

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Anesthésie-Réanimation
par

Mustapha Belaïdi

né le 08/03/1980 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 28 Septembre 2010

THROMBOPROPHYLAXIE EN CHIRURGIE BARIATRIQUE

Président : Madame le Professeur Corinne Lejus

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Karim Asehnoune

Table des matières

I. Introduction	5
II. Matériels et méthodes.....	9
2.1 Objectifs de l'étude.....	9
a. Objectif principal.....	9
b. Objectifs secondaires.....	9
2.2 Critères d'inclusion/exclusion.....	10
2.3 Traitement thromboprophylactique.....	12
a. Modalités de traitement des sujets.....	12
b. Traitements autorisés/ surveillance.....	12
2.4 Déroulement de l'essai.....	13
a. Prophylaxie de la thrombose.....	13
b. Prélèvements biologiques.....	14
c. Complications.....	14
2.5 Traitement chirurgical de l'obésité.....	17
a. Sleeve gastrectomie.....	17
b. By-pass gastrique.....	18
2.6 Analyses statistiques.....	19
III. Résultats.....	20

3.1 Données démographiques.....	20
3.2 Prélèvements biologiques.....	22
IV. Discussion.....	25
V. Conclusion.....	35
VI. Bibliographie.....	36

I. INTRODUCTION

A l'instar de l'Amérique du Nord, la France n'échappe pas à la hausse de fréquence de l'obésité et du surpoids. Les résultats de l'enquête ObEpi (1) viennent confirmer ce que l'on redoutait depuis les premières études réalisées en 1997 et 2000. Car si on ne parvient pas à infléchir cette courbe ascendante, la population française comprendra 20% de personnes obèses en 2020 (1).

Cette prévalence élevée de l'obésité explique le nombre croissant de patients candidats à une chirurgie bariatrique, de type gastroplastie ou by-pass gastrique.

Au vu des données de la littérature actuelle, la fréquence de survenue d'événements thromboemboliques (ETE) cliniques après une chirurgie bariatrique est supérieure à 2% avec 1.2% d'embolie pulmonaire chez les patients bénéficiant d'une thromboprophylaxie médicamenteuse même si elle est associée à des moyens mécaniques (bas de contention, compression pneumatique intermittente)(2-5).

Cette incidence est très variable en fonction des études du fait de leur extrême hétérogénéité ; caractère rétrospectif ou prospectif, antithrombotique et posologie utilisés, nombre de patients inclus, indice de masse corporelle (IMC). Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, de syndromes d'apnée du sommeil, pourvus d'un IMC supérieur à 50 kg/m², ayant des antécédents thromboemboliques, un terrain veineux déficient ou une hypercoagulabilité seraient plus exposés aux ETE.

Ces derniers représentent la première cause de mortalité pour ce type de chirurgie.

Le risque de thrombose est superposable à celui de la chirurgie abdominale majeur et justifie selon les recommandations pour la pratique clinique (RPC) de 2005 publiées sous l'égide de la SFAR, des sociétés de chirurgie et de l'ANAES, d'une thromboprophylaxie à posologie élevées (6).

La thromboprophylaxie préconisée en première intention dans ce contexte repose sur l'administration d'HBPM et de bas de contention. Les posologies recommandées pour le risque élevé sont répertoriées dans le tableau n°1. Elles permettent chez le sujet de poids normal, sans atteinte rénale, d'atteindre des activités anti-Xa comprises entre 0.25 et 0.5 UI/mL(9) selon le type d'HBPM utilisé(6).

	UI antiXa/j	Nb inj/j	Activité attendue UI/mL
Enoxaparine	4 000 UI	1 x	0,3 – 0,50
Nadroparine	3 075 UI	1 x	0,25 – 0,35
Dalteparine	5 000 UI	1 x	0,35 – 0,45
Tinzaparine	3 500 UI	1 x	0,25 – 0,35

Tableau 1 : posologies recommandées pour différentes HBPM

Cependant cette standardisation concerne le sujet de poids normal. Elle ne peut être extrapolée aux patients dont le poids est supérieur à 90 kgs et susceptible d'atteindre plus de 160 kg (7) . Les recommandations sont basées sur des études avec des sujets de poids standard. Chez l'obèse, la résorption d'une injection sous-cutanée est aléatoire et les activités anti-Xa mesurées peuvent être insuffisantes pour obtenir une thromboprophylaxie adéquate. Il a été ainsi montré une corrélation non linéaire entre le poids total et l'activité anti-Xa chez des patients obèses recevant une dose fixe de 40 mg d'énoxaparine SC 12 heures avant la chirurgie (8). Le pic d'activité anti-Xa survenait 3 à 5 heures après l'injection et variait de 0.1 UI/mL à 0.55 UI/mL. Au moment de l'incision, l'activité anti-Xa était quasi nulle. Cependant le nombre de patients était limité à 10 dans cette étude.

Ce travail montre cependant bien qu'il existe une corrélation poids-dose dépendance chez le sujet de poids normal, mais celle-ci ne peut être extrapolée à la population des sujets obèses. Deux études prospectives sont disponibles pour évaluer l'impact de différentes posologies d'HBPM sur l'incidence de survenue d' ETE en chirurgie bariatrique. La première, non randomisée, a regroupé 481 patients et démontrait que l'injection sous cutanée d'énoxaparine 40 mg x 2 réduisait l'incidence des ETE post-opératoire en comparaison avec un groupe recevant 2 x 30 mg. Les complications hémorragiques n'étaient pas plus élevées dans le groupe à posologie élevée (9). La seconde étude, randomisée, incluait 60 patients recevant 5700 UI ou 9000 UI de nadroparine ; elle n'a pas montré de différence d'incidence d'ETE. Néanmoins la taille réduite des groupes ne permettait pas de mettre en évidence une telle différence (10).

La mesure de l'activité anti-Xa a été évoquée dans certaines recommandations pour apprécier l'efficacité de la prévention chez les patients obèses morbides et adapter les posologies. Une étude américaine (11) a évalué l'impact d'une cible définie d'activité antiXa afin de diminuer l'incidence des ETE. Un protocole d'administration de différentes doses d'HBPM a été mis en place à partir de données pharmacocinétiques tirées d'une population de 245 patients de service de médecine et de chirurgie. Il a été possible de déterminer qu'elle était la dose d'HBPM en fonction du poids permettant d'atteindre le niveau d'activité anti-Xa recommandé (0.11-0.25 UI/ml). Ce schéma a été ensuite appliqué dans une étude prospective sur une série de 700 patients devant subir une chirurgie bariatrique. Il a été observé 3 cas d'embolie pulmonaire (0.4%). L'incidence des complications hémorragiques était de 2.3%. L'étude concluait alors à la nécessité d'utiliser des doses d'héparine plus

élevées que dans la population standard afin de respecter les niveaux d'activité anti-Xa recommandés sans pour autant majorer le risque de saignement.

Cependant, le modèle pharmacocinétique utilisé a été établi à partir d'une population issue de service de médecine et de chirurgie dont les caractéristiques physiques notamment pondérales ne correspondaient absolument pas à la population de patients ayant un BMI > 50 kg/m².

