



**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**THÈME : Gestion péri opératoire des anticoagulants en chirurgie générale
A et transplantation rénale au niveau de CHU Tlemcen pendant une durée
de 4 mois**

Présenté par :
Ziane soumia
Bensadoun kawther

Soutenu le
11 juillet 2023

Jury

Président :

Pr Benamara Fouad

Maitre de conférences en chirurgie générale

Membres :

Dr Miloud abid Dalila

Maitre assistante en toxicologie

Dr Bouhmama Loubna

Maitre assistante en gynécologie

Encadrant :

Dr Ghouali Amin

Maitre assistant en chirurgie générale

Khayredine

REMERCIEMENTS

En tout premier lieu, nous remercions Le Bon Dieu de nous avoir permis de terminer cette recherche, et nos remerciements les plus vifs à notre

*Encadrant Docteur **Ghouali Amin Khayredine** Su comment nous guider et nous aider dans ce travail avec beaucoup de tact et de gentillesse et qui nous a permis de découvrir un domaine très intéressant. Qu'elles trouvent ici notre estime et notre profond respect.*

*A notre président de jury professeur **Benamara Fouad** pour avoir accepté avec gentillesse de juger notre travail veuillez trouver l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect*

Nos remerciements vont également aux membres du jury :

Dr Miloud Abid, Dr Larabi Khadija et Dr Bouhmama Loubna

Pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail en acceptant de l'examiner pour l'enrichir par leurs propositions

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les enseignants qui nous ont formés

Et toute personne qui a participé à notre questionnaire

Dédicace (Bensadoun Kawther)

Je dédie ce modeste travail :

*À mes très chers **parents**, qui m'ont toujours poussé et motivé
dans mes études, sans eux je n'aurais certainement pas fait
d'études, je les remerciés pour leur
sacrifices.*

*A mes frères : **Anes et Younes**, ma sœur : **Sarah***

*A toute la famille (**Bensadoun et laouedj**).*

*Je dédie ce travail à toutes les personnes et à tous les cadres qui ont
Contribué à mon éducation et à ma formation.*

*A tous mes **amis** et mes **collègues**.*

Et à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin

Dédicace (Ziane Soumia)

Je dédie ce modeste travail :

*À mes très chers **parents**, qui m'ont toujours poussé et motivé
dans mes études, sans eux je n'aurais certainement pas fait
d'études, je les remerciés pour leur
sacrifices.*

*A mes **sœurs**,*

*A toute ma famille (**Ziane**).*

*Je dédie ce travail à toutes les personnes et à tous les cadres qui ont
Contribué à mon éducation et à ma formation.*

*A tous mes **amis** et mes **collègues***

Et à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin

Tables des matières

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	1
Partie théorique	3
Chapitre I: Généralités.....	4
I. Rappelle physiologique:	5
1. Définition de l'hémostase:.....	5
2. Mécanisme de l'hémostase:.....	5
1.1 L'hémostase primaire :.....	6
1.1.a Une vasoconstriction (le temps vasculaire) :.....	6
1.1.b Formation du thrombus blanc(le temps plaquettaire) :.....	7
1.2 La coagulation plasmatique « hémostase secondaire » :.....	7
1.2.a Déroulement de la coagulation :.....	8
1.2.b Régulation de la coagulation :	9
1.2.c Les facteurs de la coagulation :	9
1.2.d Exploration de la coagulation :	10
1.1 Fibrinolyse :.....	12
II. Rappelle physiopathologique :	13
1. Définition de thrombose :.....	13
2. Causes de thrombose :.....	13
2.1 La stase veineuse ou artérielle (facteur hémodynamique) :.....	13
2.2 La lésion vasculaire ou endothéliale (facteur pariétal) :	13

2.3	Les troubles de l'hémostase ou anomalie de la coagulation « état d'hypercoagulabilité » (facteur sanguin) :	14
3.	Types de thrombose :.....	14
3.1	Thrombose veineuse :.....	15
3.1.a	La thrombose veineuse superficielle(TVS) ou thrombophlébite superficielle :.	15
3.1.b	La thrombose veineuse profonde :.....	15
3.2	Thrombose artérielle(TA) :	16
4.	Facteurs de risques des thromboses :.....	16
5.	Evolution et complication de thrombose :.....	19
	Chapitre II: pharmacologie des anticoagulants	21
I.	Définition des anticoagulants :.....	22
II.	Classification des anticoagulants :	22
1.	Anticoagulants conventionnels :.....	23
1.1	Inhibiteurs indirects de la thrombine :.....	23
1.1.a	Les héparines :.....	23
1.1.b	Les complications liées aux héparines :.....	34
1.1	Les antagonistes de la vitamine K :.....	34
2.	Les nouveaux anticoagulants:.....	37
2.1	Apixaban (Eliquis®):	37
2.2	Rivaroxaban (Xarelto®) :.....	41
2.3	Dabigatran (Paradaxa®) :	43
2.4	Fondaparinux (Arixtra®) :	45
	Chapitre III: la prescription périopératoire des anticoagulants en chirurgie digestive et viscérale	48
I.	Les facteurs de risque des maladies thromboembolique veineuses en chirurgie digestive et viscérale et transplantation rénale :.....	49
1.	Risques propres du patient :	49

2. Risque induits par la chirurgie :.....	51
3. Risque globale :	51
II. Les moyens de prévention des maladies thromboemboliques veineuse en chirurgie digestive et viscérale et transplantation rénale :	52
1. Prévention mécanique :	52
2. Prevention pharmacologique :.....	52
III. Recommandations et règles générales de prévention de MTEV en chirurgie digestive et viscérale:.....	53
1. Le SFAR:.....	53
2. Le MAPAR :.....	53
IV. La gestion périopératoire des anticoagulants :	53
1. La gestion péri-opératoire des anticoagulants parentéraux (préventifs):.....	53
2. Gestion péri-opératoire des AOD (curatif) :.....	54
2.1 Prise en charge pour une chirurgie programmée à faible risque hémorragique : ...	54
2.3 Prise en charge pour une chirurgie programmée à risque hémorragique élevé : ...	54
2.4 Prise en charge pour une chirurgie semi-urgente :	55
2.5 Prise en charge pour une chirurgie urgente:.....	56
Partie pratique.....	58
I. Problématique :	60
II. Les objectifs :	61
1. L'objectif Principal :.....	61
2. Les objectifs Secondaires :	61
II. Matériels :.....	61
1. Lieu d'étude :.....	61
2. Période d'étude :	61
3. Type d'étude :	61

4.	Population d'étude :.....	62
5.	Critères d'inclusion et de non inclusion :	62
6.	Critère de jugement :	62
III.	Méthodes :	63
1.	Recueil des données :	63
2.	Exploitation des données :.....	64
3.	Aspect éthique :	65
I.	Description de la population d'étude :	67
1.	Répartition des patients selon le sexe :.....	67
2.	Répartition des patients selon l'âge (ans) :.....	68
3.	Répartition de la population traitée par les anticoagulants selon le sexe et l'âge :	69
II.	Caractéristiques cliniques :.....	70
1.	Répartition des patients selon la présence d'antécédents médicaux :	70
2.	Répartition des patients selon le type d'antécédants médicaux :.....	71
3.	Répartition des patients selon la présence d'antécédents chirurgicaux :.....	72
4.	Répartition des patients selon l'IMC :.....	73
5.	Répartition de la population selon la prise de contraceptive (oestroprogestatives) :.....	74
6.	Répartition de la population selon la prise de tabac :.....	74
7.	Répartition de la population sédentaire :.....	75
8.	Répartition des patients selon le diagnostic:.....	76
9.	Répartition des patients selon le type d'anesthésie réalisée	77
10.	Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation :.....	78
11.	Répartition des patients selon la durée d'intervention :.....	79
12.	Autres :.....	79
III.	Risque thrombo-embolique et risque hémorragique :	80

1. Répartition des patients selon le niveau de risque thrombo-embolique liée à la chirurgie :.....	80
2. Répartition des patients selon le niveau de risque thromboembolique liée au patient :	81
3. Répartition des patients selon le risque thromboembolique liée à la chirurgie et aux antécédents des patients :.....	82
4. Répartition des patients selon le niveau de risque hémorragique :.....	82
IV. Anticoagulation et moyens mécaniques :.....	83
1. Répartition des patients ayant reçu un traitement anticoagulant en préopératoire :.....	83
2. Répartition des patients ayant un traitement anticoagulant en postopératoire :.....	84
3. Répartition des patients selon type d'anticoagulant pris en préopératoire :.....	85
4. Répartition des patients selon le type d'anticoagulant pris en postopératoire :.....	86
5. Répartition des patients selon le dose d'anticoagulant pris en postopératoire :.....	87
6. Répartition des patients selon le port des bas de contentions.....	88
V. Evènements thrombo-emboliques et événements hémorragiques :.....	89
1. Répartition des patients selon la présence d'évènements liés à l'anticoagulation :.....	89
2. Répartition des patients selon le type d'événement :.....	90
3. Répartition des patients selon les événements présents :.....	91
4. Répartition des patients selon le risque chirurgicale et la présence d'un événement lié à l'anticoagulation :.....	92
5. Répartition des patients selon la présence d'événement et le risque liée aux conditions des patients :.....	93
6. Répartition des événements selon le type d'anticoagulant en post-opératoire (préventif vs curatif) :.....	93
7. Répartition des patients selon le port des bas de contention et la présence d'événement :.....	94
8. Répartition des événements selon le type d'anticoagulant en post-opératoire (préventif vs curatif) :.....	94

ables des matières

I. Discussion :	98
II. Limites de l'étude :	100
Conclusion	100
Annexes	102
Références bibliographiques	106
Résumé	

Liste des figures

Figure 1 : Les trois étapes de l'hémostase	6
Figure 2 : Phases successives de la formation du thrombus blanc : adhésion, activation et agrégation; modifié d'après Kasirer-Freide et al	7
Figure 3 : Shéma de la coagulation, modifié d'après Kasirer-Freide et al.....	8
Figure 4 : Exploration in vitro de la coagulation.....	12
Figure 5 : Triade de Virchow	14
Figure 6 : Structure chimique de l'héparine.....	24
Figure 7 : structure chimique d'Apixaban	38
Figure 8: Structure chimique de Rivaroxaban.....	41
Figure 9 : Structure chimique de Dabigatran	43
Figure 10 : Structure chimique de Fondaparinux	45
Figure 11 : Prise en charge pour une chirurgie programmée à risque hémorragique élevé	55
Figure 12 : Prise en charge pour une chirurgie semi-urgente.....	56
Figure 13 : Prise en charge pour une chirurgie urgente.....	57
Figure 14 : Répartition de patients selon le sexe	67
Figure 15 : répartition des patients selon les tranches d'âge (ans)	68
Figure 16 : Répartition du traitement anticoagulant selon le sexe et l'âge	69
Figure 17 : Répartition des patients selon la présence des antécédents médicaux	70
Figure 18 : Répartition des patients selon le type d'antécédents médicaux.....	71
Figure 19 : Répartition des patients selon la présence d'antécédents chirurgicaux.....	72
Figure 20 : Répartition des patients selon l'IMC	73
Figure 21 : Répartition de la population selon la prise de contraceptive (oestroprogestatives)	74
Figure 22: Répartition de la population selon la prise de tabac.....	74
Figure 23 : Répartition de la population sédentaire.....	75
Figure 24 : Répartition des patients selon le diagnostic	76
Figure 25 : Répartition des patients selon le type d'anesthésie réalisée	77
Figure 26 : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation en jours	78
Figure 27 : Répartition des patients selon la durée d'intervention en minutes	79

Liste des figures

Figure 28: Répartition des patients selon le niveau de risque thromboembolique liée à la chirurgie.....	80
Figure 29: Répartition de la population selon le risque thromboembolique lié au patient	81
Figure 30: Répartition des patients selon le risque thromboembolique lié à la chirurgie et aux antécédents des patients.....	82
Figure 31: Répartition des patients ayant un traitement anticoagulant en préopératoire	83
Figure 32: Répartition des patients ayant un traitement anticoagulant en postopératoire.....	84
Figure 33: Type d'anticoagulants reçus par les patients en préopératoire	85
Figure 34: Répartition des patients selon le traitement anticoagulant en postopératoire	86
Figure 35: Répartition des patients selon la dose d'anticoagulant pris en postopératoire	87
Figure 36: Répartition des patients selon le port des bas de contention.....	88
Figure 37: Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'évènement thromboembolique ou hémorragique.....	89
Figure 38: Répartition des patients selon le type d'évènement lié à l'anticoagulation	90
Figure 39: Répartition des patients selon les évènements liés à l'anticoagulation	91
Figure 40: Répartition des patients selon le risque chirurgicale et la présence d'évènement..	92
Figure 41: Répartition des patients selon la présence d'évènement et le risque lié à la condition médicale des patients	93
Figure 42: Répartition des patients selon le port des bas de contention et la présence d'évènement	94

Liste des tableaux

Tableau I : Les facteurs de la coagulation.....	9
Tableau II: Facteurs de risque des maladies thromboemboliques veineuses.....	18
Tableau III: présentation et posologie des héparine non fractionnés	26
Tableau IV: Présentation des héparines de bas poids moléculaire	31
Tableau V: Indication et posologie des héparines de bas poids moléculaire	32
Tableau VI: Classification et posologie des anti-vitamines K.....	35
Tableau VII: La pharmacocinétique d'Apixaban	38
Tableau VIII: Effets indésirables d'Apixaban	40
Tableau IX: Pharmacocinétique de Rivaroxaban	41
Tableau X: Pharmacocinétique de Dabigatran	44
Tableau XI: Les différents facteurs de risque propres au patients	50
Tableau XII: Les risques chirurgicaux.....	51
Tableau XIII: Le risque global	51
Tableau XIV: Questionnaire HEMSTOP de dépistage du risque hémorragique lié au patient	Error! Bookmark not defined.

Liste des abréviations

- VWF : le facteur de Willebrand.
- TFPI : l'inhibiteur du facteur tissulaire.
- TCA : le taux de céphaline activé.
- TQ : le temps de Quick.
- INR : l'International Normalized Ratio.
- t-PA : activateur tissulaire du plasminogène.
- u-PA : la pro-urokinase.
- TV: thrombose veineuse.
- MTEV : la maladie thromboembolique veineuse.
- EP : l'embolie pulmonaire.
- ES : l'embolie systémique.
- TVS : la thrombose veineuse superficielle.
- TVP : la thrombose veineuse profonde.
- TA : thrombose artérielle.
- AVC : accident vasculaire cérébrale.
- AIT : accident ischémique transitoire.
- IDM : infarctus de myocarde.
- SPT : syndrome post-thrombotique.
- HNF : héparine non fractionnée.
- HBPM : héparine de bas poids moléculaire.
- AVK : les antagonistes de la vitamine K.
- AT : l'antithrombine.
- TIH : La thrombopénie induite par l'héparine.
- HTA : hypertension artérielle.
- AINS : anti-inflammatoire non sélectif.
- ASAT : L'aspartate aminotransférase.
- FDR : les facteurs de risque.
- SFAR : la Société française d'anesthésie-réanimation.

Liste des abréviations

MAPAR : Mise Au Point en Anesthésie Réanimation.

FA : fibrillation auriculaire.

AOD : les anticoagulants oraux directs.

GIHP : Groupe d'intérêt en hémostase péri opératoire.

ETE : événement thromboembolique.

EH : événement hémorragique.

FNS : La numération formule sanguine.

HAS-BLED: Haute autorité de santé.

INTRODUCTION

Toute intervention chirurgicale, qu'elle soit majeure ou mineure, comporte des risques potentiels pour le patient. Parmi ces risques, les complications thromboemboliques et hémorragiques occupent une place prépondérante en termes de morbidité et de mortalité péri-opératoires. Ces événements peuvent avoir des conséquences graves donc pour les patients arrivant dans certains cas au décès.

Ces événements constituent un vrai problème de santé publique en Algérie, en Afrique et dans le monde. Le taux de complications thromboembolique varie en fonction de type de chirurgie et des antécédents médicaux et chirurgicaux des patients. Il est estimé entre 5-6% après chirurgie [1] et il est plus important en Afrique (9%) [2]. Ce taux peut être plus élevé chez certains sous-groupes de patients, tels ceux subissant une chirurgie orthopédique majeure (jusqu'à 40 %) ou une chirurgie oncologique (jusqu'à 15 % et peut aller jusqu'à 30% en absence de thromboprophylaxie)[3]. Malgré plusieurs travaux scientifiques sur le sujet en Algérie, nous ne disposons pas d'études ou d'articles indiquant un taux de prévalence dans notre pays.

La prescription d'anticoagulants constitue une stratégie couramment utilisée pour prévenir les complications thromboemboliques chez les patients chirurgicaux à risque associée à une contention. Ces médicaments sont conçus pour inhiber la coagulation sanguine, réduisant ainsi le risque de formation de caillots et de thromboses. Cependant, l'utilisation d'anticoagulants n'est pas sans controverse, car ils peuvent également augmenter le risque de saignement excessif, ce qui peut être préjudiciable pour le patient.

Malheureusement, nous disposons encore une fois aucun articles ou document scientifique en Algérie spécifiant le taux d'incidents hémorragiques après chirurgie lié à l'usage d'anticoagulants.

Des recommandations de prescription d'anticoagulation existent et sont rédigés par les sociétés savantes internationales et nationales. A base de ces recommandations, des protocoles sont mises en place notamment dans notre hôpital : Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen et dans les services chirurgicaux. Mais il est essentiel de s'interroger sur l'adéquation de ces protocoles actuels en matière de prescription d'anticoagulants en péri-opératoire et il est évident

Introduction

qu'il conviendrait d'évaluer si les recommandations cliniques et les stratégies de gestion du risque sont efficaces selon les protocoles utilisés dans notre hôpital.

Pour toutes ces raisons, nous nous sommes intéressées à cette problématique et avons réalisé cette étude dans le service de chirurgie générale « A » et transplantation rénale du Centre Hospitalo-Universitaire **Dr Tidjani Damerdji** de Tlemcen, auprès des patients opérés dans le but de connaître le taux d'incident thromboembolique et hémorragique après chirurgie après avoir identifié tous les procédés médicamenteux et mécaniques pour prévenir les incidents thromboemboliques.

Partie théorique

Chapitre I : Généralités

Chapitre I : Généralités

I. Rappel physiologique:

1. Définition de l'hémostase:

L'hémostase est un processus physiologique[4]qui permet la prévention [5] et l'arrêt de saignement [6, 7]déclenché par le développement d'une brèche vasculaire[8]; elle permet l'obturation et le colmatage de la brèche et assure le contrôle de l'hémorragie[4].

L'hémostase est l'un des systèmes enzymatiques et cellulaires les plus complexes de l'organisme qui assure le maintien de la fluidité sanguine [5, 9-11] et prévient la formation des thromboses.

2. Mécanisme de l'hémostase:

L'hémostase physiologique déclenchée par une lésion vasculaire comporte 3 étapes distinctes, intriqués et interdépendantes [12]:

- L'hémostase primaire (vasoconstriction, formation de thrombus blanc);
- La coagulation plasmatique ou hémostase secondaire;
- Fibrinolyse.

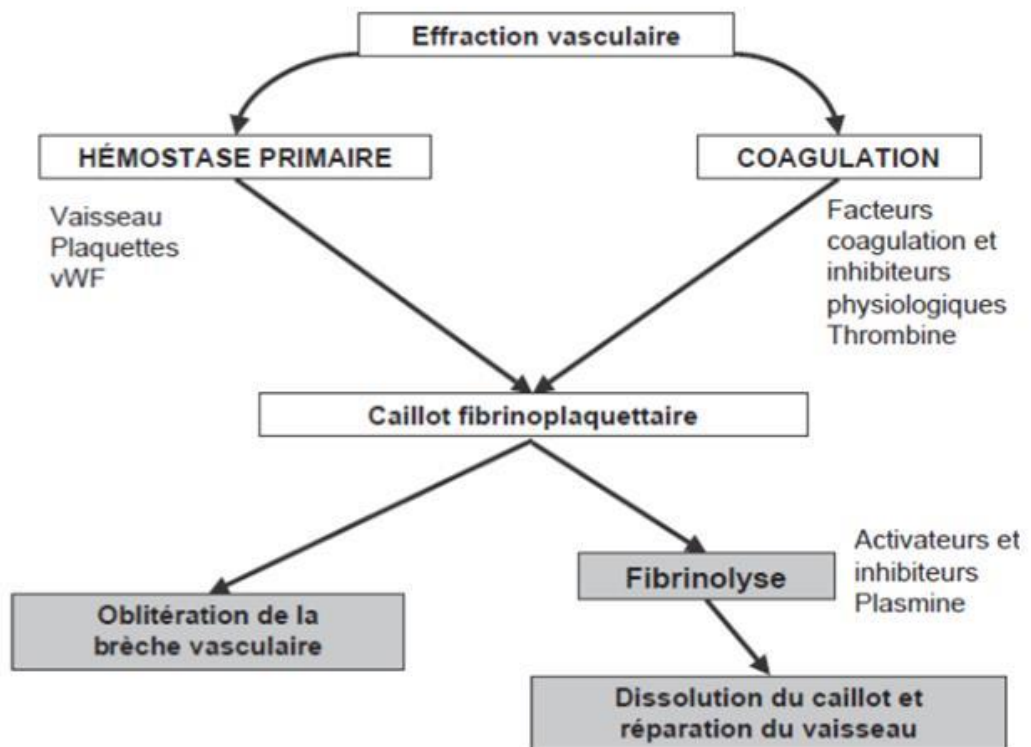


Figure 1 : Les trois étapes de l'hémostase [13]

1.1 L'hémostase primaire :

Elle permet la production de bouchon plaquettaire immédiatement après la lésion d'une paroi vasculaire[8]; c'est la formation de clou plaquettaire ou thrombus blanc[4] en durée de 3 à 5 minutes et contribue différents acteurs (les composants de la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines, et deux protéines plasmatiques qui sont le fibrinogène et le facteur Willebrand (VWF)[4].

Cette étape comporte deux phases successives:

- 1.1.a **Une vasoconstriction (le temps vasculaire)** : elle est secondaire en grande partie à un réflexe neurogène du système sympathique[14, 15]; cette vasoconstriction réflexe du vaisseau lissée ralentit le flux sanguin [4] et limite la perte sanguine [10].

1.1.b **Formation du thrombus blanc (le temps plaquettaire)** : elle suit rapidement la vasoconstriction en obturant la brèche vasculaire par un thrombus plaquettaire peu compact, le thrombus blanc ou clou plaquettaire de Hayem[10]; sa formation comporte trois phases successives :

- l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium grâce au facteur Willebrand (VWF) [16, 17];
- l'activation et la sécrétion plaquettaire[18];
- l'agrégation des plaquettes entre elles aboutissant au clou plaquettaire[10, 19].

