓ **Le temps de saignement** : il permet d'explorer l'hémostase primaire dans son ensemble c'est le temps pendant lequel saigne un sujet après une coupure superficielle (en normale : 2

à 5 min). Si le temps est supérieur à la normale cela signifie qu'il y a une anomalie dans hémostase primaire. Cet examen est fait systématiquement avant une opération.
Il existe différentes techniques pour l'évaluer :

- Technique de Duke : une incision est faite au lobe de l'oreille ou de l'avant bras, avec une aiguille et on éponge toutes les 30s la goutte de sang jusqu'à arrêt du saignement (cette méthode est peu reproductible). Du fait de sa faible sensibilité, elle tend à être abandonnée.

- Technique de Ivy par incision : c'est une méthode plus standardisée. Un brassard avec tensiomètre est placé sur l'avant-bras et une incision est faite sur la face antérieure de l'avant-bras. On mesure le temps de saignement grâce à un buvard que l'on applique régulièrement sur le bord de l'incision. La valeur normale est < 5min.

✓ **La numération des plaquettes** : c'est un examen fait systématiquement. Elle est réalisée sur du sang total prélevé sur EDTA. Le comptage se fait par un trieur de cellules.
Les valeurs normales sont : 150 à 500 x 10^9/L.

1.1.1.2 L'hémostase secondaire ou coagulation proprement dite [Gouault-Heilmann M, 1999c ; Nguyen SH, 2005; Ross et Wilson, 2007a ; Talbert M, 2005]

Dans les conditions physiologiques, le mécanisme de coagulation est **indissociable** de l'hémostase primaire.
La coagulation a pour expression le passage du sang de l'état liquide à l'état de gel, par transformation d'une protéine soluble, le **fibrinogène**, en une protéine insoluble, la **fibrine**, qui s'organise en réseau pour former l'armature du caillot sanguin. On parle de **thrombus rouge** car ce sont des globules rouges qui sont englobés dans les mailles de fibrine.

Les acteurs de la coagulation sont une protéine tissulaire (le facteur tissulaire), des protéines plasmatiques « pro-coagulantes », les plaquettes et les ions calcium :

- **Le facteur tissulaire (FT)** : c'est le cofacteur indispensable au 1er complexe de la coagulation. Il est produit par les monocytes, les macrophages ou les cellules endothéliales activées (comme dans le cadre des réactions inflammatoires). Une lésion de la paroi des vaisseaux déclenche l'activation de la coagulation.

- Il existe **13 facteurs** mis en jeu dans la cascade de la coagulation, numérotés de I à XIII :
  - **I : Fibrinogène** (il forme le caillot de fibrine)
  - *I' : Fibrine soluble*

- *II' : Fibrine insoluble*
- **II : Prothrombine** (active les facteurs : I, V, VIII, XIII, PC, plaquettes)
- IIa : Thrombine
- **III : Thromboplastine tissulaire** (facteur tissulaire et co-facteur du VIIa)
- **IV : Calcium**
- **V : Pro-accélérine** (co-facteur du X)
- **VI : Accélérine** (co-facteur du Va)
- **VII : Proconvertine**
- **VIII : Facteur Anti-hémophilique A** (cofacteur du IX)
- **IX : Facteur Anti-hémophilique B** (Active le X)
- **X : Facteur Stuart** (active le II)
- **XI : PTA Précurseur de la thromboplastine plasmatique** (active le XII et le IX)
- **XII : Facteur de Hageman** (fibrinolyse)
- **XIII : Facteur stabilisant de la fibrine**
- **Facteur de Willebrand**

- **Les facteurs vitamines K-dépendants** : les facteurs **VII**, **IX**, **X** et **II**. Ces facteurs sont synthétisés au niveau hépatique en présence de vitamine K ; celle-ci donne la possibilité à ces facteurs de fixer le calcium (Ca^{2+}). Cela leur donne ainsi la configuration spécifique pour se lier aux phospholipides et former les complexes de la coagulation. De l'état de substrats inactifs, ils deviennent facteurs activés, enzymes actifs du complexe suivant.

- **Les facteurs V et VIII** : une fois activés, ces facteurs interviennent comme cofacteurs de stabilisation des complexes principaux de la coagulation : [**IXa-VIIIa-X**] et [**Xa-Va-II**].

- **Les phospholipides des surfaces cellulaires** : ils jouent un rôle clé en permettant l'association des complexes. L'interaction entre facteurs vitamines K-dépendants et phospholipides a lieu par l'intermédiaire de modifications de structure impliquant le calcium, ce qui n'est pas le cas pour la liaison des cofacteurs V et VIII avec ces lipides. L'activation des cellules sanguines et vasculaires (plaquettes, monocytes, cellules endothéliales) provoque une modification de la surface membranaire de celles-ci ; les phospholipides deviennent accessibles aux facteurs circulants permettant ainsi la formation des complexes de la coagulation.

Le processus de coagulation est la conséquence d'un enchainement de réactions chimiques et enzymatiques impliquant les plaquettes et divers substrats. Il met en jeu 13 facteurs intervenants dans une chaine de réactions. Ces interactions complexes aboutissent à la transformation du **fibrinogène** en **fibrine**. L'enzyme clé responsable de cette transformation est la **thrombine** (elle-même provenant d'un précurseur inactif : la **prothrombine**), conséquence d'une cascade de réactions au sein de

laquelle le **facteur X** joue un **rôle central**. La fibrine forme l'armature du caillot après avoir été stabilisée par le **facteur XIII**.

La coagulation peut se diviser en 2 grandes étapes :

- La formation de la thrombine
- La formation de la fibrine

Ces deux étapes sont elles-mêmes constituées d'une succession d'étapes d'activation, avec pour chacune d'elle, l'activation d'un nouveau facteur. Cette activation lui permettra d'acquérir une activité enzymatique à condition que se trouvent assemblés dans un complexe :

- le précurseur actif (enzyme activé),
- le substrat,
- un facteur de stabilisation (cofacteur).

L'ensemble de ces réactions a lieu au niveau de la surface phospholipidique de la membrane des plaquettes activées.

- *La génération de la thrombine :*

L'élément déclenchant primordial est le démasquage du **facteur tissulaire** (**FT**), à l'occasion d'une rupture de continuité de l'endothélium vasculaire d'un vaisseau sanguin. Le facteur tissulaire agit comme un cofacteur du **FVII** : en se complexant à celui-ci, il l'active. Par la suite, ce complexe va générer l'activation par étapes, du facteur **X (FX).**

Le FX peut être directement activé par 2 substrats différents :

→ Par le complexe **FVIIa/FT** directement si la concentration du FT est importante,

→ Par le facteur **IXa** (précédemment activé par le complexe FVIIa/FT, si le FT est en concentration moindre).

Notons que l'activation du **FIX** peut également se faire à partir du **FXIa** (celui activé par les premières traces de thrombine).

Une fois le **FX** activé, il forme un complexe appelé « prothrombinase » avec le **FVa** (lui-même déjà activé par les premières traces de thrombine), les phospholipides et le calcium. Ce complexe active le **FII** (**prothrombine**) en détachant un petit peptide le fragment 1+2 (F1+2), donnant naissance à la **thrombine** (**FIIa**).

Les actions de la thrombine :

- Elle transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble, élément constitutif majeur du caillot sanguin.
- Elle active le facteur stabilisant de la fibrine (XIII).
- Elle active des cofacteurs : V, VIII et XI.
- Elle active les plaquettes.

- Elle active la protéine C (permet la boucle de rétrocontrôle négatif).

- *La formation de la fibrine :*

Cette formation se fait en 3 temps : d'abord la thrombine transforme le fibrinogène en monomère de fibrine. Les monomères de fibrine vont alors se polymériser entre eux. Le facteur XIII (précédemment activé par la thrombine) va permettre l'établissement de liaisons covalentes entre les monomères de fibrine, c'est l'étape de stabilisation.

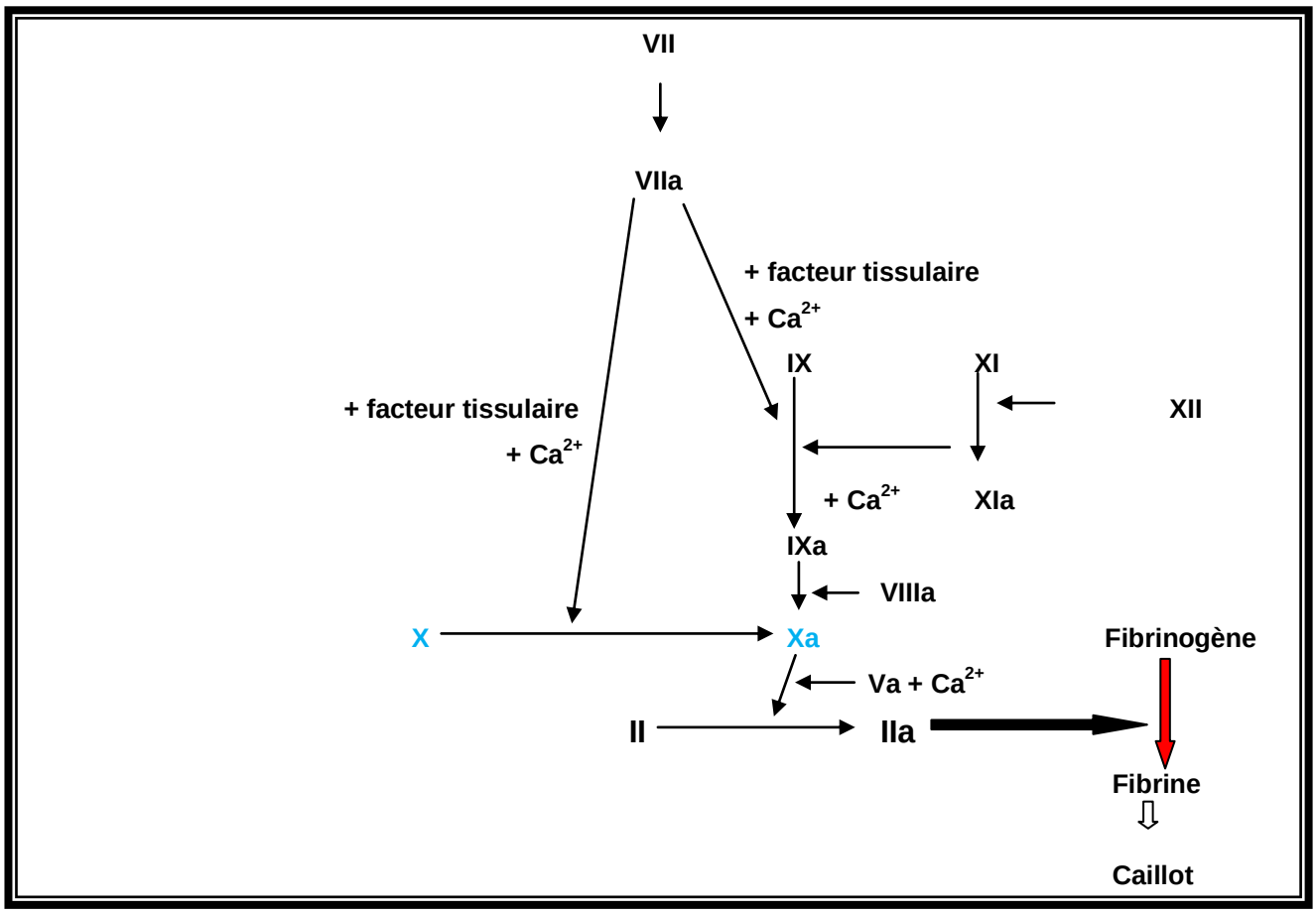


Figure 3 : les voies de la coagulation d'après Talbert M, 2005

Le processus de coagulation se termine avec la formation du caillot sanguin = le thrombus. Au cours de l'hémostase primaire une protéine plaquettaire se forme : la **thrombospondine**. L'activation de cette protéine a pour effet d'entrainer la contraction des agrégats plaquettaires et la rétraction du réseau de fibrine. Le caillot sanguin est ainsi formé.

Au vue des différentes étapes constituant le processus de la coagulation, on peut donc noter que sa régulation passera par la régulation de la génération de la fibrine.

Il existe différents **mécanismes inhibiteurs de la génération de la thrombine** :

- Le système protéine C / protéine S / thrombomoduline qui inhibe les cofacteurs. La thrombomoduline est un récepteur situé sur la membrane endothéliale, si la thrombine est fixée à ce complexe par l'intermédiaire de ce récepteur, elle perd la capacité de coaguler le fibrinogène. La protéine C activée par l'intermédiaire de la vitamine K, sous forme libre activée et en présence du cofacteur protéine S peut également inhiber les facteurs Va et VIIIa, diminuant ainsi la vitesse de génération de la thrombine.

- L'antithrombine III : elle inhibe la thrombine, mais aussi les facteurs Xa, IXa, XIa XIIa et la kallicréine. Cette inhibition se fait lentement. L'antithrombine possède un **site de fixation spécifique à l'héparine**. Cette fixation peut accélérer considérablement la vitesse d'inhibition de la thrombine.

Les tests les plus couramment utilisés pour explorer la voie de la coagulation sont : le **temps de Quick** (ou taux de Prothrombine) et le **temps de céphaline activée** (TCA). Aucun d'eux ne « mime » vraiment l'ensemble de l'activation physiologique de la coagulation : le test est réalisé, en effet, en conditions statiques et non circulatoires et, par ailleurs, il n'y a pas de surfaces cellulaires. Malgré ces réserves, leur utilité reste incontestable.
Pour ces tests, le sang est recueilli sur citrate de sodium qui chélate le calcium, le rendant indisponible, et empêche ainsi la formation des complexes ; le plasma est ensuite coagulé par différentes méthodes.

✓ **Le temps de Quick** : c'est le temps de coagulation du plasma pauvre en plaquettes avec un excès d'extrait de facteur tissulaire et de calcium. Pour cela, on ajoute dans le plasma du malade du facteur tissulaire complexé à des phospholipides (la thromboplastine) et du calcium. Ainsi l'activation de la coagulation passe par la voie du facteur tissulaire. On dit qu'on explore la voie « extrinsèque ». Mais, compte tenu des conditions opératoires, l'étape d'activation du complexe facteur **IX-facteur VIII** est « court-circuitée » et le complexe facteur **VII-phospholipides** active directement le facteur **X**.
Ce test apprécie globalement l'ensemble des facteurs phospholipides physiologiquement impliqués à l'exception d'un complexe capital : le complexe [facteur IX-facteur VIII].

Son résultat est exprimé en temps ou en pourcentage.

Intérêt :

➡Le temps de Quick permet de détecter la fixation des facteurs vitamines K-dépendants (facteurs VII, IX, X et II) sur ces complexes et de **surveiller les traitements par les anti-vitamines K**.

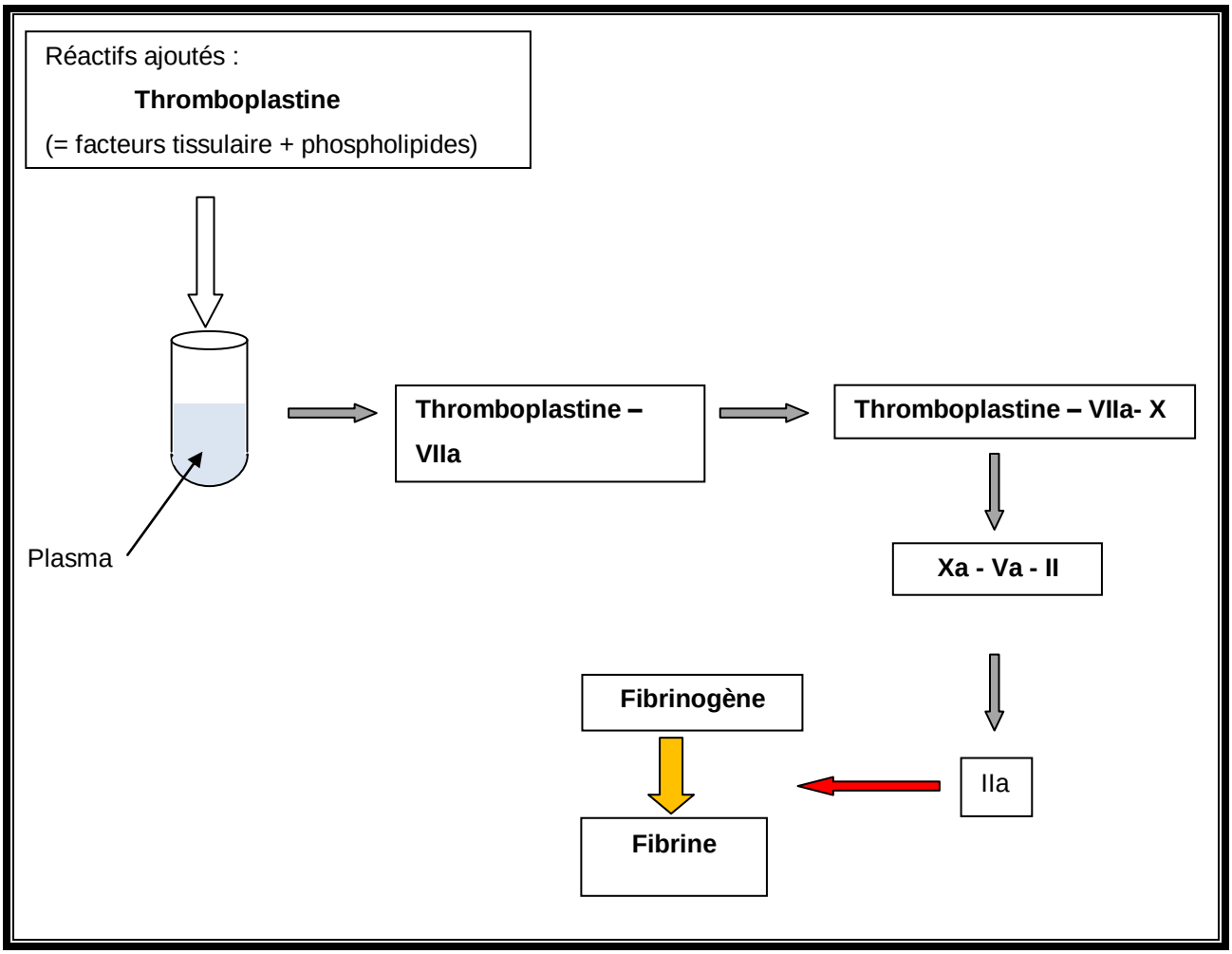


Figure 4 : le temps de Quick d'après Talbert M, 2005

On a créé un mode d'expression des résultats du temps de Quick peu dépendant du type de réactif ajouté utilisé et de la technique mise en œuvre ; c'est le rapport international normalisé ou International Normalized Ratio (INR).

INR = (temps de Quick du malade / temps de Quick du témoin) ^{ISI}

ISI : indice de sensibilité internationale, dépend de la thromboplastine et de la technique utilisées.

L'INR n'est applicable que **dans le cadre de la surveillance des traitements anticoagulants oraux**.
Un malade iso-coagulable aura le même temps que le témoin et un INR égal à 1.
Plus le malade sera anti-coagulé, plus l'INR sera élevé.

✓ **Le temps de Céphaline Activée (TCA)** : c'est le temps de coagulation en présence d'un excès d'un activateur de la phase de contact (kaolin, silice…), de phospholipides (céphaline) et de calcium. Un des intérêts majeurs de ce test est de prendre en compte les facteurs IX et VIII « court-circuités » dans le temps de Quick.

Le TCA est **utilisé pour surveiller les traitements par héparine standard**. En effet, ce test est sensible aux inhibiteurs de thrombine ainsi qu'aux antithrombines, or l'héparine standard non fractionnée agit comme un potentialisateur de l'antithrombine III.

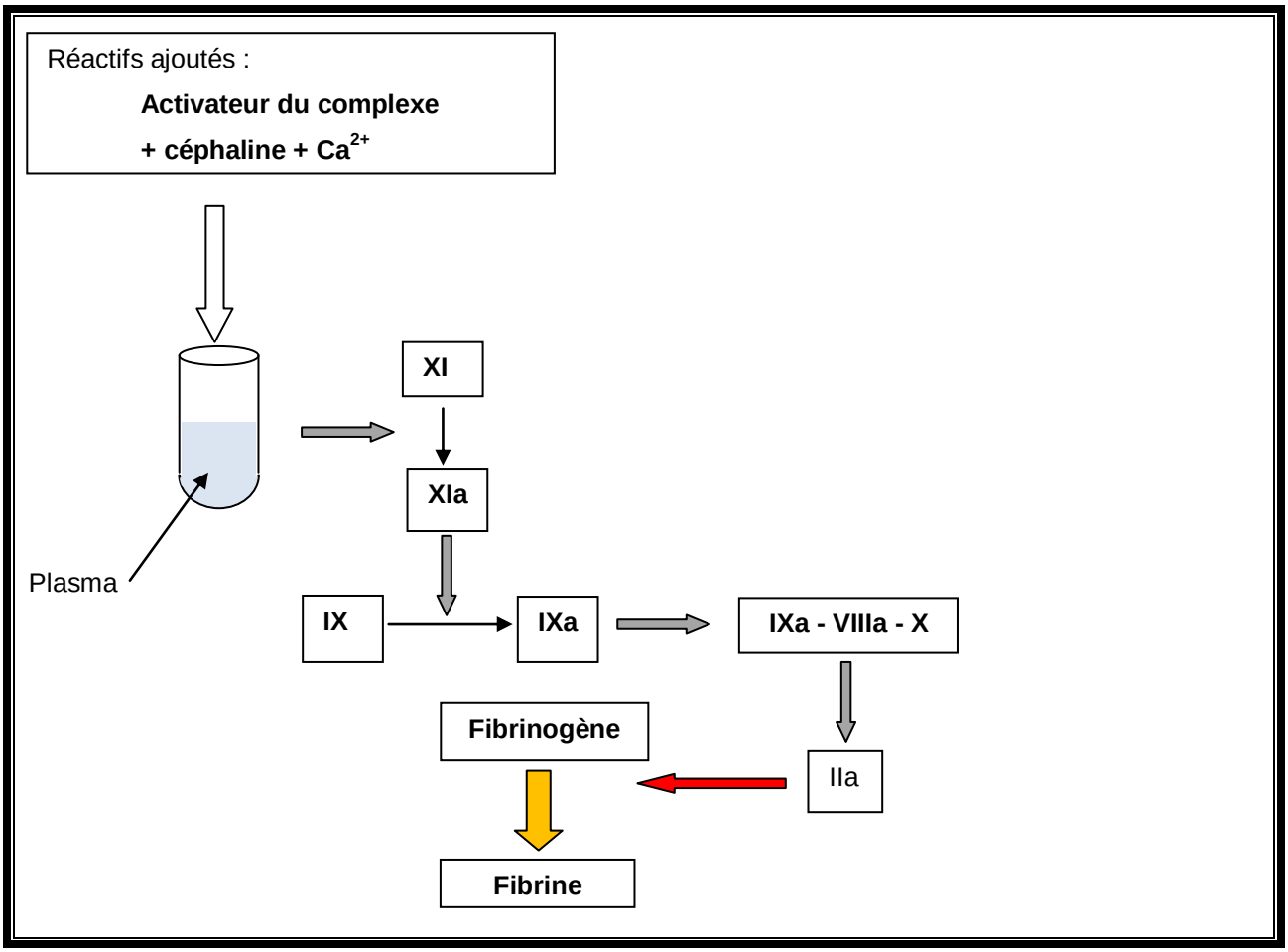


Figure 5: le temps de Céphaline Activée d'après Talbert M, 2005

Les résultats sont exprimés en temps, chaque laboratoire devant établir ses propres normes en fonction des réactifs et de l'instrumentation utilisés.
Notons qu'il existe une grande variabilité de la sensibilité des réactifs en présence d'héparine.

1.1.1.3 La fibrinolyse [Gouault-Heilmann M, 1999d ; Nguyen SH, 2005; Ross et Wilson, 2007a ; Talbert M, 2005]

La fibrinolyse est l'ensemble des mécanismes physiologiques de **digestion enzymatique des dépôts insolubles de fibrine**. Grâce à ce processus, les caillots de fibrine disparaissent. Ce phénomène est contrôlé et régulé par l'activité d'un puissant système enzymatique situé physiologiquement dans le plasma circulant : c'est le système **plasminogène-plasmine**.

Le **plasminogène** est le précurseur inactif de la plasmine. Il est synthétisé par le foie. A l'une de ses extrémités, cette protéine contient des sites impliqués dans la liaison avec la fibrine, l'antithrombine et la thrombospondine. La **plasmine** est une enzyme protéolytique issue du plasminogène tissulaire sous l'influence d'activateurs tissulaires. Elle est capable de digérer les polymères de fibrine insolubles ou le fibrinogène.

Le système fibrinolytique est composé des différents facteurs qui activent ou inhibent la transformation du plasminogène en plasmine.

Les activateurs sont :

- → L'**activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)** : il est synthétisé dans la cellule endothéliale, et possède à une de ses extrémités un site de fixation pour la fibrine. Son affinité pour le plasminogène est fortement augmentée par sa fixation à la fibrine.
- → Le **système pro-urokinase / urokinase** : ce système a peu d'affinité pour la fibrine et a principalement un rôle de dégradation de la matrice extracellulaire.
- → Le **système activateur facteur XII dépendant** : le facteur XII et la kallicréine participent à l'activation de la pro-urokinase en urokinase.

Les inhibiteurs sont :

- → Les **inhibiteurs de l'activation du plasminogène** : présents dans le plasma, les cellules endothéliales et les plaquettes. Leur action inhibe le t-PA et l'urokinase, en formant avec eux un complexe, réversible au début, puis irréversible.
- → Les **anti-plasmines** : elles forment un complexe inactif avec la plasmine ce qui diminue la fixation du plasminogène à la fibrine.

Le plasminogène, comme la plasmine, a une grande affinité pour le fibrinogène et surtout pour la fibrine sur laquelle il se fixe par l'intermédiaire d'un site de liaison, pendant la coagulation.
A l'état physiologique, plusieurs activateurs naturels du plasminogène sont présents, comme l'activateur tissulaire (t-PA). Ces substances ont également une grande affinité pour le caillot de fibrine et vont activer le plasminogène qui est adsorbé. La plasmine ainsi formée va pouvoir dégrader le caillot de fibrine en produits de dégradation de la fibrine (PDF).

L'action de la plasmine est cependant rapidement neutralisée par des inhibiteurs circulants de la plasmine, dont l'α_2-antiplasmine qui s'attache au site de la liaison de la plasmine non liée à la fibrine, formant ainsi un complexe circulant avec la plasmine.

La dégradation de la fibrine se fait progressivement et donne naissance à des produits de dégradation de plus en plus petits jusqu'à l'obtention des produits ultimes : les **D-dimères**. Leur concentration dans le plasma est un reflet de la formation de fibrine et de sa lyse.

La fibrinolyse peut être activée pharmacologiquement, par différentes méthodes :

- Par dissolution directe du caillot de fibrine (plasmine),
- Par activation du plasminogène en plasmine (médicaments thrombolytiques),
- Par inactivation des inhibiteurs,
- Par augmentation de la synthèse ou de la libération des activateurs physiologiques du plasminogène (acide nicotinique, catécholamines, cortisone, insuline, desmopressine, …).

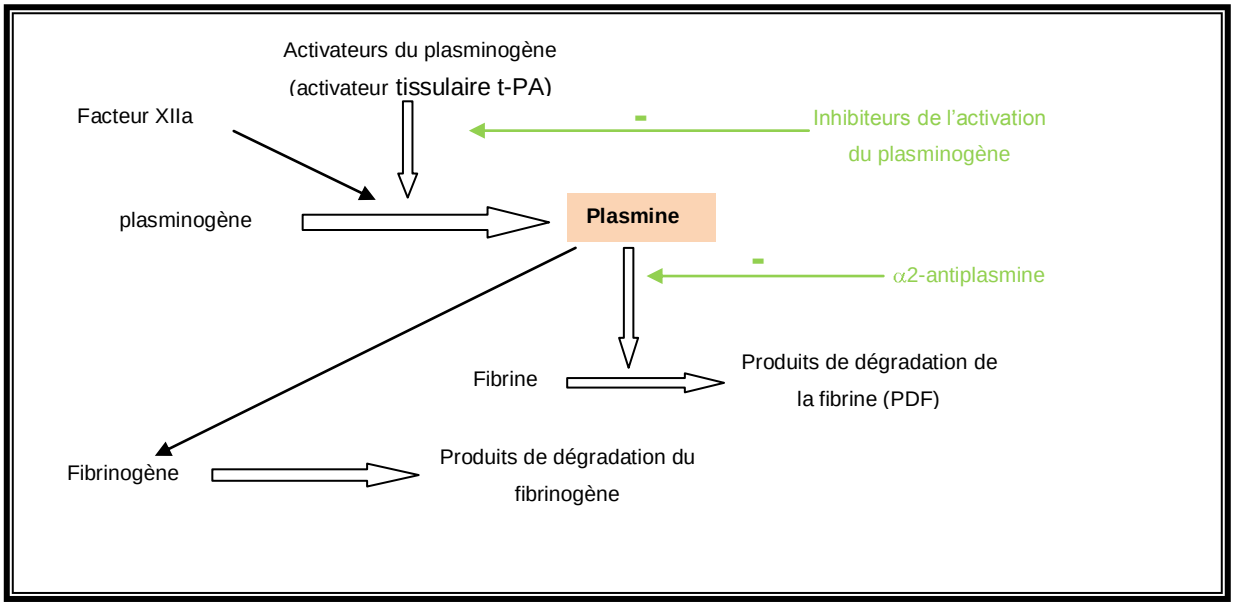


Figure 6 : la fibrinolyse d'après Talbert M, 2005

Les différentes méthodes pour explorer cette voie sont :

- ✓ **Le dosage du plasminogène** : par méthode colorimétrique, on active le plasminogène en plasmine grâce à la streptokinase, on dose alors la plasmine sur un substrat spécifique. On peut également mesurer la concentration plasmatique du plasminogène par immunologie.
- ✓ **Le dosage des activateurs du plasminogène** : on mesure l'activité du t-PA libre par méthode colorimétrique. On peut également mesurer sa concentration plasmatique par méthode ELISA.
- ✓ **Le dosage des inhibiteurs** : on peut mesurer leur concentration plasmatique par immunologie (ELISA) ou leur activité par méthode colorimétrique.
- ✓ **Dosage des produits de dégradation de la fibrine par la plasmine** : par méthode ELISA.