Le manque de données probantes conforte dans la nécessité d'études complémentaires pour déterminer le schéma prophylactique optimal de la thrombose chez l'obèse morbide bénéficiant d'une chirurgie bariatrique. En effet, les résultats dont nous disposons font appel à des études dont le niveau de preuve est insuffisant. Ils sont également entachés par des pratiques disparates de prophylaxie en Europe (1 injection sous cutanée) et aux Etats Unis (2 injections sous cutanées par jour). Les dernières recommandations publiées corroborent cette différence de pratique. Les recommandations de Chest 2004 proposent une majoration de 25% des doses chez l'obèse morbide (40 mg x 2 au lieu de 30 mg x 2). Les RPC nationales (6) éditées par la SFAR classent la chirurgie bariatrique en situation à risque élevé justifiant les posologies d'HBPM à doses élevées (lovénox 4000 UI/j).

L'objectif de ce travail était donc de comparer différents schémas de prophylaxie chez des patients obèses morbides opérés d'une chirurgie bariatrique par gastroplastie ou by-pass gastrique afin de déterminer quel schéma thérapeutique permettrait d'obtenir le niveau d'anti-Xa jugé comme adéquat dans les recommandations (0.3-0.5 UI/ml).

II. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective randomisée monocentrique sans aveugle incluant des patients opérés au CHU de Nantes d'une chirurgie bariatrique de type gastroplastie ou by-pass gastrique.

1) Objectifs de l'étude

a- Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de comparer les activités anti-Xa obtenues afin de déterminer la posologie d'énoxaparine adéquate pour l'obtention d'une activité anti-Xa comprise entre 0.3 et 0.5 UI/mL 4 heures après l'injection (9). Sa mesure est recommandée chez l'obèse morbide (12).

b- Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires comporteront la recherche d'événements thrombotiques cliniques et para-cliniques (échographie-doppler) et d'événements hémorragiques péri-opératoires.

2) Critères d'inclusion/exclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Age entre 18 et 60 ans
- Sexe masculin ou féminin
- BMI (indice de masse corporel) supérieur à 40 kg/m²
- Chirurgie de type gastroplastie ou by-pass gastrique
- Programmation opératoire en première position
- Consentement écrit après information

Les critères de non inclusion étaient :

- Allergie à l'héparine (antécédents de thrombopénie induite sous héparine de bas poids moléculaires)
- Traitement au long cours par HBPM ou AVK
- Insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieur à 60 ml/min)
- Thrombopénie
- Femmes enceintes ou en cours d'allaitement
- Un saignement évolutif cliniquement significatif
- Hypersensibilité à l'énoxaparine ou autre HBPM
- Une lésion organique susceptible de saigner

Les critères de sortie de l'étude et d'arrêt prématuré du traitement ou de suivi étaient :

- arrêt du traitement dans la cadre du protocole si :
 - reprise chirurgicale au cours des 10 jours post-opératoires
 - survenue d'une thrombopénie non expliquée
 - survenue d'un ETE réquerant un traitement anticoagulant curatif
- Possibilité d'arrêt du traitement à l'appréciation de l'investigateur pour des raisons de tolérance notamment en cas de survenue de saignements majeurs.
- Sortie d'étude si rétraction du patient . Dans ces conditions, le traitement thromboprophylactique sera celui recommandé par les RPC 2005 soit 4000 UI anti-Xa par jour d'énoxaparine.

Pour chaque patient, les données colligées étaient les suivantes:

- groupe et numéro d'inclusion
- l'âge , le sexe, l'indice de masse corporel
- le type de chirurgie envisagé
- les antécédents médicaux et chirurgicaux, les traitements pré-opératoires
- l'heure de l'induction anesthésique, la nature des drogues utilisées, la durée de chirurgie (incision-fermeture)et la durée d'anesthésie (intubation-extubation)
- la recherche de complications per et post opératoires (hémorragiques, thromboemboliques, diverses)
- les résultats des prélèvements sanguin (activité anti-Xa) selon les données du protocole
- les résultats des échographies doppler veineux des membres inférieurs

3) Traitement thromboprophylactique

Le traitement anticoagulant prescrit était de l'énoxaparine (Lovénox) en injection sous cutanée dans la cuisse pour éviter les aléas de résorption dans le pannicule adipeux abdominal.

a) Modalités de traitement des sujets

Selon la randomisation trois modalités de prophylaxie étaient envisagées durant 10 jours postopératoires :

Enoxaparine : 4000 UI anti-Xa par jour à 18h le soir: recommandations de la SFAR (9)

Enoxaparine : 6000 UI anti-Xa par jour à 18h le soir : majoration de la dose de 25% selon les recommandations nord-américaines

Enoxaparine : 2x 4000 UI anti-Xa par jour à 6h et 18h : recommandation nord américaines (12)

b) Traitements autorisés/surveillance

L'utilisation simultanée des AINS n'était pas autorisée pendant l'étude, de même que pour les médicaments ou solutés pouvant interférer avec l'hémostase (acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, anti-inflammatoire).

Dans tous les cas :

- Le protocole d'anesthésie comportait des agents de courte durée d'action (propofol, rémifentanyl, desflurane, atracrium, cisatracrium...)
- L'antibioprophylaxie systématique suivait les recommandations de la conférence de consensus(13).
- L'analgésie post-opératoire visait le maintien d'un niveau d'EVA inférieur à 3.
- Les patients bénéficiaient d'un lever précoce, le soir de l'intervention sous couvert de bas de contention.
- La surveillance plaquettaire dans le cadre d'un traitement par HBPM était bi-hebdomadaire selon les recommandations.

4) Déroulement pratique de l'essai

a. Prophylaxie de la thrombose

Tous les patients ont porté des bas anti-thromboses (BAT) couvrant les mollets et les cuisses pendant 10 jours (9). Ces bas étaient mis en place 2 heures avant l'intervention.

Les patients bénéficiaient quel que soit le groupe, d'une injection d'énoxaparine 4000 UI à 18h la veille de l'intervention. Cette injection et les suivantes étaient effectuées sur la face externe de la cuisse.

La première injection postopératoire était réalisée à 18h le jour de l'intervention. Le traitement était poursuivi pendant 10 jours. Selon le bras de randomisation les

patients bénéficiaient d'une ou deux injections par jours d'énoxaparine réalisées selon les groupes à 18h ou à 18h et 6h.

b. Prélèvements biologiques

Les prélèvements veineux étaient réalisés :

- lors de la pose de la voie veineuse (valeur témoin) avant l'induction anesthésique.
- 4 heures après chaque injection (recherche du pic d'activité).
- Et avant chaque injection suivante (activité résiduelle) à J0 , J1 et J2

Ces prélèvements étaient effectués sur un cathéter veineux périphérique maintenu perméable par un mandrin non hépariné.