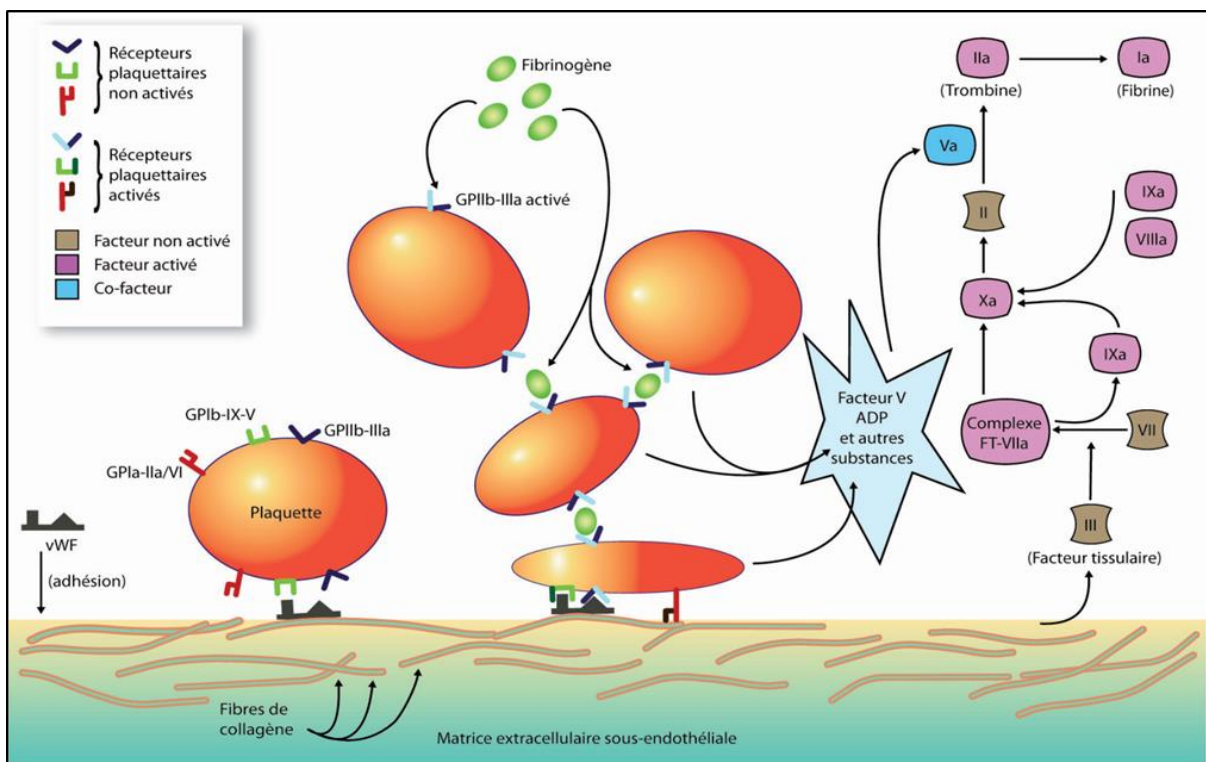


Figure 2 : Phases successives de la formation du thrombus blanc : adhésion, activation et agrégation; modifié d'après Kasirer-Freide et al[20]

1.2 La coagulation plasmatique « hémostase secondaire » :

La coagulation plasmatique est l'étape de renforcement de thrombus blanc formé lors de l'hémostase primaire[21]; il s'agit d'une cascade de réactions enzymatiques qui aboutit à la consolidation et la stabilisation du clou plaquettaire par [10, 22] la constitution d'un réseau protéique de fibrine en une durée de 5 à 10 minutes [4], afin de réaliser un hémostase permanent et complet.

1.2.a Déroulement de la coagulation :

La coagulation se déroule en plusieurs étapes qui sont intriquées avec les différentes phases de l'hémostase primaire[4]; elle intervient deux voies: voie extrinsèque (coagulation exogène), voie intrinsèque (coagulation endogène) et une voie commune [10] voir la figure 3.

Schématiquement la coagulation se déroule en 3 phases[23, 24]:

- **La phase d'initiation:** déclenchement de la coagulation par activation du facteur VII aboutissant à la formation de complexe FT-FVIIa[25];
- **Phase d'amplification:** activation du facteur X et formation du complexe enzymatique prothrombinase [FXa-FVa]; elle se produit à la surface des plaquettes[26];
- **Phase de propagation:** formation de la thrombine et de réseau de fibrine insoluble (fibrinoformation)[27].

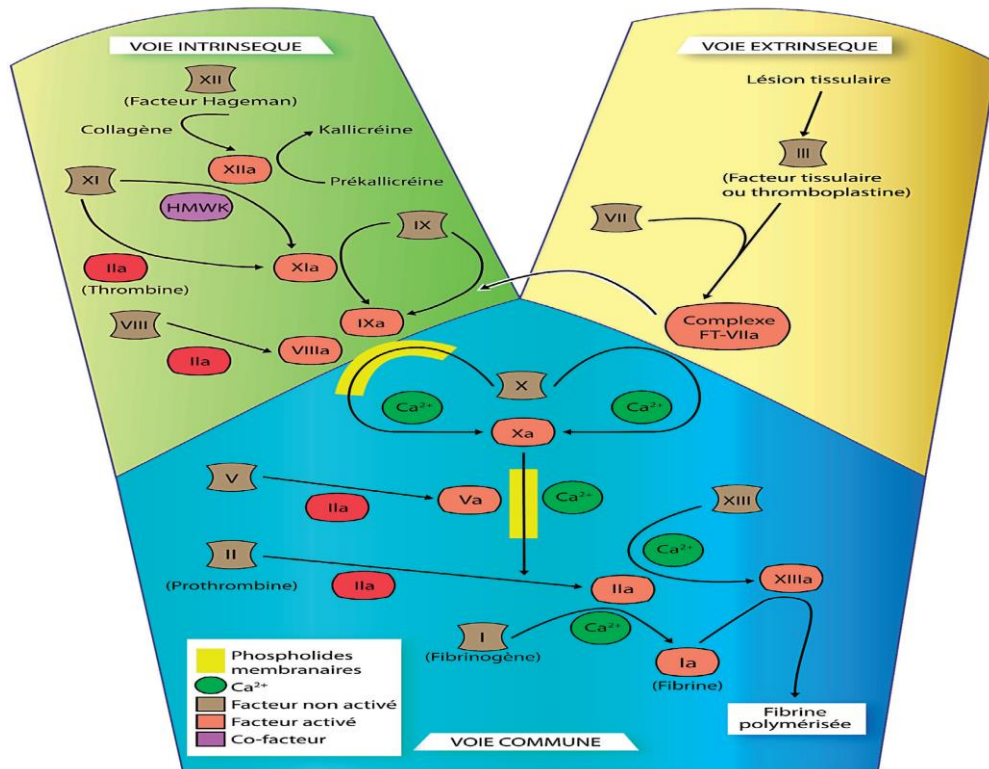


Figure 3 : Shéma de la coagulation, modifié d'après Kasirer-Freide et al

La thrombine intervient à plusieurs stades de la cascade de la coagulation en activant les facteurs suivants : XI, VIII, V, II et XIII [20].

1.2.b Régulation de la coagulation :

Le processus de la coagulation est contrôlé par un certain nombre d'inhibiteurs physiologiques (les anticoagulants naturels) [28].

On décrit 3 systèmes de régulation [29] :

1. le système de l'antithrombine III (ATIII) [10];
2. le système protéine C-protéine S (vitamine K dépendant) [30, 31];
3. l'inhibiteur du facteur tissulaire TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) [32, 33];

et cela afin de limiter l'extension locale du caillot de fibrine et d'éviter la diffusion à distance de la fibrinoformation [4].

1.2.c Les facteurs de la coagulation :

La coagulation met en jeu des nombreux facteurs qui sont des protéines plasmatiques [4, 21] désignées dans la nomenclature internationale par des noms et des chiffres romains [21] voir le (Tableau. I) accompagnés de « a » lorsqu'ils sont activés ex: facteur Xa (FXa) et des éléments cellulaires [10].

Tableau I. Les facteurs de la coagulation

	Facteurs plasmatiques	Principal lieu de synthèse	Vitamine K dépendante	Demi de vie
I	Fibrinogène	Foie	Non	4–6 j
II	Prothrombine	Foie	Oui	3–4 j
III	Facteur tissulaire ou thromboplastine tissulaire	Certaines cellules comme les fibroblastes, celles des muscles lisses...	Non	---
IV	Calcium (Ca ²⁺)	Alimentation	---	---
V	Proaccélélerine, accélérateur de la globuline ou facteur Leiden	Foie	Non	15–24 h

VI	Phospholipides tissulaires	---	---	---
VI I	Proconvertine, SPCA, ou autoprothrombine	Foie	Oui	4–6 h
VI II	Facteur anti-hémophilique A ou cofacteur plaquettaire I	Foie	Non	10–14 h
IX	Facteur anti-hémophilique B, facteur Christmas, cofacteur plaquettaire II ou composant plasmatique de la thromboplastine	Foie	Oui	20–28 h
X	Facteur Stuart-Prower ou autoprothrombine III	Foie	Oui	48–60 h
XI	Facteur anti-hémophilique C, précurseur de la thromboplastine plasmatique (PTA) ou facteur Rosenthal	Foie	Non	48 h
XI I	Facteur contact ou facteur Hageman	Foie	Non	50–70 h
XI II	Facteur stabilisant de la fibrine ou facteur Laki-Lorand	Foie	Non	3–7 j

1.2.d Exploration de la coagulation :

Le TCA et le temps de Quick (TQ) sont les deux tests de dépistage universellement utilisés pour explorer les différentes phases de la coagulation:

- **Le temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine(TP):** est le temps (en secondes) pendant lequel le plasma d'un patient coagule en présence d'un réactif, la thromboplastine[22]; paramètre qui permet essentiellement d'évaluer l'efficacité de la voie extrinsèque de la coagulation (facteur VII) ainsi que le fonctionnement des facteurs de la voie commune, X, V, II et le fibrinogène; sa valeur normal se situe entre 70%et 100%[4, 26]; Le rendu des résultats de ce test s'exprime essentiellement en « INR »(l'International Normalized Ratio) [34] définit par:

$$\text{INR} = \text{TQ (malade)} / \text{TQ [témoin]} \text{ ISI}$$

ISI: indice de sensibilité international du réactif[34] ;

TQpatient: le temps de Quick mesuré pour le plasma du patient à tester

TQtémoin: le temps de Quick témoin (TP=100%)

- **Temps de céphaline activé(TCA):** paramètre qui permet de mesurer l'efficacité global de la voie intrinsèque (facteurs VIII,IX,XI , XII) ainsi que la fonction des facteurs V, X ,II et le fibrinogène; un TCA allongé de façon isolée sans allongement du TQ, chez un patient qui saigne doit faire évoquer un déficit en facteur IX (hémophilie B) ou en facteur VIII (hémophilie A)[4]; sa valeur normal varier de 30 à 40 s.
- **Dosage spécifique des facteurs de la coagulation :** ils doivent être demandés devant des tests de dépistage (TCA ou TQ) anormaux à la recherche d'un déficit acquis ou constitutionnel en un ou plusieurs facteurs de la coagulation ex: dosage de fibrinogène plasmatique.

Il repose sur la capacité du plasma à tester et à corriger le temps de coagulation d'un plasma spécifiquement déficitaire en un facteur à mesurer[4].

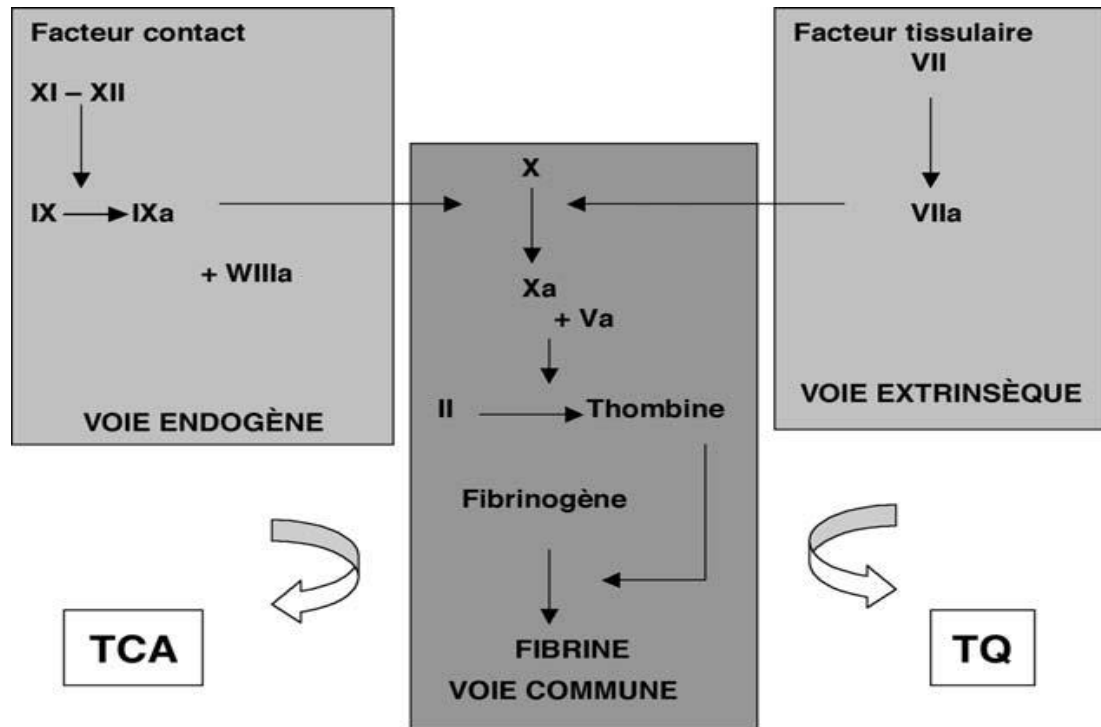


Figure 4: Exploration in vitro de la coagulation

Le temps de céphaline activé (TCA) explore les facteurs de la voie endogène et de la voie commune; le temps de Quick (TQ) explore le facteur VII activé par le facteur tissulaire et les facteurs de la voie commune.

1.1 Fibrinolyse :

Il s'agit d'un processus physiologique permettant la dissolution [28] et la lyse du caillot de fibrine afin de restaurer l'état vasculaire initial (reperméabilisation)[10]; elle fait intervenir une enzyme protéolytique « plasmine »[35] provenant du plasminogène aboutissant à la formation des produits de dégradation de fibrine ou PDF[4].

Sa régulation résulte d'un équilibre entre deux systèmes d'activation et d'inhibition de l'activité de la plasmine [4].

- Un système d'activation comprend le t-PA (activateur tissulaire du plasminogène) et la pro-urokinase (u-PA)[36];

- Un système d'inhibition comporte: L'a-2-antiplasmine, le PAI de type 1 ou PAI-1, PAI de type 2 (PAI-2) présent essentiellement chez la femme enceinte[37];

II. Rappelle physiopathologique :

1. Définition de thrombose :

Une thrombose correspond à la formation pathologique d'un caillot de fibrine ou thrombus dans un vaisseau sanguin (artère ou veine) [38]; il s'agit d'une masse sanguine solide (thrombus) obstruant la lumière d'un vaisseau sanguin (blocage partiel ou complet), limitant le flux naturel du sang et entraînant des séquelles cliniques[38]; elle résulte de réactions d'hémostase inappropriées et mal localisé [39].

Elle est formée d'agrégats plaquettaires, de fibrilles de fibrine et d'érythrocytes[28, 40].

2. Causes de thrombose :

Selon la triade décrite par Virchow en 1856 [41]; trois facteurs principaux interviennent dans la formation d'un thrombus[42]: la stase veineuse ou artérielle[43], la lésion pariétale[44] et l'hypercoagulabilité(changement dans la composition du sang) [45]; la thrombose est donc multifactorielle[38].

2.1 La stase veineuse ou artérielle (facteur hémodynamique) :

Elle est due à un ralentissement circulatoire important; cette stase sanguine est causée soit par une compression veineuse, une immobilisation plâtrée, décubitus prolongée (paralysie, voyage, grossesse...), varice, altération du flux sanguin résultant d'une thrombose antérieure[38], ou une diminution du débit cardiaque par diverses pathologies tels que l'insuffisance ventriculaire gauche ou la fibrillation atriale.

2.2 La lésion vasculaire ou endothéliale (facteur pariétal) :

Elle correspond à l'altération et l'interruption de la paroi vasculaire[38] par un traumatisme, une injection, une inflammation, une intervention chirurgicale...

2.3 Les troubles de l'hémostase ou anomalie de la coagulation « état d'hypercoagulabilité » (facteur sanguin) :

C'est un concept hématologique général qui signifie simplement un risque accru de thrombose (c'est-à-dire thrombogène)[38].

Elle peut résulter d'une élévation des facteurs de coagulation, certaines anomalies congénitales de l'hémostase (déficits en antithrombine, protéine S ou protéine C) ou acquise (contraception, grossesse)[46], une variation de la viscosité sanguine[38] « hyperviscosité sanguine » (hémococentration), facteur inflammatoire, augmentation des cytokines et des protéines pro thrombotiques circulants ou la thrombophilie génétique ou acquise (cancer actif, maladie auto-immune)[42].

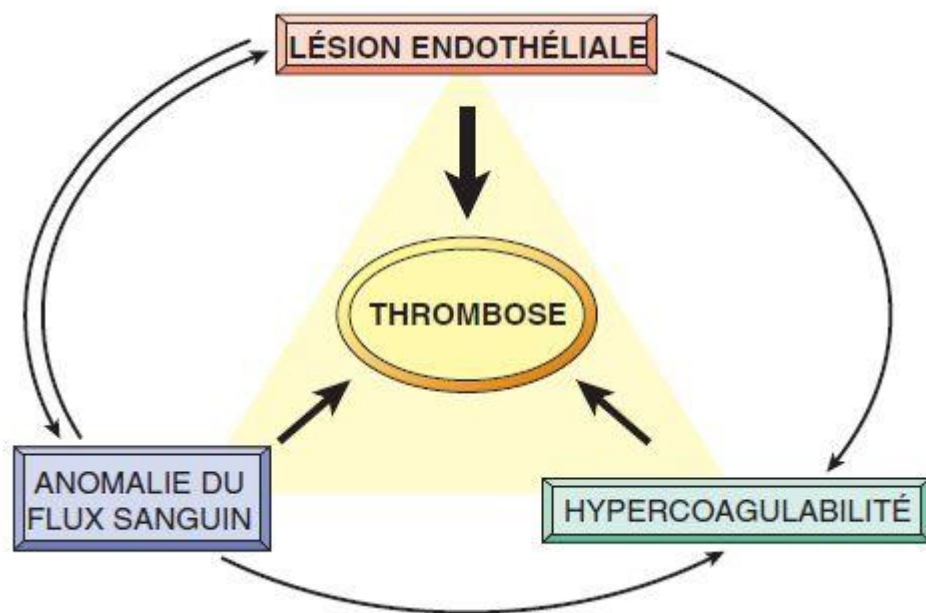


Figure 5 : Triade de Virchow

3. Types de thrombose :

Selon la localisation du caillot sanguin; on distingue 2 types de thrombose: veineuse et artérielle.

3.1 Thrombose veineuse :

La thrombose veineuse consiste en une obstruction veineuse partielle ou totale par un thrombus endoluminal dont la localisation est possible dans tout l'arbre veineux avec prédominance aux membres inférieurs[47]; les thrombus veineux sont principalement constituée de fibrine et de globules rouges, et moins de plaquettes[40].

La thrombose veineuse (TV) peut être considérée comme une des deux entités de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) avec l'embolie pulmonaire (EP)[45].

Selon la localisation on distingue: la thrombose veineuse superficielle(TVS) et la thrombose veineuse profonde(TVP).

3.1.a *La thrombose veineuse superficielle(TVS) ou thrombophlébite superficielle :*

Elle est définie par le développement d'un thrombus dans une veine superficielle (variqueuse ou non) [48] aboutissant à sa obstruction totale, accompagnée généralement d'une importante réaction inflammatoire locale[49]; les veines superficielles les plus fréquemment touchées sont les veines saphènes internes (grandes) et externes (petites) de la jambe[50].

La TVS est essentiellement localisée aux membres inférieurs[51], mais peut siéger aux membres supérieurs [48, 52], au tronc, le cou , l'abdomen ou encore le pénis et elle est souvent considérée comme bénigne[48, 53].

La TVS peut être associée à une TVP ou une embolie pulmonaire (EP)[49, 54].

3.1.b *La thrombose veineuse profonde :*

La thrombose veineuse profonde (TVP) est la formation de caillots sanguins (thrombus) dans les veines profondes ; elle affecte généralement les veines profondes des jambes ou les veines profondes du bassin.

C'est une condition potentiellement dangereuse qui peut entraîner une morbidité et une mortalité évitables[55]; le thrombus est composé principalement de fibrine et de globules rouges (thrombus rouge ou statique)[55].

3.2 Thrombose artérielle(TA) :

Elle est définie comme étant la formation d'un thrombus blanc entouré de fibrine[56] dans une artère; la thrombose artérielle survient généralement après l'érosion ou la rupture d'une plaque athérosclérose et par le biais de thrombus à médiation plaquettaire[40] en particulier dans la circulation coronarienne exposant de puissants éléments thrombogènes à l'écoulement sanguin[56].

les thromboses artérielles sont secondaires à l'exposition de lésions pariétales vasculaires qui sont normalement cachées aux plaquettes et au sang circulant par un revêtement endothélial intact et thromboresistant [57].

4. Facteurs de risques des thromboses :

Le développement des thromboses est augmenté par certains facteurs de risque génétiques ou acquis; l'identification de ces facteurs aide à réduire le coût de santé et prévenir les complications[58].

Parmi ces facteurs on décrit :

- **Age:** l'incidence de la thrombose augmente de façon exponentielle avec l'âge[59]; le facteur de risque âge est stratifié en 3 classes: inférieur à 40 ans, 40 à 60 ans et supérieure à 60 ans[60] ;
- **Facteurs de risque hormonaux:** la grossesse multiplie le risque d'évènement thromboembolique par un facteur cinq à dix, tout particulièrement en post-partum[61, 62]; la contraception orale[63] par oestroprogestatif est la première cause de survenue de MTEV chez la jeune femme avec une multiplication du risque par deux à six[64, 65], l'hormonothérapie substitutive[65] ;
- **Des antécédents personnels ou familiaux de MTEV:** sont des éléments favorisant la survenue des thromboses; un antécédent personnel de MTEV multiplie le risque de récurrence par 2,5 [66]; un déficit génétique en inhibiteurs naturels de la coagulation augmente le risque de survenue de MTEV ;

- **Cancer:** les patients atteints d'une maladie cancéreuse[67, 68] ou suivie une chimiothérapie ayant un risque élevé d'attraper une thrombose[69]; le cancer multiplie par quatre à six le risque de MTEV et par deux le risque postopératoire; il intervient d'une part, en activant la coagulation et, d'autre part, du fait de l'utilisation de cathéters centraux et/ou de chimiothérapies thrombogènes; la chirurgie carcinologique, c'est également un facteur prédictif de l'échec de la thromboprophylaxie[60, 67] ;
- **Chirurgie orthopédique:** les thromboses sont plus fréquentes chez les patients présentant des fractures des membres inférieurs ou après une chirurgie orthopédique majeure ;
- **Chirurgie et traumatologie:** les risques de survenue d'une thrombose veineuse en chirurgie sont stratifiés en quatre classes: faibles, modérés, élevés ou très élevés, en fonction du type de chirurgie, de l'âge et de la présence de facteurs de risques surajoutés, tels que cancer ou antécédent de MTEV [45] ;
- **Pathologies médicales:** chez les patients hospitalisés en médecine et qui ne reçoivent pas de thromboprophylaxie, le risque de MTEV est considéré comme faible ou modéré; de nombreux patients en médecine cumulent les facteurs de risque: âge avancé, alitement, antécédent de MTEV, cancer, infarctus, affection paralysante, insuffisance cardiaque[70] ou respiratoire, sepsis[71], maladie inflammatoire[72] digestive, syndrome néphrotique[45]; les maladies inflammatoires de l'intestin et l'insuffisance rénale sont des facteurs de risque courants de thrombose ;
- **Soins intensifs et réanimation:** dans les unités de soins intensifs, les facteurs de risque sont multiples: à ceux présents avant l'admission (chirurgie récente, sepsis, cancer, accident vasculaire, insuffisances cardiaque ou respiratoire, antécédent de MTEV, grossesse, âge), s'ajoutent ceux acquis durant le séjour (immobilisation, curarisation, cathéters centraux, ventilation assistée, hémodialyse)[45], mauvaise anesthésie statut[73] ;
- **La COVID 19 :** la covid 19 est un facteur de risque majeur de survenue de maladie thrombotique [74, 75] ;
- **Tabagisme et syndrome métabolique[40] :** facteur de risque majeur [76] ; la consommation de cigarettes a longtemps été associée à un risque accru de TVP[77] ;

- **Autres:** l'immobilisation prolongée, voyage à long durée (durant plus de 6 heures)[78], chirurgie prolongée[79], l'hospitalisation, l'obésité[80], les états d'hyper-coagulation héréditaires et acquis, l'anesthésie, les antécédents de thrombose, les antécédents d'AVC[70], les varices[81], les infections[82], Cependant, les infections sévères et les états d'hypercoagulabilité ont été suggérés comme étant des facteurs de risque potentiels de TVP chez les enfants[51, 83].