1.1.2 Physiopathologie : la thrombose veineuse profonde [Nguyen SH, 2005 ; Ross et Wilson, 2007b; Schleich JM,2008 ; Talbert M, 2005 ; U.E.R Necker-Enfants-Malades, 2008, Wikipédia, 2008b]

1.1.2.1 Définition

L'étape ultime de la coagulation est le développement d'un caillot sanguin (appelé thrombus) grâce aux filaments de fibrine qui fixent solidement le clou plaquettaire dans un vaisseau.

Physiologiquement, ce caillot est dissout progressivement lors de la fibrinolyse, comme nous venons de le décrire précédemment. Cependant, il arrive que ce caillot ne soit pas dissout et cela en raison de différents facteurs favorisant cet état pathologique. Dans ce cas, on parle de **thrombose**.

Une thrombose consiste en la formation d'un thrombus indésirable qui oblitère partiellement ou totalement la lumière d'un vaisseau. On parle de thrombose veineuse lorsque le thrombus se constitue dans une veine et de thrombose artérielle lorsqu'il se développe dans une artère. Par la suite, nous nous intéresserons exclusivement aux **thromboses veineuses profondes (TVP)**, c'est-à-dire se développant dans les **gros troncs veineux**.

Une thrombose peut se constituer lorsque :

- Les facteurs inactifs de la coagulation sont activés,
- La paroi vasculaire est lésée,
- La circulation est ralentie.

Une thrombose apparait préférentiellement dans les vaisseaux où le flux sanguin est lent, car ceci provoque une accumulation des facteurs de coagulation activés qui normalement doivent être éliminés, et des plaquettes. On comprend ainsi mieux pourquoi les patients alités ont un risque accru de développer une thrombose. Les thromboses post-opératoires dans les veines de la jambe constituent un problème fréquent. Des débris de thrombus désintégrés (embols) peuvent parfois être transportés vers d'autres sites où ils peuvent induire des altérations sévères comme une **embolie pulmonaire**. Dans la fibrillation auriculaire, la perte de la contraction auriculaire est un facteur de risque pour la stase sanguine et la formation de thrombus. Ceux-ci peuvent se désintégrer et provoquer une embolie cérébrale.

Il existe de nombreux facteurs favorisants cette pathologie, constitutifs du patient ou non. Par la suite nous aborderons en détail une situation particulièrement à risque : celle du patient traumatisé.

Une des évolutions pathologiques de la thrombose veineuse profonde, si elle n'est pas diagnostiquée et traitée à temps, peut être l'embolie pulmonaire.

1.1.2.2 **Signes et symptômes**

Les symptômes de thrombophlébite aigüe apparaissent en quelques heures voire 1 à 2 jours. Cependant une thrombose veineuse profonde peut également être asymptomatique ou silencieuse.

Dans le cas d'une TVP symptomatique, il apparaitra localement une **douleur**, un **œdème**, une **augmentation de la chaleur locale**, une **modification de la couleur de la peau** ainsi qu'une **tuméfaction des veines superficielles**.

On pourra distinguer :

- La TVP des veines poplitées, fémorales ou iliaques : qui se manifestera par une douleur avec palpation d'un cordon induré au niveau du creux poplité, de la face interne de la cuisse ou du triangle de Scarpa, respectivement.
- La TVP ilio-fémorale s'accompagnera d'un réseau veineux superficiel collatéral au niveau de la jambe, de la cuisse, de la hanche et de la partie inférieure de la paroi abdominale.

La partie inférieure de la jambe est drainée par au moins 3 gros troncs veineux. Une thrombose se développant dans l'un deux ne provoque donc pas d'obstruction totale au retour veineux. Il n'y a pas d'œdème, de cyanose, ou de dilatation des veines superficielles. Le patient se plaint d'une douleur ou d'une pesanteur à la station debout ou à la marche, qui est habituellement soulagée par le repos avec les jambes surélevées. L'examen clinique peut mettre en évidence une **sensibilité profonde du mollet**, mais la TVP est souvent difficile à différencier d'une douleur musculaire, lors de l'examen clinique. La douleur d'origine musculaire est minime ou absente lors de la dorsi-flexion du pied avec le genou fléchi, et maximale à la dorsi-flexion du pied avec la jambe tendue ou en la levant en extension (signe de Homans) ; ce test n'est donc pas très fiable pour le diagnostic à lui-seul de la TVP.

Par conséquent, il est impératif de compléter un examen clinique par un test biologique (D-Dimères) et/ou un test d'imagerie.

Il est à noter bien sûr que le diagnostic sera d'autant moins évident que le patient sera moins observant ce qui est le cas pour le patient traumatisé : ce type de patient est souvent alité et immobilisé du fait de ses blessures (plâtres ou paralysie), de plus le patient peut-être inconscient.

1.1.3 L'embolie pulmonaire [Nguyen SH, 2005 ; Ross et Wilson, 2007b; Schleich JM,2008 ; Talbert M, 2005 ; U.E.R Necker-Enfants-Malades, 2008, Wikipédia, 2008a]

1.1.3.1 Définition

Une embolie se définit comme une migration intra vasculaire d'un corps étranger appelé « embol », et son arrêt brusque dans un vaisseau dont le calibre est insuffisant pour lui laisser le passage. L'embol est le plus souvent constitué par un caillot sanguin. Les embolies ont des conséquences variables, parfois dramatiques et pouvant mener au décès, en fonction de la nature de l'embol et de son trajet.

L'embol suit habituellement la direction du courant sanguin normal, détaché du thrombus au niveau d'une veine périphérique, il atteint le cœur droit, puis l'artère pulmonaire où il s'arrête à un niveau variable, tronc ou ramification intra-parenchymateuse. L'embol né du cœur gauche ou de l'aorte s'arrête dans un tronc artériel de la grande circulation.

On distingue différents type d'embolies selon la localisation et la provenance de l'embol :

- Embolie de la petite circulation :

  Les thromboses veineuses des membres inférieurs et cardiaques droites peuvent mener à ce type d'embolie. L'embol est alors constitué à 95% d'un caillot sanguin fibrinocruorique peu adhérant et donc facilement mobilisable.

  Le point de départ de ce caillot est le plus souvent les membres inférieurs (thromboses veineuses proximales, majoritairement) ou le petit bassin.

  Une embolie pulmonaire est donc une embolie de la petite circulation.

- Embolie de la grande circulation :

  Les thromboses artérielles ou cardiaques gauches peuvent mener à ce type d'embolie. Cependant rares sont les thromboses artérielles menant à une embolie du fait de leur évolution lente et organisée. L'origine de l'embol est alors un thrombus partiel développé à partir d'un anévrysme ou d'une plaque d'athérome ulcérée de l'aorte ou de ses branches.

  Les thromboses cardiaques peuvent également être à l'origine d'embolies par mobilisation du caillot.

1.1.3.2 **Conséquences** [Collège national des enseignements de réanimation, 2002]

Les conséquences peuvent être locales ou circulatoires, liées à l'obstruction vasculaire. Le risque d'ischémie peut entrainer la constitution d'un infarctus. Elles seront d'autant plus graves que le délai de diagnostic sera long.

Une embolie pulmonaire grave est une embolie pulmonaire qui du fait de son retentissement hémodynamique ou respiratoire, met en jeu à court terme, le pronostic vital du patient. Ainsi une des conséquences les plus graves et les plus fréquentes est la **mort subite**.

1.1.3.3 **Signes et symptômes** [Collège national des enseignements de réanimation, 2002]

Les deux symptômes amenant le plus souvent à évoquer le diagnostic d'embolie pulmonaire, sont la **dyspnée** et la **douleur thoracique**. En cas de suspicion, la démarche diagnostique comportera un examen clinique, plus ou moins limité en fonction de l'état du patient, complété par des examens d'imagerie.

Dans le contexte du patient traumatisé, souvent sédaté et parfois même intubé, l'examen clinique et l'interrogatoire l'accompagnant peuvent être très limités. Dès que l'équipe médicale sera face à une suspicion d'embolie pulmonaire, il faudra donc réaliser des examens complémentaires en urgence.

De plus, dans le cadre d'une suspicion d'embolie pulmonaire, il faut également considérer les facteurs de risque ou signes de gravité pouvant être présents chez le patient ou dus à son état (exemple : le fait d'être traumatisé et donc alité).

Les facteurs de risque et signes de gravité dans le cadre d'une suspicion d'embolie pulmonaire sont :

- ✓ Les antécédents : insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire chronique, cardiopathie ischémique ;
- ✓ Une symptomatologie précise : syncope ou malaise lipothymique, douleur angineuse. Ces symptômes sont très difficiles à détecter chez le patient traumatisé.
- ✓ Des signes physiques : hypotension artérielle, turgescence jugulaire, tachycardie > 100 battements/min, signes périphériques de choc, cyanose, sueurs.
- ✓ A l'électrocardiogramme : un bloc sur la branche droite, une inversion des ondes T.
- ✓ Des signes gazeux : hypoxie profonde et une acidose métabolique (acidose lactique).

De manière générale, les examens complémentaires à réaliser **en urgence** peuvent être : le dosage plasmatique des D-dimères, l'échocardiographie, la scintigraphie, l'angiographie pulmonaire, le scanner spiralé. La priorité sera donnée aux examens les moins invasifs et dont les résultats sont les plus rapidement disponibles, en fonction de l'état du patient.

1.2 Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse

1.2.1 Situation générale [Pringlinger U, 2003 ; Samana CM, 2008]

Le terme maladie thromboembolique veineuse regroupe à la fois la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, sa principale complication.

Le risque thromboembolique veineux résulte du risque propre du patient ainsi que du risque induit par l'hospitalisation ou les actes pratiqués.

- Facteurs propres au patient *[Guyatt G, 2008 ; Geerts W , 2008a, Heit J, 2002 ; SFAR, 2005 ; Samana CM, 2008]* :

Les facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse sont nombreux. Toute **immobilisation** engendre un risque. Ainsi dans un contexte chirurgical, il faudra moduler ce facteur avec les facteurs propres du patient.

De nombreuses études cliniques ont permis de déterminer les facteurs augmentant le risque de thrombose:

- L'immobilité, l'alitement, la paralysie des membres
- Un cancer et un traitement anticancéreux (le risque maximum a été observé pour les cancers du pancréas, de la prostate et du poumon)
- Un antécédent d'événement thromboembolique veineux

- Un âge supérieur à 40 ans
- Une contraception orale contenant des œstrogènes ou une hormonothérapie substitutive
- Les traitements modulateurs des récepteurs aux œstrogènes
- Une pathologie médicale aigüe
- Une insuffisance cardiaque ou une insuffisance respiratoire
- Une maladie inflammatoire de l'intestin
- Un syndrome néphrotique
- Un syndrome myéloprolifératif
- Une hémoglobinurie paroxystique nocturne
- L'obésité (IMC > 30)
- Le tabagisme
- Les varices
- Une thrombophilie congénitale ou acquise
- Une chirurgie récente
- Un traumatisme (majeur ou des membres inférieurs)
- La grossesse et la période post-partum

- Facteurs liés à l'acte *[SFAR, 2005 ; Samana CM, 2008]* :

Certaines thromboses peuvent faire suite à différentes causes indépendantes du patient. Certains facteurs sont acquis pendant l'hospitalisation.

Ainsi, **une immobilisation prolongée** lors de l'hospitalisation est un facteur de risque connu pour le développement d'un thrombo-embolisme veineux. L'équipe hospitalière doit donc favoriser au maximum une mobilisation la plus rapide possible, la mise en place de mesures prophylactiques dès que l'état du patient le permet et être attentif à l'apparition de tout signe faisant penser à l'apparition d'un trouble de l'hémostase.

Par ailleurs la **pose de cathéters veineux** et de voies centrales, lors de l'hospitalisation, a également un risque de favoriser le développement de thrombose. L'endothélium des vaisseaux se trouvant ainsi lésé, l'exposition des fibres de collagène déclenchent l'agrégation plaquettaire. Cette agrégation sera suivie par une libération de thromboplastine tissulaire engageant ensuite le phénomène de coagulation : activation de thrombine, puis emprisonnement des globules rouges circulants par la fibrine pour former un thrombus rouge.

D'autres facteurs ont également été observés lors de la revue de la littérature et des essais cliniques :

- Un sepsis
- Une sédation pharmacologique
- Une ventilation mécaniquement assistée.

Tenant compte de tous ces facteurs de risque identifiés, différentes études de consensus ont stratifié le risque ainsi *[Anderson F, 2003]* :

Facteurs de risque importants :

- Fracture de la hanche,
- Fracture du pelvis ou jambe,
- Pose de prothèse de la hanche ou du genou,
- Chirurgie générale,
- Traumatisme majeur,
- Atteinte de la moelle épinière.

Facteurs de risque modérés :

- Chirurgie du genou par arthroscopie,
- Pose de voies centrales,
- Cancer,
- Arrêt respiratoire ou angor,
- Traitement hormonal de substitution,
- Contraceptif oral,
- Accident hémiplégique,
- Période postpartum,
- Antécédent de thrombo-embolisme,
- Thrombophilie.

Facteurs de risque faibles :

- Alitement/immobilisation supérieure à 3 jours,
- Age,
- Chirurgie par laparoscopie,
- Obésité,
- Grossesse,
- Varices.

1.2.2 Situation particulière du patient traumatisé

1.2.2.1 Un patient à haut risque [Meissner M, 2003 ; Samana CM, 1996]

Un patient traumatisé est un patient subissant des lésions pouvant avoir un retentissement majeur sur la fonction respiratoire et/ou circulatoire.

La physiopathologie du patient traumatisé touche principalement le système cardio-circulatoire et le système respiratoire. Lors de la phase initiale, on peut observer chez cette population de patients un choc hypovolémique et des problèmes d'hémostase suite aux grandes pertes sanguines pouvant avoir lieu suite à toutes les lésions subies, une détresse respiratoire et de la douleur.

S'installe ensuite une phase lésionnelle précoce : avec des problèmes de microcirculation, de réaction inflammatoire et une libération accrue de médiateurs toxiques avec lésions endothéliales et métaboliques.
Pour finir, il faut faire face à la phase lésionnelle retardée comportant une défaillance multi-systémique pouvant s'accompagner d'une septicémie.

Chez le traumatisé, on a observé, dès les premières 24 heures suivant le traumatisme, une activation accrue de la coagulation en rapport avec l'attrition tissulaire, ce qui induit une libération massive de facteur tissulaire et une augmentation de la thrombine *[Knudson, 2004]*. Une augmentation du fibrinogène ainsi que du facteur de Willebrand et des protéines de l'inflammation ont également été rapportées lors d'études sur des patients admis en soins intensifs après un traumatisme *[Samana CM, 1996]*.

Ces observations s'ajoutent aux facteurs de risques intrinsèques au patient ainsi qu'aux facteurs de risques liés à toute hospitalisation.

On sait que les membres inférieurs sont souvent largement impliqués lors de la survenue d'un traumatisme. Or en temps normal, les membres inférieurs sont le lieu privilégié pour le développement des thromboses veineuses profondes. En conséquence il est normal de s'attendre à une augmentation du risque de développement de thromboses veineuses profondes chez le patient ayant subi un traumatisme majeur des membres inférieurs. En parallèle, du fait de l'état propre du patient hospitalisé suite à un traumatisme (coma, pose de plâtres aux membres inférieurs), il faut s'attendre à ce que le diagnostic de thrombose veineuse profonde soit sous-estimé et que l'apparition d'une thrombose veineuse profonde puisse être silencieuse. Le patient traumatisé devra donc être considéré comme étant un patient ayant un **risque thromboembolique veineux élevé** *[Geerts W, 2008 ; Anderson F, 2003].*

La présence d'une **triade de Virchow** *[Schleich, 2008 ; Anderson, 2003]* chez le patient traumatisé confirme ce risque. Cette triade est définie ainsi :

- ✓ **Présence d'une stase** : l'immobilisation, la compression, l'hyperviscosité ou la dilatation veineuse créent des modifications des facteurs hémodynamiques pouvant altérer et diminuer le péristaltisme veineux.
- ✓ **Altération pariétale** : des traumatismes créent des lésions de l'endothélium vasculaire de la paroi veineuse et engendrent des phénomènes locaux de thrombose.
- ✓ **Modification du sang circulant** : un déséquilibre hémostatique est créé et fait pencher la balance du coté thrombotique de l'équilibre, soit par augmentation des facteurs de coagulation, soit par diminution des facteurs de la fibrinolyse.

Pour prévenir le risque de thrombose veineuse profonde au maximum, il faut tenir compte de l'état global du patient et de son état de gravité à l'admission.

1.2.2.2 L'évaluation d'un patient traumatisé : l'état de gravité [Carli, 2004 ; ANAES, 1999]

L'évaluation du patient doit se faire d'un point de vue clinique le plus tôt possible afin d'évaluer la réelle gravité du traumatisme subi et ainsi la meilleure prise en charge possible pour le patient traumatisé. Pour compléter cette évaluation clinique, des **indicateurs de gravité** ont été développés. Ce procédé permet de réduire les données du patient, variables et complexes, à un simple chiffre.

Ces **indicateurs**, **référentiels** ou **scores** ont pour but d'apporter une objectivité chiffrable et reproductible dans le suivi de l'état du patient au cours de son hospitalisation. Ces différents indicateurs de gravité permettent ainsi d'assurer une prise en charge prioritaire et rapide des patients en situation d'urgence vitale ou fonctionnelle. Ces indicateurs évaluent rapidement l'impact du traumatisme sur :

- Le pronostic vital
- La gestion des ressources (transfert vers un centre spécialisé ?)
- L'évaluation des résultats sur le plan inter hôpital.

a) ***Les indicateurs généraux de gravité*** couramment utilisés en réanimation sont :

- Le score **APACHE II** (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) : est un système de classification des maladies graves qui utilise des principes physiologiques essentiels pour calculer le risque de mort chez les patients avec maladie aiguë. Il fut l'un des tous premiers scores utilisés en réanimation. Son développement eu lieu aux USA au début des années 1980. Quelques années plus tard, la seconde version fut développée (Apache II) afin de prendre en compte l'âge du patient. La version Apache II prend en compte douze paramètres : la température, la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, le degré d'oxygénation, le pH artériel, le sodium, le potassium, la créatinine, l'hématocrite, la leucocytose et le score de Glasgow (voir ci-dessous). Pour chaque paramètre on prend la valeur la plus anormale des 24 premières heures d'hospitalisation *[Knaus WA, 1985].*

- L'**indice** de **gravité simplifié ambulatoire** : ce score dérive du score APACHE. Il tient compte seulement des variables cliniques : l'âge, le pouls, la pression artérielle systolique, la fréquence respiratoire, la température corporelle et le score de Glasgow. Chaque paramètre est coté de 0 à 4 selon le degré de l'anomalie (4 étant le plus grave). Pour chaque paramètre on prend la valeur la plus anormale des 24 premières heures d'hospitalisation. Le score total est égal à la somme des points de chaque paramètre. Plus le score est élevé, plus le malade est en état grave *[Carli, 2004]*.

Ces indicateurs furent développés au départ afin d'évaluer le risque de mortalité par rapport à des éléments objectifs de gravité. L'inconvénient principal de ces scores est le délai de leur obtention : il faut laisser s'écouler 24 heures avant d'obtenir la valeur du score (les différents items servant à calculer ces scores étant cotés par les valeurs les plus anormales pendant les 24 premières heures).
Ces deux scores sont utiles et performants pour le suivi du patient au début de son hospitalisation. Cependant on ne peut envisager de les utiliser en urgence lors de l'admission du patient traumatisé.

b) ***Les indicateurs spécifiques de gravité*** : ils sont très utiles pour le suivi et l'établissement du pronostic du patient dans les premières heures de son admission. Ce sont :

- L'**ISS** (Injury Severity Score) : ce score fut développé pour les patients traumatisés majeurs *[Baker SP, 1974]*. Ce score dérive de l'AIS (Abbreviated Injury Scale). Il faut une grande exhaustivité dans l'évaluation des différents traumatismes pour que ce référentiel soit totalement valide. Son obtention nécessite un délai qui n'est pas compatible avec le triage. Il n'est donc pas utilisé lors de l'admission du patient aux urgences. Cependant c'est un très bon **indicateur pronostic** et son calcul ne devra donc pas être négligé, dès que possible au cours de l'hospitalisation.

  C'est un score anatomique qui permet d'attribuer un score global au patient polytraumatisé. Le corps est divisé en 6 régions distinctes au sein desquelles la blessure la plus grave de chacune de ces régions se voit attribuer une cotation = « AIS score ». Seule la somme des carrés des 3 plus grands AIS sera utilisée pour déterminer l'ISS.

  L'ISS peut prendre des valeurs comprises entre 0 et 75. A noter que, si une des régions répertorie un AIS de 6 (blessure mettant en jeu le pronostic vital) l'ISS sera automatiquement de 75.

  L'ISS est actuellement le seul référentiel chiffré permettant de classifier les lésions anatomiques et de les corréler à la morbidité, la mortalité, la durée d'hospitalisation et autres critères de sévérité.

  Les 6 régions à observer sont :
  - Tête et cou
  - Face
  - Thorax
  - Abdomen
  - Extrémités
  - Revêtement cutané

La cotation de chacune de ces 6 régions se fait selon les niveaux ci-dessous :

AIS score	Blessure
1	Mineure
2	Modérée
3	Sérieuse
4	Sévère
5	Critique
6	Non guérissable

Tableau 1 : les différents niveaux de gravités utilisés pour le calcul de l'ISS

L'ISS se calcule de la façon suivante :

ISS = (région avec le score le plus élevé)^2
+ (seconde région avec le score le plus élevé)^2
+ (troisième région avec le score le plus élevé)^2

- Le **GCS** (Glasgow Coma Scale) : ce score est lui **utilisable aux urgences** *[Carli P, 2004]*. Il fut spécifiquement développé pour évaluer le coma traumatologique et permet de mesurer la profondeur du coma. On additionne la meilleure réponse des yeux, la meilleure réponse verbale et la meilleure réponse motrice. Une grille de calcul sert au calcul de ce score *[Teasdale G, 1974]*.

Ouverture des yeux :	
Spontanée	4
A l'appel	3
A la douleur	2
nulle	1
Meilleure réponse motrice :	
Volontaire	6
A la stimulation douloureuse :	
– Localisatrice	5
– Mouvement de retrait	4
– Stéréotypée en flexion	3
– Stéréotypée en extension	2
Aucune réponse	1
Meilleure réponse verbale :	
Orientée	5
Confuse	4
Incohérente	3
Incompréhensible	2
Aucune réponse	1

Tableau 2 : Grille de cotation du GCS [Carli P, 2004]

Le score est obtenu par addition des chiffres relevés pour chacun des 3 items. Le GCS peut donc être compris entre 3 et 15.
L'échelle d'appréciation se situe ainsi :

GCS ≥ 13: blessure crânienne faible à moyenne
9 < GCS < 12 : blessure crânienne modérée
GCS ≤ 8: blessure crânienne sévère

Un GCS < 8 implique l'intubation-ventilation du patient.
La surveillance régulière de ce référentiel assure une **objectivité chiffrable** dans le suivi évolutif du patient

Ces deux indicateurs sont souvent évoqués dans les études concernant les patients traumatisés majeurs car ce sont de bons référentiels concernant l'état du patient, niveau de grade B parmi les grades de recommandations *(cf annexe 1)*.

Ces scores peuvent être calculés en ligne grâce aux grilles disponibles sur le site suivant :
http://www.trauma.org/index.php/main/category/C16/

1.3 Les différentes méthodes de diagnostic des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires

Une fois le diagnostic évoqué, il doit être prouvé car il faut éviter de traiter à tort mais encore plus, il faut éviter de méconnaitre le risque. Ainsi 2/3 des TVP passeraient inaperçues chez le patient traumatisé.
Le diagnostic clinique n'a aucun intérêt pour les patients admis en réanimation. En effet, suite à l'état clinique de cette population spécifique de patients, il faut s'attendre à ce que le diagnostic clinique soit quasi impossible du fait de la fièvre, de la douleur et de l'hypoxie pouvant préexister. La triade douleur, tachycardie, tachypnée apparait chez 40% des patients conscients mais n'a plus de sens pour un patient qui est sédaté et sous ventilation assistée *[Samana CM, 1996]*.

Il existe plusieurs méthodes diagnostics disponibles, la plupart n'étant pas tout à fait adaptées dans le cadre des patients traumatisés, hospitalisés en soins intensifs.

1.3.1 La phlébographie (ou veinographie) [Collège National de Enseignements de Réanimation, 2002 ; Geerts W, 1994 ; Geerts W, 2003 ; Geerts W, 1996 ; Rogers F, 2002 ; Wikipédia, 2009c]

- Principe : on injecte un produit de contraste dans une veine du pied ou dans la veine fémorale. Cela permet de visualiser tout le réseau veineux jambier et les grands axes fémoro-ilio-cave.

- Intérêt : c'est **la méthode de référence actuelle** pour le diagnostic des thromboses **chez le patient traumatisé**. Elle permet de confirmer le diagnostic de par sa très bonne sensibilité et spécificité. Une absence d'opacification fera penser à une occlusion veineuse et donc à la présence d'un caillot.
  Les contre-indications sont rares sauf allergie à l'iode.

- Limites/inconvénients : il faut noter que parfois les veines fémorales profondes sont mal opacifiées. Cette technique ne permet pas le diagnostic direct de thrombose dans le réseau iliaque interne (fréquent lors de traumatisme pelvien). De plus, elle ne peut malheureusement convenir à tous les patients : ceux ayant un plâtre au pied ou un œdème ne pourront bénéficier de cette technique. Une limitation peut également venir du fait qu'il faut transporter le patient en service de radiologie.
  Le caractère invasif de ce test peut être un inconvénient pour les patients conscients.
  La fonction rénale des patients sera à surveiller en raison du risque de néphropathie aux produits de contraste (3eme cause d'insuffisance rénale chez le patient hospitalisé).

1.3.2 Écho doppler [Collège National de Enseignements de Réanimation, 2002 ; Samana CM, 1996 ; Rogers F, 2002 ; Crowther M, 2005 ; Barrelier MT, 2003]

- Principe : il permet l'étude des veines et du flux sanguin avec une sonde. Les deux signes recherchés sont l'incompressibilité du vaisseau et la mise en évidence du thrombus.

- Intérêt : cette méthode est non invasive, et d'une bonne spécificité. Elle peut être pratiquée au chevet du patient, ce qui en fait une technique de choix pour la majorité des patients. Cependant, elle ne convient pas aux patients traumatisés, en effet il faut que le patient soit mobile ce qui ne correspond pas aux patients traumatisés généralement admis en réanimation.

- Limites/inconvénients : en plus de la limitation de l'utilisation de cette méthode pour un patient non mobile, il existe d'autres inconvénients liés à la méthode en elle-même. Elle est beaucoup **moins sensible** chez le patient **asymptomatique.** Ainsi on a observé une détection des TVP des veines proximales dans 97% chez le patient symptomatique contre 62% chez le patient asymptomatique. De même pour les TVP des veines distales, une détection est réalisée chez 73% des patients symptomatiques contre 53% des patients asymptomatiques
  L'absence de coopération du patient et la ventilation mécanique qui est largement associée à ces patients peuvent faire en sorte que cet examen ne puisse pas être réalisé pour cette sous-population de patients hospitalisés.

1.3.3 Dosage des D-Dimères [Collège National de Enseignements de Réanimation, 2002 ; Samana CM, 1996 ; Bordenave L, 2001]

- Principe : Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine qui a été stabilisée en fin de la coagulation sanguine. Ils sont créés lors du processus de fibrinolyse, secondaire à la

coagulation. Les D-dimères sont des espèces moléculaires de taille très variable mais qui comportent tous le même motif protéique. On peut ainsi dire que leur appellation de « D-dimères » est en quelque sorte abusive car elle symbolise un mélange de produits contenant le motif D=D. Leur nature et leur taille sont fonction de la pathologie et de la balance coagulation-fibrinolyse du patient.

Le dosage de ces fragments est rendu possible par leur **réactivité vis-à-vis d'anticorps monoclonaux spécifiques** des épitopes situés dans la région D=D.

La méthode de dosage se fait selon le principe du test ELISA de 2nde génération.

Le taux de D-dimère dans le sang est normalement inférieur à **500 µg/L**. Un test supérieur à 500 µg/L sera donc considéré positif.