Au total, le nombre de prélèvement était de 6 en cas d'injection unique d'énoxaparine et de 10 pour une injection quotidienne double. L'évaluation de l'héparinémie circulante était réalisée par mesure de l'activité anti-Xa par méthode amidolytique.

c. Complications

- Recherche journalière durant l'hospitalisation d'ETE cliniques : phlébite, embolie pulmonaire.
- Recherche systématique d'ETE paracliniques asymptomatiques à l'aide d'un échodoppler des membres inférieurs réalisé à J-1, J9 et J30 par un radiologue ou angéologue expérimenté.
- Relevé des accidents hémorragiques post-opératoires répartis en accidents majeurs (hémorragie fatale, hémorragie extériorisée entraînant une chute de

l'hémoglobine d'au moins 2g/dl, hémorragie extériorisée nécessitant la transfusion de 2 concentrés érythrocytaires , hémorragie rétropéritonéale) ou mineurs (toutes les autres hémorragies notamment pariétales ou au niveau des points de ponction).

- Relevé des complications postopératoires diverses : pulmonaire, infections pariétales, occlusions, fistules, infections diverses...

La figure 4 résume l'ensemble des différentes étapes de l'étude pour chacun des trois groupes.

Figure 4 : Tableaux récapitulatifs des trois groupes de l'étude.

GROUPE A
ENOXAPARINE 4000 UI

Jours	Injection	Dosage Anti xa	Echo- doppler
J-1	18 h		X
J0	18 h	8h Bloc 22 h	
J1	18 h	18 h 22 h	
J2	18 h	18 h 22 h	
J3 à J8	18 h		
J9	18 h		X
J10	18 h		
J30			X

GROUPE B
ENOXAPARINE 6000 UI

Jours	Injection	Dosage Anti xa	Echo- doppler
J-1	18 h		X
J0	18 h	8h Bloc 22 h	
J1	18 h	18 h 22 h	
J2	18 h	18 h 22 h	
J3 à J8	18 h		
J9	18 h		X
J10	18 h		
J30			X

GROUPE C
ENOXAPARINE 4000 UI x 2

Jours	Injection	Dosage Anti xa	Echo- doppler
J-1	18 h		X
J0	18 h	8h Bloc 22 h	
J1	6h 18 h	6 h 10 h 18 h 22 h	
J2	6h 18 h	6h 10h 18 h 22 h	
J3 à J8	6h 18 h		
J9	6h 18 h		X
J10	6h 18 h		
J30			X

4) Traitement chirurgical de l'obésité

a. Sleeve gastrectomie

Cette intervention, essentiellement restrictive consiste en une gastrectomie verticale, emportant toute la grande courbure gastrique et laissant en place un tube gastrique d'environ 100 ml le long de la petite courbure. (figure 5).

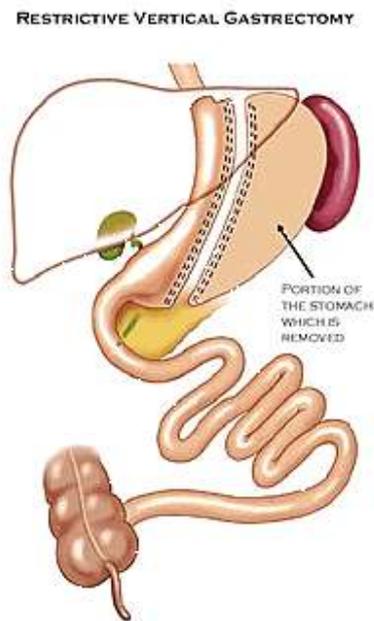


Figure 5 : Schéma illustrant le principe d'une sleeve gastrectomie

b. By-pass gastrique

Le principe du court-circuit gastrique associe la réduction de la capacité gastrique à un certain degré de réduction de l'absorption intestinale et de dérivation bilio-pancréatique grâce à la réalisation d'une anse en Y. L'intervention consiste à réaliser sous le cardia une poche gastrique par agrafage (gastroplastie verticale) séparée (14) ou (15) non du reste de l'estomac ; l'anse en Y est anastomosée d'une part à la poche gastrique et d'autre part au grêle proximal (figure 6).

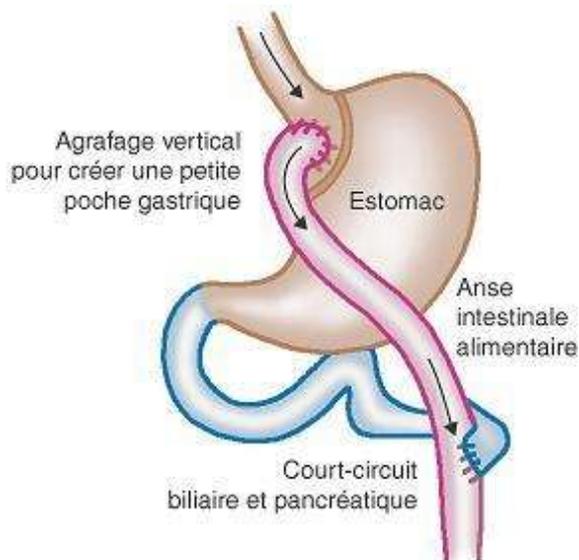


Figure 6 : Schéma illustrant le principe d'un by-pass gastrique

5) Analyses statistiques

La normalité des variables continues a été vérifiée à l'aide du test de Ryan-Joiner. Les variables continues ont été représentés par leur moyenne plus ou moins écart type ou par leur médiane (25-75 percentiles). Les variables catégorielles ont été représentées sous forme de nombre et pourcentage et comparées à l'aide du test de Fischer. Les comparaisons inter et intra groupes entre les 3 groupes A, B et C de l'étude ont été réalisées par une ANOVA à deux voies. A chaque temps, lorsque l'ANOVA montrait une différence significative, les comparaisons intergroupe post hoc par paires ont été réalisées à l'aide du test de Newman-Keuls. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

III. RESULTATS

3.1 Données démographiques

Quarante patients ont été inclus dans l'étude de janvier 2008 à mai 2010.

Deux patients ont été exclus après retrait de leur consentement, un patient a été exclu après arrêt de la chirurgie du fait de l'existence d'une stéatose hépatique importante ne permettant pas de réaliser le geste chirurgical .

L'analyse des données a été réalisée en intention de traiter.

Les caractéristiques des patients figurent dans le tableau 2.

Aucune différence significative entre les trois groupes n'a été mise en évidence en ce qui concerne les variables quantitatives.

De même il n'y a pas de différence entre les trois groupes concernant les données démographiques excepté pour les antécédents respiratoires significativement plus élevés dans le groupe A.