L'évaluation des facteurs de risque est le premier temps indispensable de la prise en charge, car il conditionne les indications d'une thromboprophylaxie appropriée[45].

Tableau II. Facteurs de risque des maladies thromboemboliques veineuses [40, 46]

Facteurs de risque majeurs (risque relatif compris entre 5 et 20)
Chirurgie : les actes ayant les risques les plus élevés sont la chirurgie orthopédique de la hanche et du genou, la chirurgie carcinologique et la chirurgie pelvienne
Cancer : notamment pancréas, lymphome, système nerveux central, poumon, estomac, ovaire (le risque est plus élevé en cas de métastase et de traitement par chimiothérapie)
Fractures : notamment des membres inférieurs
Immobilisation : alitement hospitalier notamment, paralysie des membres inférieurs
Antécédent thromboembolique personnel
Syndrome des antiphospholipides
Facteurs de risque modéré (risque relatif de l'ordre de l'ordre de 2 à 4)
Anomalies cardiovasculaires : insuffisance cardiaque congestive, thromboses veineuses superficielles, cathéter veineux central
Grossesse et post-partum : risque augmenté avec l'âge et un antécédent thromboembolique, après césarienne. Le risque existe dès le 1er trimestre et est majoré en post-partum
Estrogènes : contraception orale, traitement hormonal substitutif

Voyages prolongés : notamment avion (risque mesurable au-delà de 6 heures) mais également automobile et car
Obésité : le risque augmente avec l'indice de masse corporelle
Anomalies connues de la coagulation prédisposant aux thromboses : déficit en antithrombine, protéine C ou protéine S, mutations Leiden du facteur V et du facteur II, anticorps anticardiolipine
Facteurs de risque faibles
Age
Syndrome métabolique
Pollution de l'air
Alitement <3 jours

5. Evolution et complication de thrombose :

Des complications septiques[51] et artérielles (AVC , IDM) ont été décrites[84].

Des études récentes ont montré le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les patients avec TVS isolée par la propagation directe d'une thrombose superficielle au système veineux profond ou le développement d'une TVP dans des sites non contigus avec un risque réel d'EP[85, 86] .

La MTE présente un risque immédiat potentiellement vital l'EP, alors qu'à distance de l'épisode aigu, le risque est lié au développement du syndrome post-thrombotique(SPT) et l'hypertension artérielle pulmonaire et plus rarement à l'évolution vers une pathologie pulmonaire chronique (complications tardives)[87].

La thrombose artérielle peut provoquer une ischémie en particulier dans les tissus qui ont des terminaisons vasculaires; en effet, l'ischémie cardiaque et l'accident vasculaire cérébral (AVC) sont les manifestations cliniques les plus graves de l'athérombose.

- **Régression:** la régression est la règle sous traitement anticoagulant optimal, marquée par une disparition en quelques Jours des signes locaux et en quelques semaines de la phlébothrombose (thrombose veineuse).

- **Extension:** une extension de la thrombose veineuse, vers la distalité mais surtout vers les axes proximaux, aggravant les signes locaux et augmentant le risque de complication embolique et de maladie post-phlébitique, peut se produire.
- **Embolie pulmonaire:** l'EP est la complication majeure mettant en jeu le pronostic vital; dans 50% des cas, elle est révélatrice de la maladie.
- **Maladie veineuse post-phlébitique:** bien que n'exposant pas à un risque vital, cette complication est à redouter en raison de son retentissement fonctionnel; elle se manifeste par un œdème douloureux du membre atteint.
- **Récidive:** après l'arrêt du traitement, elle est toujours possible.

Chapitre II : Pharmacologie des Anticoagulants

Chapitre II : Pharmacologie des Anticoagulants

I. Définition des anticoagulants :

Les anticoagulants sont des substances pouvant interférer avec les processus physiologiques de la coagulation selon un ou plusieurs mécanismes plus ou moins associés (retard dans la formation de la thrombine, réduction des quantités de thrombine formée ou inhibition de thrombine)[88].

La thérapie anticoagulante utilisant des médicaments faisait appel à des préparations datant de plusieurs décennies: les héparines dont les héparines non fractionnées (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) actifs par voie parentérale [89]et les antagonistes de la vitamine K(AVK) [90]qui sont les principales options thérapeutiques pour le traitement et la prévention des troubles thromboemboliques[91, 92].

Des nombreuses limitations de ces anticoagulants traditionnels ont poussé la recherche de nouveaux molécules au cours des 15 dernières années, et une nouvelle classe d'anticoagulants oraux ciblant spécifiquement le facteur X activé et la thrombine a été développée et elle est maintenant disponible sur le marché[93].

Ces anticoagulants peuvent intervenir dans différents sites de la cascade de coagulation[94]:

- les inhibiteurs directs de la thrombine;
- les inhibiteurs directs du facteur Xa (facteur Stuart activé);
- les inhibiteurs des facteurs dépendants de la vitamine K;

Selon les doses administrées, il est possible d'avoir une inhibition plus ou moins importante de la cascade et donc d'obtenir une action préventive ou curative des antithrombotiques sur la MTEV[95].

II. Classification des anticoagulants :

La famille des anticoagulants regroupe [96]:

- Les anticoagulants conventionnels ou historiques: ils ont dominé la scène pendant des décennies[97].
- Les nouveaux anticoagulants: programmés pour agir sur des cibles spécifiques[98].

1. Anticoagulants conventionnels :

Ces anticoagulants sont classifiés selon leur action en:

- **Inhibiteurs indirects de la thrombine:** les héparines (HNF, HBPM) qui sont administrés par voie parentérales [89, 99, 100];
- **Agents anti-vitamine K:** warfarine et coumarines qui sont administrées par voie per os[89, 90].

1.1 Inhibiteurs indirects de la thrombine :

1.1.a Les héparines :

Les héparines constituent un véritable standard de l'arsenal anti thrombotique; premiers anticoagulants naturels à avoir été découverts ; elles sont utilisées depuis plus de 70 ans[101]; l'héparine a été découverte pour la premier fois en 1916 par l'étudiant en médecine Jay McLean[102, 103] dont le terme héparine vient du grec «hêpar» qui signifie foie.

Les héparines sont des mucopolysaccharides d'origine naturelle, présent au niveau des mastocytes[104] dont l'activité biologique repose sur une séquence commune de cinq sucres, mais dont la structure est très variable; en effet les héparines sont constituées d'une structure pentasaccharidique associée à une chaîne polysaccharidique plus ou moins longue[101].

L'héparine est un glycosaminoglycane[100] composé d'un mélange complexe de polysaccharides, plus ou moins hétérogènes; c'est la répétition d'un motif disaccharidique sulfaté avec une base constituée d'un acide uronique et une glucosamine[105]; elles sont des anticoagulants injectables.

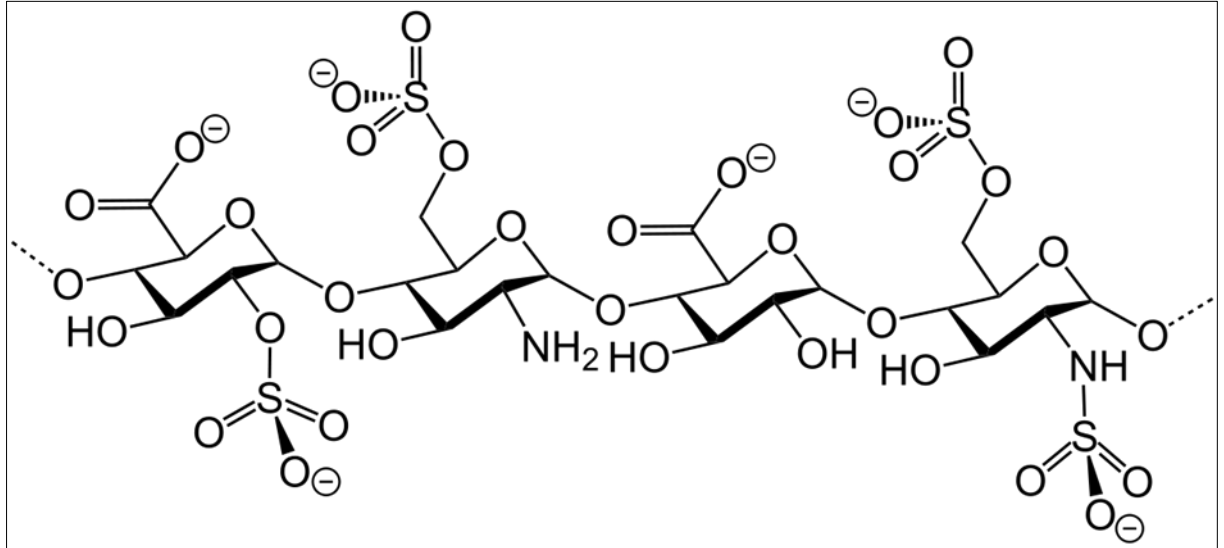


Figure 6 : Structure chimique de l'héparine

En fonction de leur structure; les héparines sont réparties en[96]:

- héparines non fractionnées (HNF) ou héparines standards;
- héparines fractionnées ou héparines de bas poids moléculaire (HBPM);

A. Les héparines non fractionnées (HNF) :

❖ structure et origine :

l'héparine non fractionnée (HNF) est un mucopolysaccharide sulfaté naturel, extraite d'organes animaux [106] (de la muqueuse intestinale de porc ou de poumons de bœuf); il s'agit d'un mélange hétérogène de glycosaminoglycanes[103] (dimère: acide irudonique-acide glucosaminique) sulfatés portant de nombreuses charges négatives dont le poids moléculaire est compris entre 5 000 à 30 000 daltons (Da)[95, 107].

❖ Mécanisme d'action :

Son action antithrombotique est due principalement à sa capacité d'amplifier l'action inhibitrice de l'antithrombine (AT) sur la thrombine et le facteur Xa [108]; elle se lie à

l'antithrombine (AT) et potentialise de façon importante[109] son effet inhibiteur (multiplie par 1 000 ses capacités inhibitrices)[92] et la rend ainsi quasi immédiate[110-112].

Ces héparines sont des antithrombotiques d'action immédiate[101]; deux phénomènes sont alors décrits[113] :

- l'établissement d'un véritable pont liant l'héparine linéaire simultanément aux sites lysine de l'AT et à la protéase de la coagulation;
- Un changement conformationnel du site actif de l'AT, qui voit son activité inhibitrice potentialisée formidablement vis à-vis de la protéase cible;

L'héparine accélère ainsi l'inhibition des sérines protéases de la coagulation (IXa, XIa, XIIa) mais surtout, et de façon équivalente, l'inhibition de la thrombine (IIa) et du facteur Xa [95, 114].

❖ Classification :

Il existe 2 types d'HNF [115-118]; elle est disponible sous la forme de sel de sodium ou de sel de calcium:

- Héparine sodique: Héparine Leo, Héparine panpharma, Héparine Choay® (5 000 UI/1ml ; 25 000 UI/5ml).
- Héparine calcique: Calciparine® (5 000 UI/0,2 ml ; 7 500 UI/0,3 ml ; 12 500 UI/0,5 ml ; 20 000 UI/0,8 ml).

Tableau III. Présentation et posologie des héparine non fractionnés

DCI	Spécialité	Présentation	posologie	Demi-vie (h)
Héparine sodique	Héparine choay	Solution injectable IV (voie intraveineuse) ampoule à 5 000 UI/1 ml ou flacon à 25 000 UI/5 ml	Traitement curatif : pour atteindre une héparinémie efficace initialiser par une dose de 20 UI/kg/h associée à un bolus de 50 UI/kg. La dose d'héparine sera adaptée selon les résultats du contrôle biologique.	1 à 2
	Héparine Leo	solution injectable IV à 100 U.I. /ml solution injectable IV 5.000 U.I./ml	Traitement curatif : injection intraveineuse de 50 à 100 U.I /KG toutes les 4 heures Traitement curatif et préventif : Injection de 5.000 à 10.000 U.I toutes les 4 à 6h	1 à 2
	Héparine panpharma	solution injectable IV à 5000 UI/ml solution injectable IV à 25000UI/5ml	Traitement curatif et préventif : 5 000 à 10 000 UI toutes les 4 heures ou 500 UI / kg de poids corporel par jour en perfusion continue.	1 à 2

Héparine calcique	Calciparine	Solution injectable SC (sous cutanée) ampoule 12 500 UI/0,5 MI, 20 000 UI/0,8 MI, 25 000 UI/1 MI. seringues préremplies unidose à 5 000 UI/0,2 MI	Traitement curatif : une dose de 5 000 UI d'héparine sous-cutanée 2 heures avant l'intervention, après une dose de 5 000 UI chaque 12 heures pendant 10 jours au moins, après l'intervention.	4

❖ **Pharmacocinétique** [92, 95, 119-121] :

- **Absorption:** administration SC et IV; l'absorption dépend du site d'administration et du patient avec une biodisponibilité important par voie IV.
- **Distribution:** fixation aux protéines plasmatiques, plaquettes et cellules endothéliales; biodisponibilité SC 30%; ne franchissent pas la barrière phœto-placentaire et ne passent pas dans le lait maternel.
- **Métabolisme:** métabolisé au niveau hépatique ; le principal métabolite de l'héparine calcique est l'urohéparine.
- **Elimination:** élimination sous la dépendance du système réticuloendothélial [122] avec une demi de vie ($\frac{1}{2}$ vie) de 1h30.

Pour l'HNF, il en résulte une demie de vie courte et un effet rapidement réversible ce qui en fait l'héparine de choix en soins intensifs ou chez l'insuffisance rénale[123].

❖ **Indications :**

Ses indications sont d'une part préventives, d'autre part curatives [123-126] :

- Traitement curatif en phase aiguë des thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire;
- Traitement préventif en cas des accidents thromboemboliques veineux et artériels en milieu chirurgical chez les patients alités qui présentent une affection médicale aiguë : post-infarctus, une insuffisance cardiaque, un accident vasculaire cérébral;
- phase aiguë de l'infarctus du myocarde;
- L'angor instable;
- Certaines coagulations intravasculaires disséminées;
- Traitement de phlébites, de fibrillation atriale;
- embolie pulmonaire, ischémie aiguë de membre, syndrome coronaire aiguë ;
- valves mécaniques après implantation ou en relais des AVK ;
- hémodialyse.

❖ **Effets indésirables** : [127, 128]

- Manifestations hémorragiques: des lésions organiques susceptibles de saigner, une insuffisance rénale;
- Thrombopénies;
- thrombopénies de type I par formation d'agrégats plaquettaires modérées (> 100 000), précoces (avant le 5e jour de traitement) transitoires;
- thrombopénies graves de type II avec un risque de la thrombose nécessitant un arrêt du traitement;
- Hématomes: au niveau des points d'injection, fréquente par voie sous-cutanée;
- Ostéoporose: en cas du traitement à fortes doses à longue durée.

❖ **Contres indications** : [124, 129]

- a. **Absolues**: quelles que soient les doses curatives ou préventives:

- antécédents de thrombopénie grave;
 - maladies hémorragiques constitutionnelle;
- **À dose curative:**
- Lésions organique peuvent se saigner;
 - Hémorragies liées à des troubles de l'hémostase;
 - Hémorragie intracérébrale;
 - Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doit jamais être associé à un traitement par héparine à dose curative.

b. Relatives:

➤ **A dose curatives :**

- Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique;
- Endocardite infectieuse aigue;
- Hypertension artérielle non contrôlée.

➤ **A dose préventives:**

- Dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale.

❖ **Grossesse et allaitement :** [130, 131]

L'héparine ne traverse pas le placenta; aucune malformation ni fœtotoxicité de l'héparine n'est prouvée chez l'espèce humaine.

Lors de la grossesse ou de l'accouchement, l'héparine devint une exigence au cas des risques hémorragiques utéroplacentaires.

L'allaitement est possible puisque l'héparine n'est pas excrétée dans le lait maternel.

❖ **Eléments du surveillance :** [132, 133]

L'héparine non fractionnée (HNF) est l'anticoagulant majeur utilisé en unité de soin intensif; l'HNF a une activité anticoagulante et anti thrombotique très variable d'un patient à un autre, c'est pourquoi il est indispensable de mesurer le temps de céphaline activé (TCA) ou l'activité anti-Xa de l'HNF[95]; le TCA reflète l'activité anti-IIa de l'HNF mais pas l'activité anti-Xa.

L'efficacité de l'HNF est surveillée avec un rapport TCA (patient / contrôle) compris entre 1,5 et 2,5; cependant, le TCA est raccourci en présence d'un facteur VIII élevé ou d'un fibrinogène élevé; l'inflammation induit une résistance à l'héparine et la surveillance du traitement anticoagulant est un défi.

De plus, un anticoagulant lupique ou une maladie hépatique pourraient modifier le TCA initial avant le traitement; néanmoins, le test d'activité anti-Xa (anti-Xa) est une alternative pour surveiller l'HNF lorsque le TCA est inutilisable.

Du fait du risque de thrombopénie, une numération plaquettaire doit être réalisée deux fois par semaine quelle que soit la dose utilisée[134].

B. Les héparines de bas poids moléculaire(HBPM) :

❖ Structure et origine :

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont des mélanges hétérogènes de mucopolysaccharides sulfatés [135, 136]; ils sont obtenus par clivage enzymatique ou dépolymérisation chimique [137]de l'HNF[100] et leur poids moléculaire passe alors de 4000 à 5 000 Da en moyenne[95].

Quatre molécules d'HBPM, dont les modes de préparation varient selon les fabricants sont commercialisées: dépolymérisation par l'acide nitreux (dalté-parine et nadroparine); dépolymérisation alcaline et benzylation (énoxaparine); dépolymérisation enzymatique par une héparinase (tinzaparine) [138].

❖ Mécanisme d'action :

La réduction de la chaîne pentasaccharidiques rend l'activité inhibitrice des HBPM plus spécifique au facteur Xa; cette spécificité est variable selon les HBPM[95] donc ces molécules

ont une activité anti-Xa prédominante sur l'activité anti-IIa c'est-à-dire une capacité anticoagulante supérieure à leur pouvoir antithrombotique avec un rapport ratio allant de 2 à 4:1 [95, 114, 139].

❖ **Classification :**

Tableau IV. Présentation des héparines de bas poids moléculaire

DCI	Spécialité	Présentation	Demi-vie (h)
Daltéparine	Fragmine®	Sol. inj. 2 500 UI/0,2 ml, 5 000 UI/0,2 ml, 7 500 UI/0,3 ml ,7 500 UI/0,75 ml, 10 000 UI/0,4 ml, 10 000 UI/1 ml, 12 500 UI/0,5 ml, 15 000 UI/0,6 ml et 18 000 UI/0,72 ml	3 à 4
Nadroparine	Fraxiparine®	Sol. inj. 1 900 UI/0,2 ml, 2 850 UI/0,3 ml, 3 800 UI/0,4 ml, 5 700 UI/0,6 ml, 7 600 UI/0,8 ml et 9 500 UI/1 ml	3 à 4
	Fraxodi®	Sol. inj. 11 400 UI/0,6 ml, 15 200 UI/0,8 ml et 19 000 UI/1 ml	8 à 10
Tinzaparine	Innohep®	Sol. inj. 2 500 UI/0,25 ml, 3 500 UI/0,35 ml, 4 500 UI/0,45 ml, 10 000 UI/0,5 ml, 14 000 UI/0,7 ml et 18 000 UI/0,9 ml	3 à 4
Enoxaparine	Lovenox®	Sol. inj. 2 000 UI/0,2 ml, 4 000 UI/0,4 ml, 6 000 UI/0,6 ml, 8 000 UI/0,8 ml, 10 000 UI/1 ml et 30 000 UI/3 ml	4 à 7
Bémiparine	hibor®	Sol.inj.2500 UI/0.2 ml, 3500 UI/0.2 ml, 5000 UI/0.2 ml, 7500 UI/0.3 ml, 10000 UI/0.4 ml	3 à 4

❖ **Propriétés pharmacocinétiques :** [95, 96, 114, 140]

➤ **Absorption:** leur administration se fait strictement par voie sous-cutanée(SC).

- **Distribution:** 98 % de la dose injectée par voie sous-cutanée est biodisponible.
- **Métabolisme:** Principalement au niveau hépatique (désulfatation, dépolymérisations).
- **Élimination:** Essentiellement par voie rénale[141, 142] ; la demi-vie des HBPM est différente selon la molécule et elle est plus longue que la demi-vie de l'HNF[143] , de l'ordre de 3 à 6 heures[109] permettant de réaliser uniquement deux (énoxaparine : Lovenox®) voire une seule (tinzaparine : Innohep®) injections par jour

❖ **Indication et posologie :** [144]

Tableau V. Indication et posologie des héparines de bas poids moléculaire

	HBPM	Dose (U anti-Xa)
Prévention du risque élevé	Fraxiparine® (nadroparine)	3000/24 h
	Lovenox® (énoxaparine)	4000/24 h
	Fragmine® (daltéparine)	5000/24 h
	Innohep® (tinzaparine)	4500/24 h
Traitement curatif	Fraxiparine® (nadroparine)	90 U/kg/12 h
	Lovenox® (énoxaparine)	100 U/kg/12h
	Fragmine® (daltéparine)	100 U/kg/12 h
	Innohep® (tinzaparine)	175 U/kg/24 h
	Fraxodi® (nadroparine)	180 U/kg/24 h

❖ **Effets indésirables** [145]

- Risque d'hémorragie principalement en cas de non-respect des doses, des délais de traitement, des contre-indications, des interactions médicamenteuses et de l'âge du patient;
- Hématome au point d'injection;
- Thrombopénies: le plus souvent de type 1, des thrombopénies immunoallergiques de type 2 sont rarement retrouvées;
- Rares manifestations allergiques, cutanée ou générale;
- Risque d'ostéoporose en cas de traitement prolongé;
- Élévation transitoire des transaminases;
- Rares hyperkaliémies et rares cas d'hyperéosinophilie;

❖ Contre-indications : [145]**a. Absolues :**

- Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine sous HBPM ou héparines non fractionnées (HNF);
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase;
- Lésion organique susceptible de saigner;
- Hémorragie intracérébrale;
- Anesthésie péridurale ou rachi anesthésie;
- Administration intramusculaire;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min.);

b. Relatives:

- Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique en phase aiguë;
- Endocardite infectieuse aiguë;
- Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min.);

❖ Grossesse et allaitement : [145, 146]

Les HBPM ne traverse pas la barrière placentaire; cependant, toutes les spécialités HBPM ne sont pas recommandées en doses curatives durant la grossesse; mis à part Innohep® qui reste déconseillé quel que soit le stade de grossesse; les autres HBPM peuvent être utilisées à doses préventives, si nécessaire, en fonction de la balance bénéfique/risque.

Les différentes spécialités peuvent être utilisées au cours de l'allaitement.

❖ Eléments de surveillance : [147, 148]

Les héparines de bas poids moléculaire ont, quant à elles, une réponse très prédictible en raison de variations inter- et intra-individuelles faibles, ce qui limite la surveillance de leur activité anticoagulante basée sur la mesure de l'activité anti-Xa réservée à certains groupes de patients, dans certaines circonstances[89].

Dans tous les cas, avant le début du traitement, on devrait estimer la clairance de la créatinine au moyen de la formule de Cockcroft.

Le suivi des numérations plaquettaires est régulièrement recommandé dans le cadre du traitement HBPM.

Le dosage de l'héparinémie par mesure de l'activité anti-Xa est le test de choix .

1.1.b Les complications liées aux héparines :

❖ Les thrombopénies induites par les héparines :

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication sévère des traitements par héparine, il s'agit d'une pathologie rare, iatrogène. Elle se manifeste par une diminution de la numération plaquettaire [149]. Elle se distingue des autres thrombopénies médicamenteuses par son risque de complications thrombotiques [127].