- Intérêt : la **sensibilité** de ce test atteint presque les **100%,** c'est-à-dire sa capacité à donner un résultat positif lorsqu'une TVP est présente. Une valeur positive à ce test signifiera donc que le patient présente bien une TVP. Sa **Valeur Prédictive Négative**, c'est à dire la probabilité que le test soit négatif alors que le patient ne présente pas de TVP, est de l'ordre de **98%**. Ainsi lorsque le test est négatif on peut être certain à 98% que le patient ne présente pas de TVP. Ces valeurs font du test des D-dimères un **test d'exclusion** très performant : un test négatif c'est-à-dire inférieur à 500 µg/L permet d'éliminer formellement que le patient présente une TVP ou une embolie pulmonaire (EP). Par contre sa spécificité (ou capacité à donner un résultat négatif lorsque le patient n'a pas de TVP) est trop faible (30 à 70%) et diminue lorsque l'âge augmente. Sa Valeur Prédictive Positive (la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est positif) est également faible. On ne pourra donc pas conclure et émettre un diagnostic uniquement avec ce test.

- Limites/inconvénients : Il nous faut souligner toutefois que la quantité de D-dimères présente à l'état physiologique peut également être augmentée avec certains états : vieillesse, grossesse… Cela peut engendrer, à tort, des **faux positifs** de telle sorte que seules les valeurs prédictives négatives sont exactes : un test positif ne permet pas de conclure au diagnostic de thrombose automatiquement mais un test négatif permet de l'écarter définitivement.

  De plus compte tenu du mécanisme de génération des D-dimères, nous pouvons facilement en déduire que **la concentration circulante est élevée après un traumatisme**. L'utilisation de ce test dans le contexte du patient ayant subi un traumatisme avec saignement potentiel, n'est donc pas pertinente.

1.3.4 **Angiographie pulmonaire** [Collège National de Enseignements de Réanimation, 2002 ; Samana CM, 1996]

- Principe : une sonde est montée dans l'artère pulmonaire, on injecte alors un produit de contraste dans le tronc de l'artère pulmonaire.

  L'absence de visualisation d'un vaisseau indiquera son obstruction et donc la présence possible d'une embolie pulmonaire.

- Intérêt : c'est le seul examen permettant d'affirmer ou d'exclure une embolie pulmonaire pour les patients traumatisés. C'est donc **l'examen de référence**.

- Limites/inconvénients : son caractère invasif peut être limitant vis-à-vis de certains patients. L'injection d'un produit de contraste impliquera la surveillance de la fonction rénale du patient. Cet examen est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale.

1.3.5 **Scintigraphie pulmonaire** [Collège National de Enseignements de Réanimation, 2002 ; Wikipédia, 2009d]

- Principe : La scintigraphie pulmonaire se définit en 2 étapes distinguant les 2 sens d'échanges au niveau des poumons:
    - Scintigraphie de ventilation
    - Scintigraphie de perfusion

  Les échanges pouvant se dérouler dans les poumons ont lieu entre le milieu aérien et sanguin par diffusion. Celle-ci peut s'effectuer dans les 2 sens :

  Partie ventilatoire ⇢ étage alvéolaire ↔ étage capillaire ⇠ partie circulatoire.

Scintigraphie de perfusion **:**

Cet examen consiste à réaliser des images des poumons après avoir injecté, par voire intraveineuse, des particules radioactives biodégradables. Ces particules vont aller se bloquer provisoirement dans les pré-capillaires pulmonaires ouverts à la circulation sanguine. Les zones pulmonaires mal ou non perfusées n'apparaitront que peu ou pas radioactives. Par la suite les particules se fragmenteront, et passeront dans les capillaires. Il y aura ensuite une captation hépatique suivie d'une libération du marqueur.

L'examen est réalisé avec une caméra à scintillation couplée ou non à un ordinateur. Durant l'examen le patient est soit assis, soit couché en décubitus dorsal et on lui injecte en intraveineux un traceur constitué de micro-agrégats de sérum albumine humaine marqués au Tc99m.

Scintigraphie de ventilation **:** on cherche à observer la distribution régionale de la ventilation ; le patient doit être en décubitus dorsal. Il inhale un aérosol, obtenu à partir d'un nébulisateur. Il y a 2 types de traceurs :

- **Technétium** : on parle d'aérosols de carbone marqués au Tc99m : le patient respire 2 à 5 inspirations dans une salle de ventilation, les images seront acquises après. La ventilation est observée en premier, suivie par les images de la perfusion.
- **Krypton** : l'inhalation ici se fait en continue au masque pendant l'acquisition des images. L'intérêt est qu'on pourra acquérir en même temps les images de ventilation et de perfusion.

Au niveau des clichés radiographiques, on réalise les incidences classiques, antérieures, postérieures, les incidences obliques postérieures et les deux profils, auxquels on ajoute très rarement les incidences obliques antérieures.

- Intérêt pour le diagnostic des embolies pulmonaires : visualisation des déficits perfussionnels. Les images normales sont caractérisées par une répartition homogène de la radioactivité dans les deux champs pulmonaires. Il existe une proportionnalité réelle entre l'activité d'une région pulmonaire et le débit circulatoire reçu par ce territoire. On observe donc chez le sujet normal une diminution de la densité de la base vers les sommets, une homogénéité régionale et un dégradé au voisinage des bords. Une scintigraphie normale élimine le diagnostic à **100%** (surtout si la perfusion est couplée à la ventilation). Ce test a donc un intérêt pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire aigüe et le suivi après traitement.
  Il n'y a pas de contre-indication absolue à cette technique et son rapport bénéfice /risque est favorable.

Attention : une portion embolisée est bien ventilée mais pas perfusée.

- Limites/inconvénients : Il faut faire attention en cas de grossesse : dans ce cas on ne fera que la perfusion. Cependant, dans le cas du **patient traumatisé** et risquant d'être **sédaté** ce test rencontre ses **limites**. En effet, le patient doit être actif et mobile pour la réalisation du test. D'autre part la présence d'une **pneumopathie,** d'un **épanchement pleural** ou d'une **contusion pulmonaire,** ce qui est souvent le cas chez les patients traumatisés, rendent les **résultats inexploitables**.
  De plus il faut noter que pour l'interprétation des résultats il est nécessaire d'avoir une radiographie pulmonaire (et donc que le patient soit mobilisable).

1.4 Peut-on prévenir la maladie thromboembolique veineuse ?

1.4.1 **Données épidémiologiques** [Talbert M, 2005 ; Samana CM, 2008 ; SAF, 2009 ; Menaker J, 2007 ; Geerts W, 2002]

Selon le type de chirurgie, un diagnostic de thrombose veineuse profonde allant de 10 à 50 % est noté chez des patients n'ayant pas eu de prophylaxie antithrombotique.

Dans le cas des patients traumatisés, contrastant avec les fréquentes complications hémorragiques précoces ou retardées pouvant survenir, un taux élevé de TVP est également constaté. Une étude menée au Canada par Geerts et al sur 349 patients polytraumatisés a démontré un taux global de thromboses veineuses de 58% chez les patients n'ayant pas eu de prophylaxie. Ce taux peut monter à 80% si le patient présente une fracture fémorale et 77% en cas de fracture tibiale. Par ailleurs, il faut bien souligner que la sous-estimation de la fréquence des thromboses veineuses profondes (TVP) chez le patient traumatisé, est une évidence par le simple fait de la situation particulière qui est celle

de ce patient admis en réanimation et souvent inconscient. L'incidence réelle de la thrombose veineuse profonde chez ce patient doit donc être considérée comme étant supérieure aux pourcentages mis en évidence dans les études traitant de cet événement.

L'apparition de TVP est une cause de morbidité et de mortalité importante à l'hôpital surtout dans les unités de soins intensifs, mais encore faut-il la reconnaitre…En effet le diagnostic de TVP dans les services de soins intensifs relève du défi, en raison de plusieurs facteurs spécifiques : le patient communique peu, il est souvent sédaté et avec traitement analgésique, il cumule d'autres facteurs de risques pouvant faire décaler l'évaluation du risque thromboembolique, l'état du patient peut se dégrader rapidement et faire appel à la ventilation mécanique, il peut y avoir aussi dysfonction des organes, et les patients sont typiquement immobiles.

En France, on compte 70 000 à 100 000 cas d'embolie aigüe par an, la mortalité consécutive à l'embolie pulmonaire représente moins de 10% de ces cas.
L'embolie pulmonaire est quant à elle, responsable de 150 000 à 200 000 décès par an aux Etats-Unis. Elle est la première cause de mortalité évitable en milieu hospitalier aux Etats-Unis et confère une morbidité importante ce qui est une charge en terme de couts sociaux et médicaux.

1.4.2 La prophylaxie et son efficacité [Geerts W, 2008 ; Samana CM, 1996 ; Knudson M, 2004 ; Rogers F, 2002 ; Meissner M, 2003 ; Chiou-Tan F, 2003 ; Geerts W, 1994 ; Talving P, 2009 ; Piotrowski J, 1996]

L'intérêt de l'utilisation de la prophylaxie chez les patients à hauts risques, tels que les patients traumatisés, a déjà été démontrée au niveau médical et économique. Plusieurs études ont ainsi prouvé une diminution significative du nombre de thromboses veineuses profondes observées lors de l'utilisation d'une prophylaxie. La prévention des TVP est un des problèmes fondamentaux durant l'hospitalisation.

Depuis 1975, on sait que la prophylaxie permet de diminuer les TVP et par conséquent les embolies pulmonaires. Le traitement prophylactique composé au début d'héparine sous-cutanée a donc été mis en place en routine dans le cadre des chirurgies générales ainsi que des chirurgies urinaires et orthopédiques. L'intérêt de la prophylaxie s'est ensuite propagé pour les autres domaines médicaux. L'intérêt de cette prévention tient au fait des différentes complications pouvant survenir à la suite d'une thrombose. De plus, l'arsenal disponible actuellement pour prévenir la maladie thromboembolique étant largement satisfaisant, cette prévention n'en est que plus obligatoire.
Du fait du contexte médical, il est difficile d'évaluer la véritable prévalence et l'incidence des TVP suite à l'admission d'un patient aux soins intensifs. Pour rappel la **prévalence**, se définit par la présence de l'événement considéré au moment de l'admission. L'**incidence** est l'apparition de l'événement au cours du séjour hospitalier.

Cette difficulté dans l'attribution de l'origine de la TVP est due à la population des patients traumatisés qui est une population très hétérogène et à haut risque. De plus, il faut préciser que parfois

l'admission dans une unité appropriée de soins intensifs peut être retardée (triage, passage en urgence au bloc). Le moment du début d'un traitement prophylactique, les différents facteurs de risques associés et la méthode de détection utilisée peuvent également rendre difficile l'estimation des rapports de prévalence et d'incidence de cette pathologie chez le patient traumatisé.

Les études tendent à suggérer que la prévalence de la TVP est d'environ 10% chez les patients traumatisés et que l'incidence est d'environ 9 à 40% selon la méthode diagnostic envisagée. On note que 10 à 100% peuvent être silencieuses. Cela sous-tend bien que la TVP demeure méconnue aux soins intensifs et est possiblement sous diagnostiquée.

Une thrombose veineuse profonde est souvent bénigne, quand elle est détectée et traitée à temps, mais elle peut provoquer parfois une embolie pulmonaire fatale ou une insuffisance veineuse chronique. **L'insuffisance veineuse chronique** est très invalidante pour le patient et représente un coût pour la société. Les symptômes la caractérisant sont : un œdème plus ou moins persistant, une douleur également plus ou moins persistante, une pigmentation cutanée de stase, une dermite de stase et la possibilité d'apparition d'ulcères de stase. L'intérêt de prévenir au mieux la thrombose veineuse profonde ou de la traiter dès que le diagnostic est confirmé n'apparait alors que plus évident.

La complication majeure pouvant survenir à la suite d'une thrombose veineuse profonde est l'embolie pulmonaire. On comprend alors l'enjeu de la prévention chez le patient traumatisé hospitalisé en soins intensifs. On pourrait en effet la confondre avec une pneumopathie du fait que le patient est ventilé. En rappelant qu'une embolie pulmonaire non traitée peut mener à une invalidité plus ou moins sévère ou au décès du patient ici encore l'intérêt d'une prévention n'est plus à démontrer.

Les données indiquant une incidence extrêmement élevée de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient traumatisé sont à présent nombreuses. Ces patients sont donc à considérer comme « **à très haut risque** » et devront recevoir une prophylaxie adaptée.

Entre autres, nous pouvons citer, la méta-analyse de Geerts, Cook et Selby [Geerts W, 2002], réalisée en 2002 et ayant pour but de déterminer la prévalence de la thrombose veineuse profonde chez les patients admis en soins intensifs ainsi que l'efficacité de la thromboprophylaxie administrée. Cette méta-analyse fait ressortir une prévalence de la thrombose veineuse profonde s'élevant entre 13 et 31% pour les patients admis en soins intensifs (toutes causes confondues). Par ailleurs les 3 études étudiant l'intérêt d'une prophylaxie, démontrent toutes une diminution significative du risque relatif d'environ 50% pour les 3 études, lors de l'emploi d'une héparine à dose prophylactique (héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire) :

- Dans la première étude analysée, comparant un placebo à l'héparine non fractionnée sous cutanée, à la dose de 5000U par jour, le développement d'une thrombose veineuse profonde a été observée dans 29% des patients du groupe placebo alors que ce pourcentage était de 13% seulement pour le groupe ayant l'héparine.

- La seconde étude, comparant également l'emploi d'un placebo à l'héparine non fractionnée met en évidence une thrombose veineuse profonde dans 31% des patients du groupe placebo et dans 11% pour le groupe héparine.
- La troisième étude comparant un placebo à une héparine de bas poids moléculaire, la nadroparine, indique un taux de TVP chez 28% des patients sous placebo alors qu'un taux de 15% est mis en évidence pour le groupe nadroparine.

Du point de vue économique, on peut se poser la question de l'utilité et du coût d'une prophylaxie systématique pour la population des patients traumatisés ou si une distinction du risque parmi les patients à haut risque peut être faite. En réponse à cela, la méta analyse de Sullivain et co publiée en 2003 [Sullivain S, 2003], menée sur des patients ayant subi une chirurgie orthopédique majeure a montré qu'un nombre significatif d'événements thromboemboliques persistent malgré l'administration d'une prophylaxie pharmacologique. Cependant les études mentionnées dans cette méta-analyse et d'autre études de pharmaco-économie démontrent largement l'intérêt de l'utilisation d'une prophylaxie en systématique en comparaison à la non prophylaxie. Parmi les différentes méthodes pharmacologiques utilisées, nous notons dès à présent que l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire montrent un meilleur rapport coût et efficacité ou épargne de coût par rapport à l'utilisation d'héparine non fractionnée ou aux anti-vitamine K. Par ailleurs, l'administration à durée plus étendue d'héparine de bas poids moléculaire apparait plus coût-efficace que son administration à court terme.

Ces études démontrent donc largement l'avantage lié à l'utilisation de méthodes prophylactiques pour la maladie thromboembolique veineuse dans le cadre des chirurgies orthopédiques majeures. La prophylaxie permet à la fois de sauver des vies et d'éviter des frais hospitaliers supplémentaires ; et ce, toutes méthodes prophylactiques confondues (héparines, AVK, et contention mécanique). L'assimilation du patient traumatisé à un patient subissant une chirurgie orthopédique lourde permet de tenir la même conclusion concernant l'avantage certain en terme de pharmaco économie d'une prophylaxie systématique pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse, dès que l'état du patient traumatisé le permettra.

En conclusion, l'évaluation du risque thromboembolique veineux doit être faite pour chaque patient hospitalisé suite à un traumatisme. Une prophylaxie devra être envisagée et débutée le plus tôt possible. La sélection de la prophylaxie se fera selon le rapport risque thrombotique/ risque de saignement du patient et en fonction de l'état général du patient. Dans la seconde partie de cette discussion, nous nous intéresserons aux traitements pharmacologiques potentiellement utilisables dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse, et ce en vue de déterminer consécutivement quelle sera le traitement le plus adapté pour la prévention primaire.

2ème PARTIE

2 L'arsenal thérapeutique : les traitements préventifs et curatifs

Au cours de cette seconde partie, nous allons nous intéresser aux traitements pharmacologiques potentiellement utilisables dans le cadre de la maladie thromboembolique, pour une utilisation préventive ou curative. Nous aborderons donc successivement, les caractéristiques des héparines, non fractionnées et de bas poids moléculaire, des anti-vitamines K, des antiagrégants plaquettaires et des fibrinolytiques, ceux-ci servant exclusivement pour la phase curative.
Cette revue permettra d'envisager la prophylaxie pharmacologique la plus adaptée pour le patient traumatisé, c'est-à-dire les héparines, c'est pourquoi cette classe de molécule sera abordée plus en détail.

2.1 Les héparines [Talbert M, 2005 ; Moulin M, 2002 ; AFSSAPS, 2002a ; GEHT, 2009a ; GEHT, 2009b ; GEHT, 2009c ; GEHT, 2009d ;]

2.1.1 Présentation et caractéristiques

2.1.1.1 Généralités

Les héparines sont des inhibiteurs indirects de la thrombine par l'intermédiaire de l'antithrombine (AT). Il existe 2 classes d'héparines : **les héparines non fractionnées** (HNF) ou héparines standards et **les héparines de bas poids moléculaire** (HBPM). Nous les aborderons conjointement au cours de ce chapitre, leur action finale étant identique.

Que ce soit les héparines non fractionnées (HNF) ou les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), elles sont toutes composées de mélanges de glycosaminoglycanes très hétérogènes, à la fois par la longueur des chaines de mucopolysaccharides sulfatés qui les composent et par l'affinité de celles-ci pour un anticoagulant naturel, l'antithrombine III (AT III), définit comme un cofacteur héparinique.

Les héparines sont des produits naturels extraits d'organes animaux :

- **L'HNF** est extraite industriellement de l'intestin de porc ou de poumon de bœuf ; c'est un composé très hétérogène, son poids moléculaire (PM) peut varier de 4 000 à 30 000 D (Daltons), avec un PM moyen de 15 000 D environ. 30 à 40% des molécules possèdent un **site pentasaccharidique** permettant de se fixer à l'antithrombine. Les autres molécules, ne possèdant pas ce site, potentialisent l'effet de celles qui le possède, vis-à-vis de l'antithrombine.

- **Les HBPM** sont obtenues à partir de l'héparine standard par différents procédés de dépolymérisation tendant à diminuer la longueur de leurs chaines polysaccharidiques et leur PM. Elles sont donc moins hétérogènes que l'héparine standard, avec un PM variant de 2 000 à 10 000 D (moyenne de 5 000 D).

L'essentiel de l'activité de l'héparine consiste à rendre plus rapidement **active la molécule d'antithrombine III** qui neutralise la thrombine, entrainant ainsi un retard dans la coagulation. L'activité vis-à-vis de l'AT III est à nuancer selon la catégorie de l'héparine :

→ L'héparine standard aura une action anticoagulante en agissant surtout par **l'activation de l'antithrombine III** (**AT III**) et la neutralisation particulière du **facteur IIa** (**thrombine**).

→ L'HBPM aura une action essentiellement par **inhibition du facteur X activé** (Xa), et à moindre degré la thrombine.

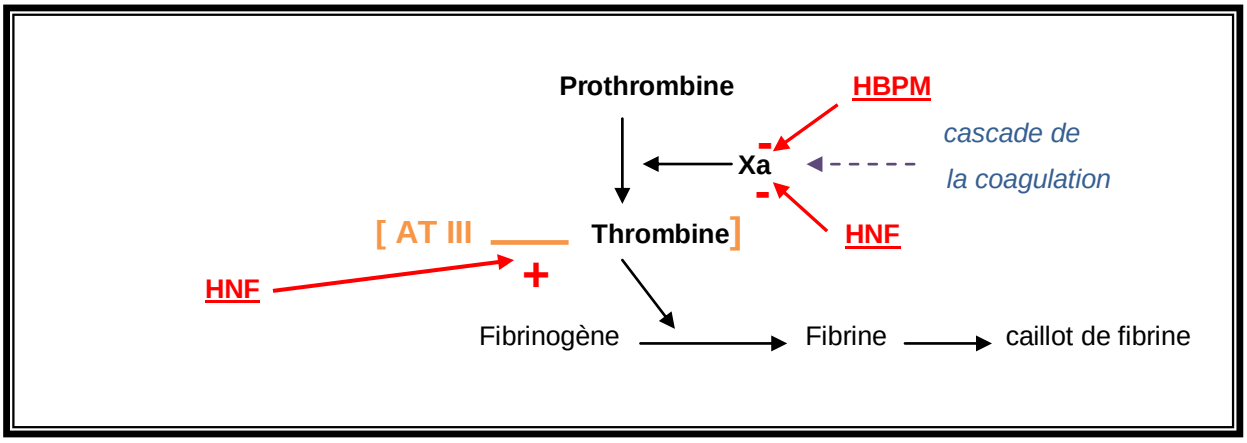


Figure 7 : site d'action des héparines

Actuellement, les héparines de bas poids moléculaire sont le traitement de référence pour la prophylaxie des thromboses veineuses profondes (TVP)**,** où elles sont au moins **aussi efficaces** et **aussi sûres, mais aussi plus maniables que l'héparine non fractionnée.** Elles sont considérées comme plus actives dans cette indication et le contrôle de la bio-activité anti facteur Xa n'est pas nécessaire. A des doses plus élevées, elles sont également souvent préférées à l'héparine non fractionnée pour le traitement curatif. Nous ré-aborderons ces points en détail par la suite.

2.1.1.2 Caractéristiques des différentes classes

Bien qu'ayant la même action finale sur le processus de coagulation, il existe certaines différences entre l'HNF et les HBPM qui sont à prendre en considération avant la prescription :

- L'héparine standard inhibe de façon **équilibrée** les facteurs IIa et Xa, alors que les HBPM exercent une activité **anti-Xa 2 à 5 fois plus forte** que leur activité anti-IIa. Cet affaiblissement de l'activité anti-thrombotique (anti-IIa) est corrélé avec l'élimination des chaines les plus longues. Les HBPM n'auront donc pas toutes la même activité anti-Xa selon le degré de dégradation des chaines polysaccharidiques. Cette baisse de l'activité anti-IIa, rend le test TCA non utilisable en tant que moyen de surveillance biologique lors de l'utilisation des HBPM. A la place, on peut utiliser la mesure de l'activité anti-Xa.

- Une différence dans la biodisponibilité a également été observée. La **biodisponibilité des HBPM est très élevée**, de l'ordre de 90% à 100% après une injection sous-cutanée alors que celle de l'héparine standard est de l'ordre de 30%. En ajoutant à cela une **demi-vie d'élimination** plasmatique **2 fois plus longue** pour les **HBPM** que pour l'héparine standard, ces propriétés font donc que les HBPM peuvent être administrées en prophylaxie à raison d'une injection sous-cutanée **par 24 heures**.

- **La protamine**, peut être utilisée comme antidote. L'héparine est une molécule acide, elle pourra donc s'associer avec des protéines basiques, comme l'est la protamine. Celle-ci, dissocie le complexe héparine-ATIII en se liant à l'héparine. L'action anticoagulante s'en trouve inhibée. Cependant, du fait de la diminution de leurs chaines, et de leur mécanisme d'action, la protamine neutralisera plus difficilement l'effet anticoagulant des HBPM (lié principalement à l'inhibition du facteur Xa).

2.1.1.3 Les principales molécules commercialisées en France et leurs présentation

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie
Héparines standards par voie intraveineuse (**5000 UI par ml**)			
Héparinate de sodium	HEPARINE SODIQUE	amp. 1 ml = 2500 UI amp. 1 ml = 5000 UI amp. 2 ml = 10000 UI fl. 5ml = 25 000 UI	• traitement préventif 10 000 à 20 000 UI/j selon le poids et le risque thromboembolique • traitement curatif (ad et enft) 50 à 100 UI/kg en bolus IV puis 400 à 600 UI/kg/j en perf.IV
Héparines standards par voie sous-cutanée (25 000 UI par ml)			
Héparinate de calcium	CALCIPARINE SOUS-CUTANEE	Seringue pré-remplies 0,2 ml = 5000 UI 0,3 ml = 7500 UI amp 0,5 ml = 12 500 UI amp 0,8 ml = 20 000 UI amp 1 ml = 25 000 UI	• traitement préventif en milieu médical de 5 000 UI x 2 ou 3 fois/j à 7500 UI x2 fois/j selon le poids et l'intensité du risque • traitement préventif en chirurgie générale, digestive, neurologique, gynécologique 5000 UI 2h avant l'intervention puis 5000 UI toutes les 12h x 10j au moins • traitement préventif en chirurgies orthopédique et obstétricale 5000 UI x 3 fois/j • traitement curatif

			(ad et enft) 250 UI/kg en 1 fois puis 500 UI/kg/j en 2 ou 3 inj.
Héparines de bas poids moléculaires (liste I)			
DCI	Spécialité	Présentation	Posologie
Daltéparine sodique	FRAGMINE	Seringues pré-remplies 0,2 ml = 2500 UI anti-Xa 0,2 ml = 5000 UI anti-Xa 0,75 ml = 7500 UI anti-Xa 1 ml = 10 000 UI anti-Xa	• traitement préventif 2500 UI/j (risque moyen) 5000 UI/j (risque élevé) • traitement curatif 100 UI/kg x 2 fois/j puis selon l'activité anti-Xa
Enoxaparine sodique	LOVENOX	Seringues pré-remplies 0,2 ml = 2000 UI anti-Xa 0,4 ml = 4000 UI anti-Xa 0,6 ml = 6000 UI anti-Xa 0,8 ml = 8000 UI anti-Xa 1 ml = 10 000 UI anti-Xa	• traitement préventif 2000 UI/j (risque moyen) 4000 UI/j (risque élevé) • traitement curatif 100 UI/kg x 2 fois/j puis selon l'activité anti-Xa
Tinzaparine sodique	INNOHEP	Seringues pré-remplies 0,25 ml = 2500 UI anti-Xa 0,35 ml = 3500 UI anti-Xa 0,45 ml = 4500 UI anti-Xa 0,5 ml = 10 000 UI anti-Xa 0,7 ml = 14 000 UI anti-Xa 0,9 ml = 18 000 UI anti-Xa	• traitement préventif 2500 UI/j (risque moyen) 4500 UI/j (risque élevé) • traitement curatif 175 UI/kg/j (1 seule inj/j) puis selon l'activité anti-Xa
Nadroparine calcique	FRAXIPARINE FRAXODI	Seringues pré-remplies 0,2 ml = 1900 UI anti-Xa 0,3 ml = 2850 UI anti-Xa 0,4 ml = 3800 UI anti-Xa 0,6 ml = 5700 UI anti-Xa 0,8 ml = 7600 UI anti-Xa 1 ml = 9500 UI anti-Xa Seringues pré-remplies 0,6 ml = 11 400 UI anti-Xa 0,8 ml = 15 200 UI anti-Xa 1 ml = 19 000 UI anti-Xa	• traitement préventif 2850 UI/j (risque moyen) 38 UI/kg/j x3 j puis 57 UI/kg/j (risque élevé) • traitement curatif 85 UI/kg x 2 fois/j puis selon l'activité anti-Xa • traitement curatif 170 UI/kg/j (1 seule inj/j) puis selon l'activité anti-Xa
Réviparine	CLIVARINE	Seringues pré-remplies 0,25 ml = 1432 UI anti-Xa 0,6 ml =3436 UI anti-Xa 0,9 ml = 5153 UI anti-Xa	• traitement préventif 1432 UI/j (risque moyen) 3436 UI/j (risque élevé) • traitement curatif 71 UI/kg x 2 fois/j puis selon l'activité anti-Xa
Danaparoïde sodique	ORGARAN	ampoules 0,6 ml =750 UI anti-Xa	• traitement préventif <90 kg : 750 UI x2 à 3 fois/j en SC >90 kg : 1250 UI x2 à 3 fois/j en SC Pendant 7 à 10j traitement curatif 2500 UI en bolus IV puis 2500 UI x2 fois/j en SC ou IV pendant 5 à 7 j

Tableau 3 : Les principales héparines commercialisées en France et leur présentation d'après Talbert, 2005

2.1.2 **Propriétés / mécanisme d'action**

Les propriétés des héparines sont une activité antithrombotique et anticoagulante :

- **Action antithrombotique** : car elles sont capables de prévenir l'apparition ou d'empêcher l'extension d'une thrombose,
- **Action anticoagulante** : car elles sont capables de ralentir in vitro la coagulation du sang.

Le **site pentasaccharidique spécifique**, situé sur certaines des chaines des héparines va se fixer à l'antithrombine III. Cette fixation provoque une modification conformationnelle de l'ATIII, celle-ci peut alors plus rapidement et plus considérablement se complexer et inactiver la thrombine, environ 1000 fois plus. On en déduit que l'activité de l'héparine est dépendante de la quantité d'ATIII disponible or celle-ci peut être diminuée par la prise de contraceptifs oestrogéniques et par des traitements héparíniques prolongés ; par contre elle sera augmentée par les traitements par AVK (potentialisation de l'activité).

L'inhibition des facteurs IIa, IXa, XIa nécessite une fixation de l'héparine à l'AT et à l'enzyme (ce qui n'est possible que si les chaines d'héparine sont longues), alors que l'inhibition des facteurs Xa, XIIa et de la kallicréine ne se fait que par la fixation de l'AT avec les chaines courtes d'héparine. Cette différence dans le processus d'inhibition permet d'expliquer pourquoi les HBPM ont un effet plus important dans l'inhibition du facteur Xa que dans celle du facteur IIa.

L'HNF peut également se fixer à d'autres protéines plasmatiques, dans une certaine mesure cela pourra engendrer une diminution de son activité, par exemple lors d'un syndrome inflammatoire. Il faudra donc s'attendre à ce que les effets du traitement puissent être différents d'un patient à l'autre (effet pharmacogénétique). Contrairement aux HNF, les HBPM ne se lient que très peu aux autres protéines plasmatiques, leur effet est donc plus prévisible.