Tableau 2 : caractéristiques des patients inclus

	Groupe A	Groupe B	Groupe C
Nombre de patients n(%)	13(32,5)	15(37,5)	12(30)
Age (m ±DS)	(41,62 ±8,42)	(41,53 ±11,44)	(43,17 ±11,92)
Sexe ratio M/F	4/9	2/13	4/8
BMI (m ±DS)	(45,86 ±5,36)	(48,74 ±7,75)	(45.6 ;5.06)
ATCD n(%)			
Cardiovasculaires	0(0)	0(0)	0(0)
Respiratoire	9(22,5) ‡	2(5)	4(10)
Thromboembolique	0(0)	0(0)	0(0)
Type de chirurgie n(%)			
Gastroplastie	10(31)	11(34)	11(34)
By-pass	3(3,75)	4 (50)	1(12,5)
Délai i-f (min) médiane[25-75 percentiles]	150[55 ;337]	110[51 ;360]	120[90 ;218]
Délai i-e (min) médiane[25-75 percentiles]	160[90 ;430]	150[104 ;420]	142.5[120 ;285]
Complications n(%)			
Hémorragique	0(0)	0(0)	0(0)
Thromboembolique	0(0)	1(2,5)	0(0)
Infection	0(0)	0(0)	0(0)

n : effectif m : moyenne ds : déviation standard
i-f : intubation-fermeture i-e : intubation-extubation

‡ p<0.05 groupe A vs B

3.2 Prélèvements biologiques

L'évolution de l'activité anti-Xa au pic d'action (témoin du risque hémorragique) en fonction du temps dans chaque groupe est résumée dans la figure 7.

Il n'existe aucune différence significative en terme d'activité anti-Xa entre les trois groupes à chacun des temps étudiés.

Concernant l'évolution temporelle « intra groupe » nous n'avons pas mis en évidence de différence significative d'activité anti-Xa pour chacun des groupes de J0 à J2.

De même l'évolution de l'activité anti-Xa avant injection d'énoxaparine (activité résiduelle) en fonction du temps dans chaque groupe est résumée dans la figure 8. Il existe une différence significative au temps J1 entre les groupes B (lovénox 6000 UI/j) et C (lovénox 4000 UI x 2/j), l'activité anti-Xa étant plus élevée dans le groupe C. De même, concernant l'évolution temporelle « intra groupe » nous n'avons pas mis en évidence de différence significative d'activité anti-Xa pour chacun des groupes de J0 à J2.

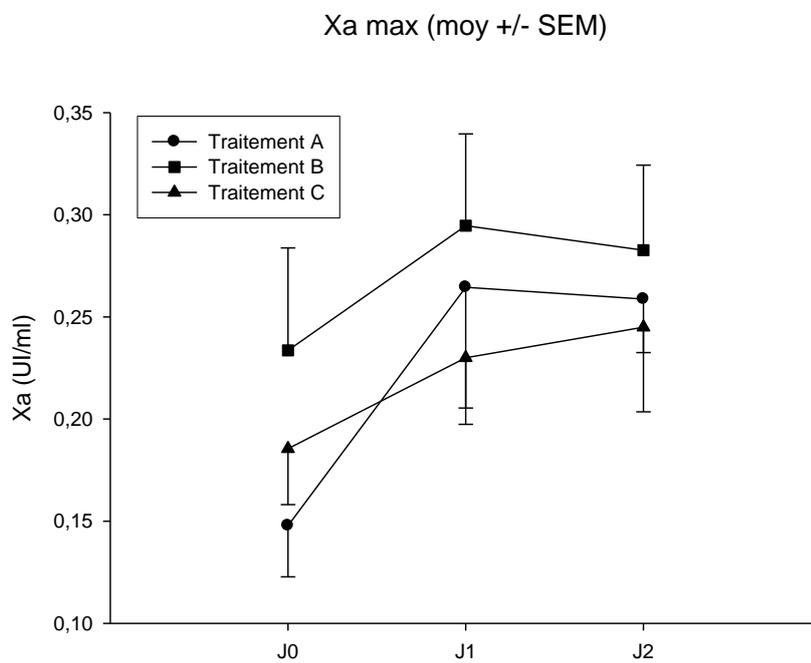


Figure 7 : Evolution de l'activité anti-Xa prélevée 4 heures après l'injection (pic d'activité) dans chaque groupe aux temps J0, J1 et J2

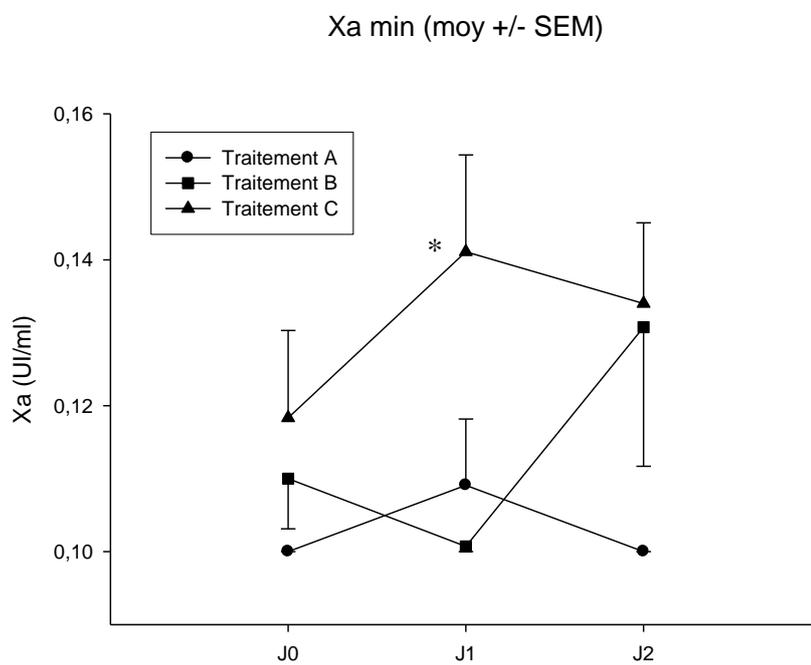


Figure 8 : Evolution de l'activité anti-Xa prélevé avant l'injection d'énoxaparine (activité résiduelle) dans chaque groupe aux temps J0, J1 et J2

* : $p < 0.05$ groupe C vs groupe B

III. DISCUSSION

Cette étude prospective randomisée sans aveugle a tenté de déterminer quelle était la posologie optimale d'énoxaparine prescrite selon trois protocoles différents, basés sur les recommandations françaises et nord-américaines, qui permettent d'obtenir une activité anti-Xa (témoin de l'efficacité) comprise entre 0.3 et 0.5 UI/ml quatre heures après une injection sous-cutanée, afin de prévenir la survenue d'événements thromboemboliques post-opératoires.

L'obésité en France est devenue un véritable problème de santé publique. L'étude ObEpi Roche publiée en 2009 (1) situe la fréquence actuelle de l'obésité en France à 14.5% de la population adulte, soit près de 6.5 millions de personnes. La fréquence de l'obésité chez l'adulte a régulièrement progressé depuis 1997 ; elle est passée en 12 ans de 8.5% à 14.5%. Cette augmentation semble plus importante chez les femmes (15.1%) que chez les hommes (13.9%). De même, la fréquence des obèses sévères (BMI > 35 kg/m²) a sensiblement augmenté. Leur fréquence était de 1.5% en 1997, elle est actuellement de 3.9%. Cette prévalence élevée de l'obésité explique le nombre croissant de patients candidats à une chirurgie bariatrique.