Deux formes de thrombopénie sont décrit : une thrombopénie précoce bénigne, réversible non immunes et une thrombopénie immunitaire à médiation IgG tardive et plus grave [142].

En cas de suspicion de TIH, il est nécessaire d'arrêter en urgence l'héparinothérapie, de réaliser un écho-doppler des membres inférieurs, et de prescrire une anticoagulation alternative à dose curative [149].

La fréquence des TIH a probablement diminué avec l'utilisation moindre des HNF car le risque est moindre avec les HBPM [150].

❖ Les hémorragies :

C'est la complication majeure de l'héparine, elle peut induire l'administration de sulfate de protamine, une protéine fortement basique qui lie et neutralise l'héparine. Chaque milligramme de protamine neutralise environ 100 U de l'héparine [142].

1.1 Les antagonistes de la vitamine K :

Les antivitamines K sont des anticoagulants administrables par voie orale pour le traitement à long terme[151], découvertes en 1920[152].

❖ Structure et classification:

Ce sont des dérivés de l'hydroxycoumadine ou de l'indane 1,3 dione[153], Le chef de file parmi ceux-ci était la warfarine qui est devenu très connu après la bénéficiassions du président Eisenhower d'un traitement par la warfarine à la suite d'une crise cardiaque[154].

On distingue deux groupes en fonction de leur structure chimique:

- les dérivés coumariniques: warfarine (coumadine®), l'acenocoumarol (Sintrom®et Minisintrom®).
- les dérivés de l'indane - dione tels la fluindione (Préviscan®).

Tableau VI. Classification et posologie des anti-vitamines K

DCI	Spécialité	Dose par comprimé	Durée d'action	Demi-vie	Délai d'action	Posologie habituelle
Acénocoumarol	Sintrom®	4 mg	Courte	8 h	18-24 h	2-10 mg/j
Acénocoumarol	Minisintrom®	1 mg	Courte	8 h	18-24 h	2-10 mg/j
Fluindione	Préviscan®	20 mg	Moyenne	31 h	24-48 h	5-40 mg/j
Warfarine	Coumadine®	2 ou 5 mg	Longue	35-45 h	36 h	4-10 mg/j

❖ **pharmacocinétique** : [155]

- Absorption : rapide et complète après administration per os.
- Distribution : Ce sont des molécules très liées aux protéines plasmatiques 95 %. Avec une bio-disponibilité de 100%.
- Métabolisme : Métabolisme hépatique par le Cyp450.
- Elimination : principalement urinaire.
- Demi-vie : Acenocoumarol 9-10h

fluindione 30h

warfarine 35-45h

❖ **Le mode d'action:**

Les AVK sont des inhibiteurs de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants. Ils inhibent l'activité de deux enzymes nécessaires à la réduction de la vitamine K oxydée empêchant ainsi la formation de vitamine K réduite, responsable de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation, les facteurs II, VII, IX et X et des protéines C et S [152].

❖ **Indications:** [155, 156]

- Traitement curatif de :
 - la maladie thromboembolique veineuse;
 - la récurrence des événements thromboemboliques veineux (TVP,EP).
- Traitement préventif:
 - Principalement l'arythmie par fibrillation auriculaire;
 - les événements thromboemboliques artériels en cas des cardiopathies emboligènes (prothèses valvulaires mécaniques cardiaques).

❖ **Contres indications** [157, 158] :

Les AVK sont contre-indiqués chez:

- Les patients à risque hémorragique;
- HTA maligne;
- AVC récent;
- Le cas d'une insuffisance rénale et hépatique sévère;
- Grossesse Une contraception efficace est obligatoire chez les femmes en âge de procréer sous AVK;
- Altération des fonctions supérieures;
- Prise de certains médicaments comme (acide acétylsalicylique et même à faible dose, AINS, 5-fluoro-uracile, miconazole, millepertuis).

❖ **Grossesse et allaitement :**

Les AVK sont contre-indiqués pendant la grossesse[159], En cas de prendre un traitement par anti vitamine K pendant la grossesse, la patiente doit être bien informée des risques provoqués pour le fœtus par les AVK syndrome malformatif (hypoplasie des os propres du nez, ponctuations épiphysaires), anomalies du système nerveux central et des yeux, fœtale, des hémorragies fœtales ou néonatales pour éviter les hémorragie du per-partum, le changement par l'héparine aura lieu dès la 36eme semaine d'aménorrhée[160].

Le passage de la warfarine et la acénocoumarol est très faible dans le lait maternel dans ce cas l'allaitement est possible, contrairement au fluindione il est contre-indiqué pendant le traitement[161].

❖ Surveillance du traitement:

Les AVK ont une variabilité de l'effet anticoagulant inter et intra-individuelle qui doit être surveiller biologiquement régulièrement par la mesure de l'INR qui tient compte cette grande variabilité de l'effet et de la sensibilité des réactifs [162]:

$INR = (TQ \text{ du malade} / TQ \text{ témoin}) \text{ ISI}$

ISI: indice de sensibilité international des réactifs utilisés.

La fréquence des mesures de surveillance est dépendante des fluctuations de l'INR, de l'ajout ou de l'arrêt d'autres médicaments interférents, du changement des réponses aux modifications de posologie quotidienne, et même de modifications du régime alimentaire qui peut influencer [163].

Lorsque l'INR du patient devient proche de l'INR cible (entre 2et 3) dans la zone recherchée, un intervalle de maximum 4 semaines entre 2 contrôles de l'INR pourra réduire les fluctuations de l'INR et par extrapolation le risque d'échec thérapeutique [164].

2. Les nouveaux anticoagulants:

Les nouveaux anticoagulants oraux sont des inhibiteurs directs spécifiques et réversibles, soit du 3 acteur Xa, soit des inhibiteurs de la thrombine. Ces nouveaux anticoagulants ont la particularité d'un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique plus devinable pour la plupart des patients une administration d'une dose fixe n'impliquant pas une surveillance biologique [165].

2.1 Apixaban (Eliquis®):

Apixaban (1-(4-méthoxyphényl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopipéridin-1-yl)phényl)-4,5,6,7-tétrahydro-1 H -pyrazolo [3,4- c]pyridine-3-carboxamide),est un inhibiteur direct du facteur X activé, pour la prévention et le traitement de diverses maladies thromboemboliques [166].

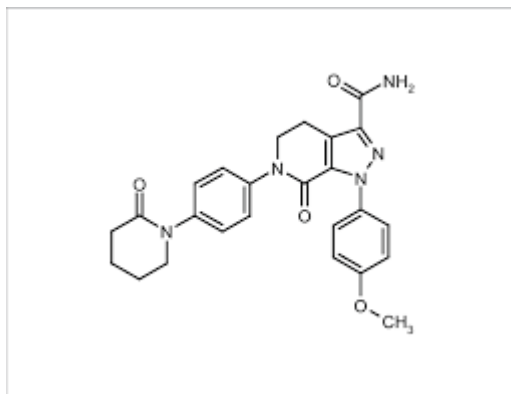


Figure 7: structure chimique d'Apixaban

❖ **pharmacocinétiques :**[167]

Tableau VII. La pharmacocinétique d'Apixaban

Administration	Voie oral
Absorption	Rapidement absorbé avec une concentration maximale 3 à 4h après l'administration
Métabolisme	Biliaire/intestinale
Elimination	Se fait par plusieurs voies (biliaire, intestinale, rénal)
Demi-vie	12h

❖ **Mode d'action :**

Apixaban est un inhibiteur puissant, direct, réversible. Inhibe le FXa libre ou lié au caillot, plus l'activité de la prothrombinase, qui inhibe le développement du caillot. En inhibant le FXa, l'apixaban diminue la génération de thrombine et la croissance de thrombus. Il n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire par la diminution du thrombine [166], l'apixaban a une très grande sélectivité pour le facteur Xa qui est supérieure à 30000 fois par rapport aux autres protéases de coagulation [167].

❖ Indications : [168]

L'Apixaban est utilisé :

- En prévention des accidents thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique programmée;
- Pour les accidents vasculaires cérébraux en cas de fibrillation atriale non valvulaire associés à un facteur de risque;
- Embolies systémiques en cas de fibrillation atriale non valvulaire;
- Traitement préventif des embolies pulmonaires;
- Thromboses veineuses profondes;
- Traitement préventif des récurrences de thrombophlébite profonde.

❖ Contres indications : [169]

- Antécédent récent comme les interventions chirurgicales (cérébrale, oculaire, intrarachidienne);
- Hémorragie intracrânienne ou induite par le cancer;
- Anomalie vasculaire majeure intracérébrale, intrarachidienne;
- Anévrisme;
- Hépatopathie associée à une coagulopathie;
- Hypersensibilité à l'un des composants du médicament;
- En cas d'antécédent récent d'une lésion cérébrale, rachidienne;
- Ulcère gastro-intestinal;
- Varices oeso-gastriques;
- Malformation vasculaire;
- Patient sous anticoagulant;

- Sujet à risque hémorragique sévère.

❖ **Effets indésirables** :[170]

Tableau VIII. Effets indésirables d'Apixaban

Anomalies des examens de laboratoire	Augmentation du ASAT Perturbation du billon hépatique Augmentation gamma GT Hyper bilirubinémie Augmentation des phosphatases alcalines
Dermatologie	Prurit, éruption cutanée
Gynécologie	Des hémorragies vaginales
Hématologie	Anémie, hématome, hémorragie, thrombopénie
Urologie, néphrologie	Hématurie, hémorragie urogénitale
ORL	Epistaxis
Système digestif	Ematochésie Hémorragie (gastro-intestinale, hémorroïdaire) Nausée

❖ **Surveillance du traitement**: [167]

Le traitement par apixaban ne nécessite pas de surveillance systématique pendant l'exposition, la connaissance de l'utilisation et l'exposition à l'apixaban est importante pour aider à éclairer les décisions cliniques (en cas de surdosage et de chirurgie d'urgence...).

2.2 Rivaroxaban (Xarelto®) :

Le rivaroxaban est un amide d'acide monocarboxylique, un dérivé de l'oxazolidinone (S)-5-chloro-N-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorpholino)phényl)oxazolidine-5-yl)méthyl)thiophène-2-carboxamide[171]. Le rivaroxaban (Xarelto), classé parmi les nouveaux anticoagulants, un inhi-biteur oral direct du facteur Xa pour la prophylaxie et le traitement des maladies thromboemboliques [172].

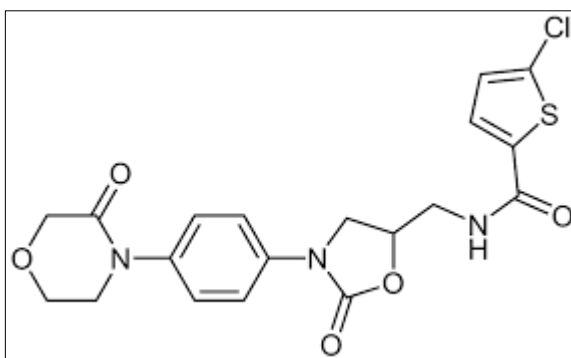


Figure 8: Structure chimique de Rivaroxaban

❖ Pharmacocinétique :[173]

Tableau IX. Pharmacocinétique de Rivaroxaban

Administration	Voie orale
Biodisponibilité	80-100%
Métabolisme	Cyp450
Élimination	rénale
Demi-vie	7 à 11h

❖ Mode d'action:

Le rivaroxaban représente un inhibiteur direct sélectif [174] du facteur Xa libre et associé aux caillots, la prothrombinase et la formation de thrombine. L'absorption du rivaroxaban est très rapide qui l'aide à avoir son début d'action qui est aussi rapide ce médicament est facile à utiliser, contrairement aux AVK et héparine ne nécessite pas une surveillance juste une adap-tation de dose pour les patients qui ont une fonction rénale altérée [174].

❖ Indications [175] :

- Prophylaxie thromboembolique veineuse après une chirurgie orthopédique majeure par exemple (chirurgie programmée de la hanche ou du genou);
- Traitement curatif et préventif des récives des phlébites, et l'embolie pulmonaire.

❖ Contres indications [175] :

- Tous lésions à risque majeur de saignement (ulcère, blessure...);
- Hépathopathie à risque hémorragique;
- En association avec d'autre traitement anticoagulant;
- Grossesse et allaitement.

❖ Effets indésirables : [175]

- Saignement de nez ou des gencives;
- Saignement du tube digestif;
- Hémorragie uro-génitale;
- Anémie;
- Fièvre et fatigue;
- Troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation, diarrhée, douleur abdominale);

- Troubles cutanés (saignement, démangeaisons, éruption);
- Jaunisse, hépatite.

❖ **Grossesse et allaitement** [176, 177]:

La rivaroxaban est contre-indiqué pendant la grossesse, son effet sur la femme enceinte et le fœtus est mal connu.

Ce médicament capable de passer dans le lait maternel.

❖ **Surveillance** [178]:

Prise de ce composé une à deux fois par jour, sans surveillance biologique et sans nécessité d'ajustement posologique sauf dans le cas des insuffisances hépatique et rénale.

2.3 Dabigatran (Paradaxa®) :

Le dabigatran etexilate est la prodrogue du dabigatran qui est un composé de synthèse de masse moléculaire 627,7 daltons [179].

La recherche de ces nouvelles molécules s'est initialement appuyée sur la formule du NAPAP ou N--naphtylsulfonylglycyl-d-amidinophenylalanine piperidine qui a subi plusieurs modifications avant d'aboutir au dabigatran [180].

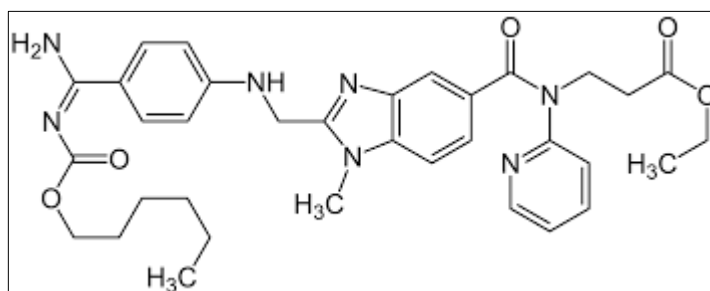


Figure 9 : Structure chimique de Dabigatran

❖ **Pharmacocinétique** :[181, 182]**Tableau X.** Pharmacocinétique de Dabigatran

Biodisponibilité	7%
Demi-vie	7-17h
métabolisme	UGT (20%)
élimination	-80% rénale sous forme active -20% rénale et biliaire sous forme de métabolites

❖ **Mode d'action** :

Inhibiteur direct de la thrombine et le seul actif PO.[181, 183] .le dabigatran inhibe l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine, mais n'a aucun effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique,le collagène ou l'ADP [184, 185].

❖ **Indications** :[186]

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT); âge > 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA > II); diabète ; hypertension artérielle.
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récives de TVP et d'EP chez l'adulte.

❖ **Contres indications**[187] :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipient;
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min);

- Saignement évolutif cliniquement significatif;
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie;
- Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone;
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.

❖ **Grossesse et allaitement** [93]:

L'effet de ce médicament sur l'enfant à naître est mal connu : ce médicament est déconseillé pendant la grossesse.

L'allaitement doit être arrêté en cas de traitement par ce médicament.

❖ **Surveillance du traitement** :[187]

Le temps de céphaline activé (TCA) peut être utile, malgré sa sensibilité limitée, pour évaluer l'intensité de la coagulation.

2.4 Fondaparinux (Arixtra®) :

Le Fondaparinux est un dérivé méthoxy synthétisé chimiquement de la séquence de pentasaccharides naturels. c'est la plus petite molécule d'héparine du marché (1728 daltons) [188].

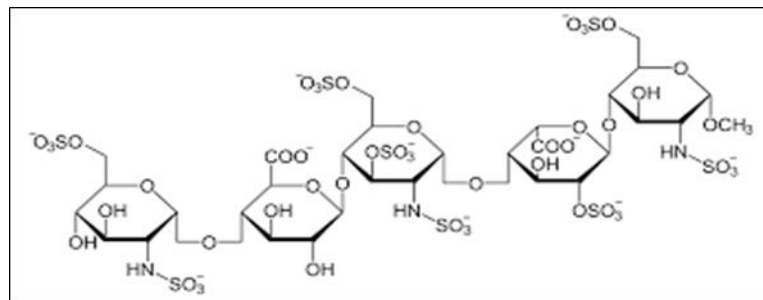


Figure 10: Structure chimique de Fondaparinux

❖ **Mode d'action** :[189]

C'est un nouvel anti-thrombotique dont le mécanisme d'action est une inhibition sélective du facteur X activé (Xa). C'est un pentasaccharide synthétique structuralement apparenté au site de liaison anti-thrombine de l'héparine.

❖ **Pharmacocinétique** :[190]

- Absorption : rapide et complète après administration SC.
- Distribution : le volume de distribution est faible (7 à 11 litres), il se lie de manière réversible avec une haute affinité à l'antithrombine III.
- Métabolisme : il n'existe aucun métabolite actif en faveur d'un métabolisme du fondaparinux.
- Élimination : 64 à 77 % du fondaparinux est excrété par le rein sous forme inchangée.

❖ **Indication** :[189, 191]

- Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeur du membre inférieur;
- Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients à haut risque;
- Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients alités pour une affection médicale aiguë.

❖ **Contre-indication** :[192]

- Hypersensibilité connue au fondaparinux ou à l'un des excipients;
- Saignement évolutif cliniquement significatif;
- Endocardite bactérienne aiguë;
- Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 20 ml/min.

❖ **Effet indésirable** : [191]

- Infection de la cicatrice chirurgicale (rare);
- Hémorragie post-opératoire;

- Anémie;
- Saignement (épitaxies, saignement gastro-intestinal, hémoptysie, hématurie, hématome);
- Thrombopénie, thrombocytémie, anomalie plaquettaire, trouble de la coagulation;
- Nausées, vomissements, douleur abdominale;
- Augmentation des enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique.

❖ **Grossesse et allaitement** :[193]

Il n'existe pas de donnée suffisamment pertinente concernant l'administration d'Arixtra chez la femme enceinte. Arixtra ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins d'une nécessité absolue.

Il n'existe pas de données concernant un éventuel passage du fondaparinux dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par fondaparinux.

❖ **Surveillance** :

Il ne nécessite pas de surveillance biologique systématique de l'activité anti-facteur Xa [194] (Ses contre-indications et précautions d'usage sont les mêmes que pour les HBPM).

Chapitre III : La prescription périopératoire des anticoagulants en chirurgie digestive et viscérale

Chapitre III :La prescription périopératoire des anticoagulants en chirurgie digestive et viscérale

I. Les facteurs de risque des maladies thromboembolique veineuses en chirurgie digestive et viscérale et transplantation rénale :

La maladie thromboembolique veineuse est la complication évitable la plus fréquente de la chirurgie. [195]. Elles recouvrent les thromboses Veineuses profondes et leurs complications dont les embolies pulmonaires (EP). Ces complications ne sont pas toujours symptomatiques, mais ont un taux de mortalité élevé d'environ 7 à 25 % [196].

1. Risques propres du patient :

On classe désormais les FDR de MTEV en FDR acquis, génétiques ou mixtes [197]

Tableau XI. Les différents facteurs de risque propres au patients

Facteurs de risque acquis	Facteurs de risque génétique (hémophilie)	Facteurs de risques mixtes
<ul style="list-style-type: none"> -Age 40 ans - Antécédents de MTEV -Immobilisation (AVC, plâtre), alitement prolongé - Chirurgie - Cancer -Traitements hormonaux (œstrogènes surtout associés au tabac) - Grossesse -Syndromes myéloprolifératifs - Insuffisances veineuses /Varices - Obésité - Chimiothérapies - Présence de corps étranger (cathéter central) - Syndrome inflammatoire, quel que soit la cause. -Alcoolisme. 	<ul style="list-style-type: none"> - Déficits en antithrombine III - Déficits en protéines C et S - Facteur V Leyden (résistance Protéine C activée) - Facteur II G20210A -Dysfibrinogénémies - Groupe sanguin non O 	<ul style="list-style-type: none"> -Hyperhomocystéinemies - Hyperfibrinogénémies - Taux élevés de facteur VIII,de facteur XI, de facteur IX.

2. Risque induits par la chirurgie :

Il va du risque le plus faible au risque élevé [198].

Tableau XII. Les risques chirurgicaux

Risque chirurgical faible	Risque chirurgical modéré	Risque chirurgical élevé
Chirurgie abdominale non majeure : appendice, vésicule non inflammatoire, proctologie, chirurgie pariétale	-Dissection étendue et/ou hémorragique -Durée opératoire anormalement prolongée -Urgences	Chirurgie abdominale majeure : foie, pancréas, côlon, maladie inflammatoire ou cancéreuse du tractus digestif Chirurgie bariatrique

3. Risque globale :

Il s'agit d'une combinaison de risque lié au patient et de risque chirurgical, qui peut également être divisé en trois niveaux: risque faible, risque modéré, et risque élevé [199].

Tableau XIII. Le risque global

	Risque lié à la chirurgie	Risque lié au patient
Risque faible	Chirurgie abdominale non majeure : appendice, vésicule non inflammatoire, proctologie, chirurgie pariétale.	-absence de facteur de risque thromboembolique.
Risque modéré	-Dissection étendue et/ou hémorragique -Durée opératoire anormalement prolongée -Urgences	-âge 40 ans. -varices. -contraception oestroprogestative. -postpartum. -cardiopathie. -alitement péri-opératoire. -infection péri-opératoire.

		-obésité. -alcool.
Risque élevé	Chirurgie abdominale majeure : foie, pancréas, côlon, maladie inflammatoire ou cancéreuse du tractus digestif Chirurgie bariatrique	-cancer. -antécédent thromboembolique.

II. Les moyens de prévention des maladies thromboemboliques veineuse en chirurgie digestive et viscérale et transplantation rénale :

1. Prévention mécanique :

- Le lever précoce;
- La mobilisation des membres et leur surélévation;
- La contention élastique préventive.[200]

2. Prévention pharmacologique :

- Le traitement médicamenteux comprend l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à des doses prophylactiques ou la calciparine 5000 UI deux fois par jour [201];
- Les doses sont doublées en cas de risque de thrombose veineuse profonde élevé en une seule injection ou deux injections selon l'HBPM utilisée[202];
- Les anti-agrégants plaquettaire : aucune efficacité prouvée;
- Les AVK : Indiqué parce qu'il sont efficaces mais difficile à utiliser [202].

III. Recommandations et règles générales de prévention de MTEV en chirurgie digestive et viscérale:

1. Le SFAR:

La stratification du risque thrombotique en chirurgie digestive avait permis d'élaborer en collaboration avec l'Association française de chirurgie les recommandations pour la prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) publiées par la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR) en 2005[203]. Ces recommandations ont été réactualisées en 2011 [204].

2. Le MAPAR :

Même si le MAPAR ne joue aucun rôle direct dans l'utilisation d'anticoagulants périopératoires, il peut jouer un rôle important dans la sensibilisation des patients en situation de l'handicap et des professionnels de santé.

IV. La gestion périopératoire des anticoagulants :

1. La gestion péri-opératoire des anticoagulants parentéraux (préventifs):

Les stratégies de prévention de la maladie thromboembolique en chirurgie digestive dépendent de l'évaluation du risque thromboembolique du patient et de la chirurgie [205].

Les chirurgies de risque thromboembolique faible ne nécessitent pas de prévention médicamenteuse si le patient n'a pas de facteur de risque .S'il en a, les recommandations proposent des HBPM à doses modérées (2000 à 3000 UI) [206] .C'est une stratégie personnalisée qui s'applique.

Les chirurgies de risque thromboembolique élevé nécessitent une prévention par HBPM, à doses modérées ou élevées (4000 à 5000 UI°) quels que soient les facteurs de risque de MTEV liés aux antécédents ou aux comorbidités du patient [207].