2.1.3 **Indications**

Les différentes indications des héparines, que ce soit les HNF ou les HBPM sont les suivantes :

- Prévention du risque de la maladie veineuse thrombo-embolique en chirurgie et en médecine, lorsque ce risque est jugé modéré ou élevé.
- Prévention des thromboses veineuses profondes dans les circonstances dites à risque, comme la chirurgie, le post-partum ainsi que les thromboses sur matériel étranger
- Traitement de la thrombose veineuse ou artérielle ou de l'embolie pulmonaire, constituée et objectivement documentée.
- Lorsque la thrombose est constituée, elles ont pour objectif, à la phase aigüe, de limiter l'extension et le risque embolique puis de prévenir la récidive.
- Au cours des séances d'hémodialyse (prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle).

- La posologie administrée sera différente selon l'indication, ainsi que la durée du traitement anticoagulant qui devra coïncider avec celle du risque thromboembolique. En chirurgie générale, la prophylaxie anticoagulante par une HBPM, sera inférieure à 10 jours. Un relai précoce avec les anticoagulants oraux doit être envisagé dès que possible.

2.1.4 **Contre-indications**

Les contre-indications à l'utilisation des héparines sont :

- Antécédents de thrombopénie survenue sous une héparine, standard ou HBPM,
- Manifestations ou tendances hémorragiques (sauf en cas de Coagulation Intra-vasculaire, Disséminée) liées à des troubles de l'hémostase,
- Endocardite infectieuse aigue (en dehors de celle survenant sur une prothèse),
- Période postopératoire après chirurgie cérébrale et du rachis,
- Accident vasculaire cérébral hémorragique,
- Hypersensibilité à l'héparine,
- Lésion organique susceptible de saigner.

Les héparines sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie selon les facteurs de risque associés au patient. Ce risque peut donc être majoré avec d'autres classes thérapeutiques de médicaments susceptibles elles aussi de provoquer une hyperkaliémie. L'association d'un traitement curatif (et à toutes doses pour le sujet âgé de plus de 75 ans) à l'héparine est donc déconseillée avec :

- L'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires (et par extrapolation, autres salicylés) : augmentation du risque hémorragique (par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les salicylés). Il est recommandé d'utiliser un antalgique antipyrétique non salicylé type paracétamol, si besoin.
- Les AINS par voie générale (Anti-Inflammatoires Non Stéroidiens) : augmentation du risque hémorragique (par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, il faudra surveiller étroitement le patient.
- Dextran 40 (voie parentérale) : augmentation du risque hémorragique (par inhibition de la fonction plaquettaire par le Dextran 40).

Lors de l'utilisation des anticoagulants oraux avec les héparines lors de la phase de relai à l'héparine, la surveillance clinique doit être accrue à cause d'une potentialisation de l'action anticoagulante. L'usage des antiagrégants plaquettaires, du fait de l'augmentation du risque hémorragique sera également à prendre en compte.

Lors de l'administration d'un traitement à l'héparine à doses préventives, l'administration conjointe des traitements anticoagulants oraux, antiagrégants plaquettaires et thrombolytiques sera à prendre en

compte du fait de l'augmentation du risque de saignement par leur action sur l'hémostase. Si l'association ne peut être évitée, il faudra prévoir une surveillance clinique et étroite.

2.1.5 **Effets indésirables**

Les effets indésirables principaux sont :

- Risque hémorragique, souvent dose-dépendant ou lié à la présence de facteurs de risques associés (lésions organiques pouvant saigner, association médicamenteuses, l'âge, une insuffisance rénale, ou un faible poids), impliquant une surveillance clinique et/ou biologique. Attention, des manifestations hémorragiques peuvent aussi être liées à un non-respect des modalités thérapeutiques.
- La survenue rare de thrombopénie grave (de type II) pouvant être associée à des accidents thrombotiques artériels ou parfois veineux, impliquant une numération de plaquettes tous les 2 ou 3 jours.

Les accidents de surdosages peuvent être évités par une posologie adaptée et une surveillance correcte, cependant, en cas d'accident, l'action de l'héparine peut être **immédiatement** neutralisée par le sulfate de protamine, à raison d'1ml pour neutraliser 1000 UI d'héparine, en administration par intra-veineuse très lente.

Certains effets indésirables peuvent différer selon le type d'héparine utilisée, il est donc intéressant de les classer.

Avec l'**héparine standard**, les effets indésirables les plus couramment observés sont :

- des thrombopénies graves accompagnées d'accidents thrombotiques,
- des manifestations hémorragiques,
- des phénomènes allergiques généraux,
- des accidents cutanés allergiques ou hématomes aux points d'injection sous-cutanés, parfois, nécrose cutanée, celle-ci est précédée alors de purpura et douleur,
- Ostéoporose, observée lors de traitement de longue durée à posologie élevée,
- Hyperéosinophilie,
- Hyperkaliémie notamment chez l'insuffisant rénal.

Ces différents risques médicamenteux peuvent être prévenus. Ainsi une surveillance biologique est nécessaire afin de prévenir le risque de thrombopénie grave. Pour cela, il faudra pratiquer une numération plaquettaire avant l'administration du traitement, puis 2 fois par semaine (en cas de traitement prolongé, la surveillance pourra être plus espacée au-delà du 1er mois). En cas de survenue d'une thrombopénie grave, l'arrêt du traitement s'impose. Le relais par le danaparoïde ou les hirudines puis par les anti-vitamines K est possible. En général ces accidents d'origine immuno-allergique surviennent entre le 5ème et le 21ème jour de traitement.

En ce qui concerne les autres effets indésirables évoqués plus haut, il faudra suspendre immédiatement le traitement dès l'apparition de l'effet indésirable.
En cas de traitement de longue durée, on recherchera l'apparition d'une éventuelle déminéralisation osseuse afin de prévenir le risque d'ostéoporose.

Lors de l'utilisation des **HBPM**, les effets indésirables rapportés sont dans de rares cas des thrombopénies, éventuellement associées aux thromboses survenant entre le 5ème et le 21ème jour de traitement. La prévention de ce risque se fait de la même manière que celle préconisée dans le cas des héparines standard : surveillance biologique par numération plaquettaire et substitution de l'HBPM en cas de survenu de cet effet. Des phénomènes allergiques locaux ou généraux, des hématomes aux points d'injection, ainsi que des hémorragies ont également été rapportées.

Complications locales des traitements à l'héparine :

L'administration de l'héparine standard par la voie sous-cutanée peut entrainer des réactions érythémateuses douloureuses, la survenue d'hématome et parfois, de façon exceptionnelle, des nécroses.
Cette complication peut être favorisée par le non-respect des techniques d'injection.
Le strict respect des règles de l'injection (sous-cutanée vraie dans un pli cutané, aiguille ne contenant pas de produit) permet de limiter ces complications.

Thrombopénie induite par l'héparine TIH (thrombopénie sévère de type II)

Il s'agit d'une complication rare mais grave, car elle peut s'accompagner exceptionnellement d'une thrombose ; celle-ci concerne les artères des membres inférieurs avec constitution de thrombus blancs (leucoplaquettaitres). La surveillance de la survenue de cette complication doit être systématique à cause de sa gravité potentielle. Pour cela on pratique une numération plaquettaire avant le début du traitement puis 2 fois par semaine pendant la durée du traitement.

La cause de cet événement est d'ordre immunologique (dite de type II). Cette complication ne dépend pas de la dose ; elle apparait pour des traitements de plus d'une semaine et sa gravité dépendra du moment de sa survenue. Elle est moins fréquente avec les HBPM qu'avec l'héparine standard.
La thrombopénie précède le plus souvent la thrombose ; le délai de survenue est de 5 à 21 jours (pic au 10ème jour) en cas de première exposition.

Une thrombopénie doit être suspectée si le nombre de plaquettes est inférieur à 100000 /mm^3 et/ou une chute relative de 30 à 50% est observée sur 2 numérations successives. L'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence, dès qu'elle est suspectée, il faut contrôler immédiatement la numération plaquettaire et arrêter l'administration de l'héparine. Si l'anti-coagulation semble indispensable, l'héparine sera alors relayée avec une autre classe d'antithrombotique : la Danaparoide sodique ou l'hirudine. Le relai avec les AVK ne sera fait qu'après normalisation de la numération plaquettaire.

2.1.6 **Précautions d'emploi**

Avant de commencer tout traitement avec une héparine, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale du patient, et encore plus chez le sujet ayant un âge >75 ans. Pour évaluer cette fonction, on calculera la clairance à la créatinine (Clcr), qui est un bon indicateur de la fonction rénale, grâce à la formule de Cockcroft :

pour l'homme :	Clcr = (140- âge (années))*poids (kg)/ (0,814 * créatininémie (µmol/l)
pour la femme :	Clcr(homme)*0,85

une insuffisance rénale sévère est observée si Clcr < 30ml/min, dans ce cas les HBPM sont contre-indiquées.

La surveillance biologique implique systématiquement une numération des plaquettes pendant toute la durée du traitement (avant le traitement, vers le 5eme jour puis tous les 2 ou 3 jours) quelle que soit l'indication du traitement, cette surveillance permettant entre autre de suivre le risque de thrombopénie induite à l'héparine. Les traitements curatifs par l'HNF sont surveillés par la mesure du temps de céphaline activée (TCA) qui doit être compris entre 2 et 3 fois le temps du témoin.
La surveillance des traitements (curatifs) par les HBPM, doit être réalisée par la mesure de l'activité anti-Xa, 3 à 4 heures après l'injection et peut être répétée tous les 2 ou 3 jours selon le patient, il faudra prendre en compte que pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique l'activité anti-Xa générée est différente. Cette surveillance est utile pour gérer le risque hémorragique (en cas de surdosage) Le relai par un anticoagulant oral est débuté en général dès les 3 premiers jours de traitement par l'HBPM, ou dès que possible, selon l'état du patient, de façon à raccourcir la durée de l'héparinothérapie au maximum.

Les anesthésies générales ne sont pas contre-indiquées mais fortement déconseillées, ainsi que pour les techniques de rachianesthésie et d'anesthésie péridurale, l'intérêt de l'injection pré-opératoire est à discuter et à évaluer en raison du risque théorique accru d'hématome intrarachidien.

Il est important de se souvenir que la dose d'héparine peut toujours être adaptée au niveau de risque du patient et du type de chirurgie, si nécessaire.

En conclusion, la surveillance du traitement devra être accrue dans les situations à risques suivantes :

- Insuffisance hépatique
- ATCD d'ulcères digestifs

Les précautions d'emploi des héparines peuvent aussi être différentes selon le type :

Héparine standard :

- Prudence en cas d'insuffisance hépatique, rénale, d'hypertension artérielle, d'antécédents d'ulcères digestifs ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner.
- Prudence particulière lors de l'accouchement, en raison des risques hémorragiques utéro placentaires ; il est préférable par ailleurs de suspendre le traitement en cas d'anesthésie péridurale.
- Eviter tout acte susceptible d'entrainer une effraction vasculaire à l'exception des injections en IV et SC strictes : ne pas administrer par voie intramusculaire.
- Précautions d'emploi liées aux associations médicamenteuses présentant des risques :
    - Anticoagulants oraux : il y a potentialisation de l'action anti-coagulante. L'héparine fausse le dosage du taux de prothrombine (TP). Pour le relais de l'héparine par les anticoagulants oraux, contrôler l'effet de ces derniers en effectuant le prélèvement avant l'administration d'héparine ;
    - Glucocorticoïdes : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

HBPM : (la surveillance du traitement sera renforcée dans les cas suivants)

- antécédents d'ulcère digestif ou toute autre lésion organique susceptible de saigner.
- Prudence en cas d'insuffisance hépatique, rénale, d'hypertension artérielle.
- Prudence en période postopératoire de neurochirurgie (cerveau ou moelle épinière).
- En l'absence de données cliniques humaines, il est prudent d'éviter le recours aux HBPM en période de grossesse (1er trimestre) et d'allaitement.
- Prudence en cas de rachianesthésie péridurale en l'absence de schéma thérapeutique validé.
- La réalisation d'une ponction lombaire sera discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle est à différer chaque fois que possible.

2.1.7 Conduite à tenir – relais avec les AVK

La posologie d'héparine est différente selon qu'il s'agit d'un traitement préventif (utilisation de faibles doses) ou d'un traitement curatif (doses plus élevées).

2.1.7.1 **Prévention du risque thromboembolique veineux**

On définit trois niveaux de risque en fonction du type de chirurgie, d'une part et de l'état du patient d'autre part : **faible**, **modéré**, et **élevé**. Lorsque le risque global est jugé faible, il n'est pas nécessaire de prescrire une prophylaxie héparinique.

Les HBPM ont une élimination plus lente que celles des héparines non fractionnée, ne nécessitent qu'une seule injection quotidienne et présentent un bon profil de tolérance. Elles tendent donc tout naturellement à supplanter les héparines non fractionnées sous-cutanées dans la prévention du risque thromboembolique modéré ou élevé.

Les posologies sont différentes en fonction du niveau de risque thromboembolique et plus faibles que pour un traitement curatif.

La première injection sous-cutanée doit être réalisée avant l'acte opératoire sous anesthésie générale, et la seconde administration 12 heures après. Le traitement se poursuivra ensuite à raison d'une injection quotidienne.

La durée du traitement doit être adaptée à celle du risque thromboembolique (au moins jusqu'à déambulation), inférieure à 10 jours en chirurgie générale, plus longue en chirurgie orthopédique ou en cas de risque particulier d'accident thromboembolique, un relai précoce avec les **Anti-Vitamines K** pouvant être envisagé s'il n'existe pas de contre-indication à leur emploi.

Surveillance du traitement :
La tolérance locale au point d'injection doit être surveillée. Le risque hémorragique potentiel de ce traitement doit être gardé à l'esprit tout au long de l'administration du traitement.

Une surveillance biologique régulière n'est pas utile dans le cadre des traitements préventifs, mis à part certains cas particuliers : patient présentant un risque thromboembolique élevé ou un risque à la fois thromboembolique et hémorragique, patient de poids éloigné de la normale ou insuffisant rénal L'objectif est alors d'obtenir une activité anti-Xa comprise entre 0,35 et 0,45 UI/ml de plasma (3 à 4 heures après l'injection).

Pour les traitements d'une durée supérieure à une semaine, comme cela peut être le cas avec les patients polytraumatisés, la surveillance biologique est limitée à la numération plaquettaire (5ème jour après le début du traitement, puis tous les 3 jours).

2.1.7.2 **Traitement curatif de la maladie veineuse thrombo embolique**

Avant tout traitement, il convient d'écarter toute autre anomalie de l'hémostase. Pour cela un bilan biologique est nécessaire, avec :

- Numération des plaquettes,
- Réalisation d'un temps de Quick (taux de prothrombine) exprimé en INR,
- Réalisation d'un temps de céphaline activée (TCA),
- Un dosage du fibrinogène.

Nous allons étudier les 2 cas de figure, c'est-à-dire le traitement par les HNF et le traitement par les HBPM.

➢ Traitement curatif par les HNF :

Posologie :

Dans ce cas, on cherche à obtenir une hypocoagulabilité forte, le traitement doit donc être prescrit à fortes doses.

→ Le traitement est commencé avec un bolus IV de 100 UI/kg.

→ La dose utilisée est de 400 à 600 UI/kg/j ; elle est adaptée, par la suite, à la réponse biologique ; elle varie d'un individu à l'autre et en fonction du stade de la maladie.

Voie d'administration :

La préférence va à la voie IV. L'administration en SC est possible. Cependant l'hypocoagulabilité serait atteinte plus lentement. Elle est réservée au relais avec la voie IV. La posologie est équivalente. Les injections sont faites toutes les 8 à 12 heures. La durée du traitement est de 3 à 4 jours en IV puis jusqu'à 10 jours en SC avec relais par les AVK, sauf en cas d'embolies pulmonaires. Dans ce cas le traitement héparinique doit être prolongé.

➢ Traitement curatif par les HBPM :

Le traitement sera adapté en fonction du poids du patient (pour les doses précises, se reporter au *Tableau 3 : Les principales héparines commercialisées en France et leur présentation*), à raison d'une ou deux injections par jour, selon la molécule, en sous-cutané.

Surveillance biologique du traitement curatif :

Elle est nécessaire lors des traitements curatifs des thromboses (ainsi que pour les traitements préventifs à doses élevées) et ceci afin de déterminer la dose compatible avec l'efficacité et la sécurité recherchée.

La surveillance biologique doit être faite 2 à 3 fois par jour jusqu'à l'obtention d'une dose entrainant une hypocoagulabilité stable. Ensuite elle est contrôlée une fois par jour.

Le prélèvement est habituellement réalisé à mi-distance entre deux injections en cas d'administration SC (administration discontinue), à un moment quelconque en cas d'administration en IV (administration continue), en respectant les délais d'équilibration (3 ou 4 heures au moins après le début du traitement ou après un changement de dose).

Il faut toujours noter l'heure du prélèvement par rapport à l'heure de la dernière injection.

Le test de surveillance le plus utilisé est le temps de céphaline activée (TCA) : la zone thérapeutique habituellement retenue par consensus est un allongement du TCA de 2 à 3 fois par rapport au témoin.

La durée du traitement curatif sera limitée au maximum, en fonction de l'état du patient : en général pendant une dizaine de jours. Le relai avec les AVK devra rapidement être mis en place, si l'état du patient le permet.

2.1.7.3 **L'administration du traitement**

L'héparine standard :

L'héparine calcique est utilisée en prévention uniquement. Elle doit être administrée exclusivement par voie sous-cutanée (pas d'intramusculaire).
Les injections seront réalisées toutes les 8 à 12 heures, toujours aux mêmes moments de la journée.
Elles sont pratiquées dans la ceinture abdominale à plus de 10 cm de l'ombilic et au niveau des crêtes iliaques, **alternativement** à droite et à gauche.
L'aiguille doit être introduite **perpendiculairement** dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index. Interrompre l'injection si l'introduction de l'aiguille a déterminé une douleur (atteinte d'un vaisseau) et pratiquer l'injection du coté opposé.
En traitement curatif, l'**héparine sodique** est administrée couramment par voie IV en seringue électrique. L'héparine en perfusion n'est pas comptatible avec de nombreux autres médicaments : albumine, insuline, lipides, vitamines du groupe B, solutés de remplissage…

Les HBPM :

En traitement préventif comme curatif, les HBPM sont administrées par **voie sous-cutanée** à raison d'une injection quotidienne en préventif et de deux injections par jour (une seule pour certaines spécialités) en curatif.
Les seringues sont pré-remplies et prêtes à l'emploi. L'injection est pratiquée dans la ceinture abdominale entéro-latérale et postéro-latérale, alternativement du coté droit et du coté gauche.

L'aiguille doit être introduite perpendiculairement (et non tangentiellement) sur toute sa longueur dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index et maintenu pendant toute la durée de l'injection.

2.1.8 **Pour conclure…**

En résumé, l'action anticoagulante des héparines est à présent largement connue, utilisée et maitrisée. Cependant elle peut s'accompagner d'un risque de complication hémorragique non négligeable. Bien que les HBPM aient largement contribuées à simplifier leur utilisation, la sécurité d'emploi d'un traitement par héparine (toutes confondues) dépendra donc du bon respect des modalités de prescription, de la posologie administrée et de la surveillance effectuée tout au long du traitement.

Il est à noter que depuis le début des années 2000, une nouvelle classe d'anticoagulant est apparue : **les hirudines et dérivés**. Ces nouvelles molécules sont issues du génie génétique et sont des analogues recombinants du principe actif anticoagulant de la sangsue d'Europe Centrale (*Hirudo medicinalis Linn).*

L'hirudine et ses dérivés inhibent la coagulation in vitro et in vivo, par inhibition de la thrombine mais sans intervention des facteurs de coagulation. Leur utilisation concerne la prévention et le traitement de l'accident thrombo-embolique, en cas de contre-indication aux héparines ; et l'infarctus du myocarde.

Leur structure d'action étant totalement différente des héparines, ces molécules peuvent être prescrites en cas de contre-indication aux héparines et dans le traitement des coagulopathies disséminées pouvant survenir lors d'une thrombocytopénie induite par l'héparine, en excluant normalement le phénomène d'allergie croisée.

Les molécules actuellement disponibles sur le marché sont :

- L'hirudine
- La lépirudine (Refludan®)
- La desirudine (Revasc®)
- Le fondaparinux (Arixtra®)
- La bivalrudine (Angiox®)

2.2 Les Anti-Vitamines K [Talbert M, 2005 ; Moulin M, 2002 ; AFSSAPS, 2002 ; GEHT, 2009e ; GEHT, 2009f]

2.2.1 Généralités et présentation des deux classes de dérivés

Les anti-vitamines K (AVK) sont des anti-thrombotiques actifs par voie orale. C'est sont le seul traitement anticoagulant oral utilisable en pratique courante. A l'inverse des héparines, qui sont des anticoagulants de l'urgence, les AVK sont utilisées pour les traitements prolongés de plus d'une semaine. Leur action est d'altérer les processus de la coagulation qui aboutissent à la formation de thrombine puis du réseau de fibrine.

On dénombre environ 580 000 patients traités par an soit environ 1% de la population. La molécule la plus prescrite est la fluindione puis l'acénocoumarol et la warfarine en France ; alors que pour les pays anglo-saxons c'est la warfarine qui est le plus prescrit.

Depuis le début de leur commercialisation, des progrès sont apparus permettant un meilleur maniement de ces anticoagulants : apparition de moyen permettant d'augmenter la qualité de la surveillance biologique (INR) et définition de nouvelles zones thérapeutiques ayant pour conséquences la prescription de doses plus faibles.

Les AVK appartiennent à deux classes chimiques : les **dérivés de l'indane-dione** et les **dérivés de la coumarine**. Parmi ces molécules, on distingue les AVK à **demi-vie brève** (durée d'action de 1 à 2 jours) et les AVK à **demi-vie longue** (durée d'action de 3 à 5 jours).

La plupart des études sur les AVK concernent la warfarine, c'est pour cela que cette molécule est souvent considérée comme la référence dans les recommandations.

Les 5 molécules actuellement disponibles sur le marché et leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau ci-après :

- 2 dérivés de l'indane-dione : la phénindione (Pindione®) et la fluindione (Previscan®) ;
- 3 dérivés de la coumarine : l'acénocoumarol (Sintrom®), le ticlomarol (Apegmone®) et la warfarine (Coumadine®).

		Posologie	Présentation	Demi-vie (Heures)	Durée d'action (jours)	Délai d'action (heures)
Dérivés Coumariniques						
warfarine	Coumadine®	Dose initiale 4 mg/j Puis 1 à 20 mg/j en 1 prise	cp de 2 ou 10 mg	35-45	4-5	36-60
acénocoumarol	Sintrom® Minisintrom®	Dose initiale : 4 mg/j Puis 1 à 8 mg/j en 2 prises	cp de 1 ou 4 mg	8-9	2-4	18-24
ticlomarol	Apegmone®	Dose initiale : 4 mg/j Puis 1 à 8 mg/j en 2 prises	cp de 4 mg	24	2-4	18-24
Dérivés Indane-diones						
fluindione	Préviscan®	Dose initiale 20 mg/j Puis 5 à 20 mg/j en 1 prise	cp de 20 mg	30	3-4	24-36
phenindione	Pindione®	Dose initiale 75 mg/j Puis 25 à 150 mg/j en 2 prises	cp de 50 mg	5-10	1-2	18-24

Tableau 4 : Les différentes AVK commercialisées en France

2.2.2 **Mécanisme d'action**

Les AVK sont des dérivés de la coumarine ou de l'indanedione ; ils **empêchent la régénération**, au cours de son cycle métabolique **de la vitamine K**, cofacteur d'une enzyme, la carboxylase hépatique, responsable de la γ-carboxylation des résidus glutaminiques sur les facteurs II, VII, IX, X, PC, PS. L'administration d'AVK a pour conséquence une diminution de la synthèse des formes biologiquement actives de ces protéines. La décroissance de l'activité des facteurs de coagulation dans le plasma dépend de la demi-vie des protéines concernées. L'administration des anti-vitamines K permet d'obtenir **la diminution de la concentration plasmatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants**. Ceux-ci sont inefficaces dans le processus de coagulation car la γ-carboxylation intervient dans les propriétés de liaison au Ca^{2+}, indispensable pour permettre un assemblage des protéines en un complexe catalytique efficace. L'effet antithrombotique obtenu est surtout lié à la diminution du facteur II. L'équilibre thérapeutique est atteint en pratique **en 7 jours** environ.

Les AVK sont absorbées au niveau du tube digestif de manière quasi complète et métabolisés au niveau de l'hépatocyte (cellule du foie). Les anti-vitamines K se fixent presque totalement aux protéines plasmatiques (98%). Les métabolites sont excrétés au niveau des selles et des urines.

Ce cycle métabolique explique que de nombreux facteurs peuvent modifier (potentialiser ou diminuer) les effets des AVK, ces facteurs seront donc à surveiller pendant toute la durée du traitement.

2.2.3 **Indications**

Les AVK sont largement prescrites pour les indications suivantes :

- **Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires en relais de l'héparinothérapie initiale** (traitement de 3 mois après un premier épisode de thrombose veineuse, 6 mois après embolie pulmonaire, 12 mois après première récidive de thrombose veineuse).
- Prévention secondaire de la maladie thromboembolique récidivante (traitement de longue durée après plusieurs récidives).
- Prévention des embolies systémiques chez des patients atteints de valvulopathies ou porteurs de prothèses valvulaires (traitement allant de 3 mois à vie), chez des patients présentant certains troubles cardiaques (notament la fibrillation auriculaire) et dans certains cas d'infarctus du myocarde.

En France, les prescriptions peuvent se détailler ainsi [GEHT, 2009 e] :

- Maladies cardiaques non ischémiques (41% des prescriptions)
- **Maladies Thromboemboliques veineuses (14%)**
  - Prévention de la thrombose veineuse (chirurgie à haut risque type orthopédique)
  - Traitement de la thrombose veineuse (et embolie pulmonaire)
  - Prévention des embolies systémiques (prothèse valvulaire)
- Cardiopathies ischémiques 13%
- Reste 31%

2.2.4 **Choix du traitement, modalités d'initiation et surveillance**

2.2.4.1 **Choix**

Les différents AVK diffèrent par leur **délai d'action** et leur **durée d'action** (leur demi-vie).
La durée d'action est liée à la demi-vie des facteurs de coagulation modifiés.

Ces 2 paramètres vont donc conditionner les modalités de prescription : le fractionnement des doses, au cours de la journée pour les produits à demi-vie courte facilitera l'équilibration du traitement, en début de traitement. Par la suite, un traitement ayant une demi-vie longue facilitera une meilleure observance du patient.

La posologie d'équilibre est plus rapidement trouvée avec un médicament ayant une demi-vie courte mais l'équilibre est moins stable. Ainsi la concentration peut varier pendant la journée ce qui

provoquera également une variabilité d'action. Il y a toutefois peu d'action sur le facteur II, qui lui a une demi-vie longue, il n'y aura donc pas de variation dans l'efficacité du traitement.

Pour simplifier le traitement et la stabilité, les AVK à demi-vie longue sont donc plus souvent prescrits. Par contre, il est préférable de prescrire les AVK à demi-vie courte pour les patients ayant un risque hémorragique ou une sensibilité importante.

Dans la pratique, il existe certaines différences entre les dérivés de l'indane-dione ou les dérivés coumariniques :

- Les dérivés de l'indane-dione ont l'avantage d'avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques ce qui les rend moins sensibles à certaines interactions médicamenteuses. Par contre il peut exister des accidents immunoallergiques (peu d'études internationales existent à ce sujet)
- En comparaison, on note avec les dérivés de la coumarine une bonne tolérance du traitement.

L'inconvénient majeur de ces molécules est le grand nombre d'interactions médicamenteuses.

En pratique les dérivés de la coumarine sont préférés.

2.2.4.2 **Initiation du traitement**

Un traitement par AVK ne doit être envisagé qu'après **avoir éliminé** toutes les **contre-indications possibles** à ce traitement, en respectant les précautions d'emploi et après **information** précise et **écrite** du patient (éducation du patient).

Lors de l'initiation d'un traitement par AVK, il est recommandé d'administrer la posologie moyenne d'équilibre. Une dose de charge est à proscrire car elle est inutile, voire dangereuse. Les adaptations de doses se font par demi ou quart de comprimé, ceux-ci étant sécables.

Le début de l'activité anticoagulante ne s'observe qu'après 2 ou 3 jours de traitement, lorsque les facteurs de coagulation inactifs induits par le médicament remplacent progressivement ceux qui étaient présents au départ. En raison de ce délai d'action, et surtout si un effet anticoagulant rapide est recherché, il est recommandé de commencer simultanément avec une administration conjointe d'héparine (en cas de thrombose évolutive ou de haut risque de complication embolique). Pour les thromboses évolutives, on maintient l'héparine pendant 5 jours. Dans les autres cas on considère que l'héparine peut être arrêtée dès que 2 INR successifs se situent dans la zone thérapeutique voulue.

On peut commencer un traitement par AVK directement ou en relai des héparines. Dans le cas de notre exposé, les AVK seront à débuter dès que possible lorsque plusieurs conditions seront réunies : stabilité de l'état du patient, comprenant la fin des chirurgies nécessaires et possibilité de prendre un

traitement par voie orale ; cela en vue de réduire au minimum le risque de thrombopénie induite à l'héparine (TIH) et la durée d'hospitalisation.