Les interventions de chirurgie bariatriques se divisent en deux catégories :

- les interventions restrictives qui sont représentées par l'anneau gastrique ajustable, et la gastroplastie verticale (sleeve-gastrectomie)
- et les interventions malabsorptives dont la plus pratiquée est le by-pass gastrique et le duodéal switch plus anecdotique du fait d'une complexité chirurgicale et d'une morbidité supérieure auxquelles s'ajoutent des carences nutritionnelles imposant un suivi strict.

La sleeve-gastrectomie a été proposée initialement comme le premier temps d'un duodéal switch chez des patients dont l'indice de masse corporelle (IMC) était supérieur à 60 kg/m². Depuis ses indications se sont développées et cette

intervention connaît un engouement certain au sein des équipes de chirurgie bariatrique. Les avantages de la sleeve-gastrectomie par rapport à l'anneau pourraient être : de meilleurs résultats au moins à court terme sur la perte de poids ; un confort alimentaire supérieur ; l'absence de contrainte de serrage lié à l'anneau ; une diminution des ré-interventions tardives pour complications et/ou échec d'anneau. Les inconvénients seraient : une intervention plus lourde (gastrectomie partielle) et non réversible ; des risques de complications initiales plus graves (fistule ou hémorragie sur la ligne d'agrafe, sténose de la partie basse du tube) dont l'incidence exacte est encore difficile à estimer. La sleeve-gastrectomie peut être proposée comme une procédure unique. L'absence de résultat à long terme et d'évaluation de la reprise de poids par dilatation du tube doit imposer une certaine prudence. La sleeve-gastrectomie est également indiquée comme premier temps d'une intervention malabsorptive chez des patients considérés comme à haut risque de complications du fait de l'importance de leur obésité ($IMC > 50$ voir $> 60 \text{ kg/m}^2$) (16, 17). L'intérêt de la sleeve-gastrectomie serait alors de diminuer :

- le temps opératoire donc les complications médicales (pulmonaires, rhabdomyolyse) (18).
 - l'incidence des complications chirurgicales postopératoires en réalisant une intervention a priori techniquement plus facile et sans anastomose digestive (19-21).
- Dans cette indication la perte de poids semble être de 10 à 20 kg/m² d'IMC soit 50 % de perte d'excès de poids et semble se stabiliser à 1 ou 2 ans. Les patients peuvent alors être réopéré soit d'un duodénil switch soit d'un bypass gastrique. L'intérêt est, lors du deuxième temps, d'opérer un patient ayant une obésité moindre, avec moins de comorbidités et un score ASA moins élevé (19, 20, 22). Dans cette indication elle semble plus efficace que d'autres méthodes de réduction pondérale (23).

Le court-circuit gastrique ou by-pass gastrique est une intervention encore pratiquée aussi bien Outre-Atlantique qu'en Europe (24). En France, cette intervention n'est pas la plus répandue. L'amaigrissement est probablement en grande partie en rapport avec une réduction de la prise alimentaire liée au dumping syndrome, mais également à un certain degré de malabsorption. C'est l'intervention la plus efficace, donnant une perte de l'excès de poids respectivement de 70 à 55 % en 1 et 5 ans, (25) mais elle reste grévée d'un risque de carences en fer, folates et vitamine B12, de complications anastomotiques, imposant des ré-interventions (26), et digestives (ulcérations, nausées ou vomissements).

Le risque thromboembolique est majoré d'un facteur 2-3 en cas d'obésité (27, 28).

La présence d'un syndrome métabolique associant obésité abdominale, hypertension artérielle, élévation de la glycémie et des triglycérides et baisse du HDL cholestérol, doublerait le risque d'événement thromboembolique (29).

Le risque thromboembolique de la chirurgie bariatrique a été évalué en l'absence de prophylaxie dans un nombre très limité d'études. Chez les patients opérés de gastroplastie ou de by-pass gastrique bénéficiant d'une prophylaxie, la survenue des événements thromboemboliques est variables. Elle dépend du caractère prospectif ou rétrospectif des études, des posologies et des médicaments utilisés, du nombre de patients inclus et de leur BMI. Il ressort des résultats que l'incidence des événements thromboemboliques peut rester élevée (3.5%) malgré une prophylaxie combinée. La majeure partie des événements thromboemboliques se produit après l'hospitalisation (30).

Le risque thromboembolique postopératoire est en fait la résultante de deux risques : le risque propre du patient et le risque induit par la chirurgie (31)

Le risque lié au patient croît linéairement avec l'âge et devient plus important à partir de 40 ans et surtout à partir de 60 ans (32, 33). En induisant une immobilisation plus

prolongée et une diminution de l'activité fibrinolytique, l'obésité est associée à un surcroît de thromboses chez les patients présentant une surcharge pondérale de 20 % par rapport au poids idéal. D'autres éléments (34) interviennent dans l'augmentation du risque périopératoire : BMI > 50 kg/m², antécédent d'accident thromboembolique, insuffisance cardiaque, hypercoagulabilité, présence d'une fuite anastomotique...

Le risque chirurgical est également assez bien connu. Il va du risque le plus faible ou de l'absence de risque (chirurgie de la main, ablation de matériel d'ostéosynthèse) au risque élevé (fracture du col du fémur, chirurgie lourde pour cancer du petit bassin). Un certain nombre de zones d'ombre persistent comme par exemple la chirurgie coelioscopique pour laquelle on pourrait penser que son caractère moins invasif pourrait réduire le risque, mais où la position opératoire (proclive), l'insufflation de gaz (avec gêne au retour veineux) ou la durée prolongée des interventions irait plutôt dans le sens d'un plus grand risque (35).

Enfin, le risque global, il combine donc le risque lié au patient et le risque chirurgical. Il peut être schématiquement lui aussi réparti en trois niveaux : risque faible, risque modéré et risque élevé et doit être pris en compte pour le choix de la prophylaxie (31). De ce fait, la chirurgie bariatrique a été associée au risque thromboembolique élevée de la chirurgie abdominale lourde dans les recommandations pour la pratique clinique en 2005 (9) et dans les recommandations nord-américaines (12).

Ces données justifient la prescription d'une thromboprophylaxie pour risque élevé.

Néanmoins les schémas prophylactiques sont adaptés à des sujets de poids normal et leur efficacité chez le patient obèse prête naturellement à discussion.

A l'heure actuelle la communauté scientifique manque cruellement d'études randomisées assez précises, notamment des cohortes suffisamment importantes de

patients pour minimiser la survenue d'événement thromboemboliques lors de la chirurgie de l'obésité.

Les trois schémas d'anticoagulation préventives comparés dans cette étude sont issus non pas d'un choix arbitraire mais des recommandations actuelles françaises et nord-américaines. Celles publiées en 2004 (12) préconisaient de majorer les doses prophylactiques de 25% chez les patients « très obèses ». Celles publiées en 2008 préconisaient l'emploi de doses plus élevées d'héparine non fractionnée ou d'héparine de bas poids moléculaire(grade 2C) (36).