L'anticoagulant administrée pendant quatre semaines plutôt que pendant sept jours a réduit l'incidence des thromboses veineuses sans augmenter significativement le risque hémorragique après chirurgie carcinologique abdomino-pelvienne [205].

2. Gestion péri-opératoire des AOD (curatif) :

Les patients traités au long cours par AOD et nécessitant des procédures invasives sont de plus en plus nombreux. Leur prise en charge découle, comme pour tous les anti thrombotiques, de la mise en balance de 2 risques : le risque thrombotique du patient, augmenté par l'arrêt des AOD, et le risque hémorragique de la chirurgie, augmenté par la poursuite des AOD.

Le GIHP (Groupe d'intérêt en hémostase péri opératoire) a fait des propositions de prise en charge péri opératoire de ces patients.[209]

2.1 Prise en charge pour une chirurgie programmée à faible risque hémorragique :

Il est proposé de produire une courte fenêtre thérapeutique comme suit :

- Ne pas prendre l'AOD le soir de la veille de l'intervention et de le reprendre aux posologies habituelles le lendemain [214].
- Ne pas arrêter les anticoagulants chez les patients traités par AVK, si leur INR est compris entre 2 et 3 [215].
- Le relais périopératoire consiste à prescrire des héparines pendant la période où les AOD sont interrompus [214].

2.3 Prise en charge pour une chirurgie programmée à risque hémorragique élevé :

La dernière prise d'AOD ait lieu à J-5 avant une chirurgie programmée [216].

Un risque thromboembolique élevé conduit à réaliser un relais par des héparines, à dose curative, au moins 24 heures après l'arrêt des AOD. Un risque thromboembolique faible conduit à arrêter les AOD dans le même délai, mais sans relais [217, 218].

En postopératoire, l'anticoagulation à dose curative est reprise dans un délai qui dépend à la fois du risque hémorragique et du risque thromboembolique. Chez les patients à haut risque de thrombose, la RPC suggère un délai de 6 à 48 heures [215].

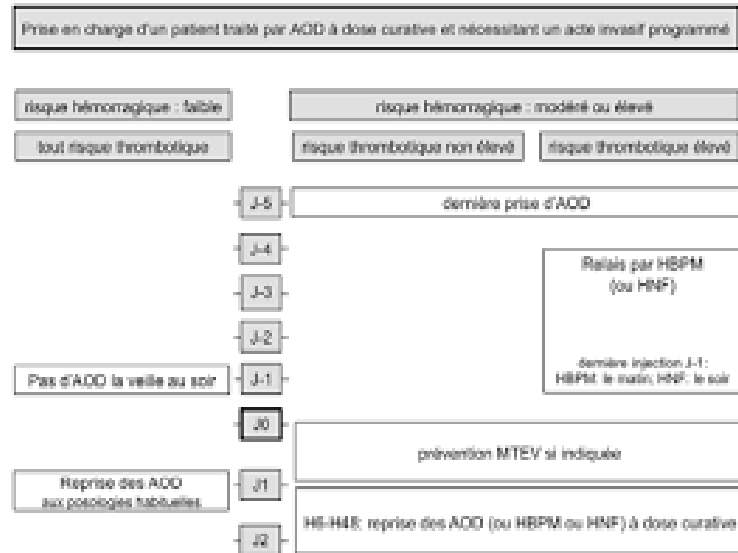


Figure 11: Prise en charge pour une chirurgie programmée à risque hémorragique élevé

2.4 Prise en charge pour une chirurgie semi-urgente :

Connaissant la concentration initiale d'anticoagulant, il est possible de prédire le temps nécessaire pour passer sous le seuil de sécurité et de déterminer s'il est possible d'attendre selon le rapport bénéfice/risque. La figure suivante montre les détails de la méthode proposée par le GIHP.[218]

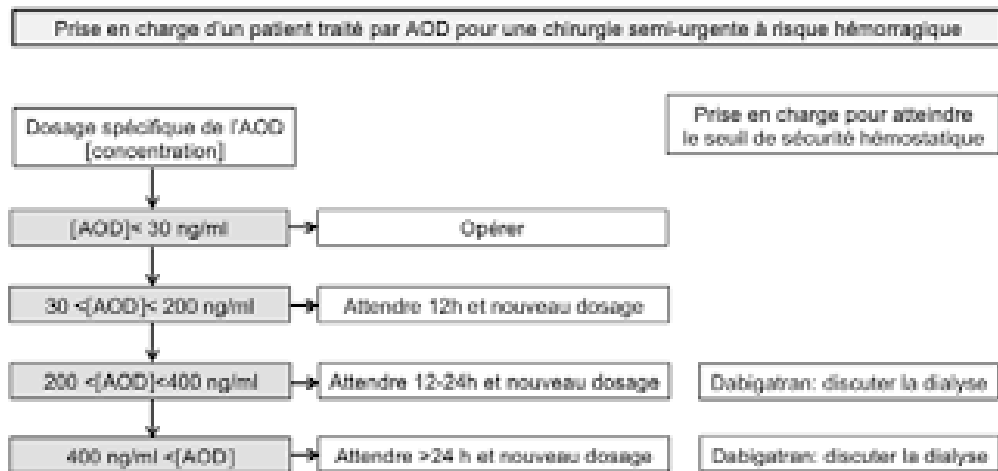


Figure 12 : Prise en charge pour une chirurgie semi-urgente

2.5 Prise en charge pour une chirurgie urgente:

Si la concentration d'AOD est inférieure au seuil de sécurité hémostatique (<30 ng/mL pour le dabigatran et rivaroxaban) À l'heure actuelle il n'est pas défini pour l'apixaban mais il est raisonnable de supposer que des concentrations d'apixaban inférieure à 30 ng/mL ne confère pas un risque hémorragique accru), aucun traitement spécifique n'est nécessaire [219].

Il existe un risque potentiel d'hémorragie associé aux AOD à des concentrations élevées (> 400 ng/mL). Cependant, même avec des concentrations élevées d'anticoagulants, l'hémorragie ne complique pas structurellement la chirurgie. Par conséquent, les agents hémostatiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et peuvent entraîner des complications thrombotiques. Il est donc recommandé d'administrer des agents hémostatiques uniquement en cas d'hémorragie avérée [220].

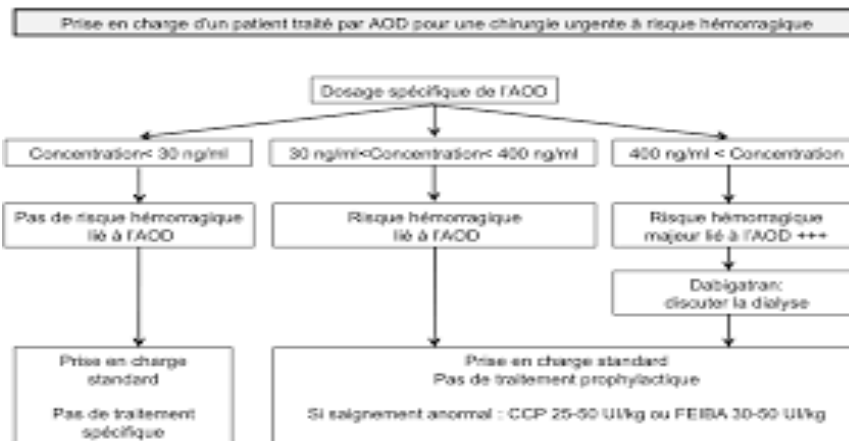


Figure 13: Prise en charge pour une chirurgie urgente

Partie pratique

Matériels et méthodes

I. Problématique :

Les complications thromboemboliques et hémorragiques sont des risques importants associés à toute intervention chirurgicale, pouvant entraîner le décès des patients. Ces événements constituent un véritable problème de santé publique en Algérie.

Le taux de complications thromboemboliques après chirurgie varie en fonction du type de chirurgie et des antécédents médicaux et chirurgicaux des patients. Selon certaines études, ce taux peut atteindre 9% en Afrique.

Dans certains sous-groupes de patients (chirurgie oncologique), les taux de complications thromboemboliques peuvent être encore plus élevés, allant jusqu'à 30% (l'absence de thromboprophylaxie). Malheureusement, il n'existe pas d'études scientifiques fournissant des données sur la prévalence de ces complications en Algérie.

Pour prévenir les complications thromboemboliques, l'utilisation d'anticoagulants est une stratégie couramment employée en chirurgie. Cependant, l'utilisation de ces médicaments n'est pas dénuée de complications, car ils peuvent augmenter le risque de saignement excessif, ce qui peut être préjudiciable pour le patient. Malheureusement, encore une fois, il n'y a pas de données disponibles en Algérie sur cette question.

Bien que des recommandations de prescription d'anticoagulants existent et que des protocoles soient mis en place, notamment dans le Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen et les services chirurgicaux, il est important d'évaluer si les recommandations cliniques et les stratégies de gestion du risque sont efficaces selon les protocoles utilisés dans notre hôpital.

Ainsi, cette étude vise à déterminer le taux d'incidents thromboemboliques et hémorragiques après chirurgie, dans le but de formuler des suggestions pour améliorer la prise en charge des patients en ce qui concerne l'anticoagulation péri-opératoire. En analysant ces données, nous pourrons évaluer l'efficacité des protocoles actuels et proposer des recommandations pour optimiser la prise en charge des patients chirurgicaux en Algérie.

II. Les objectifs :

1. L'objectif Principal :

Déterminer le taux d'événements thromboembolique et hémorragiques chez les patients opérés dans le service de chirurgie générale durant la période d'inclusion jusqu'à 30 jours en post-opératoire

2. Les objectifs Secondaires :

- Décrire les moyens de prévention et de surveillance utilisés des événements thromboembolique et hémorragiques au service de chirurgie générale durant la période de l'étude.
- Formuler des suggestions pour améliorer la prise en charge chirurgicale en ce qui concerne l'anticoagulation péri-opératoire (sélection des patients éligibles, posologies et les durées de traitement et méthodes de surveillance et de gestion des risques liés à l'anticoagulation).

II. Matériels :

1. Lieu d'étude :

Notre étude a été effectuée dans le service Chirurgie Générale « A » et Transplantation Rénale du Centre Hospitalo-universitaire « Dr Tidjani Damerdji » de Tlemcen.

2. Période d'étude :

L'étude a été menée durant une période de quatre mois (120 jours) allant du 1er février 2023 au 1er mai 2023.

3. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive d'une cohorte de tous les patients admis au service de Chirurgie Générale « A » et Transplantation Rénale du Centre Hospitalo-universitaire « Dr Tidjani Damerdji » de Tlemcen, pendant la période de l'étude.

4. Population d'étude :

L'étude porte sur tous les patients hospitalisés dans le service de Chirurgie Générale « A » et Transplantation Rénale du Centre Hospitalo-universitaire « Dr Tidjani Damerdji » de Tlemcen, pendant la période de l'étude et qui ont subi une intervention chirurgicale.

5. Critères d'inclusion et de non inclusion :

➤ L'étude inclus :

- Tous les patients admis au service de chirurgie générale « A » et Transplantation Rénale et ayant subi une intervention chirurgicale digestive, viscérale et gynécologique durant la période de l'étude.
- Les patients opérés suite à une pathologie urgente ou non urgente (communimant appelée à froid) durant la période d'étude.

➤ L'étude n'a pas inclus :

- Les patients âgés de moins de 15 ans.
- Les patients ayant refusé de participer à notre étude.
- Les patients avec un dossier médical incomplet.

6. Critère de jugement :

- Nous avons pris en compte tous les événements thrombo-emboliques et hémorragiques diagnostiqués chez les patients du 1er jour d'hospitalisation jusqu'à 30 jours en post-opératoire.
- Nous avons appelé événement thrombo-embolique (ETE) tout patient présentant : une thrombose veineuse profonde (confirmée par un écho-doppler veineux des membres inférieurs ou supérieurs), une embolie pulmonaire (confirmée avec un angioscanner thoracique), un AVC (confirmé par un scanner cérébral), un IDM (confirmé par l'ECG, les enzymes cardiaques et son retentissement l'échographie cardiaque)

- Nous avons appelé événement hémorragique (EH) tout patient présentant : un saignement au niveau de la plaie opératoire constaté par le médecin ou l'infirmier, tout saignement à travers le drain opératoire si une pose de drain a été effectuée, constaté par le médecin ou l'infirmier, une thrombopénie (si le taux de plaquette sur les FNS est inférieur à 150000 ele/mm³).
- Les fiches de prescription d'anticoagulation ont été établies par l'équipe de réanimation et d'anesthésie du service et les informations ont été collectées via le logiciel de gestion des malades.
- Les patients ont été revus à la consultation post-opératoire qui s'effectue au service (au niveau de la salle de consultation dédiée) ou alors nous avons contacté les patients eux même ou leurs proches par téléphone en les questionnant sur les éventuels ETE ou EH.

III. Méthodes :

1. Recueil des données :

Le recueil des données s'est effectué à partir des dossiers médicaux des patients remplis par les médecins du service (internes, résidents ou chirurgiens) et des fiches thérapeutiques des patients remplis par les réanimateurs-anesthésistes (résidents ou spécialistes).

Ces données ont été recueillies sur des fiches par le biais du logiciel de gestion des dossiers médicaux des patients appelé : « CHIRA » et reporté sur les fiches de renseignement (voir annexe) comportant les points suivants :

- L'identification du patient : nom, prénom, âge et sexe, numéro de téléphone.
- Les antécédents médicaux : HTA ; diabète ; dysthyroïdie ; dyslipidémie ; cardiopathie ; TVP ou embolie pulmonaire ; trouble du rythme cardiaque ; Covid 19 ; avec le traitement médical en cours.
- Les antécédents chirurgicaux.
- Le diagnostic d'hospitalisation : identification de l'intervention chirurgicale faite.
- Habitude de vie : prise d'une contraception ; BMI ; prise d'alcool ; prise de tabac ; sédentarité ;

- Les facteurs de risque de faire une thrombo-embolie liés au patient : avec un risque léger, modéré ou élevé, se basant sur le score CHA2DS2-VASc (voire annexe).
- Les facteurs de risque liés à la chirurgie : on a répartie les patients selon le risque chirurgical :
 - Risque chirurgical faible : chirurgie abdominale non majeure : appendice, vésicule non inflammatoire, proctologie, chirurgie pariétale.
 - Risque chirurgical modéré : dissection étendue et/ou hémorragique ; Durée opératoire anormalement prolongée ; urgences.
 - Risque chirurgical élevé : chirurgie abdominale majeure (foie, pancréas, côlon, maladie inflammatoire ou cancéreuse du tractus digestif); Chirurgie bariatrique.
- Le type du traitement anticoagulant donné : les diverses molécules utilisées au sein du service sont les HNF et les HBPM : Lovenox® (Enoxaparine) ; Fraxiparine® (Nadroparine) ; Hibor® (Bémiparine) ; Innohep® (Tinzaparine) ; Xarelto® (Rivaroxaban).
- La dose du traitement anticoagulant en préventif ou en curatif.
- Les événement thromboemboliques (ETE) et les événement hémorragique (EH).
- La durée d'hospitalisation en jours.
- La durée de l'intervention en minutes.

Risque hémorragique : le risque hémorragique s'établit selon la classification du risque hémorragique de l'HAS (HAS-BLED Score) (voire annexe).

2. Exploitation des données :

Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel Statistical Package for the Social Science (SPSS, Chicago, Illinois) version 25. Les données sont présentées sous forme de prévalence, moyenne (écart type) ou médiane (étendue). La comparaison des moyennes était faite en utilisant le score de student. La comparaison des fréquences était faite par le score de Chi-2. Le rapport de risque (HR) et 95 % intervalle de confiance (IC) ont été utilisés. Le seuil de significativité fixé à $P < 0,05$.

Pour chaque paramètre ; des tableaux statistiques des représentations graphique ; nous ont permis de faire une analyse des données.

3. Aspect éthique :

Notre étude a été réalisée après consentement du personnel de santé du service et le consentement des patients tout en respectant l'éthique et la confidentialité des données personnelles des participants.

Nous avons recueilli au final 121 patients durant la période donnée. Le risque hémorragique était léger chez tous les patients ne contre-indiquant pas une prise d'anticoagulants.

RESULTAS

I. Description de la population d'étude :

1. Répartition des patients selon le sexe :

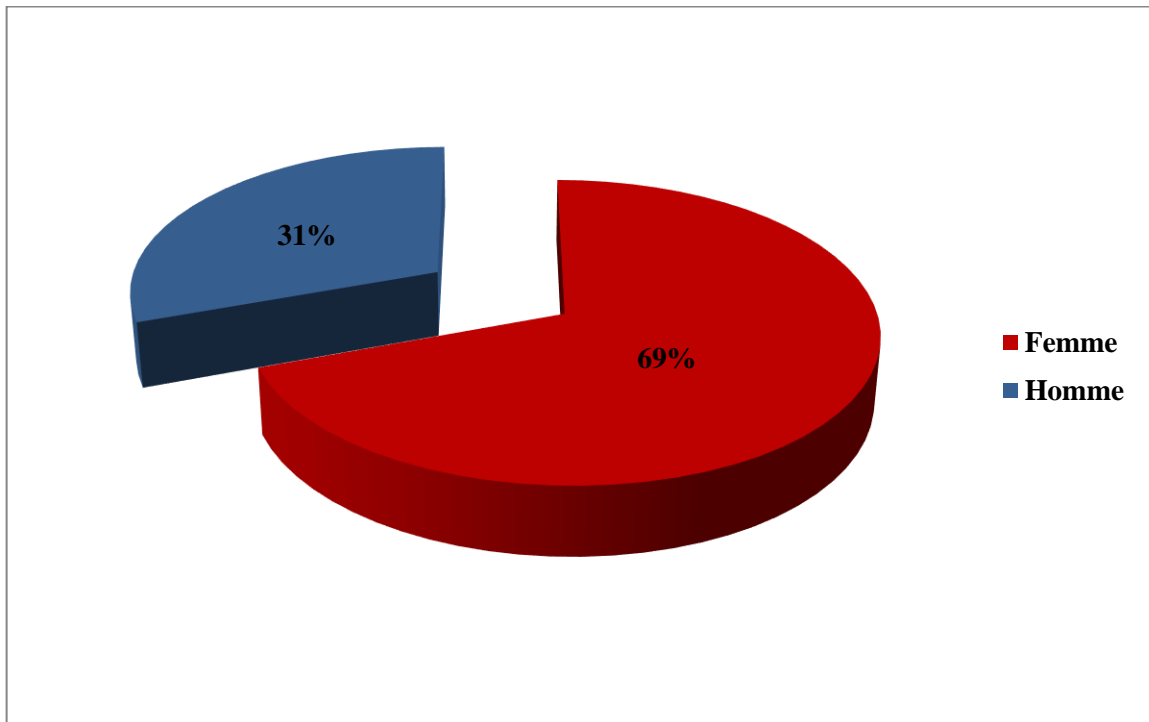


Figure 14: Répartition de patients selon le sexe

Figure : Répartition des patients selon le sexe

Nous avons constaté que la majorité de nos patients sont des femmes, avec un nombre de 84 femmes (69%) contre 37 hommes (31%).

Plus de deux-tiers de notre population était de sexe féminin avec un sex-ratio de 0,44 homme pour une femme.

2. Répartition des patients selon l'âge (ans) :

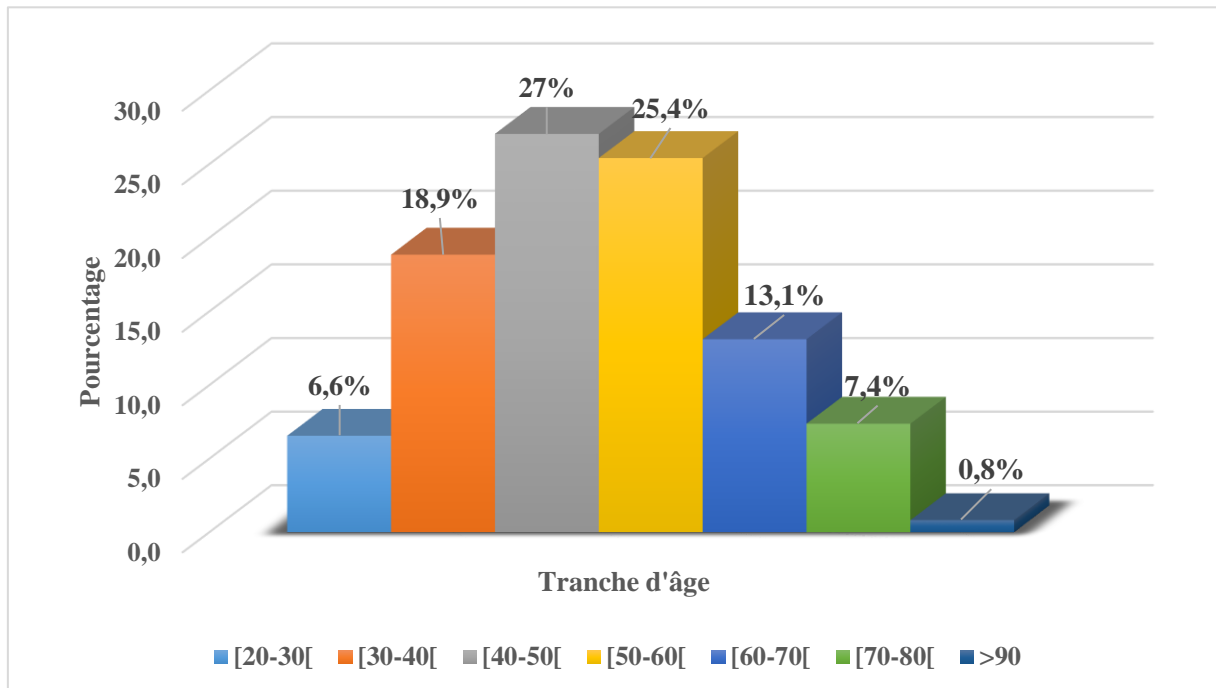


Figure 15: répartition des patients selon les tranches d'âge (ans)

L'âge moyen des patients était de 49ans \pm 13 ans avec des extrêmes allant de 20 à 93ans. La tranche d'âge la plus fréquente était les quarentenaire (entre 40 et 50 ans) avec un pourcentage de 27% de la population.

On note que les patients âgé de plus de 40ans represente 71,3% de la population totales (n= 87).

3. Répartition de la population traitée par les anticoagulants selon le sexe et l'âge :

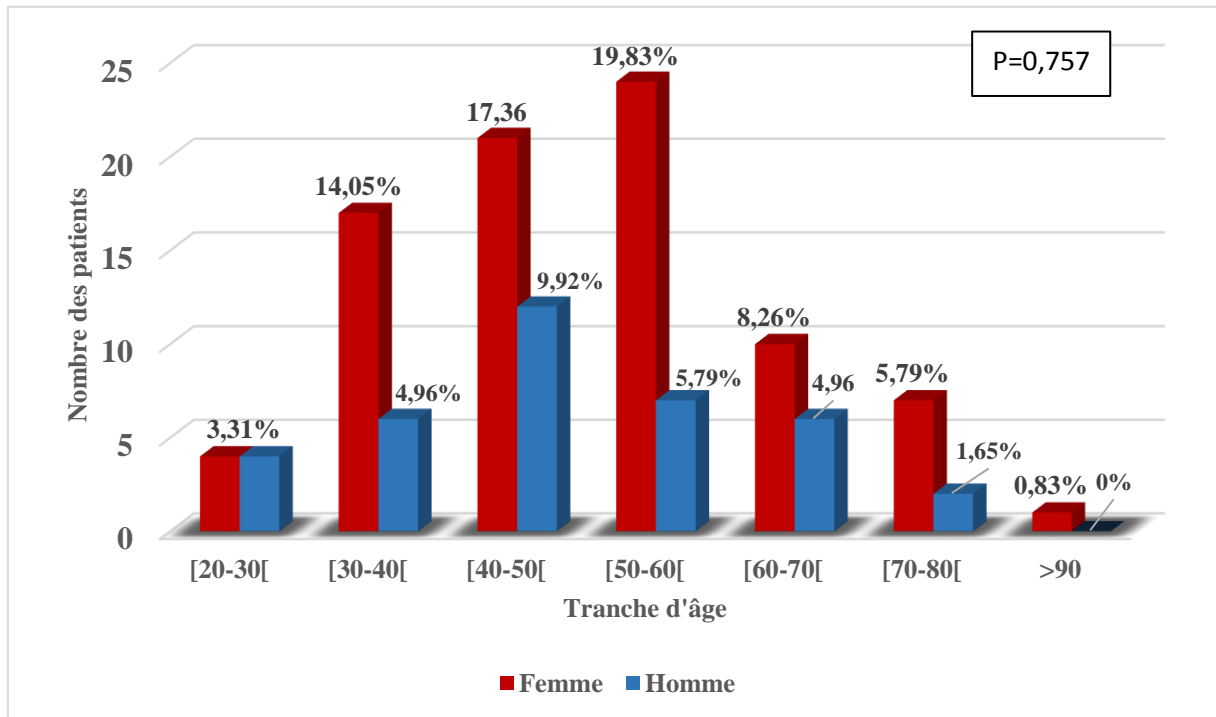


Figure 16: Répartition du traitement anticoagulant selon le sexe et l'âge

Dans notre population, la tranche d'âge la plus fréquente chez les femmes et les hommes était les cinquantenaire avec des fréquences respectivement de 19,83% et 9,92%. On note qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,757$).