2.2.4.3 **Surveillance**

La pharmacocinétique de chaque AVK est différente d'un individu à l'autre et dépend de l'absorption et de la clairance propre du patient, mais varie aussi en fonction du poids, de l'âge et du régime alimentaire. Ces variations rendent la surveillance biologique du traitement indispensable. Le meilleur test pour cette surveillance est **le temps de Quick** sensible à la diminution des facteurs VII, X, II ; **exprimé en INR**.

En pratique, on doit réaliser un contrôle de l'INR tous les jours jusqu'à atteindre un INR dans la zone thérapeutique voulue 2 fois consécutives. Au cours des 2-3 semaines suivantes, l'INR continuera à être contrôlé 2 à 3 fois par semaine. Son contrôle sera fait par la suite à raison d'une fois par mois. Ce contrôle pourra être plus rapproché en cas de troubles digestifs, lors de l'introduction d'un nouveau médicament ou en cas d'anticoagulation instable. Lorsqu'un ajustement de dose sera fait, l'INR devra à nouveau être surveillé de façon rapprochée jusqu'à nouvelle stabilisation.

Chez un sujet traité par une AVK, plus le temps de coagulation s'allonge, plus l'INR augmente. L'INR d'une personne non traitée est de 1. Deux zones thérapeutiques de l'INR ont été définies en fonction de l'indication du traitement AVK ; ces zones tiennent compte à la fois de l'importance du risque thrombotique et du risque hémorragique voir tableau ci-dessous :

Indication du traitement	INR
- Prévention primaire de la thrombose veineuse (chirurgie à haut risque type orthopédique) - Traitement de la thrombose veineuse (et embolie pulmonaire) - Prévention des embolies systémiques (fibrillation auriculaire ou infarctus du myocarde)	**2-3**
- Prothèse valvulaire mécanique - Embolies systémiques récidivantes	3-4,5

Tableau 5 : Zones thérapeutiques de l'INR en fonction de l'indication du traitement AVK

2.2.5 **Effets indésirables**

2.2.5.1 **Dose dépendants**

Le risque hémorragique est très souvent lié au surdosage (risque important si INR > 5, en pratique ne pas dépasser 4.5, ou en cas de lésion préexistante pouvant saigner). Les manifestations hémorragiques seront de gravité diverses :

→ Mineures : gingivorragies, épitaxis, ménorragies ;

→ Majeures : hématurie, rectorragies et méléna, hématémèse, hémoptysie, saignement persistant.

La conduite à tenir afin de prévenir ce risque sera abordée plus loin.

Lorsqu'il existe un surdosage biologique, il faut en déterminer la cause ; la survenue d'un saignement alors que l'INR est resté en dessous de 3 correspond souvent à une pathologie associée ou à une lésion gastro-intestinale ou rénale.

2.2.5.2 **Non-dose dépendants**

Les dérivés-coumariniques peuvent occasionner les effets indésirables suivants : gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées, urticaire, alopécie, et possibilité d'ulcération buccale (notamment avec l'acenocoumarol).

De leur coté, les dérivés de l'indane-dione peuvent provoquer des diarrhées, des réactions d'hypersensibilité rares (0.2 à 2%) mais parfois létales (asthénie, éruptions cutanées, fièvre, leucopénie ou aplasie médullaire, néphrite tubulo-intersticielle avec anurie, myocardite, rares cas d'hépatite).

Exceptionnellement ont été observées des résistances d'origine génétique (la warfarine est plus active que les autres AVK) et des nécroses cutanées par thromboses capillaires (si déficit en protéine C associé).

2.2.6 **Contre-indications**

2.2.6.1 **Médicamenteuses**

- Risque de potentialisation de l'action :

Le métabolisme des AVK étant hépatique, on peut s'attendre à ce que **les médicaments inhibant les enzymes microsomiales hépatiques** potentialisent l'action anticoagulante des AVK et donc le risque hémorragique.

L'emploi des molécules suivantes (ainsi que tout autre inhibiteur enzymatique) est donc contre-indiqué conjointement aux AVK (ou sous réserve d'une surveillance plus fréquente grâce à l'INR et d'une adaptation de la posologie) :

- Chloramphénicol
- Erythromycine
- Tétracyclines
- Néomycine
- Céphalosporines
- Sulfamides
- Acide nalidixique
- Métronidazole
- Kétoconazole
- Miconazole
- Ac Acétyl salicylique
- Indométhacine
- Phénylbutazone
- Sulfamides hypoglycémiants
- Clofibrate
- Cholestyramine
- Cimétidine
- Hormones thyroïdiennes
- Phénitoine
- Quinidine
- Allopurinol
- Amiodarone
- Anabolisants stéroidiens
- Antidépresseurs tricycliques
- Chlorpromazine
- Acide tiénilique

- <u>Risque d'inhibition de l'action avec :</u>

Pareillement, les médicaments induisant les enzymes hépatiques, augmenteront le catabolisme des AVK et diminueront leur action (augmentation du risque thrombotique).
L'emploi des molécules suivantes (et de toute autre molécule induisant les enzymes hépatiques) est donc contre-indiqué conjointement aux AVK (ou sous réserve d'une surveillance plus fréquente grâce à l'INR et d'une adaptation des posologies) :

- Barbituriques
- Benzodiazépines
- Carbamazépine
- Phénitoïne
- Rifampicine
- Griséofulvine
- Oestroprogestatifs
- Anti-acides
- Pansements gastro-intestinaux
- Millepertuis

2.2.6.2 **Générales**

Les AVK sont souvent prescrits pour des périodes relativement longues. Ce sont des médicaments efficaces, donc potentiellement dangereux. Il est indispensable d'essayer d'optimiser le rapport cout/bénéfice et pour cela de respecter les contre-indications :

- Un patient non informé ou non compliant
- Prudence avec le sujet âgé
- Hypertension artérielle grave et/ou mal contrôlée

- Insuffisance rénale ou hépatique sévère
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral récent
- Existence d'une lésion organique susceptible de saigner (ulcère gastroduodénal, varices œsophagiennes).
- La femme enceinte : les AVK passent la barrière placentaire, elles sont donc formellement contre-indiqués au cours des 1er et 3ème trimestres de la grossesse. La warfarine et l'acénocoumarol ne passent pas dans le lait maternel, elles peuvent donc être utilisés lors de l'allaitement
- Syndrome hémorragique
- Interventions neurochirurgicales ou oculaires récentes.

2.2.7 **Précautions d'emploi et conduites à tenir**

De manière générale, pendant toute la durée du traitement par AVK, le régime alimentaire du patient sera à surveiller et il faudra éduquer le patient :

- Potentialisation des effets : par l'alcool, le jeûne ;
- Diminution des effets avec les aliments riches en vitamine K (brocolis, choux, tomates, petits pois, haricots verts).

De plus, l'administration de tout nouveau médicament conjointement à un traitement par AVK doit être discutée avant son commencement. L'INR sera contrôlé plus fréquemment les jours suivants cette introduction et jusqu'à stabilisation avec possible adaptation de la posologie de l'AVK.

Certaines pathologies peuvent également potentialiser les effets des AVK : la fièvre, un cancer ou une hyperthyroïdie. En présence d'une de ces pathologies, on peut être amené à contrôler l'INR dans des délais plus rapprochés que la normale afin d'éviter tout risque d'hémorragie. De même un INR anormalement élevé devra engager la recherche d'une de ces pathologies.

Il est déconseillé de pratiquer des injections intramusculaires et des ponctions intra-artérielles ou intra-articulaire lors de l'administration d'une AVK. D'une manière générale le risque hémorragique doit être réévalué et prévenu dès que nécessaire.

2.2.7.1 **Prévention du risque hémorragique**

Les accidents hémorragiques sont au 1er rang des accidents iatrogènes lors de l'administration d'un traitement AVK.
Un surdosage est caractérisé dès que l'INR atteint la valeur de 4. Un surdosage majeur est atteint quant l'INR est supérieur à 6.

Selon les recommandations professionnelles mixtes du GEHT et de l'HAS, la conduite à tenir en cas de surdosage avéré dépendra de l'existence ou non de signes hémorragiques, et sera à moduler en fonction des risques propres au patient.

En général, en l'absence de manifestations hémorragiques, l'interruption du traitement pendant 24 à 72h suffit. L'hospitalisation sera envisagée s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel. Ensuite, le traitement sera repris mais à une dose inférieure à celle ayant déclenché le surdosage (en moyenne environ 25% en dessous de la dose précédente). Si l'INR est très supérieur à 6 ou si l'estimation du risque hémorragique lié au sujet parait élevée, l'administration de vitamine K1 à faible dose est possible. Bien souvent 1 à 2 mg per os sont suffisant et préférable pour éviter une résistance ultérieure aux AVK. Le but est d'atteindre un INR inférieur à 5 (*cf Annexe* 1 *2).*

En présence de manifestations hémorragiques, la conduite à tenir dépend de l'importance de l'hémorragie, du degré d'urgence et de l'INR. Il faut corriger rapidement l'hypocoagulabilité. Il existe 2 possibilités *(cf Annexe 3) :*

- L'injection intraveineuse de vitamine K1 (5 à 10 mg). Son inconvénient est son délai d'action : elle n'agit qu'en 6 à 12 heures. De plus, son induction risque d'entrainer une résistance aux AVK.
- L'injection intraveineuse des facteurs de la coagulation déficitaires c'est-à-dire des facteurs II, VII, IX, X, soit du PPSB ou complexe prothrombique. La posologie conseillée est de 20 unités de facteurs IX par kg de poids.

2.2.7.2 **Résistance aux AVK**

Lorsque l'INR ne semble pas refléter l'activité anticoagulante corrélée à la dose du traitement AVK, on peut évoquer la résistance aux AVK. Il existe 2 types de résistance : la résistance biologique et la résistance clinique.

La résistance biologique se définit comme la difficulté ou l'impossibilité à obtenir une hypocoagulabilité malgré des doses d'anti-vitamines K supérieures aux doses usuelles. En pratique, elle sera évoquée lorsque le double des doses habituelles sera administré sans atteindre l'INR voulu. Avant d'augmenter à nouveau les doses, le médecin devra rechercher les causes classiques de résistance secondaire, qui relève de 3 mécanismes :

- **Concentration sérique insuffisante du médicament (rare)** : il faut s'assurer que le patient prend bien son traitement aux doses indiquées. Une des autres causes possibles est un défaut d'absorption du médicament, en cas de maladie digestive par exemple.
- **Excès de vitamine K dans l'organisme** : cet excès peut être la conséquence d'un traitement par vitamine K1 ou provenir des habitudes alimentaires du patient. Les aliments riches en

vitamines K sont le choux (et choucroute), les abats, les avocats, les brocolis, les tomates, les carottes, les épinards, la laitue, le fenouil, le foie. Le patient doit veiller à équilibrer ses repas de sorte à limiter l'apport excessif de vitamine K par son alimentation. De même, attention à certains compléments alimentaires vitaminiques qui contiennent de la vitamine K1.

- **Interactions médicamenteuses.**

On peut augmenter progressivement la dose d'AVK jusqu'à 3 fois les doses, sous surveillance rapprochée. On peut également choisir de changer de molécule : la warfarine est l'AVK pour laquelle le moins de résistance ont été rapportés.

La résistance clinique se définit par la persistance ou la récidive d'un accident thrombotique malgré un traitement bien équilibré. Avant de parler d'échec des AVK et de prospecter pour une éventuelle pathologie associée (telle qu'un cancer), il faudra évaluer l'hypocoagulabilité en recherchant l'INR connu avant l'accident thrombotique et l'INR applicable au patient (certains patients ont des anomalies de l'hémostase qui rendent l'INR difficilement interprétable). Enfin, il faudra s'assurer que les contraintes pré-analytique ont bien été respectées (conditions de conservations, délai, tubes…).

2.2.8 Terrains particuliers

Les terrains particuliers sont tous les terrains qui pourraient être différents de l'état physiologique de l'adulte normal. Ce sont donc globalement les deux extrémités de la vie, avec une attention particulière également pour la femme enceinte.

2.2.8.1 Les enfants

C'est la première population à risque. A l'heure actuelle, les recommandations faites pour l'utilisation des AVK chez l'enfant sont extrapolées seulement à partir des données et recommandations de l'adulte car il n'existe pas d'étude clinique sur ce type de population. L'intervalle de l'INR qui sera recherché dépend de l'indication, mais en général il sera compris entre 2 et 3 s'il s'agit d'une maladie thromboembolique veineuse et entre 2,5 et 3,5 en cas de valve cardiaque mécanique.

Attention, en cas de prescription à long terme ou en cas de renouvellement, il faudra tenir compte du fait que les doses d'AVK nécessaires pour obtenir un INR cible précis évoluent avec l'âge de l'enfant. Cela entraine l'obligation d'une fréquence moyenne de contrôle de l'INR plus élevée que chez l'adulte.

Par ailleurs, les concentrations physiologiques des facteurs vitamines K dépendants d'un nouveau-né sont proches de ceux de l'adulte traité par AVK. Il faudra donc être prudent lors de l'administration d'un traitement AVK chez le nouveau-né ou le jeune enfant, le risque hémorragique potentiel étant élevé pendant les premiers mois de la vie.

En conclusion, un traitement par héparine semble plus facile à contrôler chez l'enfant et devra donc être privilégié.

2.2.8.2 **Les personnes âgées**

Le second terrain particulier dont il faudra tenir compte lors d'une prescription d'AVK, est la personne âgée. Avec l'âge, une diminution de la clairance métabolique est généralement observée, en général après 70 ans. Il faut donc en tenir compte lors de la prescription d'un traitement AVK chez le sujet âgé. Par ailleurs, comme pour l'enfant, il faudra dans ce cas envisager des contrôles plus réguliers que pour l'adulte.

Les AVK ne sont néanmoins pas contre-indiquées chez la personne âgée, d'autant plus que le risque de thrombose augmente avec l'âge. D'un autre coté, il faut également tenir compte des autres pathologies qui peuvent être associées en raison de l'âge avancé du patient et des médications pouvant les accompagner.

2.2.8.3 **La femme enceinte**

Les complications maternelles sont assez rares. En fait, les risques liés à la prise d'AVK pendant la grossesse concernent essentiellement l'embryon et le fœtus : les AVK franchissant la barrière placentaire, ils peuvent avoir un effet tératogène et/ ou entrainer des complications hémorragiques chez le fœtus.

Diverses embryopathies ayant été attribuées aux AVK lorsqu'elles sont administrées entre la 6ème et la 12ème semaine, ils seront formellement contre-indiquées lors de cette période. Au cours du 3ème trimestre, c'est surtout le risque hémorragique fœtal qui prédomine et qui pourrait être lié à une hypocoagulabilité excessive responsable d'anomalies cérébrales très rares et à des risques de mort in utéro.

En pratique les AVK sont formellement contre-indiquées au cours du 1er trimestre.

En ce qui concerne l'allaitement, il est contre-indiqué en France. Cependant certaines données montrant que la warfarine n'est pas éliminée dans le lait maternel font que le consensus nord-américain ne contre-indique pas l'allaitement lors de la prise de warfarine.

2.2.9 **Durée et arrêt du traitement**

Le traitement par AVK peut être arrêté brutalement ou progressivement sur 3 à 4 semaines. Certaines discussions tournent autour d'un possible *« effet rebond »* à redouter en cas d'arrêt brutal. Cependant

cette théorie n'a jamais été démontrée cliniquement. Le vrai problème est de définir combien de temps le traitement doit être prolongé et à quel moment on peut l'arrêter.
La durée du traitement dépend surtout de la pathologie. Pour les pathologies cardiaques, telles que valvulopathies, fibrillation auriculaires, prothèse pour infarctus du myocarde, les AVK sont prescrits dans le but de prévenir une thrombose veineuse, le traitement AVK sera dans ce cas prescrit pour une durée courte. Si le but de la prescription est de prévenir le risque de récidive ou de décès, le traitement sera prescrit au long court.

Pour le sujet qui nous concerne actuellement, les thromboses veineuses profondes, il nous faut distinguer les thromboses artérielles des thromboses veineuses, puis celles-ci entre elles.
Les patients expérimentant des thromboses artérielles récidivantes se verront prescrire des AVK au long court.

En ce qui concerne les thromboses veineuses, la durée du traitement pourra varier en fonction de la localisation de la thrombose, des circonstances de survenue et de l'histoire médicale du patient.

Concernant la **localisation**, les conséquences d'une thrombose distale vont être différentes d'une thrombose proximale. Si les thromboses distales donneront rarement des embolies pulmonaires, ce n'est pas le cas des thromboses proximales d'où l'attention à leur porter. Par contre, une thrombose distale peut s'étendre aux veines poplitées et/ou fémorales. Le traitement AVK ne devra donc pas être négligé pour éviter cette extension. Le risque de récidive de thrombose veineuse profonde distale non traitée est estimé à 25% alors qu'il est réduit à environ 7% avec traitement AVK. Aucun consensus n'existe actuellement. Cependant la durée minimale préférée est de 6 semaines et en général le traitement est continué sur 3 mois.

En ce qui concerne les thromboses proximales, différentes études ont montrées qu'il y a un net intérêt pour les traitements prolongés, de 3 à 6 mois, permettant ainsi de diminuer de la moitié ou même plus, le risque de récidive par rapport aux patients traités sur une courte période de 4 à 6 semaines.

Pour les **circonstances de survenue**, il faudra distinguer les thromboses idiopathiques des thromboses secondaires. Les thromboses secondaires ont une cause identifiée et qui peut être réversible, telle que la chirurgie, l'immobilisation, un traitement par œstrogènes. Elles peuvent être traitées sur une courte période seulement, allant de 4 semaines à 3 mois. Les thromboses idiopathiques doivent recevoir un traitement plus long, au minimum pendant 6 mois, voire plus.

Pour finir, la durée du traitement dépendra également du **caractère récidivant** ou non de cet événement, comme nous l'avons déjà précisé auparavant. Chez des patients ayant reçu de l'héparine de bas poids moléculaires (HBPM) pendant les 5 jours suivant un premier événement de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs suivi d'un traitement AVK, on note qu'il existe une grande différence du taux de récidive selon que l'AVK est prescrit pendant 6 mois ou plus. Le taux de récidive

passe alors de 20,7% à 2,6% dans le cas d'un traitement d'une durée supérieure à 6 mois. Cette tendance au traitement au long cours doit toutefois être pondérée par le fait qu'une augmentation du risque hémorragique ainsi qu'une augmentation des décès, également observée dans le groupe traité à long terme. La durée du traitement est donc à définir en fonction du meilleur intérêt pour le patient en fonction de son histoire et état propre, avec une surveillance suivie.

2.2.10 **Pour conclure…**

La réussite du traitement par AVK dépendra à la fois du patient, du médecin et du biologiste. En effet, la prescription médicale doit être correcte, l'observance du traitement est indispensable et des contrôles biologiques précis sont essentiels pour assurer l'efficacité et la sécurité du traitement.

Pour éviter d'éventuels accidents hémorragiques, il faut connaitre les signes d'alerte et éduquer le patient afin qu'il ne prenne aucune automédication sans en informer au préalable son médecin ou son pharmacien.

2.3 Les antiagrégants plaquettaires [Talbert M, 2005 ; GEHT, 2009g]

2.3.1 **Mécanisme d'action, caractéristiques**

Les antiagrégants plaquettaires bloquent l'agrégation plaquettaire ou l'activation plaquettaire par des mécanismes variables. Ces traitements ne sont pas utilisés en général pour la prévention des thromboses veineuses profondes. Toutefois ces traitements faisant partie de l'arsenal thérapeutique pour les troubles de la coagulation dans le cadre de certaines indications, nous les aborderons brièvement.

En temps normal, l'endothélium vasculaire est intact et la prostacycline, une des prostaglandines libérées dans le sang circulant, joue un rôle antiagrégant vis-à-vis des plaquettes dans le sang circulant.

En cas de lésion de l'endothélium vasculaire, la prostacycline n'est plus synthétisée et les plaquettes adhèrent au sous-endothélium. La synthèse de thromboxane A2 (TXA_2), provoque alors l'activation des plaquettes comme nous l'avons déjà décrit dans la première partie de cet exposé. La prostacycline et le TXA_2 sont métabolisés à partir de phospholipides membranaires et plus précisément de l'acide arachidonique. Suite à l'activation plaquettaire, une agrégation des plaquettes se met en place, suivie par la fixation du fibrinogène plasmatique sur celles-ci. Les molécules comprises dans la classe des antiagrégants plaquettaires agissent sur l'une des étapes ci-après :

- Synthèse des prostaglandines mises en jeu
- Régulation du taux d'AMPc intra plaquettaire, par régulation de la production des prostaglandines ; l'AMPc étant le messager intra-cellulaire de l'activation plaquettaire

- Saturation des récepteurs plaquettaires empêchant ainsi la liaison du fibrinogène.

Les molécules antiagrégantes peuvent donc agir sur la voie de synthèse des prostaglandines, comme les AINS ou l'acide acétylsalicylique. En inhibant la cyclo-oxygénase, une enzyme transformant l'acide arachidonique en TXA2, elles diminuent l'activation plaquettaire et donc l'agrégation et la formation du clou plaquettaire. L'effet durera pendant toute la durée de vie des plaquettes donc de 7 à 8 jours.

D'autres molécules, en augmentant le taux intra-plaquettaire d'AMPc diminuent l'action pro-agrégante du TXA2. C'est le mécanisme d'action du dipyridamole. Cette augmentation se fait par l'intermédiaire de la stimulation de l'adénylcyclase et inhibition de la phosphodiestérase, qui est l'enzyme responsable respectivement de l'augmentation de la formation d'AMPc et de la diminution de l'AMPc.

D'autres antiagrégants agissent directement sur les récepteurs plaquettaires avant l'agrégation des plaquettes, comme la ticlopidine et le clopidogrel. Ces molécules ont une action anti-agrégante (liaison au récepteur mais effet inverse). Les récepteurs GP IIa/IIIb étant saturés le fibrinogène ne peut plus se fixer à la surface des plaquettes.

Il est à noter qu'il n'existe pas de test biologique permettant de mesurer correctement l'effet anti-thrombotique ou de dépister le risque hémorragique encouru avec ces molécules. Les complications hémorragiques graves observées aux posologies recommandées sont rares, sauf en cas de chirurgie invasive. Dans ce cas le traitement préconisé est une transfusion plaquettaire, à raison d'un concentré plaquettaire pour 7kg de poids corporel.

2.3.2 **Les molécules**

Molécule		Mécanisme d'action	Indication	Posologie
Dipyridamole	Persantine® Cléridium®	Augmentation du taux intra plaquettaire d'AMPcyclique par stimulation de l'adénylcyclase et l'inhibition de la phosphodiestérase (ralenti la recapture de l'adénosine)	- Prévention du risque de récidive après l'accident neurologique ischémique lié à l'athérosclérose et datant de moins de 3 mois - Prévention du risque d'accident thromboembolique systémique en association avec l'aspirine à faible dose, lors d'un pontage aorto-coronarien ou après un infarctus du myocarde	Cp : 300 mg/j en 2 ou 3 prises IV : 5mg/kg/j lors du pontage coronarien ou infarctus du myocarde IV : 0.5 mg/kg/j lors de l'exploration fonctionnelle cardio-vasculaire
Clopidogrel	Plavix®	Antagoniste spécifique de l'ADP par inhibition spécifique de la liaison de l'ADP à son récepteur plaquettaire	Prévention des complications cardiaques ischémiques liées à l'athérosclérose	Cp 75 mg/j
Flurbiprofène	Cébutid®	Inhibiteur de la cyclo oxygénase plaquettaire	- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde ou suite à une obstruction (angioplastie transluminale) - Lors d'une contre-indication à l'aspirine	Cp 50 mg 2 fois /j
Acide acétylsalicylique	Aspirine® Kargégic®	Inhibiteur irréversible de la cyclo oxygénase plaquettaire (donc inhibition préférentielle de la synthèse plaquettaire du thromboxane)	-Réduction de la mortalité ou des complications liées à l'infarctus du myocarde (à commencer dès que possible après l'infarctus et pendant au moins 5 semaines -Prévention secondaire après un 1er accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose -Réduction de la moralité et morbidité cardio-vasculaire -Réduction de l'occlusion des greffons après un pontage coronariens	Poudre pour solution buvable : de 50 à 325 mg /j selon l'indication
Ticlopidine	Ticlid®	Antagoniste spécifique de l'ADP par inhibition spécifique de son récepteur plaquettaire ce qui diminue la liaison du fibrinogène à la membrane plaquettaire	-Prévention des complications thrombotiques artérielles (telles que l'accident vasculo-cérébral ou l'infarctus du myocarde) après un 1er accident vasculo-cérébral lié à l'athérosclérose -Prévention des accidents ischémiques majeurs chez les patients atteints d'arthrite chronique oblitérante des membres inférieurs -Prévention et correction des troubles plaquettaires induits par les circuits extracorporels en chirurgie ou lors d'une hémodialyse chronique	Cp : 250 mg 2fois/j Au cours des repas
Abciximab **Eptifibatide** **Tirofiban**	Réopro® Integrilin® Agrastat®	Antagonistes de la liaison du fibrinogène à son récepteur plaquettaire : le complexe glycoprotéinique IIb/IIIa	-Intervention coronaire percutanée, -Angor instable réfractaire au traitement médical conventionnel avec intervention coronaire percutanée programmée	IV : bolus IV suivi d'une perfusion continue 12 heures après l'intervention

Tableau 6 : Les antiagrégants plaquettaires commercialisés en France actuellement ***[GEHT, 2009g ; Talbert 2005]***

2.4 Les fibrinolytiques [Dorosz, 2009b ; GEHT, 2009h ; Talbert, 2005]

Bien que le sujet principal de cet exposé ne soit pas le traitement d'une thrombose veineuse déjà installée, il est intéressant de discuter du traitement qui devra être mis en place en cas de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire diagnostiquées.

2.4.1 Mécanisme d'action

L'action principale des traitements thrombolytiques ou encore appelés fibrinolytiques, est de dissoudre le caillot de fibrine qui se serait formé, par transformation du plasminogène en plasmine, comme cela se ferait selon le mécanisme physiologique de la fibrinolyse. Pour rappel, ce mécanisme a déjà été développé dans la première partie.

Le but de l'administration d'un traitement fibrinolytique est de détruire les dépôts intravasculaires de fibrine qui ne pourraient pas être dissouts par le mécanisme physiologique, en permettant également de restaurer la perméabilité vasculaire et de réduire au maximum les dommages tissulaires pouvant être causés par l'ischémie. C'est le seul moyen d'activer la dissolution du caillot de fibrine.

Les molécules thrombolytiques ont toujours pour rôle d'activer le plasminogène. Ce sont des enzymes, des protéases, qui devront avoir leur site actif activé pour remplir leur action. Il existe différentes molécules, qui diffèrent par leurs propriétés catalytiques, leur durée de vie, leur affinité pour la fibrine ou leur potentiel antigénique. Le choix de la molécule utilisée se fera en fonction de ces différentes propriétés.

2.4.2 Les molécules

Nous pouvons distinguer deux générations de molécules. La première regroupant la streptokinase et l'urokinase : leur action ne se limite pas au caillot, mais ces molécules peuvent activer également le fibrinogène circulant.
Les molécules de seconde génération agissent spécifiquement sur le thrombus à lyser. Par ailleurs, il faut noter qu'elles ont également une demi-vie plus longue que les molécules de première génération.
Les molécules faisant partie de ce second groupe sont l'altéplase, la rétéplase et la ténéctéplase.

- **La Streptokinase: Stréptase®**

Elle se présente dans des flacons de 250000, 750000 ou 1 500000 UI.
Cette molécule est extraite de cultures de streptocoques β hémolytiques. C'est un activateur indirect du plasminogène. Elle se fixe au plasminogène, en formant un complexe activé. Le plasminogène se

transforme ainsi en plasmine et lyse la fibrine. Ce mécanisme permet d'expliquer pourquoi il existe un délai d'action avec cette molécule et que l'effet puisse être systémique sur le plasminogène circulant.

Un inconvénient non négligeable de ce traitement est que cette molécule possède un **fort pouvoir antigénique.** Des **anticorps circulants** peuvent donc l'inactiver ou des **réactions allergiques** peuvent être déclenchées.

La dose à administrer devra tenir compte du taux d'anticorps anti-streptokinase et du taux de plasminogène du patient.

En général, pour la thrombolyse de l'infarctus du myocarde, pendant la phase aigüe (dans les 6 premières heures), on administre 1 500000 UI en IV sur 45 min. Alors que les doses iront de 250000 à 500000 UI en bolus IV de 30 min au départ, puis 100000 UI/h dans les 24 à 96 heures suivantes pour les autres indications : thromboses artérielles ou veineuses récentes, embolie pulmonaire récente, thromboses de vaisseaux rétiniens ou des artères ou de l'aorte ou thromboses des prothèses intra-cardiaques ou intravasculaires, des obstructions des shunts artério-veineux chez les patients hémodialysés et porteurs de cathéters à demeure.

- **L'Urokinase : Urokinase ®**

Cette enzyme tient son nom du fait qu'elle fut isolée initialement à partir d'urine humaine. A présent elle est extraite de cellules rénales en culture. Ses différences avec la streptokinase tiennent au fait tout d'abord, qu'elle est **d'origine humaine**, contrairement à la streptokinase. Elle n'aura donc pas les inconvénients antigéniques de celle-là. De plus, elle peut activer directement le plasminogène sans besoin de former un complexe activateur, le **délai d'action est beaucoup plus faible** et les doses à utiliser seront plus faibles.