L'héparine non fractionnée, les héparines de bas poids moléculaires et le fondaparinux sont prescrits dans les schémas prophylactiques usuels. Le nombre d'études comparant ces médicaments en terme d'efficacité et de tolérance chez les patients obèses sont limités. Une étude publiée en 2005 (37) avait comparé le fondaparinux à l'énoxaparine chez 2048 patients devant subir une intervention abdominale à haut risque. L'étude concluait à une non infériorité du fondaparinux. Cependant cette étude portait sur des sujets issus d'une population générale et non de patients ayant un BMI > 40 kg/m² devant subir une chirurgie bariatrique.

Le choix de la molécule dans notre étude reste l'énoxaparine, héparine de bas poids moléculaire en injection sous cutanée dans la cuisse pour éviter les aléas de résorption dans le pannicule adipeux abdominal. Ces molécules obtenues par dépolymérisation enzymatique ou chimique des héparines non fractionnées, sont moins hétérogènes que celles ci avec une masse moléculaire comprise entre 2000 et 100000 Da. Cette modification dans la composition moléculaire leur confère des avantages pharmacocinétiques et pharmacologiques importants :

- une biodisponibilité proche de 100% par voie sous cutanée (vs 30% pour l'HNF)
- une vitesse d'élimination plus lente permettant la prescription d'une seule injection sous cutanée par 24 heures même à dose prophylactique.
- la clairance et la biodisponibilité sont indépendantes des doses administrées.

La figure 9 illustre le profil pharmacocinétique d'une dose d'énoxaparine injectée où l'on observe un pic d'activité 4 heures après l'injection, avec une décroissance progressive pour atteindre une vallée au bout de 12 heures (38). Cette cinétique explique la raison pour laquelle les sociétés savantes nord-américaines recommandent une injection bi-quotidienne afin de prévenir le risque thromboembolique sur 24 heures. Les résultats de notre étude montrent une différence significative en terme d'activité anti-Xa résiduelle (reflet de l'activité antithrombotique) entre le groupe C (lovénox 4000 UI x 2/j) et le groupe B (lovénox 6000 UI/j), l'activité anti-Xa étant plus élevée dans le groupe C. Cet élément ne fait que corroborer l'idée d'une injection sous-cutanée bi-quotidienne.

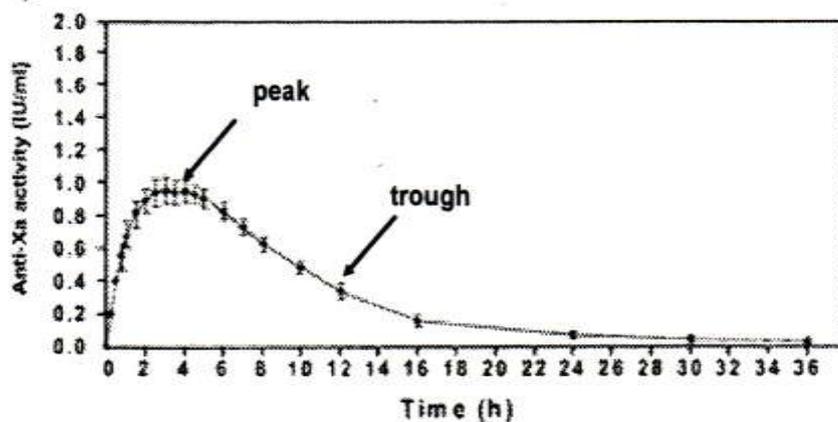


Figure 9 : évolution de l'activité anti-Xa après une injection d'énoxaparine SC

Les HBPM ont une activité antithrombotique proche des HNF dans la mesure où ces molécules interagissent avec l'antithrombine pour inhiber les facteurs Xa et à moindre degré la thrombine IIa. Le rapport d'activité anti Xa/anti IIa est différent de 1 et varie selon la molécule d'HBPM utilisée. Initialement présentées comme des molécules dénuées d'activité anticoagulante dans la mesure où, à dose prophylactique, les HBPM n'allongent pas le TCA, ces molécules ont été considérées comme moins hémorragiques que les HNF (39). Il est actuellement admis que les traitements par HBPM peuvent être utilisés sans surveillance de leur activité antithrombotique. Les HBPM ont une relation dose-réponse plus prédictive que les HNF, ce qui permet leur utilisation à des doses adaptées au poids sans surveillance biologique de l'activité anti-Xa chez la majorité des patients (40). Cette surveillance peut s'avérer nécessaire chez les sujets avec insuffisance rénale ou aux poids extrêmes. Une étude a montré qu'il existait une corrélation non linéaire entre le poids et l'activité anti-Xa (41). Les auteurs ont mesuré l'activité anti-Xa 2, 4, 9 et 12 h après l'injection sous-cutanée de 2850 UI de nadroparine chez des volontaires sains et comparé les résultats après l'injection de 5700 UI chez les patients obèses dont le poids était le double de ceux ayant eu la dose de 2850 UI. L'activité anti-Xa mesurée après 4 h était 1.4 fois supérieur dans le groupe « obèse ».

Aussi, l'activité anti-Xa n'est prédictive ni de l'activité antithrombotique ni du risque hémorragique, quand elle est augmentée (42, 43). En théorie, la mesure du pic d'activité de l'anti-Xa 4 heures après l'injection pourrait permettre de détecter une accumulation. Plusieurs travaux récents se sont attachés à explorer l'activité anti-Xa afin de proposer une adaptation posologique en fonction du poids. Trois études publiées en 2008 ciblent une activité anti-Xa prophylactique entre 0.18 et 0.44 UI/ml en modulant les posologies. Ainsi la comparaison de deux schémas (2 x 3000 vs 2

x4000 UI) d'énoxaparine injectée respectivement chez 19 et 33 patients (BMI 50 kg/m²) a montré que la dose de 4000 UI ne permettait d'atteindre la cible que chez 42% des patients lors de la 3^e injection. Les auteurs concluaient à la nécessité de majorer les doses (44). Une seconde étude a mesuré les activités anti-Xa obtenues suite à l'injection de 2 x 4000 ou 2 x 6000 UI d'énoxaparine. Lors de la 3^{ème} injection, 44% des patients traités par 4000 UI (n=24) avaient une activité anti-Xa inférieure à la cible. Tous les patients du groupe traité par 6000 UI avaient une activité mesurée supérieure à 0.18 UI/ml, mais 57% étaient en surdosage (anti-Xa > 0.44 UI/ml). Aucun accident hémorragique n'était rapporté (45). La troisième étude prospective concernait 223 patients chez qui le schéma prophylactique était adapté au BMI (2 x 4000 UI si BMI < 50, 2 x 6000 UI si BMI > 50) et ajusté (+/- 1000 UI) en fonction de la mesure de l'activité anti-Xa mesurée lors de la 3^e dose. L'objectif était atteint chez 74% de l'ensemble des patients. Les auteurs rapportent 16.5% de surdosage pour la posologie de 6000 UI (46).