II. Caractéristiques cliniques :

1. Répartition des patients selon la présence d'antécédents médicaux :

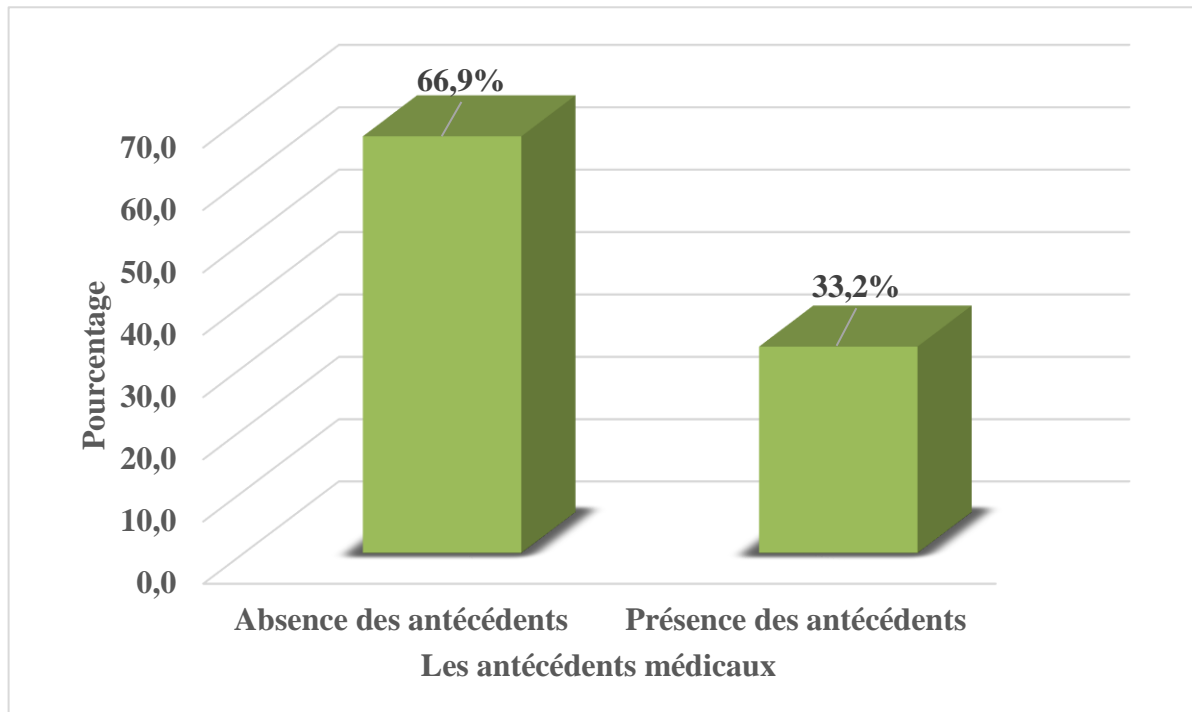


Figure 17: Répartition des patients selon la présence des antécédents médicaux

Les patients qui n'ont pas d'antécédents médicaux sont les plus fréquents avec un nombre de 81 patients ce qui représente 66,9% de la population.

Les patients avec des antécédents médicaux sont de 40 patients avec un pourcentage de 33,2%.

2. Répartition des patients selon le type d'antécédents médicaux :

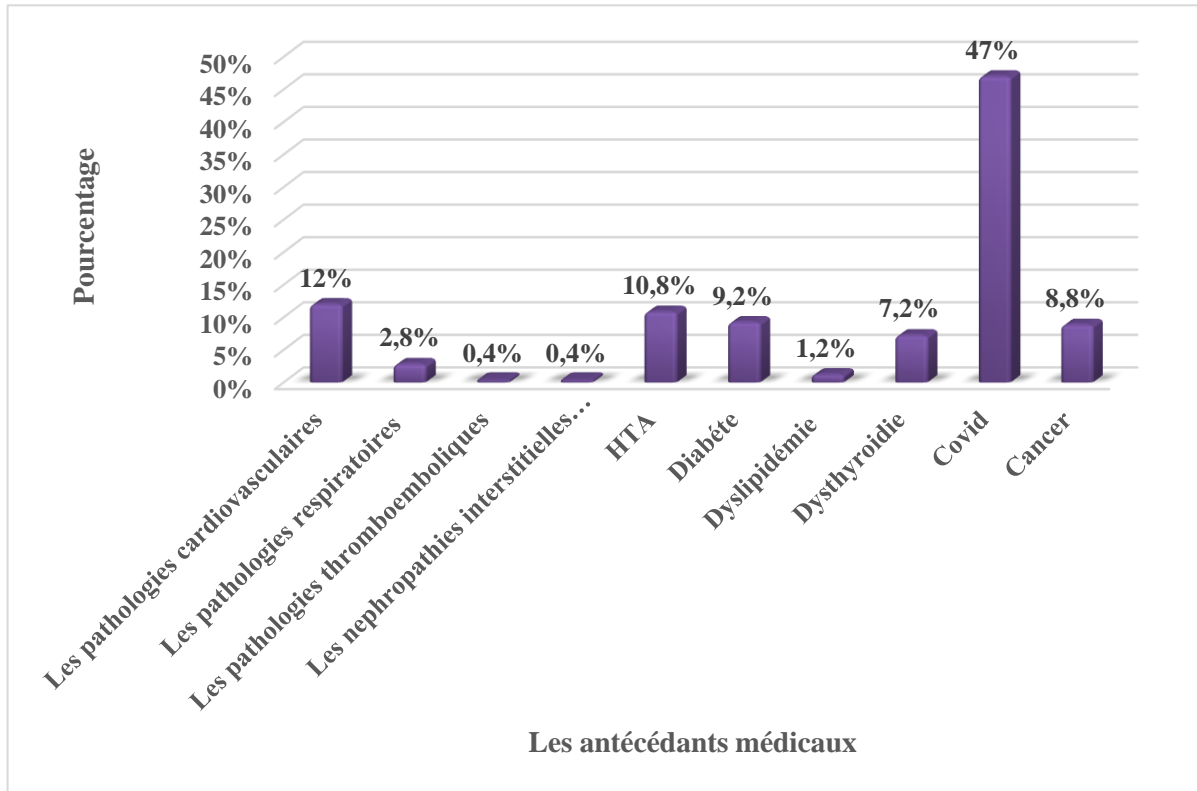


Figure 18: Répartition des patients selon le type d'antécédents médicaux

La majorité des patients de notre population ont eue la Covid-19 avec un pourcentage de 47% (n=57) suivi des maladies cardiovasculaires avec un taux de 12% (n=30) puis l'HTA (10,8% soit 27 patients).

Nous avons remarqué que 23 patients soit presque 10% étaient diabétiques et 22 patients (presque 9%) ont été ou sont traités pour un cancer.

3. Répartition des patients selon la présence d'antécédents chirurgicaux :

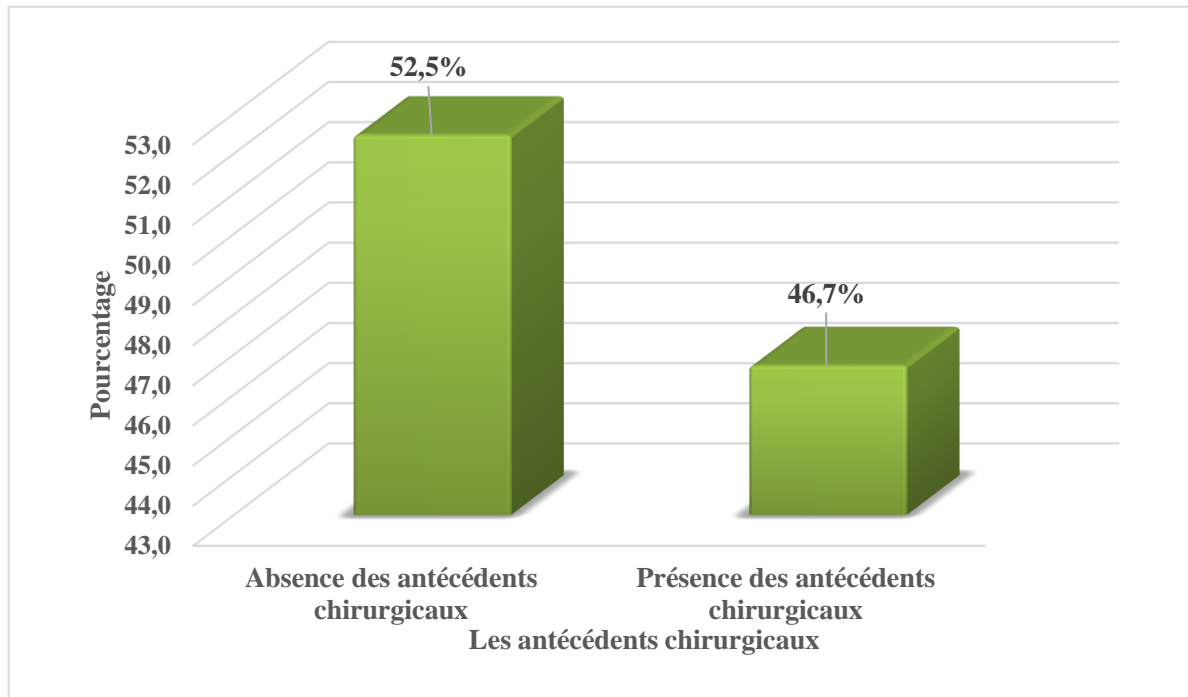


Figure 19: Répartition des patients selon la présence d'antécédents chirurgicaux

46,7% (n=57) patients de notre population ont des antécédents chirurgicaux .

4. Répartition des patients selon l'IMC :

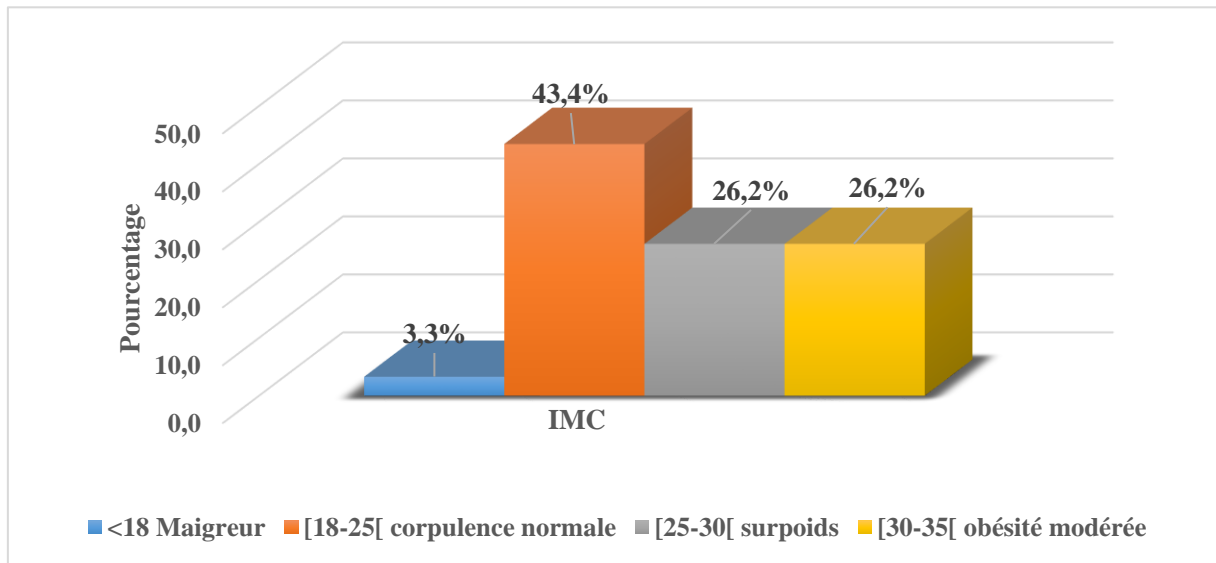


Figure 20: Répartition des patients selon l'IMC

L'IMC moyenne est $25,05 \pm 4,66$ avec des extrêmes allant de 17 à 34.

La majorité de notre patients ont une corpulence normale IMC entre 18 et 25 kg/m².

Le nombre des patients qui ont un surpoids était de 32 patients soit 26,2%.

On retrouve la même proportion de patients obèses avec un taux de 26,2% (n=32).

5. Répartition de la population selon la prise de contraceptive (oestroprogestatives) :

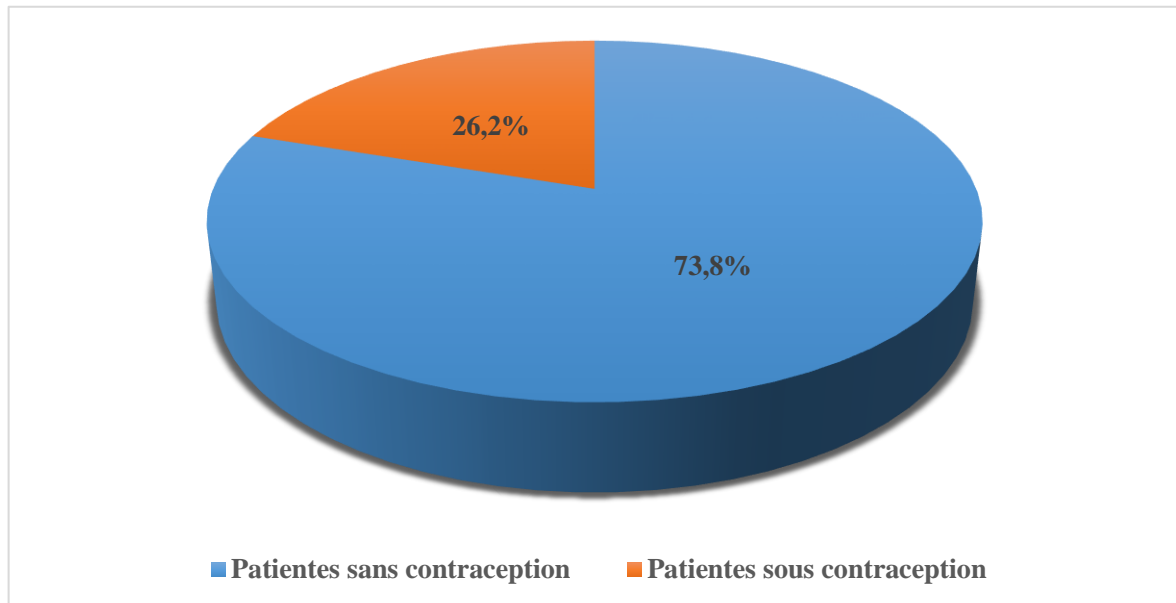


Figure 21: Répartition de la population selon la prise de contraceptive (oestroprogestatives)

22 patientes ont indiqué la prise d'oestroprogestatives, ce qui représente 26,2% de la population féminine.

6. Répartition de la population selon la prise de tabac :

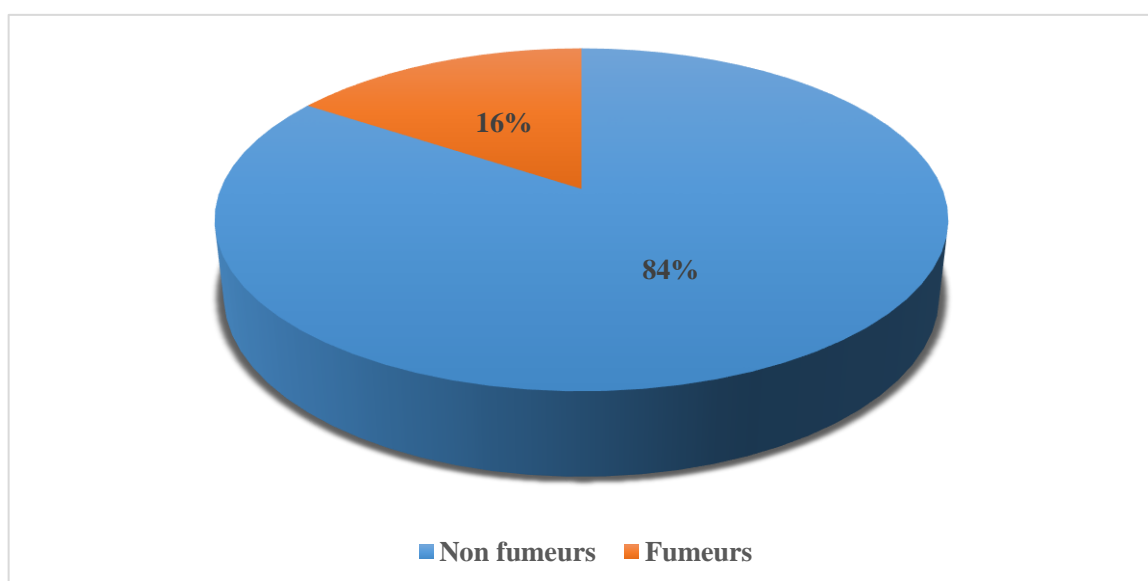


Figure 22: Répartition de la population selon la prise de tabac

19 patients de la population soit 16% sont consommateurs de tabac (actif ou passif).

7. Répartition de la population sédentaire :

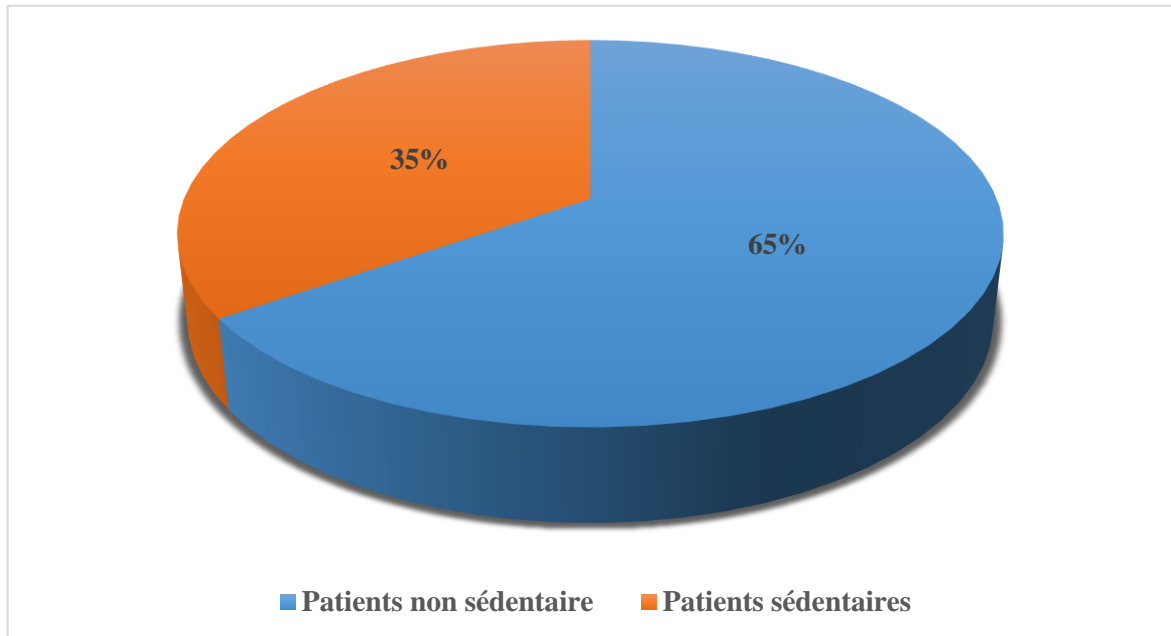


Figure 23: Répartition de la population sédentaire

42 patients de notre population soit 35% sont sédentaires (la majorité de leurs temps journalier était en position assise ou allongée en dehors du sommeil).

8. Répartition des patients selon le diagnostic:

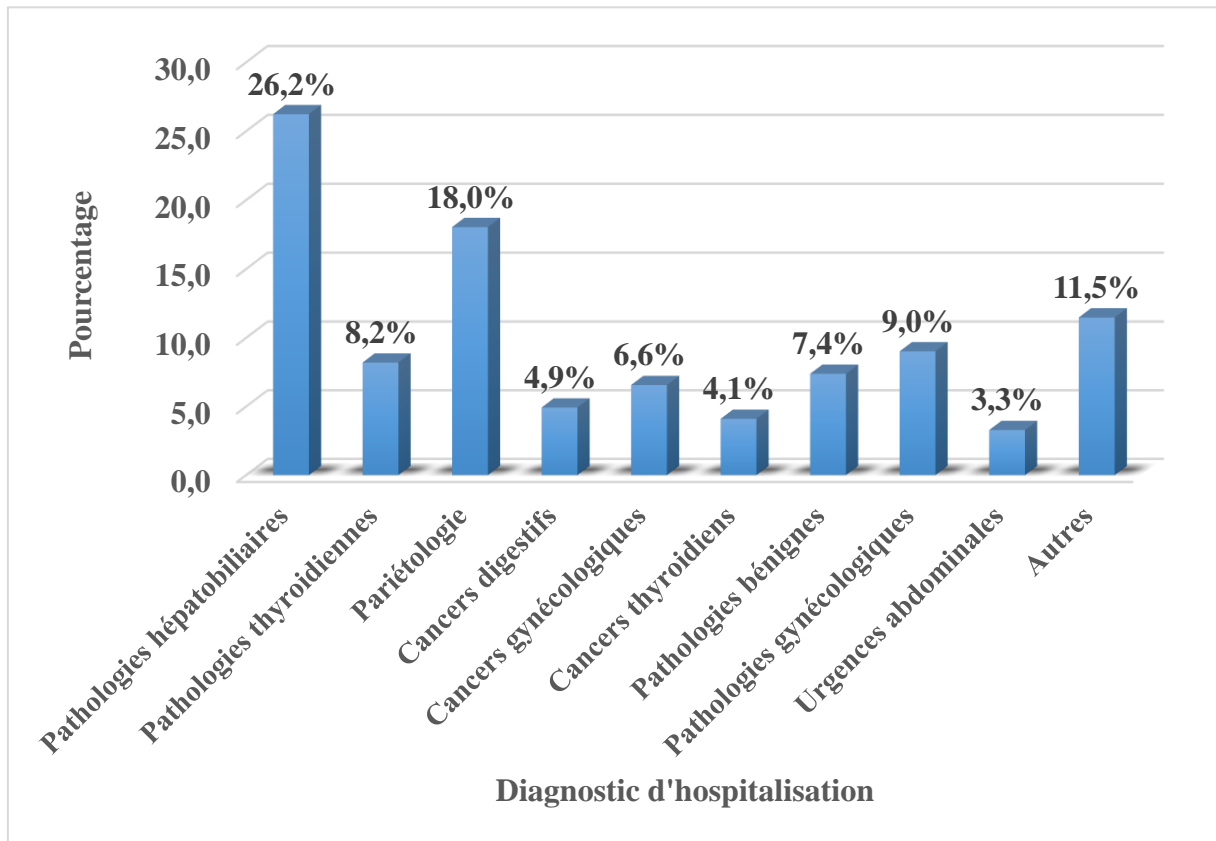


Figure 24: Répartition des patients selon le diagnostic

Urgences abdominales : appendicectomie, péritonite

Pathologies bénignes : lipome ; sinus pilonidal ; fissure anale.