L'inconvénient majeur de cette molécule est sa possibilité de lyser le fibrinogène circulant dans le sang, en plus de la fibrine présente dans le caillot à dissoudre. On parle d'**activité fibrinogénolytique**, avec pour conséquence une baisse de la viscosité sanguine, une diminution du pouvoir agrégeant des hématies, une action anticoagulante dite « *heparine-like* » qui peut être à l'origine d'**accidents hémorragiques**.

Ce médicament est à conserver entre 2 et 8°C et se présente en flacon de 100 000 UI ou 300 000 UI.
Son administration se fera également par IV, à raison de 1 500 000 UI en 90 min pour l'infarctus du myocarde récent (<6h) ; ou 1000 à 2000 UI/kg/h pour les autres indications, les mêmes que celles mentionnées précédemment pour la streptokinase.

- **L'Altéplase : Actilyse ®**

Cette molécule est également nommée activateur tissulaire du plasminogène. Cette molécule est obtenue à partir de cultures de cellules de mélanome ou par bactéries dont l'équipement génétique a été modifié. Elle doit être conservée à l'abri de la lumière et se présente en flacons de 10, 20, ou 50 mg.
Sa demi-vie est très brève (2 à 10 min) et son élimination est également très brève. Son action de transformation du plasminogène en plasmine ne se produit qu'en présence de fibrine, cela explique que son action se déroule sélectivement au niveau du thrombus à éliminer.

On administrera ce traitement surtout lors de la phase aigüe de l'infarctus du myocarde, à raison d'un bolus IV de 15 mg puis d'une perfusion IV de 50 mg en 30 min puis 35 mg en 60 min pour un adulte dont le poids serait > 65kg.

- **La Rétéplase : Rapilysin®**

Cette molécule est obtenue par génie génétique. La différence par rapport à l'Altéplase tient à quelques modifications structurales qui vont réduire sa vitesse de métabolisation et son affinité pour des récepteurs endothéliaux et hépatiques.
Sa demi-vie d'élimination se trouvera ainsi rallongée par rapport à l'Altéplase. Elle se présente en flacon de 10 U et doit être conservée à l'abri de la lumière.

Son indication est essentiellement pendant la phase aigue de l'infarctus du myocarde, pendant les 12 premières heures, avec une injection en IV lente pendant 2 min puis avec 2 injections de 10U espacées de 30 min par la suite.

- **La Ténéctéplase : Metalyse®**

Cette molécule est une protéine recombinante obtenue par génie génétique. Elle est présentée en flacon contenant 10 000 unités (50 mg).
L'activité du ténectéplase est exprimée en unités (U) par rapport à une substance de référence spécifique du ténectéplase. Ces unités ne sont pas comparables aux unités utilisées pour les autres thrombolytiques.

Elle est prescrite en cas de suspicion d'infarctus du myocarde, dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes d'infarctus aigu du myocarde. Le traitement doit être instauré le plus tôt possible après le début des symptômes.
La dose est à ajuster en fonction du poids corporel et ne peut excéder 10 000 unités (50 mg). Le volume nécessaire à l'administration de la dose correcte doit être calculé en fonction du poids également.

Elle doit être utilisée par des médecins familiarisés à l'utilisation des traitements thrombolytiques et ayant à leur disposition les moyens de surveillance adéquats.

2.4.3 **Indications**

Les 3 principales indications d'un traitement d'urgence thrombolytique sont

- **l'embolie pulmonaire**,
- l'infarctus du myocarde,
- l'accident vasculaire cérébral ischémique.

L'intérêt de ce traitement d'urgence est la reperfusion tissulaire d'aval en vue d'améliorer le pronostic fonctionnel et vital.

L'utilisation plus classique est le traitement de première intention de l'infarctus du myocarde récent. Il est également prescrit pour les formes sévères des embolies pulmonaires, et tend à se généraliser dans la prise en charge précoce (premières heures) des AVC ischémiques peu étendus.
Ce traitement peut éventuellement être prescrit en cas **de thrombose veineuse profonde étendue** ou d'occlusion artérielle périphérique aiguë (administration intra-artérielle).

2.4.4 **Effets indésirables**

Les effets indésirables notifiés avec ce genre de traitement sont assez peu nombreux. Le principal effet indésirable est un risque de complications hémorragiques lors d'une intervention chirurgicale, ou au cours de ponctions vasculaires. On peut rapidement limiter ou prévenir cet effet en arrêtant l'administration du traitement dès qu'un saignement devient excessif. On peut éventuellement procéder à une transfusion sanguine si besoin.

L'autre effet indésirable dont il est important de se rappeler est le risque de **réaction allergique**. En cas de déclenchement d'une réaction, il faudra administrer un traitement antihistaminique, voire des corticoïdes en parallèle de l'arrêt du traitement fibrinolytique

2.4.5 **Contre-indications**

Les traitements thrombolytiques, de par leur action, peuvent être associés à un risque accru de saignement, ils seront donc contre-indiqués dans les cas suivants

- Absolues :
    - suspicion de dissection aortique ou de péricardite
    - ulcère digestif évolutif
    - intervention chirurgicale récente (10 jours, à discuter avec le chirurgien)

- intervention intracrânienne ou médullaire <6 mois
- accident vasculaire cérébral hémorragique quel qu'en soit l'ancienneté
- accident vasculaire cérébral ischémique de moins de 2 ans
- traumatisme crânien récent
- néoplasie ou malformation vasculaire intracrânienne
- ponction biopsie profonde non compressible datant de moins de 15 jours (rénale, -hépatique)
- hémorragie en cours ou récente
- pathologie sévère de l'hémostase
- grossesse et post-partum
- HTA sévère non-contrôlée (>180 de systolique ou 110 de diastolique)

- Relatives :
  - insuffisance hépatique ou rénale sévère
  - massage cardiaque externe ou traumatisme récent
  - tumeur à potentiel hémorragique
  - traitement par anti-vitamines K
  - diabète avec rétinopathie

En conclusion, après cette revue non exhaustive des principales caractéristiques et mécanismes d'actions des différentes classes constituant l'arsenal thérapeutique autour des pathologies liées à l'hémostase, il faut nous intéresser à la classe semblant être la plus appropriée pour la prévention de la maladie thromboembolique chez le patient traumatisé : les héparines.
Par ailleurs, après avoir déterminé la classe qui est la plus adéquate, il reste à savoir si une molécule particulière au sein de cette classe pourrait être plus spécifique et bénéfique au patient traumatisé. L'intérêt de cette clarification parait double dans le but d'améliorer les recommandations professionnelles, dans un contexte pharmaco-économique.

3ème PARTIE

3 La maladie thromboembolique veineuse chez le patient traumatisé : quelle molécule utiliser pour la prophylaxie?

Comme nous venons de le détailler, l'arsenal thérapeutique pouvant être utilisé dans le cadre de la prophylaxie des événements thromboemboliques (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) est assez vaste. Cependant, dans le contexte particulier du patient traumatisé, il apparait qu'une seule classe soit vraiment adaptée, les héparines.

Après un bref rappel des données permettant de confirmer cette préférence, nous détaillerons les consensus établis à l'heure actuelle pour la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire chez le patient traumatisé, avant de nous intéresser à l'incertitude persistante actuellement : les molécules présentes dans la classe recommandée sont-elles toutes équivalentes ? Peut-on présager de l'intérêt d'une de ces molécules en particulier pour le patient traumatisé ?

3.1 Management du risque thromboembolique chez le patient traumatisé [Geerts W, 2002 ; Geerts W, 2006 ; Geerts W, 2008 ; Nathens A, 2007 ; Piotrowski J, 1996 ; Rogers F, 2002 ; SFA, 2009]

3.1.1 Prévention primaire (prophylaxie)

De nombreuses études ont déjà démontré l'intérêt de la prévention du risque thromboembolique chez le patient traumatisé, en termes de santé publique et de coût-efficacité. Les études ont prouvé également l'intérêt d'un début de prophylaxie le plus rapidement possible (dans les 72 heures), la thrombose commençant à se développer dès le moment du traumatisme. La prévention doit jouer sur plusieurs niveaux : prévenir la formation du thrombus et contrôler son extension. Différents outils, pharmacologiques ou non, sont à présent à la disposition du prescripteur. La préférence de telle ou telle méthode se fait selon les résultats d'études déjà menées à ce sujet, et en fonction de l'état propre du patient et des possibles contre-indications que celui-ci peut présenter.

Parmi les classes de molécules déjà évoquées dans notre seconde partie, quelles sont celles pouvant être utilisées chez le patient traumatisé ?

- Les AVK ?

Même si le traitement par AVK entre dans l'arsenal thérapeutique de la prévention des thromboses veineuses profondes, en raison du fort potentiel hémorragique du patient traumatisé et de la difficulté à manipuler ce traitement en urgence, on comprend facilement que ce traitement n'est pas adapté dans un premier temps pour le patient traumatisé. Il ne pourra être envisagé, en tant que traitement préventif ou traitement curatif s'il s'avère que le patient expérimente une thrombose veineuse

profonde au cours de son hospitalisation, qu'une fois que le patient sera jugé comme stable, sans risque de nouvelles interventions chirurgicales prochaines et que son risque hémorragique sera revenu à celui d'un individu normal.

- Les antiagrégants-plaquettaires ?

L'intérêt de ces molécules a été prouvé pour les accidents thrombotiques artériels et l'infarctus du myocarde, et non dans le cas de la maladie thromboembolique veineuse. Il est donc facile de comprendre quelles ne font pas partie des molécules potentielles pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse du patient traumatisé.

- Les héparines ?

Depuis le début des années 70, différents consensus sur la prophylaxie en général et les héparines ont à présent été établis de par le monde. A présent l'intérêt des héparines dans la prophylaxie n'est plus à démontrer. Cependant peu de données sont disponibles concernant le patient traumatisé et peu d'études ont été menées sur cette population particulière, comparé aux nombreuses études sur la prophylaxie en général et les héparines. Ce peu d'intérêt vient du fait que la prise en charge directe de cette population se concentre principalement sur la gravité et l'étendue des blessures consécutives au traumatisme. De plus, le nombre de patients concernés ne représente qu'une partie moindre en comparaison à la population hospitalisée globale. Pour finir, la mise en place d'études plus poussées se trouve délicate dans ce type de population du fait de son management particulier.

L'extrapolation des données obtenues dans la population générale, associée aux rares études prospectives et aux revues rétrospectives réalisées avec des dossiers de patients, permettent cependant l'élaboration de lignes directrices reconnues par les professionnels et spécialistes hospitaliers.

L'arbre décisionnel représentatif des consensus internationaux, en l'état des connaissances actuelles, pourrait être le suivant :

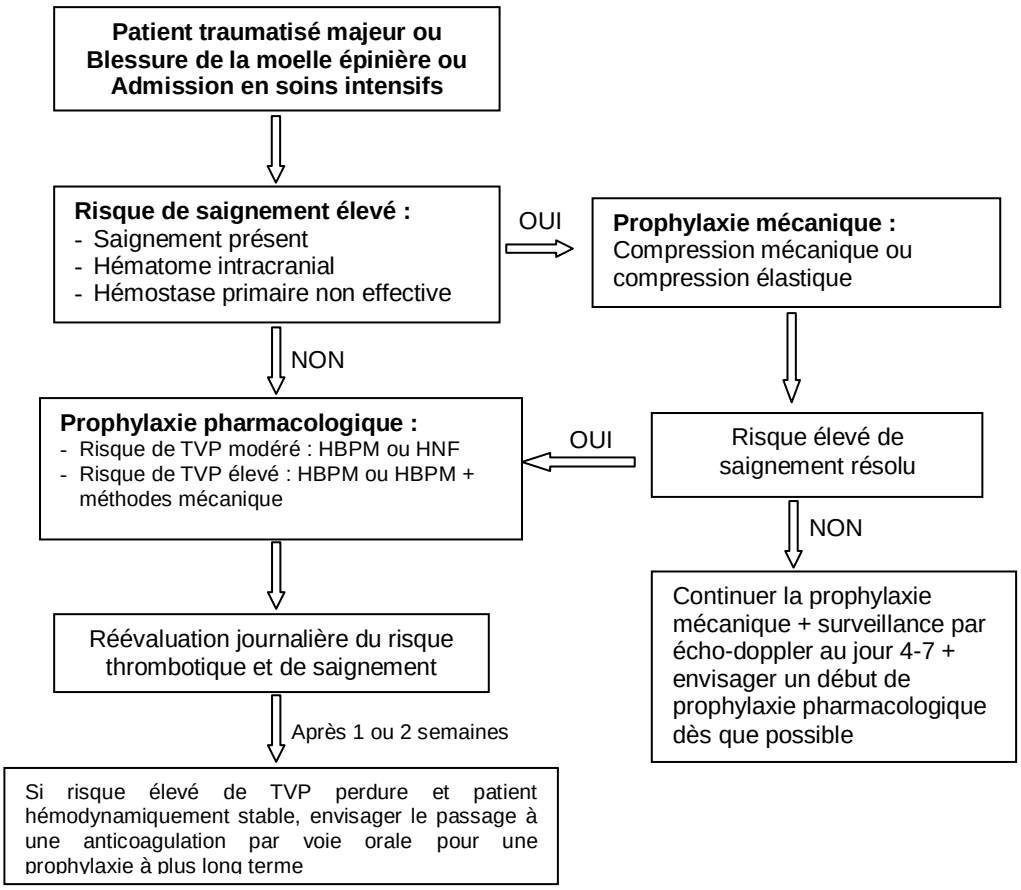


Figure 8 : arbre décisionnel pour la recommandation de la prophylaxie chez le patient traumatisé d'après Geerts W, 2006.

3.1.2 **Prévention secondaire (curative)**

Malgré l'administration d'une prophylaxie (et d'autant plus si elle est uniquement mécanique), il faudra tenir compte du risque potentiel persistant de développer une thrombose veineuse profonde pour le patient traumatisé. Il est donc important de le surveiller et d'envisager, dès qu'un doute survient, un contrôle par une des méthodes de détection évoquées au début de cet exposé.

Plus la détection est précoce, plus tôt le traitement curatif pourra être instauré et meilleure sera la récupération avec le minimum de complications possibles.

3.2 Les consensus actuels [AFSSAPS, 2002 ; AFSSAPS, 2008 ; Geerts W, 2008 ; Guyatt G, 2008 ; Rogers F, 2002 ; SFA, 2009 ; SFAR, 2005]

De par le monde, il existe différents consensus traitant des recommandations à tenir pour la prévention pharmacologique de la maladie thromboembolique chez le patient traumatisé. Dans le présent exposé, nous avons choisit de nous intéresser précisément aux recommandations françaises et nord-américaines. Les recommandations sont établies selon des grades, en fonction de la pertinence scientifique des données permettant d'établir ces recommandations (*voir Annexe 1).*

Les recommandations de **l'American College of Chest Physicians** (**ACCP**) pour la prévention de la maladie thromboembolique en générale et particulièrement chez le patient traumatisé, sont reconnues internationalement pour leur qualité et leur pertinence. Elles sont revues tous les 4 ans (dernière révision en 2008). Ces recommandations constituent la base de la pratique clinique pour la prophylaxie du risque thromboembolique veineux aux Etats-Unis ainsi qu'au Canada, pour ne citer que ces deux pays. Il est à noter également que les recommandations de **l'Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST)** font également part de la pratique clinique nord-américaine. Elles découlent largement des recommandations de l'ACCP.

En France, différentes associations d'experts participent conjointement à la HAS (Haute Autorité de la Santé) et à l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé) à l'établissement de recommandations : ainsi on peut nommer le **Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT)**, et la **Société Française d'Anesthésie ou de Réanimation (SFAR)**. Toutefois il n'existe aucune recommandation française récente en ce qui concerne la prévention de la TVP. Les recommandations proposées par la SFAR et reprises par le GEHT sont basées sur celles de l'ACCP ou celles des sociétés canadiennes (celles-ci largement inspirées de l'ACCP). Le consensus français diverge néanmoins du nord-américain du point de vue de la posologie, point que nous reverrons ultérieurement.

Pour lutter contre l'hypercoagulation, les traitements mentionnés dans les recommandations chez le patient traumatisé peuvent être pharmacologiques ou/et mécaniques.

3.2.1 Les recommandations sur la prophylaxie pharmacologique

→ <u>L'héparine non fractionnée à faible dose</u>

Depuis 1975, l'intérêt de l'héparine standard à faible dose a été démontré dans le traitement prophylactique des TVP, pour les patients subissant une chirurgie générale, des voies urinaires ou orthopédique, à raison de :

<u>Héparine en sous-cutanée 5000 UI 2 h avant l'opération puis toutes les 8 heures pendant 7j</u>

Ainsi par exemple dans une étude comparant l'Héparine Non Fractionnée (HNF) à un placebo, l'incidence des TVP fut de 13% dans le bras héparine comparé à 29% pour le bras placebo [Geerts W, 2002]. Ce traitement est relativement peu couteux et ne nécessite pas de contrôle particulier. Il n'y a pas de complications hémorragiques majeures redoutées avec ces doses. Cependant le risque lié au traitement avec HNF est la thrombopénie induite, risque restant toutefois assez rare.

Toutefois, des études ont montré des résultats peu satisfaisants dans le cadre de la prévention chez le patient traumatisé. Cette méthode est peu efficace et les doses utilisées ne conviennent qu'aux patients ayant un risque modéré, ce qui ne concerne pas les patients traumatisés [Samana CM, 1996].

➡Son emploi pour la prophylaxie du risque thromboembolique chez le patient traumatisé n'est donc pas recommandé.

→ Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Dans un contexte général de prévention, l'efficacité de ces molécules a été démontrée versus comparateur (HNF) ou placebo, par l'intermédiaire de nombreuses études depuis plusieurs années. Des études prospectives randomisées et contrôlées ont montré que les HBPM sont plus efficaces que l'HNF, même chez les patients à haut risque comme les patients admis en orthopédie ou les patients traumatisés [Meissner, 2003 ; Samana, 2008].

Les 3 principales préparations utilisées à l'heure actuelle dans le cadre prophylactique général sont :

- ✓ Daltéparine (Fragmine)
- ✓ Enoxaparine (Lovenox)
- ✓ Tinzaparine (Innohep)

Dans le cadre du patient traumatisé, l'usage d'une prophylaxie par les HBPM est recommandé, pour les 2 groupes d'experts nord-américains cités précédemment, l'ACCP et l'EAST, dès que possible chez le patient traumatisé, en tenant compte du risque hémorragique (Grade 1A). Plusieurs études n'ont pas démontré d'effet bénéfique propre au traitement avec l'héparine standard en comparaison avec une HBPM. A cela s'ajoutent les avantages propres de l'emploi des HBPM vis-à-vis de l'héparine standard (déjà évoqués précédemment).
En conséquence, l'emploi des HBPM est préféré à celui de l'héparine non fractionnée dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse du patient traumatisé [Geerts W,1996 ; Kudnson M, 1994 ; Rogers F, 2002].

L'étude de Geerts menée en 1996 [Geerts W, 1996] est une des premières à avoir comparé l'usage de l'héparine par rapport à l'HBPM de référence (enoxaparine), au cours d'un essai randomisé, en double aveugle, incluant 344 patients traumatisés. Cette étude a démontré une diminution significative (*p=0,014*) des TVP observées (tous types confondus) dans le groupe traité avec l'enoxaparine (31%)

par rapport au nombre observé dans le groupe recevant l'héparine standard (44%). Le taux de thromboses veineuses profondes proximales observées était respectivement de 15% et 6% (p=0,012). L'étude de Knudson [Knudson M, 1996], menée également en 1996, était une étude prospective et randomisée avec 251 patients traumatisés, mais comparait l'héparine standard à l'emploi simple de compression veineuse ou l'absence de méthode prophylactique. Ses résultats n'ont pas démontré de bénéfice significatif à l'emploi de l'héparine standard.

L'emploi des HBPM est donc recommandé, pour la prophylaxie des thromboses veineuses profondes chez le patient traumatisé de l'extrémité distale du membre inférieur ou polytraumatisé, par les guidelines des traumatologues de l'EAST (Eastern association for the Surgery of Trauma)[Rogers F, 2002], le ACCP (American College of Chest physicians)[Geerts W, 2008] et la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation)[SFAR, 2005], (Grade 1A).

Le peu de données disponibles sur les différentes molécules actuellement sur le marché concernant un intérêt dans la prévention de la TVP chez le patient traumatisé fait que les consensus sont basés sur la molécule ayant le plus de données actuellement : l'**enoxaparine**. Le fait que la molécule de référence chez le patient traumatisé soit l'enoxaparine s'explique d'une part par le peu d'études menées dans la population des patients traumatisés, et d'autre part, par le fait que ces études peu nombreuses soient généralement menées avec cette molécule, la première des HBPM ayant été commercialisées.
De plus c'est la seule HBPM ayant actuellement auprès de la FDA (Food and Drug administration) l'indication en chirurgie orthopédique et parmi les nombreuses études disponibles actuellement la majorité fut menée par des équipes médicales nord-américaines.

Si les 2 consensus, nord-américain et français (européen), convergent sur l'intérêt des HBPM dans la prévention des thromboses veineuses chez le patient traumatisé et sur la molécule de référence, les consensus divergent au sujet des **doses préconisées** : le consensus nord-américain prône un usage bi journalier de la molécule de référence, l'enoxaparine, à raison de 30mg, deux fois par jour alors que le consensus européen tend vers l'administration de 40mg par jour d'enoxaparine, en une seule injection sous-cutanée [Mayr AJ, 2002 ; Priglinger U, 2003]. Cette distinction de posologie semble venir du fait d'une différence dans la durée de l'activité anti-facteur Xa de l'enoxaparine, au bout de 24 heures, chez le patient traumatisé par rapport à l'adulte normal.

En effet, une étude de pharmacocinétique réalisée chez le patient traumatisé et sur laquelle semble s'appuyer le consensus nord-américain, démontre que l'état physiologique du patient traumatisé diffère de la population normale, et que l'activité anti-facteur Xa est quasi nulle 24 heures après l'injection de 40 mg d'enoxaparine en sous-cutané, pour un patient traumatisé [Mayr AJ, 2002]. Le risque thromboembolique ne serait donc plus prévenu. Cette diminution de la durée d'activité s'expliquerait par la physiologie particulière du patient traumatisé avec augmentation des fluides corporels et de la fonction rénale. Postulant que la posologie maximale avant altération rénale est de 60 mg par jour

chez un adulte, le consensus fut d'utiliser la dose maximale possible sans effets indésirables, étalée au cours de la journée afin d'éviter un pic et de favoriser au maximum une quantité relativement stable du produit disponible dans l'organisme, au cours de la journée. C'est ainsi que la posologie de 30mg d'enoxaparine en sous-cutané, deux fois par jour, aurait été retenue pour le consensus nord-américain.

Qu'en est-il des autres HBPM ?

Partant du fait que les modalités d'actions des HBPM sont identiques, action anti facteur X activé, et que leur action préventive des événements thromboemboliques veineux a également été reconnue, l'usage des autres HBPM chez le patient traumatisé pourrait donc être envisagé.

Certaines études prospectives ou rétrospectives ont été menées dans le but de comparer les HBPM entre elles et leur action prophylactique dans un contexte général. Ainsi lors d'un essai rétrospectif dans une population de patients subissant une chirurgie orthopédique, étudiant la différence de pharmacocinétique entre la daltéparine et l'enoxaparine les résultats étaient favorables à l'enoxaparine [Geerts W, 2005]. Cette différence d'efficacité ne prouve cependant pas la supériorité de l'enoxaparine du fait de la puissance limitée des études rétrospectives et de leurs nombreux biais. Parallèlement une étude prospective de 2003 [Chiou-Tan, 2003] comparant l'enoxaparine et la daltéparine dans la population générale n'a pas montré de différence significative entre ces deux molécules en termes d'efficacité dans la prévention du risque de thrombose veineuse profonde. La nécessité de pousser cette discussion dans la population des patients traumatisés apparait nécessaire.

En résumé, les recommandations actuelles préconisent donc que les HBPM doivent être préférées à l'héparine standard pour la prophylaxie chez le patient traumatisé. Si ces recommandations privilégient actuellement l'emploi de l'enoxaparine parmi toutes les HBPM disponibles, cependant aucune donnée ne permet pour le moment d'éliminer définitivement l'emploi des autres HBPM pour cette indication.

➡ **Les HBPM sont le traitement pharmacologique recommandé actuellement pour la prophylaxie (Grade 1A) car il s'est révélé plus efficace que l'HNF dans la réduction et l'incidence des TVP chez les patients traumatisés de risque modéré et à risque élevé, avec une fréquence d'accidents hémorragiques majeurs similaires.**

➡ **Un consensus particulier est établi autour de l'enoxaparine, s'expliquant par l'antériorité d'utilisation de celle-ci et du nombre d'études l'ayant utilisée :**

- ✓ **La dose recommandée par le consensus nord-américain est : enoxaparine 30mg deux fois par jour par voie sous-cutanée.**
- ✓ **La dose recommandée par le consensus français (et européen) est : enoxaparine 40mg une fois par jour par voie sous-cutanée.**

Cependant par extrapolation de « l'effet classe », on pourrait supposer que les autres HBPM peuvent être prescrites pour la prophylaxie de la TVP chez le patient traumatisé.

Attention, il faut bien noter qu'actuellement, aucune des 3 molécules citées précédemment n'a l'indication pour l'utilisation chez le patient traumatisé.

→ L'anti-coagulation orale : il n'y a pas d'étude spécifique concernant l'utilisation d'une anticoagulation orale dans la prophylaxie de patients traumatisés. Comme déjà évoqué précédemment, ces traitements ne seront pas retenus car pas adaptés aux patients traumatisés : patients non conscients, délai d'action des ces molécules, possibles interactions avec d'autres médicaments à forte liaison protéique et des problèmes d'hémorragie pouvant survenir si une nouvelle chirurgie s'avèrerait nécessaire.

➡ **L'utilisation de cette catégorie de molécule pour la prophylaxie du risque thromboembolique chez le patient traumatisé n'est pas recommandée. Le profil d'utilisation et le délai d'action de ces traitements n'ont pas d'intérêt dans la prophylaxie de la TVP chez le patient traumatisé.**

3.2.2 Les recommandations sur la prophylaxie mécanique

Le but de ces dispositifs médicaux est de s'opposer à la stase veineuse. Plus le système est maintenu en place longtemps, tout au long de la journée, plus l'efficacité augmente.
Ces systèmes sont efficaces surtout pour le risque modéré, ils ne sont donc pas recommandés seuls pour prévenir le risque de thrombose veineuse profonde chez le patient traumatisé.

→ Les compressions pneumatiques intermittentes :

Une compression séquentielle est constituée de manchons entourant le mollet et/ou la cuisse, ceux-ci se gonflant alternativement. Cette manœuvre accélère le retour veineux. On a observé que la diminution du risque pouvait atteindre 56% dans le cas des thromboses proximales ;

→ Contention élastique graduée :

Le bas exerce une pression circonférentielle graduelle sur le membre inférieur. La vélocité du flux veineux s'en trouve augmentée de 75%. L'efficacité sur les thromboses est une diminution de 64% en utilisation seule et 78% en association avec une méthode pharmacologique.

→ Les filtres veine cave : ils ne sont pas recommandés en tant que prophylaxie primaire systématique chez le patient traumatisé (Grade 1C). Toutefois, en fonction des facteurs de risque propres au patient et d'une éventuelle contre-indication aux héparines, la situation sera à réévaluer.

L'association de plusieurs méthodes prophylactiques doit être envisagée pour une meilleure efficacité.

➡ **Dans tous les consensus [Geerts, 2008 ; Rogers F, 2002 ; SFAR, 2005], la recommandation est d'associer dès qu'il sera possible une prévention mécanique à la prévention pharmacologique (garde 1B).**

3.3 Quelle molécule choisir pour la prophylaxie ?

Comme déjà évoqué précédemment, les recommandations actuelles sont favorables à l'administration des héparines de bas poids moléculaire chez le patient traumatisé en vue de prévenir le risque d'accident thromboembolique veineux. Bien que la classe des HBPM soit constituée de différentes molécules, les consensus ne se réfèrent qu'à l'enoxaparine, molécule de référence de par des données déjà existantes de son emploi chez le patient traumatisé. La réflexion qu'il faudrait mener à present concerne l'efficacité et la sécurité d'emploi des autres HBPM vis-à-vis de la prévention des événements thromboemboliques chez le patient traumatisé.

Cette réflexion, ainsi que le manque de données disponibles actuellement sur l'emploi d'autres HBPM hormis l'enoxaparine, pour la thromboprophylaxie chez le patient traumatisé, sont à l'origine d'une étude rétrospective menée au Centre Universitaire de Santé de Mc Gill (Montréal, Canada) en 2007.

3.3.1 **Rationnel de cette recherche**

3.3.1.1 **Contexte**

Jusqu'en 2004, le Centre Universitaire de Santé de Mc Gill (Montréal) utilisait l'enoxaparine comme méthode de prophylaxie pharmacologique du risque thromboembolique veineux chez le patient traumatisé, en l'absence de contre-indication majeure, conformément aux 7èmes recommandations pour la pratique clinique de l'American College of Chest Physicians (ACCP) ; l'enoxaparine étant la seule HBPM pour laquelle des études ont été menées le contexte de la prophylaxie chez le patient traumatisé avec facteurs de risque associés, tels que : atteinte de la moelle épinière, fracture du membre inférieur, fracture du bassin, intervention chirurgicale, pose de voie fémorale, angioplastie, âge avancé, immobilisation prolongée ou initiation retardée de la prophylaxie.