Au total, l'ensemble de ces données plaide globalement en faveur d'une modulation de la posologie en fonction du poids avec majoration des doses habituelles préconisées, choix d'une injection bi-quotidienne et monitoring de l'activité anti-Xa. A l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée précise permettant de déterminer l'activité anti-Xa optimale afin de prévenir la survenue d'évènement thromboembolique et de limiter le risque hémorragique. Les sociétés savantes nord-américaines préconisent des niveaux d'activité anti-Xa moins élevés que les recommandations européennes. Ces pratiques disparates sont à considérer quant à l'interprétation des études menées sur les posologies d'HBPM à administrer.

Les résultats de notre étude ont montré que les populations de patients bénéficiant d'une intervention de chirurgie bariatrique étaient homogènes dans les trois groupes. Les caractéristiques utilisées pour les comparer étaient l'âge, l'indice de masse corporel, et la durée de chirurgie en raison de leur impact sur le risque thromboembolique comme le montrait une étude publiée en 2005 (27).

En ce qui concerne le sexe, on constate une nette prédominance féminine tout comme le rapporte les données épidémiologiques (15.1% d'obésité chez les femmes et 13.9% chez les hommes en France métropolitaine). Le ratio homme/femme entre les groupes est homogène. Les dosages d'activité anti-Xa au pic d'action de la molécule (reflet du risque hémorragique) ne diffèrent pas entre les trois groupes.

Cette étude comporte plusieurs limites. D'une part, les résultats présentés ne sont que les résultats préliminaires d'une étude prospective multicentrique dirigée par le Pr Annick Steib (Strasbourg) devant inclure 150 patients opérés d'une sleeve-gastrectomie et 150 autres d'un by-pass gastrique. La cohorte de patients inclus dans notre centre est donc faible. Malgré cela, nous avons observé une différence significative concernant l'activité résiduelle (reflet de l'efficacité antithrombotique) en faveur du groupe C (lovénox 4000 UI x2/j), qui sera sans doute confirmée par l'étude multicentrique en cours. Par ailleurs, avec un effectif plus important, il sera sans doute permis de confirmer la différence en faveur du groupe B (lovénox 6000 UI/j) par rapport aux groupes A (lovénox 4000 UI/j) et C (lovénox 4000 UI x2/j) concernant le pic d'activité anti-Xa. En effet les valeurs moyennes de l'activité anti-Xa au pic d'action obtenues dans le groupe B (lovénox 6000 UI/j) semblent supérieures à celles obtenues dans les groupes A (lovénox 4000 UI/j) et C (lovénox 4000 UI x 2/j), avec une activité anti-Xa comprise entre 0.2 et 0.3 UI/ml. Finalement, on remarque

que l'activité résiduelle dans le groupe A semble quasi inexistante puisque les valeurs moyennes de l'activité anti-Xa sont inférieures ou égales à 0.1 UI/ml. Ces données confirment que les RPC éditées par la SFAR sont très probablement insuffisantes considérant le risque thrombotique après une chirurgie bariatrique.

Une dernière limite concerne l'hétérogénéité dans le choix des indications chirurgicales. Bien qu'étant inégales, puisqu'on observe une nette prédominance de gastroplastie (75%), le type de chirurgie n'a pas été pris en compte pour comparer les trois groupes. Ces deux interventions étant considérées à haut risque d'événement thromboembolique, nous avons privilégié la durée de chirurgie plutôt que la nature de celle-ci. Néanmoins, le ratio sleeve-gastrectomie/bypass-gastrique ne diffère pas entre les groupes, et l'étude multicentrique en cours comprend un nombre égal de patient (150) dans les bras by-pass gastrique et sleeve-gastrectomie.

IV. CONCLUSION

Cette étude ne permet pas de conclure sur le choix de la posologie d'énoxaparine qui permette d'obtenir une activité anti-Xa comprise entre 0.3 et 0.5UI/ml 4 heures après l'injection sous cutanée.

Cependant, les résultats nous permettent de mettre l'accent sur plusieurs points pertinents concernant la thromboprophylaxie en chirurgie bariatrique :

- Les posologies actuellement recommandées par la SFAR (Iovénox 4000 UI/j) sont très certainement insuffisantes.
- L'ensemble des résultats plaide globalement pour une majoration de la posologie unitaire.
- Les données pharmacocinétiques semblent privilégier une injection bi-quotidienne.
- Le monitoring biologique par mesure de l'activité anti-Xa doit être recommandé.

Celui-ci n'étant cliniquement prédictif ni de l'action antithrombotique ni du risque hémorragique. Un taux élevé d'activité anti-Xa devant tout de même porter à la prudence quant au risque de saignement.

V. Bibliographie

1. ObEpi. ObEpi Roche 2009 enquête épidémiologique. Nuric Doc 2009.
2. Sapala JA, Wood MH, Schuhknecht MP, Sapala MA. Fatal pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24-year retrospective analysis. *Obes Surg.* 2003 Dec;13(6):819-25.
3. Westling A, Bergqvist D, Bostrom A, Karacagil S, Gustavsson S. Incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing obesity surgery. *World J Surg.* 2002 Apr;26(4):470-3.
4. Wu EC, Barba CA. Current practices in the prophylaxis of venous thromboembolism in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2000 Feb;10(1):7-13; discussion 4.
5. Eriksson S, Backman L, Ljungstrom KG. The incidence of clinical postoperative thrombosis after gastric surgery for obesity during 16 years. *Obes Surg.* 1997 Aug;7(4):332-5; discussion 6.
6. Steib A, Laporte S, Vailly B, Rohr S, Daudenthun I, Geffroy A, et al. [Digestive surgery and varicose vein surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005 Aug;24(8):890-901.
7. Green B, Duffull SB. Development of a dosing strategy for enoxaparin in obese patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Jul;56(1):96-103.
8. Frederiksen SG, Hedenbro JL, Norgren L. Enoxaparin effect depends on body-weight and current doses may be inadequate in obese patients. *Br J Surg.* 2003 May;90(5):547-8.
9. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2002 Feb;12(1):19-24.
10. Kalfarentzos F, Stavropoulou F, Yarmenitis S, Kehagias I, Karamesini M, Dimitrakopoulos A, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism using two different doses of low-molecular-weight heparin (nadroparin) in bariatric surgery: a prospective randomized trial. *Obes Surg.* 2001 Dec;11(6):670-6.
11. Shepherd MF, Rosborough TK, Schwartz ML. Heparin thromboprophylaxis in gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2003 Apr;13(2):249-53.
12. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3 Suppl):188S-203S.