Autres : kyste sébacée ; brûlure thermique ; ascite.

Les pathologies hépato-biliaires étaient les plus fréquentes avec un taux de 26,2% (n= 32), suivie par les pathologies en rapport avec la paroi (hernies et éventrations) avec un taux de 18% (n= 22).

Les patients atteints de cancers représentent le taux cumulé de 15,6% (n=19) [cancer digestifs, cancer thyroïdiens et cancer gynécologiques et du sein].

Les urgences abdominales étaient les moins fréquentes avec un taux 3,3% (n= 4).

9. Répartition des patients selon le type d'anesthésie réalisée :

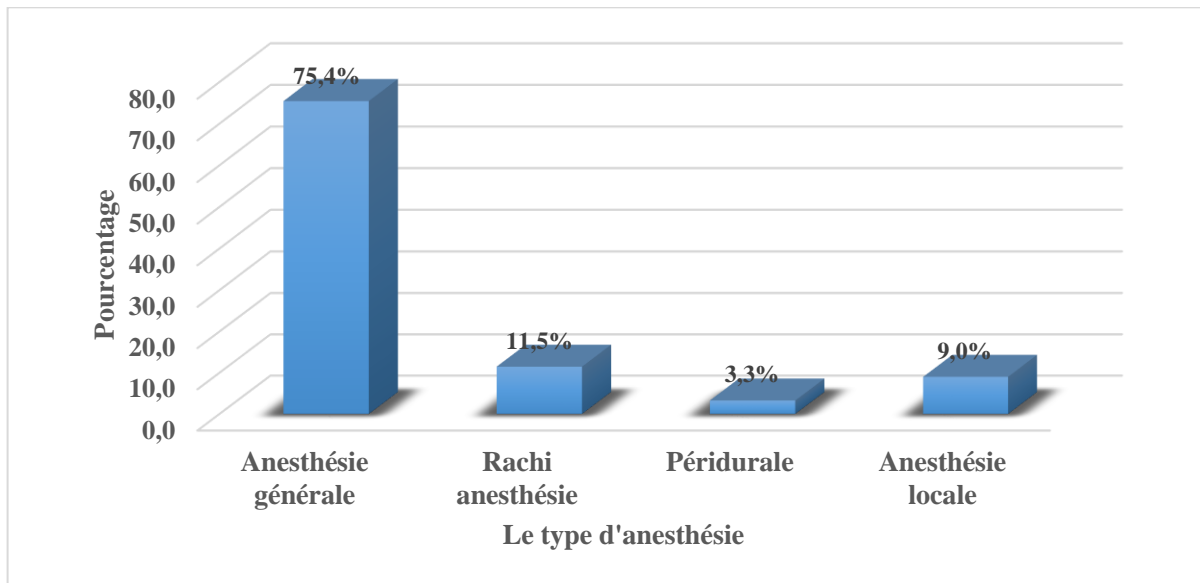
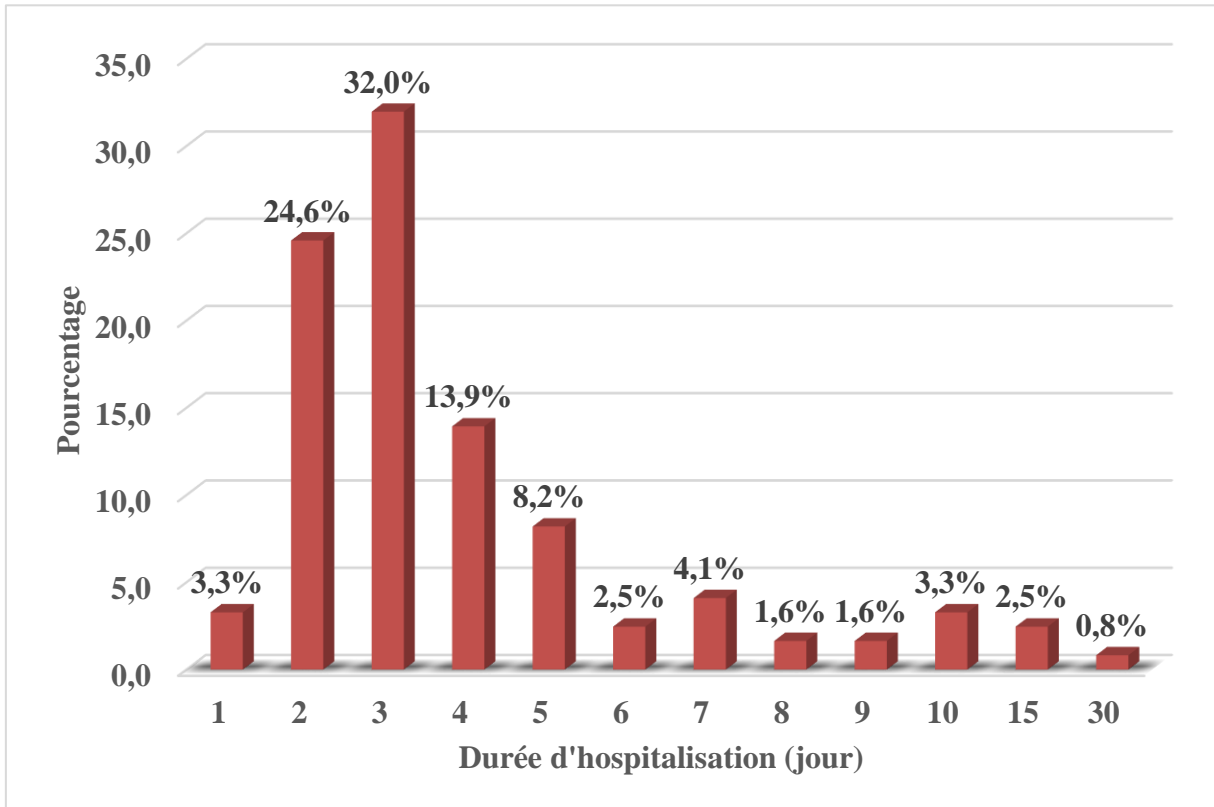


Figure 25: Répartition des patients selon le type d'anesthésie réalisée

Nous avons noté que l'anesthésie générale était la plus utilisée pour 92 patients (75,4%) suivie de l'anesthésie loco-régionale pour 14 patients (11,5%) et de l'anesthésie locale avec 11 patients (9 %).

Un cathéter de péri-analgésie a été mise en place pour 04 patients (3,3%).

10. Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation :**Figure 26:** Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation en jours

La durée moyenne d'hospitalisation était de 4,17 jours \pm 3,57 (1-30).

La durée d'hospitalisation la plus fréquente chez 57,5% (n=69) des patients était au alentour de 2 à 3 jours.

11. Répartition des patients selon la durée d'intervention :

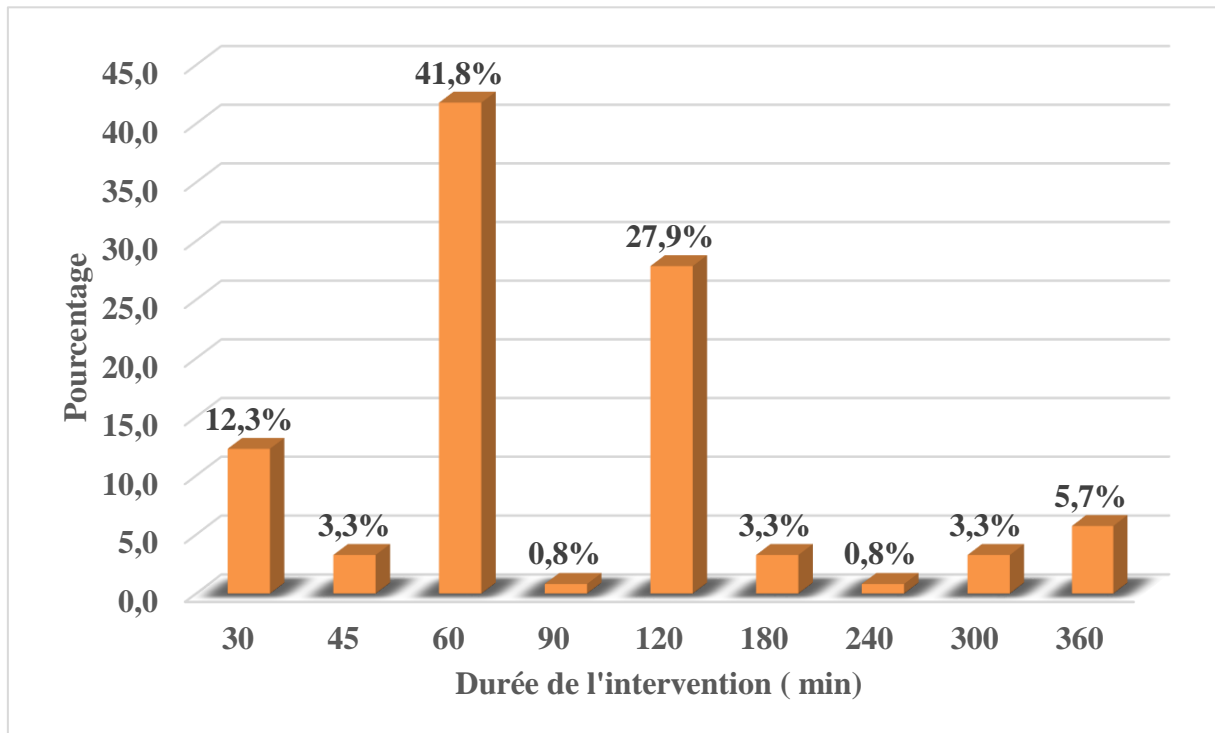


Figure 27: Répartition des patients selon la durée d'intervention en minutes

La durée moyenne d'intervention était de 103,64 minutes \pm 84,54 minutes (30-360).

Les interventions qui prennent une durée de 1h sont fréquente chez 41,8% (n=51) des patients opérés.

On note que 5,7 % de la population ont subi une intervention qui a durée plus de six heures (n=7).

12. Autres :

- Il n'y avait qu'un seul patient consommateur d'alcool (0,83%).
- Il n'y avait qu'une patiente ayant déjà eu une thrombo-phlébite.

III. Risque thrombo-embolique et risque hémorragique :

1. Répartition des patients selon le niveau de risque thrombo-embolique liée à la chirurgie :

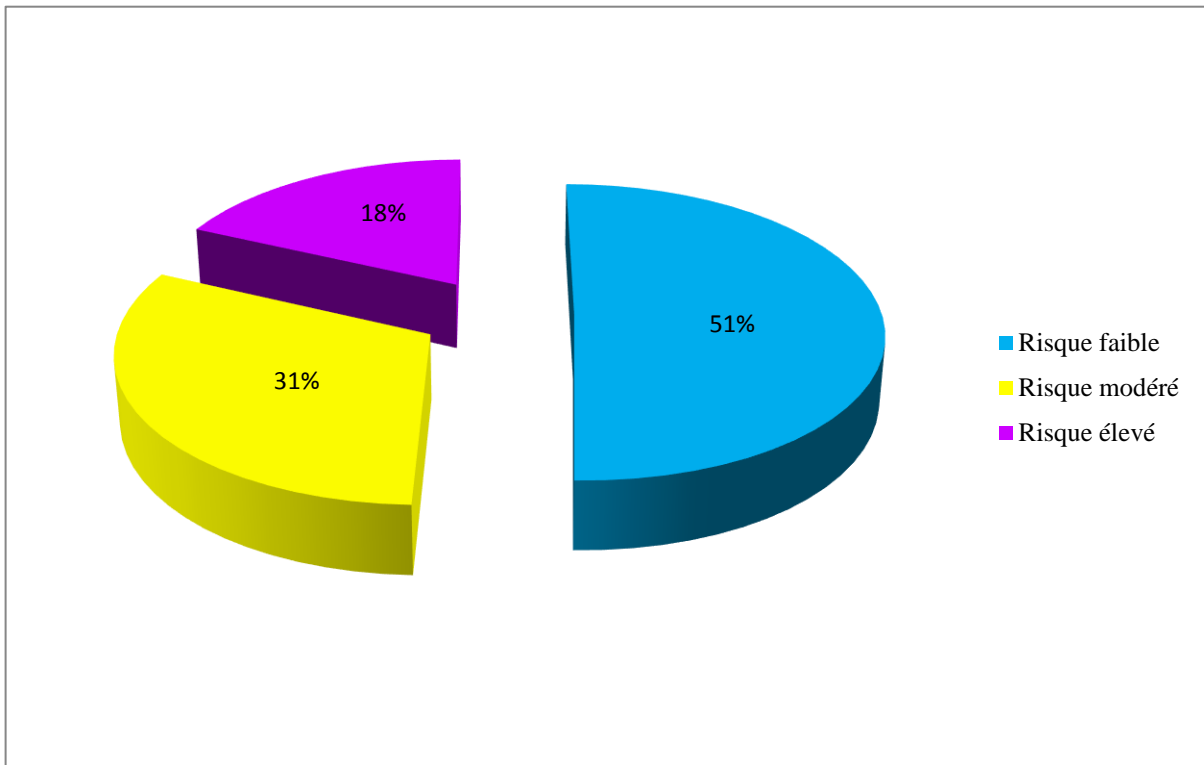


Figure 28: Répartition des patients selon le niveau de risque thromboembolique liée à la chirurgie

Sur 121 patients opérés il y eu 60 patients (51%) qui ont subi des interventions à risque faible, 37 patients (31%) ont eu des interventions chirurgicales à risque modéré et 24 (18%) ont eu une intervention à risque élevé.

Le taux cumulé des patients ayant eu une intervention à risque modéré a élevé était de 49%.

Pour rappel, le risque a été calculé selon le score de CHA2DS2-VASc.

2. Répartition des patients selon le niveau de risque thromboembolique liée au patient :

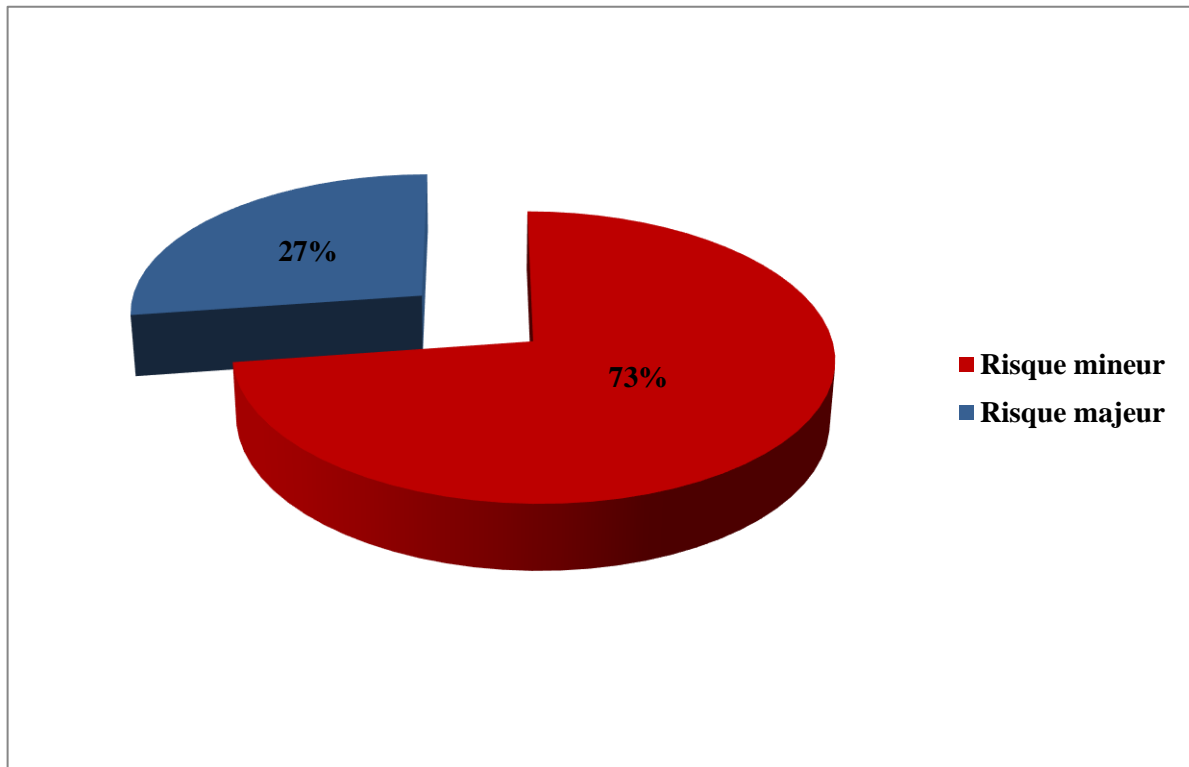


Figure 29: Répartition de la population selon le risque thromboembolique lié au patient

Nous avons remarqué qu'il y a 88 patients, soit 73% de notre population qui ont un risque mineur lié à leurs situation médicale et 33 patients, soit 27% qui ont un risque majeur lié à leurs antécédents.

3. Répartition des patients selon le risque thromboembolique liée à la chirurgie et aux antécédents des patients :

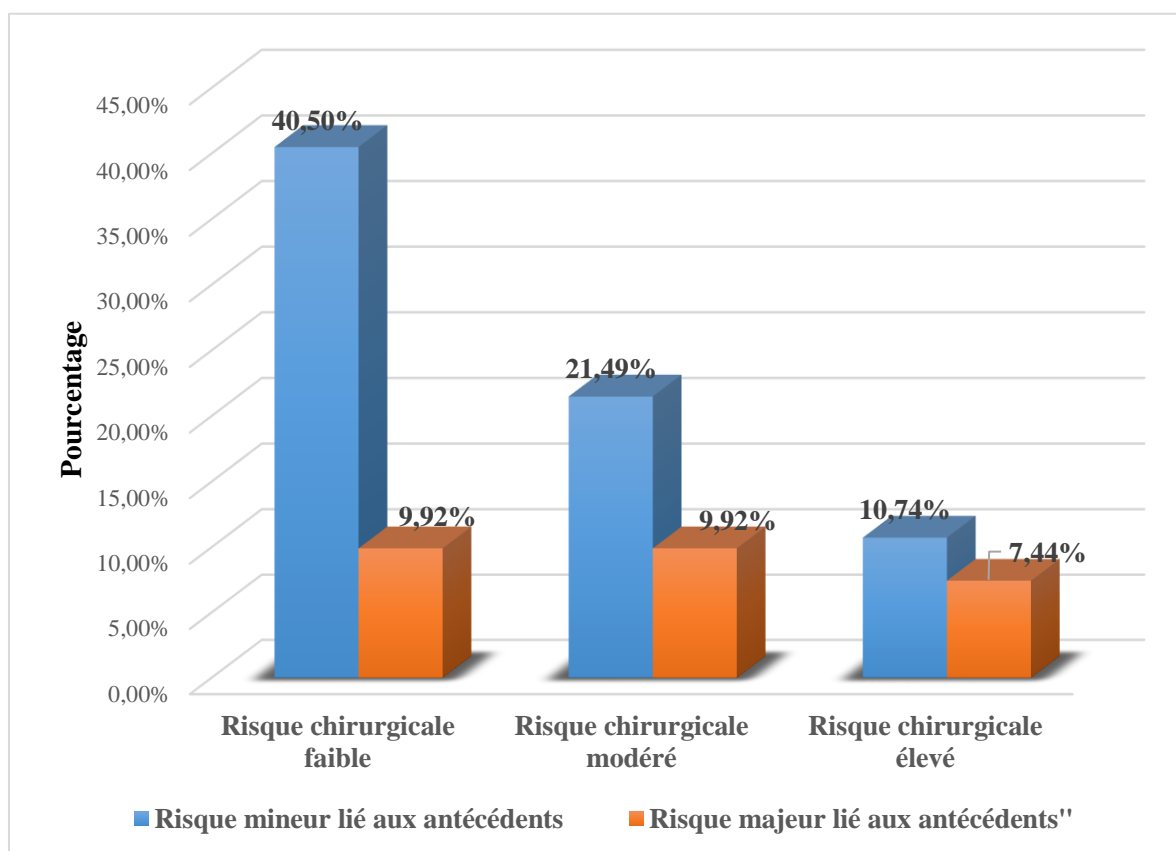


Figure 30: Répartition des patients selon le risque thromboembolique lié à la chirurgie et aux antécédents des patients

On note que les patients qui ont un risque thrombo-embolique lié faible lié à la chirurgie pratiquée associé et un risque mineur lié à la condition médicale des patients représente 40,50% (n=49) comparativement aux patients avec un risque thrombo-embolique modéré ou élevé lié à la chirurgie associé au risque majeur lié à leur condition médicale sont minoritaire, mais représente 59,50% (n=72).

4. Répartition des patients selon le niveau de risque hémorragique :

01 patient a présenté un risque hémorragique important se basant de la Haute Autorité de Santé (HAS) (HAS-BLED Score).

les 120 patients restant avait un risque hémorragique faible.

IV. Anticoagulation et moyens mécaniques :

1. Répartition des patients ayant reçu un traitement anticoagulant en préopératoire :

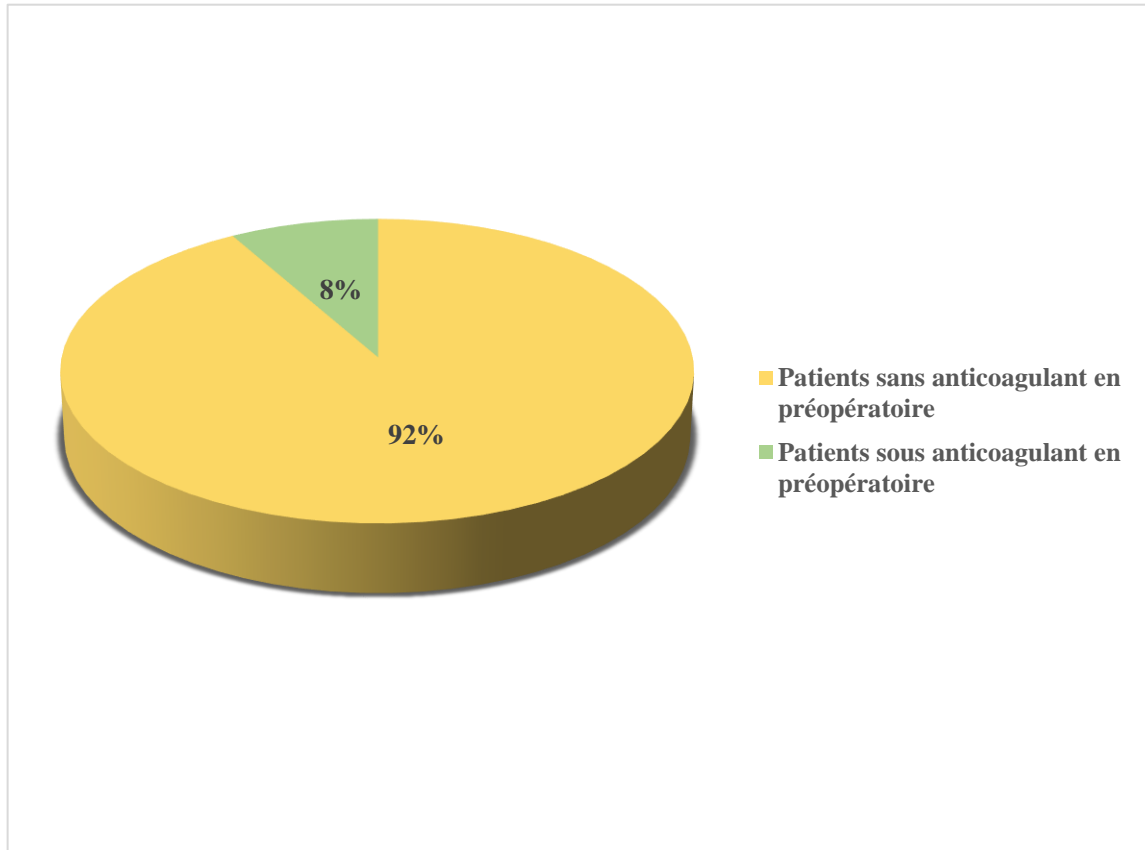


Figure 31: Répartition des patients ayant un traitement anticoagulant en préopératoire

Nous avons constaté que dix patients soit 08% ont reçu un traitement anticoagulant en préopératoire.