Selon les recommandations de l'ACCP, l'enoxaparine était donc administrée dès que possible et de préférennce dans les 72 heures suivant le traumatisme, à tout patient traumatisé majeur admis au Centre Universitaire de Santé de Mc Gill, présentant des facteurs de risques thromboemboliques associés et n'ayant pas de contre-indication à ce traitement, à la dose de 30 mg en sous-cutané toutes les 12 heures (soit 2 fois par jour) (voir formulaire de prescription utilisé en *(Annexe 4).*

Au cours de l'année 2004, suite à certains travaux supposant un effet classe-dépendant et l'utilité de la daltéparine pour la prophylaxie des populations à haut risque, comme le patient traumatisé ; la décision fut prise, au sein du centre hospitalier de changer d'HBPM au profit de la daltéparine, à la posologie de 5000 unités par jour en une injection sous-cutanée.

Cette décision fut prise dans un souci de praticité pour le personnel hospitalier et de rationalisation des coûts. En effet, entre deux traitements de même efficacité et ayant les mêmes risques, celui permettant une seule injection journalière est préféré à celui nécessitant deux injections par jour. Cela permet d'alléger les gestes et manipulations du personnel hospitalier, de diminuer le risque d'erreur existant à chaque injection et lié aux horaires de prise. Le personnel spécialisé en charge de l'injection est de ce fait plus disponible pour d'autres activités de routine ou d'urgence comme cela peut arriver au quotidien dans un service de soins intensifs. Par ailleurs, une seringue d'enoxaparine valait 5,25 $ soit un coût journalier de traitement de 10,50$, alors qu'une seringue de daltéparine était achetée 7,02$. A ce coût journalier devait être ajouté le coût du personnel, doublé pour l'enoxaparine en raison des 2 injections par jour. Le traitement par daltéparine était donc plus favorable en termes de coûts engendrés.

3.3.1.2 **Objectifs**

Au cours des mois qui suivirent le passage de l'enoxaparine à la daltéparine, le personnel hospitalier du département de soins intensifs du Centre Universitaire de Santé de Mc Gill sembla noter une augmentation des saignements majeurs, des événements thromboemboliques veineux détectés et de décès de patients traumatisés (toutes causes confondues), et cela malgré l'administration d'une prophylaxie.

Parallèlement, la nécessité de données supplémentaires sur l'emploi de la daltéparine chez les patients traumatisés majeurs était nécessaire, dans le but de comparer son profil efficacité/sécurité à l'enoxaparine et de sous-entendre un réel « effet classe » pour une HBPM prescrite avec une injection par jour.

Le comité de pharmacologie de l'hôpital fut donc saisi et mandaté pour effectuer une revue rétrospective de cas dans le but de déterminer l'incidence des accidents thromboemboliques veineux apparaissant sous prophylaxie, les saignements majeurs et les causes de décès que l'administration de daltéparine, à la dose de 5000 UI par jour, en une injection sous-cutanée, pourrait entrainer chez les patients ayant subi un traumatisme majeur, en comparaison à l'incidence de ces événements chez des patients recevant de l'enoxaparine à la dose de 30 mg en sous-cutané toutes les 12 heures.

Parallèlement à ce contexte, les résultats d'une autre étude rétrospective explorant les effets de deux HBPM différentes prescrites en prophylaxie chez le patient traumatisé furent disponibles. Ces

résultats renforcèrent la décision du comité de pharmacovigilance de l'hôpital de comparer les deux HBPM.

Cette autre étude rétrospective avait été menée à l'hôpital général de Vancouver par Slavik et son équipe [Slavik R, 2007]. Elle fut menée chez des patients ayant subi un traumatisme orthopédique majeur ou une atteinte aigüe de la moelle épinière. Cet hôpital avait également changé l'enoxaparine 30 mg en sous-cutané administrée toutes les 12 heures, pour l'administration de daltéparine 5000 UI par jour en une injection sous-cutanée, en prophylaxie des accidents thromboemboliques. Ce changement d'HBPM s'appuyait sur deux études menées chez des patients traumatisés :

- Le premier de ce travail, une étude observationnelle chez 576 patients traumatisés majeurs, ayant reçu comme prophylaxie thromboembolique 5000UI en sous-cutané par jour de daltéparine, supportait l'intérêt de la daltéparine dans la prévention du risque thromboembolique veineux chez le patient traumatisé [Smith W, 2006]. En effet, le taux de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires observées dans cette population fut respectivement de 3.1% de 0.7%.
- La seconde étude qui motiva ce changement fut réalisée dans un service de rééducation, chez 95 patients ayant subi une atteinte aigüe de la moelle épinière. Cette petite étude randomisée comparait l'enoxaparine 30 mg en sous-cutané administrée toutes les 12 heures versus la daltéparine 5000 UI par jour en une injection sous-cutanée. La différence observée des taux de thromboses veineuses profondes diagnostiquées n'est pas statistiquement significative entre les 2 groupes (6% et 4% respectivement pour le groupe enoxaparine et le groupe daltéparine, avec *p=0.51*), de même pour les saignements majeurs (2% et 4% respectivement pour le groupe enoxaparine et le groupe daltéparine, avec *p=0.72*) [Chiou-Tan FY, 2003].

Ces données supportant bien un possible effet de classe pour les HBPM, et les coûts inférieurs engendrés par la prescription de la daltéparine en comparaison à l'enoxaparine, le choix de l'hôpital général de Vancouver concernant la molécule administrée pour la prophylaxie des thromboses veineuses profonde chez le patient ayant subi un traumatisme orthopédique majeur ou une atteinte aigüe de la moelle épinière se porta donc sur la daltéparine.

Afin d'assurer un suivi et d'obtenir des données supplémentaires sur l'utilisation de la daltéparine chez le patient traumatisé, une revue à un an fut commandée au sein de l'hôpital général de Vancouver afin d'évaluer les bénéfices et risques d'un tel changement pour le patient ainsi que son impact dans la pratique clinique.

Concernant l'étude menée à l'hôpital général de Vancouver, 63 patients furent inclus dans la cohorte traitée par l'enoxaparine et 72 patients furent inclus dans la cohorte traitée avec la daltéparine. Les patients inclus étaient des patients admis en soins intensifs pour un traumatisme orthopédique majeur

ou une atteinte aigüe de la moelle épinière et ayant reçu une HBPM (enoxaparine ou daltéparine) en prophylaxie. Les patients étaient exclus si : les critères d'inclusion n'étaient pas remplis, le transfert à l'hôpital général de Vancouver avait eu lieu plus de 72 heures après le traumatisme, le traumatisme constituait uniquement en une fracture de la hanche isolée, l'HBPM avait été prescrite mais non administrée, un mélange dans la prophylaxie avait été observé, un mélange dans les traitements anticoagulant avait été observé ou si le dossier du patient n'était pas disponible.

Les données collectées lors de la revue des dossiers des patients inclus furent les suivantes : démographie du patient ; le type de fractures subies ainsi que leur sévérité ; les facteurs de risque généraux liés au patient, et liés au traumatisme subi ; le type de prophylaxie administrée ; si une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire avait été diagnostiquée ; les traitements éventuels administrés au cours de l'hospitalisation en cas de suspicion ou de diagnostic avéré de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire ; les complication hémorragiques étant survenues au cours de l'hospitalisation et l'issue de l'hospitalisation.

Les tests utilisés pour l'analyse des données furent, un test t de student pour les variables continues, un test du χ^2 ou test F de Fisher pour les variables discontinues et un test de Mann-Whitney U pour les données non paramétriques.

Une vérification des caractéristiques propres et des facteurs de risque présents dans chaque population confirme que les différences entre les 2 populations ne sont pas statistiquement significatives.

Les résultats observés sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	Enoxaparine (N= 63)	Daltéparine (N= 72)	*p*	Augmentation du risque
TVP proximale ou EP	1,6 %	9,7%	*0,103 (DNS*)*	8,1%
Saignement majeur	6,4%	6,9%	*DNS**	
Décès **	4,8%	6,9%	*0,865 (DNS*)*	

*DNS = différence non significative

** aucun décès ne fut attribué à un accident thromboembolique

Tableau 7 : résultats de l'étude DETECT d'après Slavik R, 2007.

Il est à noter que certains **biais** furent observés lors de cette revue, dont il est important de tenir compte pour l'appréciation des résultats :

- Délai de la première dose : dans les deux groupes l'initiation du traitement fut retardée bien après les 72 heures suivant le traumatisme ;
- Oubli de dose : la revue des dossiers a mis en évidence un certain nombre d'oublis d'administration de dose pour le groupe enoxaparine.

Les conclusions émises furent que malgré une différence observée entre les deux groupes, elle n'est pas statistiquement significative. Cependant la puissance de cette étude était trop faible. Pour compléter ces résultats il nous faut rappeler que d'un point de vue statistique, l'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence. La recommandation issue de cette étude fut donc de conserver l'enoxaparine comme molécule de référence dans la prophylaxie du patient traumatisé majeur jusqu'à ce que de nouvelles investigations, prospectives et avec une meilleure puissance statistique soient menées.

Une revue de cas propre s'avéra donc nécessaire au sein du Centre Universitaire de Santé de Mc Gill, afin de clarifier l'efficacité et les risques de la daltéparine par rapport à l'enoxaparine chez les patients traumatisés majeurs. L'objectif de cette étude était de comparer les fréquences de survenue des événements thromboemboliques et des saignements majeurs chez des patients ayant subis un traumatisme majeur et recevant soit de l'énoxaparine, soit de la daltéparine.

3.3.1.3 **Méthodologie** [Bonnici A, 2008]

Dans un premier temps, le projet de l'étude fut soumis au comité d'éthique ainsi qu'au service professionnel de l'hôpital et reçut les avis favorables requis. Ces deux comités de revue donnèrent une dérogation afin que le consentement éclairé ne soit pas requis, du fait de la rétrospectivité de la recherche.
Il fut décidé de revoir les dossiers de tous les patients admis au sein du service de soins intensifs, et ayant reçu au moins une dose prophylactique d'enoxaparine ou de daltéparine sur la période allant du 1er avril 2003 au 1er mai 2004 pour le groupe enoxaparine et du 1er mai 2004 au 1er mai 2005, pour le groupe daltéparine, pour la première partie de l'étude, dont les résultats intermédiaires seront présentés ici. Une seconde revue de dossier allant du 1er mai 2005 au 1er mai 2006 pour le groupe daltéparine et du 1er mai 2006 au 1er mai 2007, pour le groupe enoxaparine devant être réalisée par la suite, si la puissance statistique n'était pas atteinte lors de la première phase de l'étude.

Les données à collecter ainsi que l'emplacement exact de collection de ces données furent discutés avant d'établir un formulaire type de collecte des informations *(voir Annexe 5),* et cela en vue d'éliminer au maximum les biais pouvant résulter du fait du caractère rétrospectif de l'étude.

Dans un premier temps, en se basant sur les 7èmes recommandations de l'ACCP[Geerts W, 2004] et les recommandations de l'EAST[Rogers, F, 2002], des critères précis d'inclusion et d'exclusion furent définis :

- **Critères d'inclusion** : trois critères d'inclusion furent retenus. Ces 3 critères devaient impérativement être respectés (vérification en cochant « oui »), afin que le patient soit inclus. Les patients devaient :
    - être des patients ayant subi un **traumatisme,**
    - avoir été admis au **service des soins intensifs,**

- avoir reçu au mois **1 dose d'enoxaparine** ou de **daltéparine**, à dose **prophylactique** avant toute autre administration d'un autre anticoagulant.

- **Critères d'exclusion** : 7 critères d'exclusion furent retenus. Ces 7 critères devaient impérativement être respectés (vérification en cochant « non »), afin que le patient soit inclus. Les patients étaient exclus si :
  - transfert au centre hospitalier de Mc Gill plus de 72 heures après la survenue du traumatisme,
  - fracture isolée de la hanche avec un score ISS inférieur à 9,
  - prescription d'HBPM mais sans administration,
  - interférence dans la prophylaxie : administration d'HNF à faible dose en sous-cutané,
  - interférence dans les traitements : administration d'héparine par IV, d'une autre HBPM ou d'AVK au cours du traitement prophylactique,
  - dossier non disponible pour la revue.

Dans un second temps, une liste des **facteurs de risque** pour la survenue d'accident thromboembolique veineux fut établie, suivant les facteurs de risque ayant auparavant été déterminés dans les recommandations pour la prévention de la maladie thromboembolique, lors de la 7ème Conférence de l'ACCP sur les antithrombotiques et thrombolytiques[Geerts W, 2004]. Ces facteurs de risque étaient automatiquement recherchés dans les dossiers des patients, selon des localisations prédéterminées avant la revue (voir les annotations en rouge sur la feuille de collecte en annexe 5).

Les **facteurs de risque généraux** recueillis furent : un âge supérieur à 65 ans (en tenant compte du fait que l'âge exact du patient était également collecté), une immobilisation ou paralysie, une chirurgie lors de l'hospitalisation, un traumatisme, antécédent d'accidents cardiaque, insuffisance respiratoire (dès qu'une intubation supérieure à 24 heures est répertoriée), un cancer actif, antécédents d'accidents thromboemboliques veineux, prise d'œstrogènes, autre pathologie aigüe (telle qu'une pneumonie pouvant être associée à l'intubation), une pose de cathéter veineux pour voie centrale.

Les **facteurs de risque associés au traumatisme** devaient également être répertoriés : présence d'une atteinte de la moelle épinière, fracture de la colonne vertébrale, prophylaxie retardée de plus de 72 heures après le traumatisme (la date du traumatisme ainsi que la date de la 1 ère dose étaient à recueillir), les traitements administrés conjointement à la prophylaxie et pouvant augmenter le risque de saignement.

Certaines **données démographiques du patient** devaient également être répertoriées :

- sexe du patient,
- la pose concomitante d'un filtre veine cave,
- le GCS,

- l'ISS,
- l'AIS,
- le score Apache II,
- décès du patient au cours de son hospitalisation aux soins intensifs et au cours de son hospitalisation totale,
- concentration plasmatique de créatinine à l'admission et/ou clairance,
- l'INR le jour de la première dose,
- durée d'hospitalisation aux soins intensifs et de son hospitalisation totale ,
- Liste de ces principales blessures.

Les **événements principaux** à recueillir étaient en relation avec l'objectif de cette étude, c'est-à-dire :

- Réalisation d'un test de détection d'une possible TVP, et si oui lequel (doppler ou CT scan),
- Dans le cas d'une confirmation de TVP, la localisation,
- Réalisation d'un test de détection d'une possible EP, et si oui lequel (CT scan spiralé ou angiographie pulmonaire), présence ou non d'une EP,
- Suspicion clinique uniquement,
- Les traitements curatifs administrés et la date de début du traitement.

Pour finir les **événements secondaires** (avec leur date de survenue) pouvant survenir avec le traitement prophylactique étaient recherchés :

- Un saignement majeur pouvant entrainer le décès ou nécessitant une chirurgie,
- Un saignement intracrânial, intraoculaire ou retropéritonéal,
- Une baisse de l'hémoglobine de 20g/L (en valeur absolue ou nécessitant la transfusion de 2 ou plus unités de cellules sanguines).

3.3.2 Résultats

3.3.2.1 Caractéristiques des populations étudiées

182 patients furent inclus et revus :

- 64 dans le groupe enoxaparine
- 118 dans le groupe daltéparine

En ce qui concerne les **caractéristiques cliniques** de chaque groupe de population, elles sont rapportées dans le tableau ci-dessous. Aucune donnée statistique n'apparait pour les variables continues en raison d'un manque de donnée disponible pour la réalisation des tests statistiques correspondants.

	Enoxaparine (N=64)	Daltéparine (N=118)	*p* (F de Fisher)
Age (moyenne en années)	47.5	44.2	
Tramatisme cérébral (%)	29 (45.3)	46 (40)	0,433 DNS
Fracture pelvienne (%)	19 (29.7)	17 (14.4)	0,018 DS
Blessures au thorax (%)**	27 (42.2)	26 (22)	0,006 DS
Fracture des os longs (%)	21 (32.8)	28 (23.7)	0,221 DNS
Blessures des organes solides (%)	4 (6.3)	21(17.8)	0,041 DS
Atteinte de la moelle épinière (%)	3 (4.7)	20 (17)	0,019 DS
Fracture de colonne vertébrale (%)	20 (31.3)	29 (24.6)	0,382 DNS
Nombre des hommes (%)	47 (73.4)	88(75)	0,861 DNS
Filtre veine cave (%)	10 (15.6)	17 (14.4)	0,829 DNS
GCS (moyenne)	9.6	9.3	
ISS (moyenne)	27.6	29.4	
Apache II (moyenne)	22.2	24.1	
Durée du séjour aux soins intensifs (jours, moyenne)	10.9	11	
Durée totale de l'hospitalisation. (jours, moyenne)	38.3	37	
Moyenne de la durée du traitement prophylactique (jours, mediane)	24.5 (15)	25.3 (16)	
Médiane temps entre la survenue du trauma et la 1ère dose (jours)	3	4	0,43
Moyenne temps entre la survenue du trauma et la 1ère dose (jours)	5	5.2	
Administration de la1ère dose **72 h après** le traumatisme	28 (43.8%)	67 (56.8%)	0,12 DNS

*les patients peuvent avoir plus d'une blessure.

**tout traumatisme confondu : hemo/pneumothorax, contusion…

DNS : différence non significative

DS : différence significative

Tableau 8 : caractéristiques cliniques des patients

On remarque que le type de blessure rapportée le plus souvent est le traumatisme cérébral, pour les 2 groupes, avec un pourcentage de 45,3% et 40% de patients présentant cette atteinte dans le groupe enoxaparine, et dans le groupe daltéparine, respectivement (avec *p* NS). Les fractures des os longs sont rapportées chez 32,8% et 23,7% des patients respectivement pour le groupe enoxaparine et daltéparine (avec *p* NS). La proportion de patients ayant subi au moins une fracture sur la colonne vertébrale est plus élevée pour les patients du groupe enoxaparine (31,3%) que ceux du groupe daltéparine (24,6%), cependant la différence entre les deux groupes n'est pas significative. La

proportion d'hommes entre les deux groupes n'est pas statistiquement différente (*p*=0,861). 10 patients du groupe enoxaparine ont eu un filtre veine cave inséré (15,6%) alors que ce nombre est de 17 patients (14,4%) pour le groupe daltéparine, cette différente n'est toutefois pas statistiquement significative (*p*=0,829). 28 patients (43,8%) du groupe enoxaparine ont reçu la première dose HBPM plus de 72 heures après le traumatisme, alors que dans le groupe daltéparine, ils sont au nombre de 67 (56,8%) ; la différence observée entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative (*p=0,12).*

On ne peut cependant pas considérer les deux groupes similaires, certains paramètres étant statistiquement différents. Ainsi, les blessures du thorax ont été rapportées chez 42,2% des patients traités avec l'enoxaparine et 22% des patients traités par daltéparine, avec un *p=0,006* (DS). Les fractures pelviennes sont dénombrées pour 19 patients du groupe enoxaparine et 17 patients du groupe daltéparine, (p=0,018). En ce qui concerne les blessures des organes solides, pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient elles ont été rapportées, respectivement dans 6,3% et 17,8% des patients du groupe enoxaparine et daltéparine. Les atteintes de la moelle épinière étaient plus nombreuses dans le groupe daltéparine.(17%) que le groupe enoxaparine (0,7%), *p*=0,019.

Pour les autres paramètres mentionnés en moyenne ou médiane, il ne nous est pas possible de conclure sur une éventuelle différence statistiquement significative du fait d'un manque de données disponibles en vue d'envisager un test statistique. Cependant, nous pouvons discuter les fréquences observées.

L'ISS moyen était de 27,6 pour le groupe enoxaparine et de 29, pour le groupe daltéparine. Le GCS moyen était respectivement de 9,6 et de 9,3 pour le groupe enoxaparine et le groupe daltéparine. Le score Apache II était de 22,2 pour le groupe enoxaparine alors qu'il était de 24,1 pour le groupe daltéparine.
La durée moyenne du délai entre la survenue du traumatisme et la 1ère dose est de 5 jours pour le groupe enoxaparine et de 5,2 jours pour le groupe daltéparine. Les médianes étaient respectivement de 3 et de 4 jours.

On constate donc que les deux groupes ne semblent pas être égaux en ce qui concerne les facteurs de risque pouvant interagir sur le risque d'événement thromboemboliques veineux (atteinte de la moelle épinière, blessures des organes solides, blessures au thorax, fractures pelviennes). La collecte des données devant continuer dans une seconde phase, on peut s'attendre cependant à ce que les groupes soient comparables, avec les résultats finaux, à la fin de l'étude. Néanmoins, la pertinence de réaliser des tests statistiques sur des effectifs aussi petits doit être envisagée : en effet il apparait erroné de parler de « différence significative », lorsque les effectifs sont aussi petits et finalement il ne semble pas pertinent d'utiliser des données statistiques afin de conclure à la comparabilité des 2 groupes. La question à se poser et la plus pertinente, est de savoir réellement si les 2 groupes sont cliniquement comparables.

3.3.2.2 **Les facteurs pour le risque thromboembolique veineux**

Les **facteurs de risque** de chaque groupe de population, sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

	Enoxaparine (N=64)		Daltéparine (N=118)		*p* (F de Fisher)
Nombre de facteurs de risque de thrombose par patient (moyenne)	5.4		5.4		
Immobilisation ou paralysie (%)	64 (100)		117 (99.1)		1 DNS
Age supérieur à 65 ans	12	18.8%	25	21.2%	0,847 DNS
chirurgie lors de l'hospitalisation	62	97%	116	98%	0,614 DNS
antécédent d'accidents cardiaque	3	4.7%	6	5.1%	1 DNS
insuffisance respiratoire (intubation)	47	73%	85	72%	0,864 DNS
cancer actif	2	3.1%	7	5.9%	0,497 DNS
antécédents d'accidents TVE	1	1.6%	2	1.7%	1DNS
prise d'œstrogènes	0	0	1	0.8%	1 DNS
autre pathologie aigüe (Infection)	46	71.8%	81	68.6%	0,736 DNS
cathéter veineux pour voie centrale	39	60.9%	84	71.2%	0,185 DNS

DNS : différence non significative

Tableau 9 : facteurs de risque identifiés pour les accidents thromboemboliques veineux

Les deux groupes ont à peu près les mêmes répartitions en termes de facteurs pour le risque thromboembolique veineux.

Le nombre moyen de facteurs de risque dénombrés par patient était de 5,4 pour chacun des groupes. Les facteurs de risque présents, les plus importants en terme de prévalence sont : l'immobilisation ou la paralysie, une chirurgie lors de l'hospitalisation, une insuffisance respiratoire (intubation), une autre pathologie aigüe (Infection) et la pose de cathéter veineux pour voie centrale.

3.3.2.3 **Observation du risque thrombo-embolique veineux**

Les observations faites sur le risque thrombo-embolique veineux sont compilés dans le tableau suivant :

	Enoxaparine (N=64)		Daltéparine (N=118)		*p* (F de Fisher)
TVP ou EP	8	12.5 %	13/118	11 %	0,81 DNS
TVP	5/64	7.8%	12/118	10.2%	0,791 DNS
TVP proximale	1/64	1.6%	3/118	2.5%	1 DNS
EP	2/64	3.1%	1/118	0.8 %	0,283 DNS
TVP cliniquement significative * (TVP proximale ou EP)	4/64	6.3%	4/118	3.4 %	0,455
Patients ayant eu test de détection de l'EP (CT scan spiralé)	8/64	12.5%	5/118	4%	0,662 DNS
Patients ayant eu test de détection pour la TVP (echo-doppler)	30/64	46.9%	52/118	44%	0,756 DNS
Saignement majeur	1/64 (1.6 %)		7/118 (5.9 %)		0,264 DNS
Décès *	2/64 (3.1%)		8/118(6.8%)		0,498 DNS

DNS : différence non significative.

* Aucun décès rapporté n'a été attribué à un saignement sous HBPM.

Tableau 10 : taux d'événements thromboemboliques veineux observés

Un événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) fut rapporté dans 12,5 % des patients recevant de l'enoxaparine alors que ce pourcentage est de 11% dans la population recevant de la daltéparine.

Parmi les 12,5% d'événements apparus dans le groupe enoxaparine, 7,8% des patients ont expérimenté une thrombose veineuse profonde, et pour 1,6% de ces patients, la thrombose était proximale. 3,1% des patients ayant déclaré un événement thromboembolique veineux ont subi une embolie pulmonaire. A noter que 6,3% des patients recevant de l'enoxaparine ont déclaré un événement thromboembolique veineux cliniquement significatif.

Parmi les 11% d'événements apparus dans le groupe daltéparine, 10,2% des patients ont expérimenté une thrombose veineuse profonde, et pour 2,5% de ces patients, la thrombose était proximale. 0,8% ont déclaré une embolie pulmonaire. A noter que 3,4% des patients recevant de daltéparine ont déclaré un événement thromboembolique veineux cliniquement significatif.

Notons cependant que ces différentes fréquences observées ne sont pas statistiquement différentes (*p non statistiquement significatif).*

En termes de risque, une différence importante entre les saignements majeurs survenus dans le groupe enoxaparine (1,6%) par rapport au groupe daltéparine (5,9%) a été observée. Cependant cette différence ne s'avère pas être statistiquement significative (*p=0,264).* La plupart de ces patients ont reçu au minimum 2 unités de globules rouges. Pour finir, soulignons qu'aucun décès n'a été attribué à un saignement majeur survenu avec la prise d'HBPM.

3.3.2.4 **Discussion des résultats**

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la daltéparine versus l'enoxaparine lors de leur administration chez le patient traumatisé en vue de prévenir le risque thromboembolique veineux.

Certaines caractéristiques sont statistiquement différentes entre les deux populations, les deux groupes ne peuvent donc pas être considérés comme comparables. Il faut tenir compte de cela en vue de pondérer les résultats obtenus pour les événements thrombo-embolique veineux et les saignements majeurs.

En ce qui concerne les événements thromboemboliques veineux, nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes. Cependant, le nombre de patients inclus ici n'apporte pas la puissance statistique suffisante adéquate pour conclure à la non différence. On ne peut donc pas conclure à l'égalité de l'efficacité et la sécurité de la daltéparine par rapport à une prophylaxie avec l'enoxaparine.
Par ailleurs, bien que la statistique soit non significative, un taux cliniquement supérieur de saignement majeur est observé dans le groupe daltéparine.

Il convient à présent d'aborder les nombreuses limites apparues lors de cette analyse et qui ne se dissocient pas de cette absence de différence statistiquement significative.

Cette étude a été faite de manière rétrospective, sur la revue des dossiers patients. Une revue rétrospective comporte quelques biais. En effet déjà, la randomisation et l'administration du traitement étudié à l'aveugle ne peut clairement être faite. Soulignons que dans le cas présent, les deux groupes observés ne sont pas comparables pour toutes les caractéristiques relevées. Les différences statistiquement significatives observées rendent les résultats obtenus non concluant. Pareillement, nous sommes uniquement liés aux valeurs entrées dans les dossiers patients, ainsi des données qui s'avèrent manquer dans le dossier ne pourront jamais être repérées et cela peut engendrer une perte pour les traitements et l'analyse des résultats.

Pour finir, du fait que cette étude était observationnelle, la relation de causalité entre la survenue de l'événement indésirable saignement majeur et l'exposition à l'HBPM ne peut être confirmée.

3.3.2.5 **Conclusion**

Les résultats présentés ici proviennent d'une étude rétrospective. Ils sous-entendent une non-infériorité de la daltéparine vis-à-vis de l'enoxaparine pour la prophylaxie du risque thromboembolique veineux chez le patient traumatisé grave. Cependant, de nombreux biais sont inhérents à la méthodologie rétrospective et doivent être pris en compte. Ces résultats ne paraissent donc pas exploitables.

Afin d'augmenter la puissance statistique de cette étude, il fut décider d'augmenter la revue des dossiers, pour atteindre un nombre total de 277 patients revus, dont 134 dans le groupe enoxaparine et 143 pour le groupe daltéparine. Cette étude sera alors l'étude comparative la plus importante à ce jour, visant à comparer l'efficacité et la sécurité de l'enoxaparine versus la daltéparine administrée chez le patient traumatisé. L'analyse des résultats complets de cette étude et leur publication sont actuellement en cours.

Les résultats complets et définitifs sont attendus et nécessaires pour déterminer une première approche et conclure sur une éventuelle différence dans les notions d'efficacité et de sécurité entre l'enoxaparine et la daltéparine dans la prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez le patient traumatisé.

Pour conclure, en l'absence de données d'investigations pertinentes indiquant une égalité d'action, et au vu de la suspicion d'événements thromboemboliques veineux et hémorragiques, le Centre Universitaire de Santé de Mc Gill (Montréal) a repris le traitement prophylactique avec l'enoxaparine pour le risque thromboembolique veineux chez les patients traumatisés (voir formulaire de prescription en annexe 4).

3.3.3 **Objectif futur**

Les deux études rétrospectives évoquées au sein de cette partie laissent entendre que la daltéparine n'aurait pas une activité inférieure à celle de l'enoxaparine pour la prophylaxie du risque thromboembolique veineux chez le patient traumatisé. Cependant, une puissance statistique faible ainsi que la pertinence moindre d'une étude rétrospective font que ces données ne seront pas exploitées directement. On ne peut donc pas conclure à la non-infériorité stricte de la daltéparine vis-à-vis de l'enoxaparine. Au mieux, on pourrait sous-entendre une non-infériorité suspectée qui nécessiterait d'être vérifiée.

Ainsi, « l'effet classe » sous-entendu pour l'ensemble des héparines de bas poids moléculaire peut donc bien être envisagé.