13. SFAR. antibioprophylaxie en chirurgie et medecine interventionnelle. . SFAR 2010; 2010; 2010.
14. MacLean LD, Rhode BM, Sampalis J, Forse RA. Results of the surgical treatment of obesity. *Am J Surg.* 1993 Jan;165(1):155-60; discussion 60-2.
15. Sugerman HJ, Londrey GL, Kellum JM, Wolf L, Liszka T, Engle KM, et al. Weight loss with vertical banded gastroplasty and Roux-Y gastric bypass for morbid obesity with selective versus random assignment. *Am J Surg.* 1989 Jan;157(1):93-102.
16. Dresel A, Kuhn JA, McCarty TM. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese and super morbidly obese patients. *Am J Surg.* 2004 Feb;187(2):230-2; discussion 2.
17. Fernandez AZ, Jr., Demaria EJ, Tichansky DS, Kellum JM, Wolfe LG, Meador J, et al. Multivariate analysis of risk factors for death following gastric bypass for treatment of morbid obesity. *Ann Surg.* 2004 May;239(5):698-702; discussion -3.
18. Mognol P, Vignes S, Chosidow D, Marmuse JP. Rhabdomyolysis after laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg.* 2004 Jan;14(1):91-4.
19. Regan JP, Inabnet WB, Gagner M, Pomp A. Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient. *Obes Surg.* 2003 Dec;13(6):861-4.
20. Cottam D, Qureshi FG, Mattar SG, Sharma S, Holover S, Bonanomi G, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surg Endosc.* 2006 Jun;20(6):859-63.
21. Hamoui N, Anthone GJ, Kaufman HS, Crookes PF. Sleeve gastrectomy in the high-risk patient. *Obes Surg.* 2006 Nov;16(11):1445-9.
22. Silecchia G, Boru C, Pecchia A, Rizzello M, Casella G, Leonetti F, et al. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy (first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch) on co-morbidities in super-obese high-risk patients. *Obes Surg.* 2006 Sep;16(9):1138-44.
23. Milone L, Strong V, Gagner M. Laparoscopic sleeve gastrectomy is superior to endoscopic intragastric balloon as a first stage procedure for super-obese patients (BMI > or =50). *Obes Surg.* 2005 May;15(5):612-7.
24. Mason EE, Tang S, Renquist KE, Barnes DT, Cullen JJ, Doherty C, et al. A decade of change in obesity surgery. National Bariatric Surgery Registry (NBSR) Contributors. *Obes Surg.* 1997 Jun;7(3):189-97.

25. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995 Sep;222(3):339-50; discussion 50-2.
26. Fisher BL, Barber AE. Gastric bypass procedures. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Feb;11(2):93-7.
27. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008 Jan 1;117(1):93-102.
28. Rocha AT, de Vasconcellos AG, da Luz Neto ER, Araujo DM, Alves ES, Lopes AA. Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg*. 2006 Dec;16(12):1645-55.
29. Ay C, Tengler T, Vormittag R, Simanek R, Dorda W, Vukovich T, et al. Venous thromboembolism--a manifestation of the metabolic syndrome. *Haematologica*. 2007 Mar;92(3):374-80.
30. Hamad GG, Choban PS. Enoxaparin for thromboprophylaxis in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: findings of the prophylaxis against VTE outcomes in bariatric surgery patients receiving enoxaparin (PROBE) study. *Obes Surg*. 2005 Nov-Dec;15(10):1368-74.
31. Samama CM, Albaladejo P, Laversin S, Marret E. [Prevention of venous thromboembolism in surgery and obstetrics]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005 Aug;24(8):853-61.
32. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*. 2005 Aug;3(8):1611-7.
33. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients having surgery: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2007 May 19;334(7602):1053-4.
34. Hamad GG, Bergqvist D. Venous thromboembolism in bariatric surgery patients: an update of risk and prevention. *Surg Obes Relat Dis*. 2007 Jan-Feb;3(1):97-102.
35. Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2173-6.

36. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.
37. Bergqvist D. New ways to prevent venous thromboembolism--the pentasaccharide fondaparinux and the thrombin inhibitor ximelagatran--a review. *Acta Chir Belg*. 2005 Feb;105(1):35-9.
38. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):299S-339S.
39. Gouin-Thibault I, Pautas E, Siguret V. Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Saf*. 2005;28(4):333-49.
40. Mahe I, Drouet L, Chassany O, Grenard AS, Caulin C, Bergmann JF. Low molecular weight heparin for the prevention of deep venous thrombosis: a suitable monitoring in elderly patients? *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002 May-Jun;32(3):134-6.
41. Heizmann M, Baerlocher GM, Steinmann F, Horber FF, Wuillemin W. Anti-Xa activity in obese patients after double standard dose of nadroparin for prophylaxis. *Thromb Res*. 2002 May 15;106(4-5):179-81.
42. Bara L, Planes A, Samama MM. Occurrence of thrombosis and haemorrhage, relationship with anti-Xa, anti-IIa activities, and D-dimer plasma levels in patients receiving a low molecular weight heparin, enoxaparin or tinzaparin, to prevent deep vein thrombosis after hip surgery. *Br J Haematol*. 1999 Feb;104(2):230-40.
43. Cook D, Douketis J, Meade M, Guyatt G, Zytaruk N, Granton J, et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care*. 2008;12(2):R32.
44. Rowan BO, Kuhl DA, Lee MD, Tichansky DS, Madan AK. Anti-Xa levels in bariatric surgery patients receiving prophylactic enoxaparin. *Obes Surg*. 2008 Feb;18(2):162-6.
45. Simone EP, Madan AK, Tichansky DS, Kuhl DA, Lee MD. Comparison of two low-molecular-weight heparin dosing regimens for patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2008 Nov;22(11):2392-5.

46. Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE, Rantis PC, Jr., Guske PJ, Kane JM, Jr., et al. Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactor Xa activity. *Surg Obes Relat Dis.* 2008 Sep-Oct;4(5):625-31.

Thromboprophylaxie en chirurgie bariatrique

RESUME

L'objectif de l'étude était de comparer trois schémas thromboprophylactiques basés sur les recommandations européennes et nord-américaines afin de déterminer la posologie d'énoxaparine permettant l'obtention d'une activité anti-Xa comprise entre 0.3 et 0.5 UI/ml après une chirurgie bariatrique. Il s'agit d'une étude prospective randomisée monocentrique sans aveugle, ayant inclus 40 patients opérés d'une chirurgie bariatrique (sleeve-gastrectomie ou by-pass gastrique). Selon la randomisation, trois modalités de prophylaxie étaient envisagées : lovénox 4000 UI/j , lovénox 6000 UI/j et lovénox 4000 UI x2/j. Les prélèvements pour mesure de l'activité anti-Xa étaient réalisés avant (activité résiduelle) et 4 heures après l'injection d'énoxaparine (pic d'activité) de J0 à J2.

L'étude ne permet pas de conclure sur la posologie adéquate de lovénox permettant l'obtention d'une activité anti-Xa comprise entre 0.3 et 0.5 UI/ml. Cependant, les posologies actuellement recommandées par la SFAR sont très certainement insuffisantes. Les résultats plaident globalement pour une majoration de la posologie unitaire avec une injection bi-quotidienne. Le monitoring de l'activité anti-Xa doit être recommandé.

MOTS-CLES

Thromboprophylaxie, chirurgie bariatrique, HBPM, activité anti-Xa