En ce qui concerne notre interrogation actuelle, *(quelle prophylaxie choisir pour la maladie thromboembolique veineuse chez le patient traumatisé ?), à* l'heure actuelle, les données pertinentes restent toujours insuffisantes pour envisager une modification des consensus et des protocoles hospitaliers pour la prévention du risque thromboembolique chez le patient traumatisé. L'enoxaparine est donc toujours la molécule de référence, et la plus souvent utilisée. Des données futures et plus pertinentes, provenant d'essais ayant une puissance statistiquement satisfaisante sont attendus et pourrait changer la pratique locale, voire même entrainer une évolution des consensus.

En vue de collecter des données pouvant être analysées par des tests statistiques plus puissants, il apparait nécessaire de mettre en place un essai clinique prospectif, randomisé et contrôlé, visant à comparer la molécule de référence à une autre HBPM chez le patient traumatisé dans le cadre de la prévention du risque thromboembolique veineux. Cela permettrait d'augmenter la connaissance des HBPM chez le patient traumatisé et d'optimiser la pratique clinique.

Conclusion

La médecine occidentale actuelle s'oriente de plus en plus vers une médecine préventive. L'objectif n'est plus de faire retrouver la santé au patient mais de conserver le patient en bonne santé. Cette orientation peut s'appliquer au patient traumatisé vis-à-vis du risque thromboembolique veineux.

En parallèle des actions médicales visant à faire recouvrer le patient de ses blessures subies, il est important de prévenir l'apparition de troubles supplémentaires, comme le développement d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire, par exemple. Cette prévention est d'autant plus à mettre en place qu'elle est à présent bien connue. Toutefois, comme nous venons de le démontrer, les connaissances précises sur le type de prophylaxie à utiliser pour prévenir le risque thromboembolique veineux chez le patient traumatisé sont encore assez faibles. Bien qu'une classe de molécules soit recommandée, les héparines de bas poids moléculaire, une insuffisance des données demeure dans la possible équivalence d'efficacité et de sécurité des molécules de cette classe.

Deux études rétrospectives ont été menées dernièrement au Canada chez le patient traumatisé majeur, dans l'objectif de clarifier l'hypothèse d'un « effet classe » existant entre toutes les HBPM actuellement sur le marché. Ces études n'ont pas démontré de différence significative en termes d'efficacité et de sécurité entre l'enoxaparine et la daltéparine, deux HBPM. Cependant la puissance statistique insuffisante de la seconde étude rend les résultats intermédiaires obtenus non concluants. Si ces résultats peuvent modifier la pratique clinique locale, ils ne sauraient suffire pour préciser les consensus.

Il n'existe pas d'études prospectives randomisées comparant différentes héparines de bas poids moléculaire entre elles chez le patient traumatisé. Pourtant, dans le but de la rationalisation des coûts, comme dans celui de l'estimation du rapport sécurité/efficacité des molécules pour le patient, il serait utile et nécessaire pour les équipes médicales et les groupes d'expert spécialisés de mettre en place ce type d'étude afin de détenir de plus amples informations.

Nous pouvons donc nous attendre prochainement à voir évoluer la pratique clinique et les recommandations actuelles selon les résultats d'essais prospectifs, ou rétrospectifs (avec puissance statistique suffisante), qui pourraient être mis en place d'ici là.

Annexes

Annexe 1 : Gradation des recommandations

Annexe 2 : Tableau des mesures correctrices recommandées en cas de surdosage asymptomatique en AVK

Annexe 3 : Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage symptomatique en AVK

Annexe 4: Formulaire de prescription de thromboprophylaxie (MGH)

Annexe 5 : feuille de collecte de données

Annexe 1 : Gradation des recommandations

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS pour les études thérapeutiques.

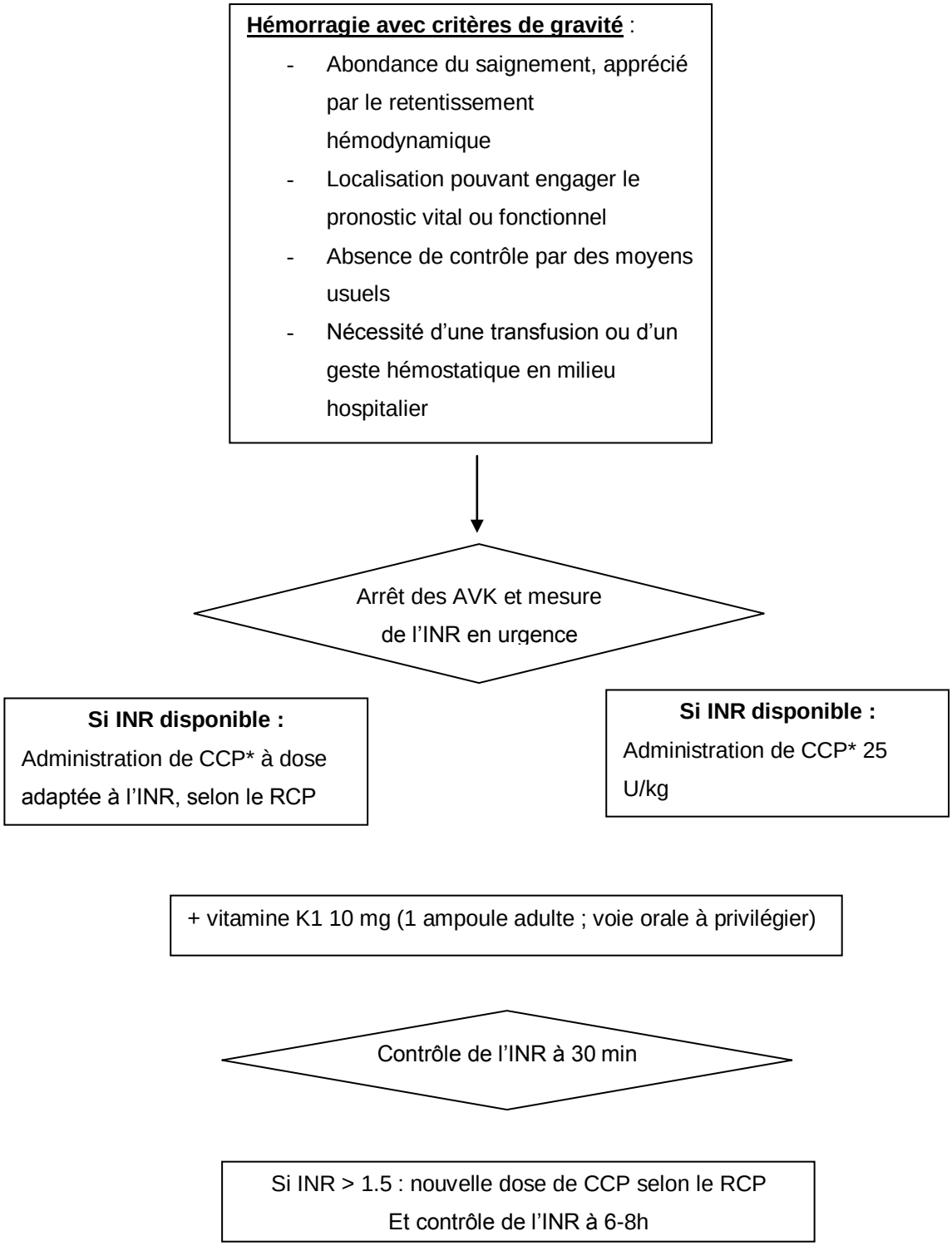
Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 • Essais comparatifs randomisés de forte puissance • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés • Analyse de décision basée sur des études bien menées	**A** Preuve scientifique établie
Niveau 2 • Essais comparatifs randomisés de faible puissance • Etudes comparatives non randomisées bien menées • Etudes de cohorte	**B** Présomption scientifique
Niveau 3 • Etudes cas-témoin	
Niveau 4 • Etudes comparatives comportant des biais important • Etudes rétrospectives • Série de cas	**C** Faible niveau de preuve

En l'absence d'étude, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel au sein du groupe de travail réuni par la HAS, après consultation du groupe de lecture. Dans le texte, les recommandations non gradées sont celles qui sont fondées sur un accord professionnel. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Annexe 2 : Tableau des mesures correctrices recommandées en cas de surdosage asymptomatique en AVK

INR mesuré	**Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible**	
	INR cible 2,5 **(fenêtre entre 2 et 3)**	**INR cible ≥ 3** **(fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)**
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K	
4 ≤ INR ≤ 6	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
6 ≤ INR ≤ 10	Arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable pédriatrique) (grade A)	Saut d'une prise Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable pédriatrique)
INR ≥ 10	Arrêt du traitement 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandée

Annexe 3 : Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage symptomatique en AVK



*CCP = Concentré de complexe prothrombinique

Annexe 4: Formulaire de prescription de thromboprophylaxie (MGH)

MRC:

Centre universitaire de santé McGill
McGill University Health Centre

☐ MGH ☐ RVH

ICU ADMISSION ORDERS

(RVH and MGH sites only)

ALLERGY : _____
(Specify type of reaction)

Physician MUST INITIAL each order	
	Admit patient to ICU Care of Dr _____(ICU staff)
	MEDICATION ORDERS
	DVT Prophylaxis (Choose only one anticoagulant):
	Heparin 5,000 units SC BID
	Enoxaparin 30 mg SC Q12H starting at least 12-24 hours after hemostasis is achieved **(reserved for orthopedics and trauma patients only)**
	Pneumatic compression stockings
	GI Stress Ulcer Prophylaxis (choose only one option):
	Famotidine 20 mg IV BID
	Famotidine 20 mg IV QD (if renal failure or estimated creat. clearance below 30ml/min)
	GI stress ulcer prophylaxis not indicated
	Electrolyte Replacement:
	Do NOT use this section for DIALYSIS patients or when Serum Creat. > 150 mmol/L and/or PH < 7.35 OR pH > 7.50. **REFER TO SPECIFIC I.V. ADMINISTRATION POLICY FOR DILUTIONS AND RATES GIVEN IN CENTRAL VS PERIPHERAL I.V. ACCESS.**
	If Mg ≤ 1.0 mmol/l give $MgSO_4$ 5g IV over 5 hours x 1 Repeat serum Mg level daily x 3 days
	Serum K+ — **KCL** 3.1 - 4.0 mmol/l — give KCL liquid 40 mEq PO/PT x 1 **or** give KCL 20 mEq IV x 1 ≤ 3.0 mmol/l — call MD Repeat serum K+ levels 3hrs after each dose and daily
	Serum Phosphate — **Sodium Phosphate** < 0.8mmol/l — give 15 mmol (phosphate) in 250 ml IV X 1 over 4 h minimum < 0.6mmol/l — give 30 mmol (phosphate) in 250 ml IV X 1 over 4 h minimum < 0.5mmol/l — call MD. Do not give sodium phosphate if Serum Calcium levels are above upper limit of normal Repeat serum phosphate levels daily X 3 days.
	VASOPRESSORS: NEVER EXCEED UPPER LIMIT OF DOSAGE RANGE WITHOUT A WRITTEN ORDER BY THE PHYSICIAN
	Norepinephrine (Levophed®) IV. Start infusion at 2 mcg/min. Titrate to maintain systolic BP >_____mmHg. Do NOT exceed 25 mcg/min
	Vasopressin IV. Start infusion at 0.02 units/min. Do NOT exceed 0.04 units/min. (No titration)
	Epinephrine IV. Start infusion at 2 mcg/min. Do NOT exceed 20 mcg/min. Titrate to :_____
INITIAL:_____PHYSICIAN SIGNATURE:_____Print:_____ **Lic#:_____Date(yy/mm/dd):_____Time:_____**	
	Noted by (Nurse)_____ Verified by (pharm):_____

Annexe 5 : feuille de collecte de données

Feuille de collecte de données

Enoxaparin Vs Dalteparin for venous Thromboembolism Prophylaxis in acute Spinal Cord Injury and Major Trauma patients

Chercheurs : André Bonnici, Tarek Razek, Ludivine Perrier, Kosar Khwaja, Paola Fata

CHART

Patient Number(MRN):
Name:
Age :

Eligibility	
A-INCLUSION	
1. Trauma patients who had an **ICU admission** and received at least 1 dose of LMWH (proph)	Yes _____ No_____
B-EXCLUSION (if 'Yes' to any exclusion criteria, do not continue)	
2. Patient transferred to MGH more than 72h after injury **Trauma registry summary**	Yes _____ No_____
3. Isolated hip fracture ISS less than 9 **Trauma registry summary**	Yes _____ No_____
4. LMWH ordered but not administered **Medication administration record**	Yes _____ No_____
5. Confounding prophylaxis (SC heparin) **Medication administration record**	Yes _____ No_____
6. Confounding treatment (IV heparin, LMWH or warfarin **Medication administration record**	Yes _____ No_____
7. Chart not available	Yes _____ No_____
C-Risk factors general (CHEST 2004) as documented in admission note (ICU or Emergency)	
Age more than 65 **Trauma registry summary**	Yes _____ No_____
Immobility or paresis **all patients, in ICU summary**	Yes _____ No_____
Surgery (during hospitalization) **Trauma registry summary**	Yes _____ No_____
Trauma **all patients, Trauma registry summary**	Yes _____ No_____
Heart failure (PMHx) or Respiratory failure (intubation more than 24h)D **discharge summary sheet: diagnoses present on admission / Trauma registry summary**	Yes ___No___ / Yes ___No___
Malignancy (active cancer) **discharge summary sheet: diagnoses present on admission.**	Yes _____ No_____
Previous Venous Thromboembolism (VTE) **discharge summary sheet: diagnoses present on admission.**	Yes _____ No_____
Estrogen use **Medication administration record**	Yes _____ No_____
Acute medical illness (pneumonia or ventilator-associated pneumonia) **Trauma registry**	Yes _____ No_____

Central Venous Catheter **Trauma registry summary** (also per Trauma Nursing Sheet) or**, ICU Summary**	Yes _____ No_____
Total number of risk factors:	
Risk factors	
Spinal cord injury **Trauma registry summary**	Yes _____ No_____
Spinal Fracture **Trauma registry summary**	Yes _____ No_____
Prophylaxis delayed more than 72 hours (after trauma) **Medication administration record**	Date trauma : Date 1st dose :
Medication increasing risk of bleed : ASA, Plavix, Vioxx, Celebrex, Naproxen, Ibuprofen, Indomethacine, Agrenox **Medication administration record**	Yes _____ No_____ Drug name :

4 D-Patient Demographics (ICU/Trauma REGISTRY)

Genre : 0. Male θ 1. Female θ	Vena Cava Filter in place: Yes No **Label or trauma registry summary**	GCS (admission): **Trauma registry summary or emergency admission sheet:**	ISS: **Trauma registry summary**	AIS:

Score Apache II : **ICU** (ICU summary sheet)	ICU Mortality : Yes No **ICU registry** Hospital Mortality: Yes No **Trauma registry summary**	*Créatinine à l'admission (1st) : **Laboratory PCS** Clairance (mL/min) :
*Baseline INR (day of the 1st dose): **Laboratory PCS**	ICU Length of stay (days): **ICU registry** Hospital Length of stay: **Trauma registry summary**	
List of injuries (Trauma Registry): **Trauma registry summary**		

E-PRIMARY OUTCOMES (Need to countercheck in computer by Resident) **Trauma registry summary / Radiology report**

1- DVT (Deep vein Thrombosis) test done: YES NO	Duplex Ultra Sound (DUS) date: CT scan date :	DVT YES NO	Location of DVT :
2- PE (Pulmonary Embolism) test done : YES NO	Spiral CT scan date : Angiography pulmonary date:	PE YES NO	
3- clinical (no confirm test done)	θ Heparin IV θ Treatment LMWH		
Treatment: **Medication administration record** Date:			

5 -SECONDARY OUTCOMES

Major Bleed causing Death, need to reoperate,intracranial, intraocular, retroperitoneal, drop in Hemoglobin of 20 g/L or requiring transfusion 2 units of PRBC. All data starting from day of first dose of LMWH until day of last dose. **Laboratory PCS , label of transfusion in chart**	Date and nature of major bleed:	

* From Medical Chart

Bibliographie

AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Schéma commun héparines de bas poids moléculaire. **Commission d'AMM** avril 2002. http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/rcphbpm.pdf ; consulté en ligne le 21 avril 2009.

AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Point sur les HBPM et rappel des règles d'utilisation des HBPM, Message destiné aux professionnels de santé. Courrier, 23 avril 2008.

AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Mise au point sur l'utilisation des HBPM. oct 2002. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b87a3a0866507028e56c9b5db3d8fac8.pdf ; consulté en ligne le 21 avril 2009.

ANAES, SFAR. Prise en charge des traumatisés craniens graves à la phase précoce, Recommandations pour la pratique clinique. *Ann Fr Anesth Réanim*. 1999;18 :15-22.

Anderson F, Spencer F. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:I9-I16.

Baker SP, O'Neill B, Haddon W *et al*. The Injury Severity Score : a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974;14:187-196.

Barrelier, MT. Le diagnostic de thrombose veineuse par échographie ou par écho-doppler. *Développement et Santé.* 2003 ;164. http://devsante.org/IMG/doc/doc-10837.doc ; consulté en ligne le 21/04/2009

Bonnici A, Kalmovich B, Perrier L, Zerhouni S, Yazbeck H, Khwaja K, Fata P, Razek T. Enoxaparin versus dalteparin for venous thromboembolism prophylaxis in patients with major trauma, a retrospective review. Présenté au congrès annuel de l'Association Canadienne de Traumatologie, Whistler, Canada, 4 avril 2008.

Bordenave L. Aspect biologique : la place des D-dimères dans le diagnostic et le suivi de la maladie thrombo-embolique. *Medecine nucléaire-imagerie fonctionnelle et métabolique*. 2001;25:475-479.

Carli P, Riou B, Télion C. Évaluation de la gravité et indicateurs d'activité dans les structures hospitalières d'accueil des urgences. *In :* urgences médicao-chirurgicales de l'adulte. *2ème édition.* Ed Arnette, 2004 pp 68-71.

Chiou-Tan F, Garza H, Chan K *et al*. Comparaison of dalteparin and enoxaparin for deep venous thrombosis prophylaxis in patient with spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehab*. 2003;82:678-685.

Collège National des Enseignements de Réanimation Médicale. Embolie pulmonaire. *In :* Abrégés réanimation et urgence, ed. Masson, Paris, 2002 pp 93-100.

Crowther M, Cook D, Griffith L *et al.* Deep venous thrombosis : clinically silent in the intensive care unit. *J Crit care.* 2005;20:334-340.

Dorosz P. Thrombolytiques. *In* : Guide pratique de médicaments 29ème édition. Ed Maloine, Paris, 2009, pp970-975.

Geerts W, Bergqvist D, Pineo G. Prevention of venous thromboembolism : the Eighth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2008;133:381S-453S.

Geerts W, Pineo F, Heit J, Pineo G. Prevention of venous thromboembolism : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2008;133:381S-453S.

Geerts W, Code K, Jay R, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1994;331:1601-1606.

Geerts W, Code K, Jay R. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma*. New Engl J Med.* 1994;331:1601-1606.

Geerts W, Cook D, Selby R, Etchells E. Venous thromboembolism and its prevention in critical care*. J Crit Care*, Vol. 2002, 17, pp. 95-104.

Geerts W, Jay R, Code K, Chen E, Szalai JP, Saibil E, Hamiltion P. A comparaison of low-dose heparin with low molecular weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*. 1996;335:701-707.

Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest*. 2003;124:357S-363S.

Geerts, W. Prevention of venous thromboembolism in hight-risk patients*. Hematology*. 2006 :462-466.

GEHTf (Groupe d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose)- HAS (Haute Autorité de la Santé). Prise en charge des surdosages en antivitamines K,des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Synthèse des recommandations professionnelles, avril 2008. http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/Surdosage_avk_situations_reco.pdf ; consulté en ligne le 26/06/2009.

GEHTa (Groupe d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose). HBPM : quelques questions non résolues. http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Recommandations-GEHT/Les-Heparines/HBPM-quelques-questions-non-resolues_72_711.html ; consulté en ligne le 26/06/2009.

GEHTb (Groupe d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose). Héparine non fractionnée. http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Recommandations-GEHT/Les-Heparines/Heparine-non-fractionnee_72_710.html ; consulté en ligne le 26/06/2009.

GEHTc (Groupe d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose). Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM). http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Recommandations-GEHT/Les-Heparines/Heparines-de-bas-poids-moleculaire-HBPM-_72_709.html ; consulté en ligne le 26/06/2009.

GEHTd (Groupe d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose). Utilisation des heparines en pratique medicale courante. http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Recommandations-GEHT/Les-Heparines_72_.html ; consulté en ligne le 26/06/2009.

GEHTe (Groupe d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose). Utilisations des Antivitamines K en pratique médicale courante, recommandations GEHT 2000. http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/Utilisations_AntivitaminesK_pratique2000.pdf ; consulté en ligne le 26/06/2009.

GEHTg (Groupe d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose). Les Agents Antiplaquettaires : Recommandations 2000. http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/Les_Agents_Antiplaquettaires.pdf ; consulté en ligne le 26/06/2009.

GEHTh (Groupe d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose). Les Thrombolytiques : Recommandations 2000. http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Recommandations-GEHT/Les-Thrombolytiques/Les-Thrombolytiques_75_.html ; consulté en ligne le 26/06/2009.

Gouault-Heilmann, M. Introduction. *In* : Aide-mémoire d'hémostase, ed Medecine Sciences Flammarion, Paris, 1999 pp 3.

Gouault-Heilmann, M. Physiologie de l'hémostase primaire. *In* : Aide-mémoire d'hémostase, ed Medecine Sciences Flammarion, Paris, 1999 pp 3-10.

Gouault-Heilmann, M. Physiologie de la coagulation. *In* : Aide-mémoire d'hémostase, ed Medecine Sciences Flammarion, Paris, 1999 pp 11-21.

Gouault-Heilmann, M. Physiologie de la fibrinolyse. *In* : Aide-mémoire d'hémostase, ed Medecine Sciences Flammarion, Paris, 1999 pp 22-26.

Guyatt G, Cook D, Jaeschke R, Pauker S, Schünemann H. Grades of recommandation for antithrombotic agents : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:123S-131S.

Heit J, O'Fallon M, Petterson T, Lohse C, Silverstein M, Mohr D, Melton J. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2002;162:1245-1248.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II : a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-29.

Knudson M, Ikossi G, Khaw L, Morabino D, Speetzen L. Thromboembolism after trauma. *Ann Surg*. 2004;240:490-498.

Knudson M, Morabito D, Paiement G, Shackleford S. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients*. Chest*. 1996, Vol. 41, pp. 446-459.

Mayr A, Dunser M, Jochberger S, Fries D, Klingler A, Joannidis M, Hasibeder W, Schobersberger W. Antifactor Xa activity in intensive care patients receiving thromboembolic prophylaxis with standard doses of enoxaparin. *Thrombosis Research*. 2002;105:201-204.

Meissner M, Chandler W, Elliott J. Venous thromboembolism in trauma : a local manifestation of systemic hypercoagulability? *J Trauma*. 2003;54:224-231.

Menaker J, Stein D, Scalea T. Incidence of early pulmonary embolism after injury*. J Trauma*. 2007;63:620-624.

Moulin M, Coquerel A. Anticoagulants. *In* : Abrégés Pharmacologie. 2ème edition. Ed Masson, Paris, 2002 pp525-545.

Nathens A, McMurray M, Cuschieri J *et al*. The practice of venous thromboembolism prophylaxis in the major trauma patient*. J Trauma.* 2007;62:557-563.

Nguyen SH. Chap 13 Le tissu sanguin (hémostase et coagulation). *In* : Manuel d'anatomie et de physiologie, ed Lamarre, Rueil-Malmaison, 2005 pp 151-154.

Piotrowski J, Alexander J, Brandt C, McHenry C, Yuhas J, Jacobs D. Is deep vein thrombosis surveillance warranted in high-risk trauma patients? *Am J Surg.* 1996;172:210-213.

Priglinger U, Karth G, Geppert A *et al*. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin : is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med*. 2003;31:1405-1409.

Rogers F, Cipolle M, Velmahos G, Rozycki G, Luchette F. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients : the EAST Practice Management Guidelines Work Group. *J Trauma.* 2002;53:142-164.

Ross et Wilson. Chap 4 Sang. *In* : Anatomie et physiologie normales et pathologiques, ed Elsevier-Masson, Issy-Les-Moulineaux, 2007 pp 68-70.

Ross et Wilson. Chap 5 Système cardiovasculaire. *In :* Anatomie et physiologie normales et pathologiques, ed Elsevier Masson, Issy-Les-Moulineaux, 2007 pp 123-127.

Samana C.M, Albaladejo P. Physiopathologie et prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. *Sang thrombose vaisseaux.* 2008;20 n°3:138-43.

Samana CM. Polytraumatismes et thromboses veineuses. *Conférence d'actualisation de la Société Française d'Anesthésiologie-Réanimation.* 1996 pp 689-95.

Schiff R, Kahn S, Shrier I. Identifying orthopedic patients at high risk for venous thromboembolism despite thromboprophylaxis. *Chest*. 2005;128:3364-3371.

Schleich, JM. Thromboses veineuses profondes *(1998).http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/cardio/thromboses_veineuses_profondes.htm* ; *consulté en ligne le 18/11/2008*.

SFA (Société Française d'Angéiologie). Prévention de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. http://www.angeiologie.fr/wp/?p=644#more-644 ; consulté en ligne le 18/07/2009.

SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation). Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale, Recommandations pour la pratique clinique 2005. http://www.srlf.org/Data/ModuleGestionDeContenu/application/621.pdf ; consulté en ligne *le 21/04/2009.*

Slavik R, Chan E, Gorman S, de Lemos J, Chittock D, Simons R, Wing P, Ho S. Dalteparin versus enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in acute spinal cord injury and major orthopedic trauma patients:"DETEC" trial. *J Trauma*. 2007; 62:1075-1081.

Stannard J, Lopez-Ben R, Volgas D. Prophylaxis against deep-vein thrombosis following trauma : a prospective, randomized comparaison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. *Journal of Bone and Joint Surg*. 2006;88:261-266.

Sullivain S, Kahn S, Davidson B, Borris L, Bossuyt P, Raskob G. Measuring the outcomes and pharmacoeconomic consequences of venous thromboembolism prophylaxis in major orthopaedic surgery. *Pharmacoeconomics.* 2003;21:477-496.

Talbert M, Willoquet G. Hématologie. *In* : Guide Pharmaco 6ème édition, ed Lamarre, Rueil-Malmaison, 2005 pp 443-552.

Talving P, Benfield R, Hadjizacharia P. Coagulopathy in severe traumatic brain injury : a prospective study. *J Trauma.* 2009;66:55-62.

Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired conciousness. A px ractical scale*. Lancet.* 1974;II:81-84.

U.E.R Necker-Enfants-Malades. Chapitre 6 : Pathologie vasculaire. *In* : Polycopié d'anatomie-pathologique 1995-1996 http://www.thecorpo.fr/download/download/poly_nem.pdf ; consulté en ligne *le 18/11/2008,* pp 93-112.

Wikipédia. http://fr.wikipedia.org/wiki/Embolie_pulmonaire ; consulté en ligne *le 10/11/2008*

Wikipédia. http://fr.wikipedia.org/wiki/Thrombose_veineuse_profonde ; consulté en ligne *le 10/11/2008.*

Wikipédia. L'angiographie. http://fr.wikipedia.org/wiki/Phlébographie ; consulté en ligne le 21/04/2009.

Wikipédia. La scintigraphie. http://fr.wikipedia.org/wiki/Scintigraphie ; consulté en ligne le 21/04/2009

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

Année de soutenance
2009

Nom – Prénoms : PERRIER Ludivine, Bénédicte, Christelle

Titre de la thèse :

QUELLE PROPHYLAXIE CHOISIR POUR LA MALADIE TROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE CHEZ LE PATIENT TRAUMATISE ?

Résumé de la thèse :

Le patient traumatisé est un patient à haut risque de développer une maladie thromboembolique veineuse. L'intérêt de l'administration d'une prophylaxie contre le risque thromboembolique veineux chez ce type de patient n'est plus à démontrer. Les consensus sont à présent bien établis sur cet intérêt et la classe de molécule à privilégier, les héparines de bas poids moléculaire. Cependant, la majorité des études ont été faites avec l'enoxaparine, l'héparine de bas poids moléculaire la plus ancienne sur le marché. Il apparait important de clarifier si une différence d'efficacité ou de sécurité existe, lors de l'administration au patient traumatisé, entre les différentes héparines de bas poids moléculaire disponibles sur le marché actuellement. Deux études rétrospectives menées dans cet objectif, n'ont pas démontré de différence significative en termes d'efficacité et de sécurité entre l'enoxaparine et la daltéparine, une autre héparine de bas poids moléculaire. Si ces résultats peuvent modifier la pratique locale, ils ne sauraient suffire pour préciser les consensus. Des études prospectives, contrôlées et randomisées, seraient judicieuses pour confirmer ces résultats et intéressent vivement les professionnels hospitaliers. En attendant, la molécule de référence et le plus couramment utilisée reste l'enoxaparine.

Nombre total de références : 67

MOTS CLES : THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE / THROMBOEMBOLIE VEINEUSE / PATIENT TRAUMATISE / PROPHYLAXIE / HEPARINE

JURY

PRESIDENT : Mme Françoise BALLEREAU, Professeur de Santé Publique - Pharmacie Clinique
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie Générale et Clinique
Faculté de Pharmacie de Nantes
M. Jean-Michel VAUTHIER, Docteur en Pharmacie
Responsable de Gamme Oncologie, Recherche Clinique
Pfizer, Paris

Adresse de l'auteur :

Ludivine PERRIER
10, rue Jacques Prévert
44200 NANTES