2. Répartition des patients ayant un traitement anticoagulant en postopératoire :

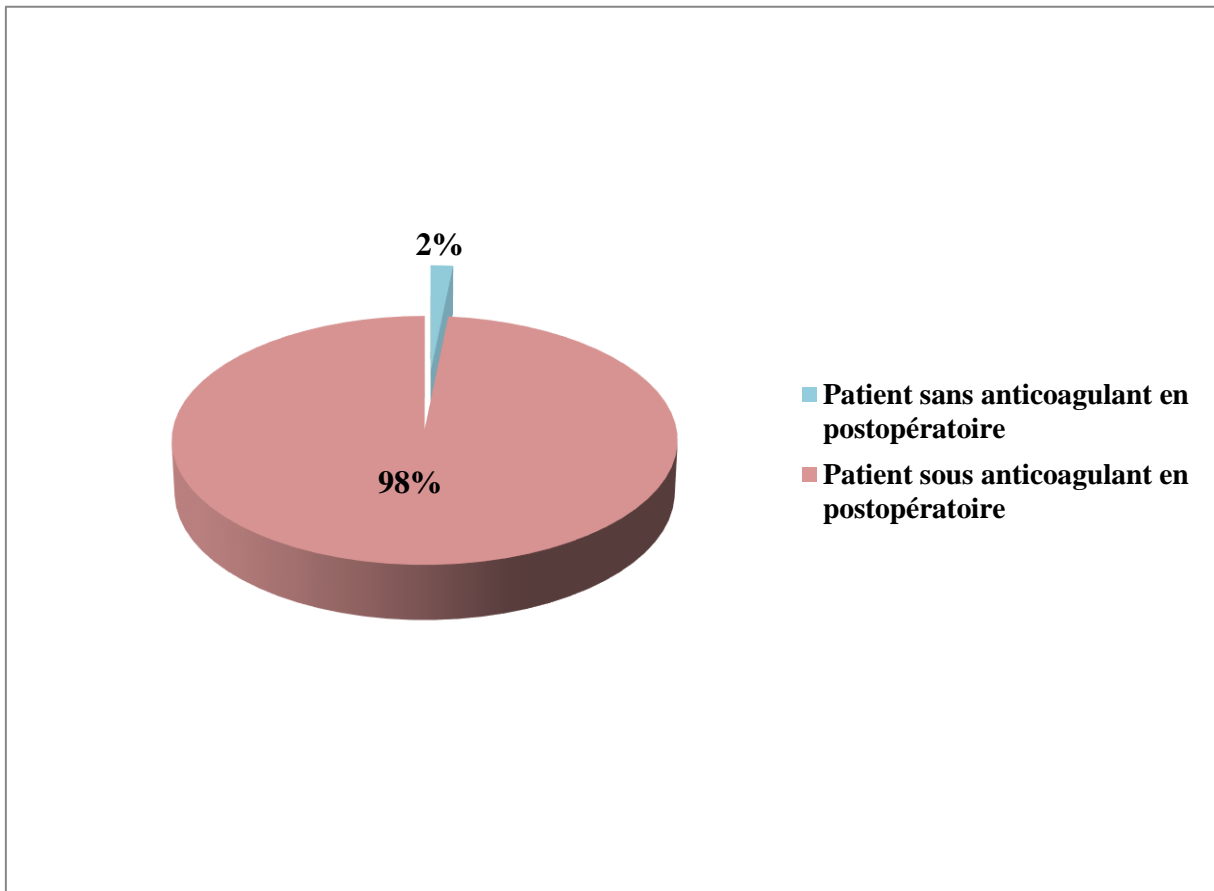


Figure 32: Répartition des patients ayant un traitement anticoagulant en postopératoire

La majorité des patients ont reçu une anticoagulation en postopératoire, soit 119 sur 121 patients (98%). Les deux patients n'ayant pas reçu d'anticoagulants, ils avaient subi une chirurgie mineure en ambulatoire (résection de lipomes).

3. Répartition des patients selon type d'anticoagulant pris en préopératoire :

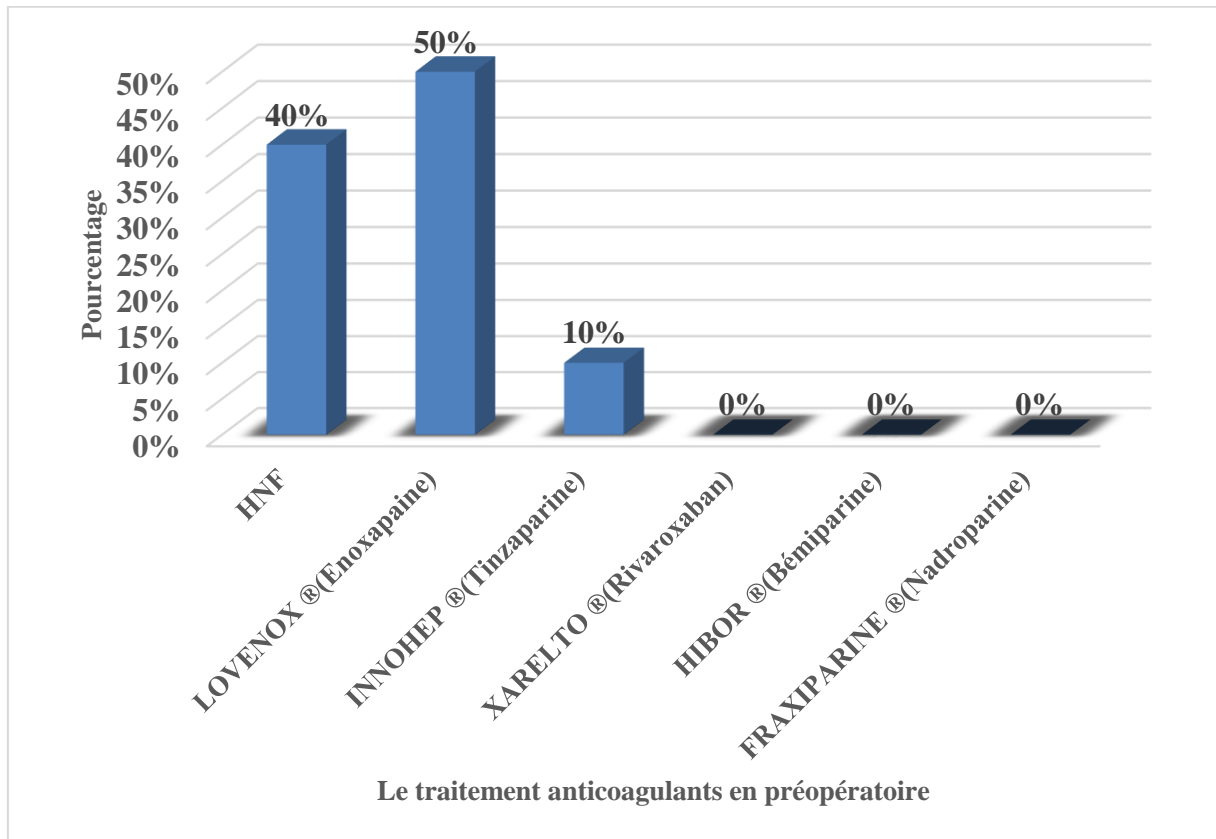


Figure 33: Type d'anticoagulants reçus par les patients en préopératoire

L'énoxaparine (Lovenox®) était prescrite pour 50% (n=5) des patients qui ont pris un traitement anticoagulant en préopératoire, 40% (n=4) pour HNF et 10% (n=1) pour tinzaparine (Innohep®).

05 patients était sous AVK et un relais par l'énoxaparine (Lovenox®) a été réalisé 3-4 jours avant la chirurgie la dose de 6000 UI deux fois par jours.

4. Répartition des patients selon le type d'anticoagulant pris en postopératoire :

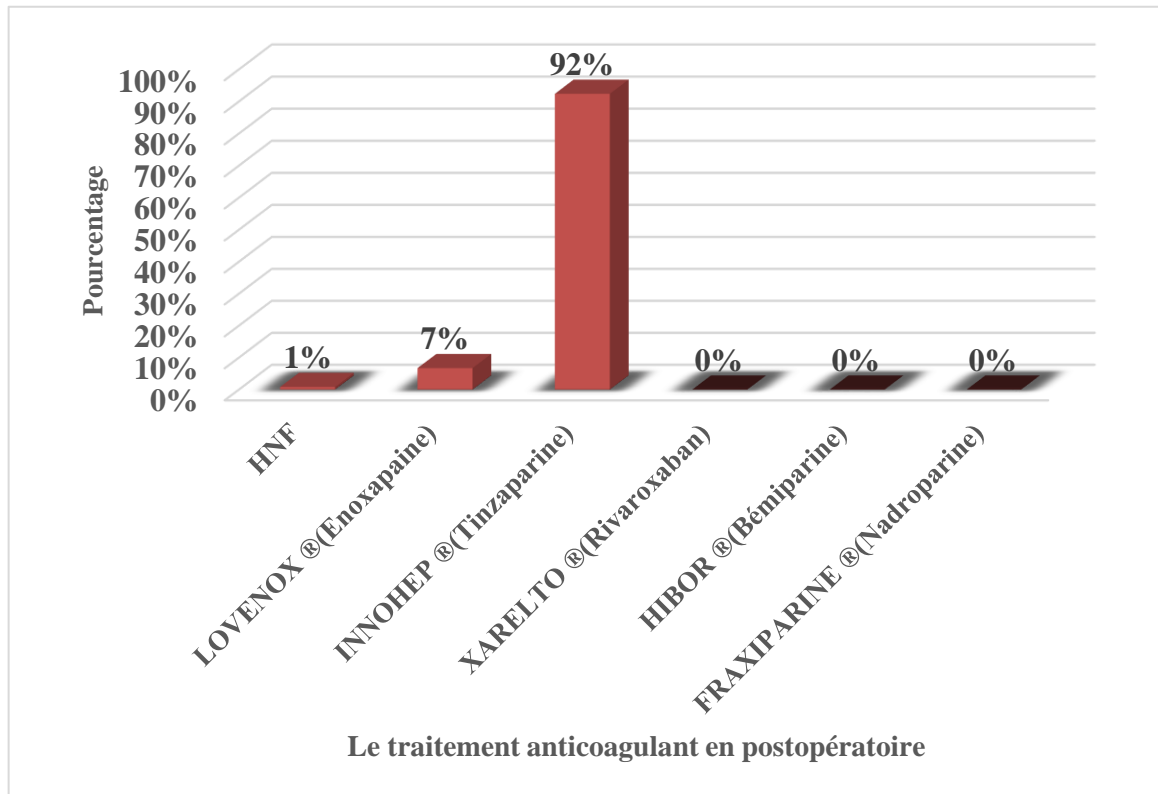


Figure 34: Répartition des patients selon le traitement anticoagulant en postopératoire

Nous notons que la Tinzaparine (Innohep®) était prescrite chez 92% des patients qui ont pris un traitement anticoagulant en postopératoire (n=110) ; 06,72% (n=8) pour l'Enoxaparine(Lovenox®) et 0,84% (n=1) pour HNF.

5. Répartition des patients selon le dose d'anticoagulant pris en postopératoire :

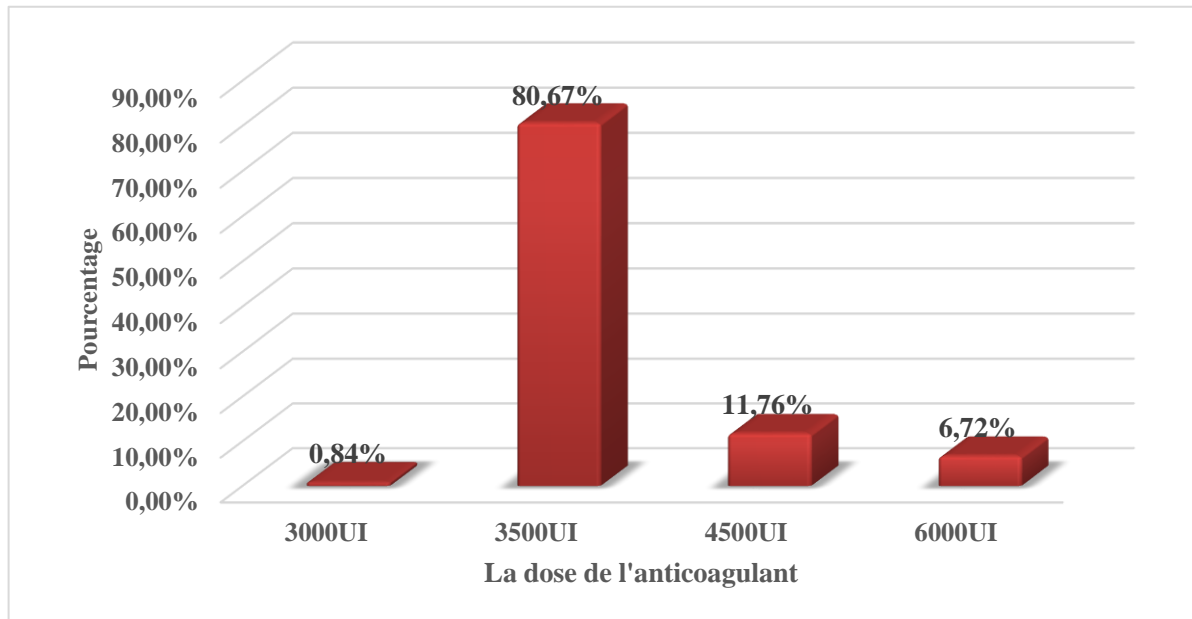


Figure 35: Répartition des patients selon la dose d'anticoagulant pris en postopératoire

Nous avons noté que 96 patients sur les 119 (80,67%) ont reçu une dose de 3500UI Tinzaparine (Innohep®), 14 patients (11,76%) avec une dose de 4500UI, 8 patients (6,72%) avec une dose d'Enoxaparine(Lovenox®) à dose de 6000UI deux fois par jour et 01 patient (%0,84) a reçu des HNF à dose curatif.

6. Répartition des patients selon le port des bas de contentions :

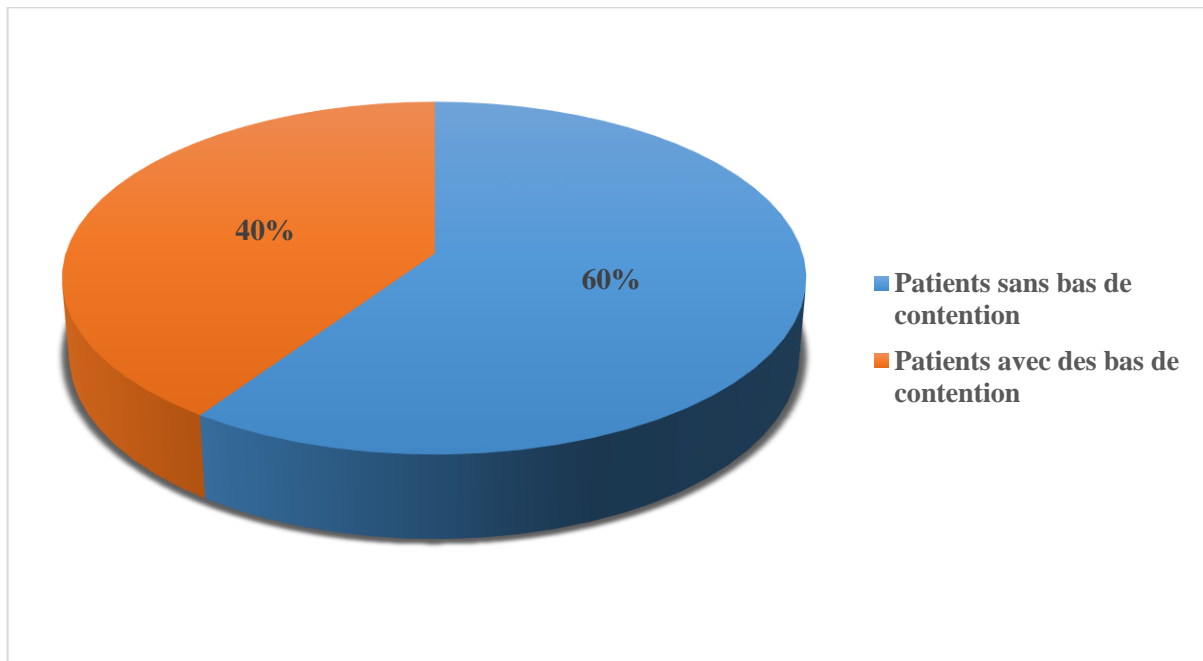


Figure 36: Répartition des patients selon le port des bas de contention

Nous avons noté que 40% (n=49) de notre population portent des bas de contention. Ces patients ont soit un BMI supérieur ou égale à 30, des antécédents de thrombo-phlébite ou d'embolie pulmonaire et une chirurgie oncologique de prévue.

Les bas de contention ont été prescrits et mis en place un à deux jours avant l'intervention chirurgicale.

V. Evénements thrombo-emboliques et événements hémorragiques :

1. Répartition des patients selon la présence d'événements liés à l'anticoagulation :

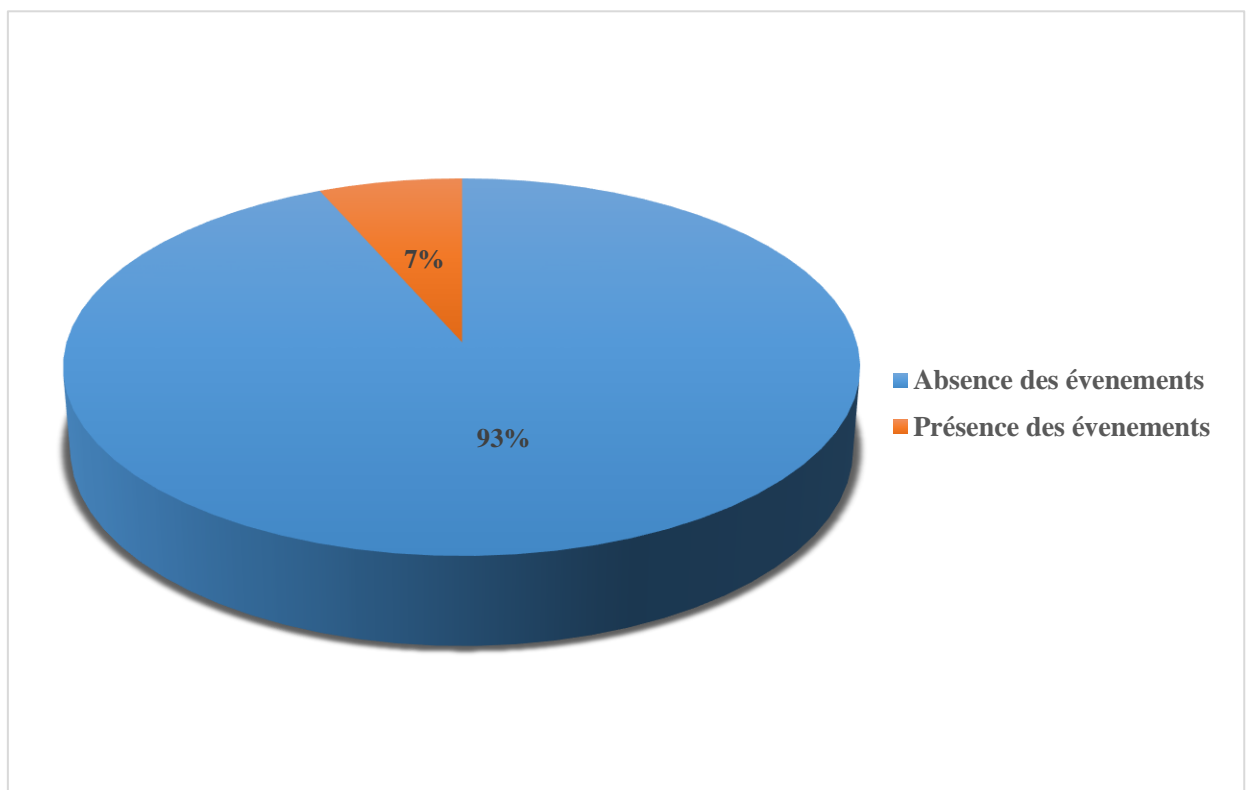


Figure 37: Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'évènement thromboembolique ou hémorragique

Nous avons observé que **07%** de la population soit **neuf** patients ont eu des événements liés à la prise d'anticoagulations.

2. Répartition des patients selon le type d'évènement :

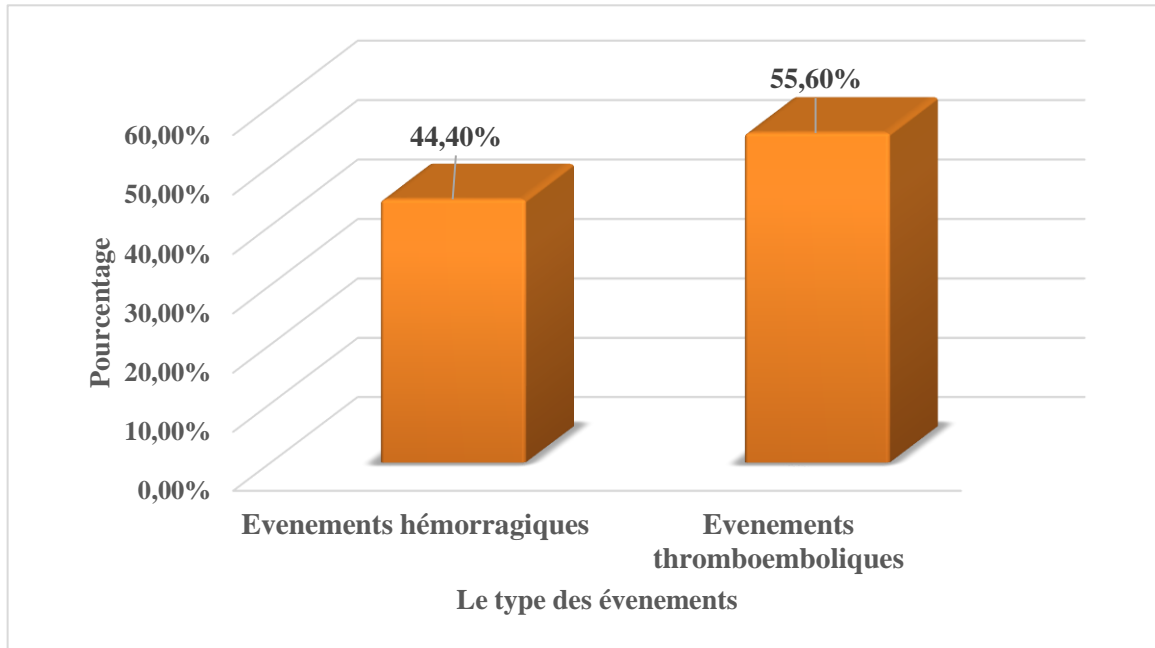


Figure 38: Répartition des patients selon le type d'évènement lié à l'anticoagulation

Évènement thrombo-embolique : TVP, EP, Syndrome coronarien, AVC

Évènement hémorragique : Saignement plaie, saignement drain, thrombopénie

On note que les événements hémorragique sont plus fréquents que les événements thrombo-emboliques sont plus fréquents que les événements hémorragiques avec respectivement 55.55% (n=5) comparatiévemtn avec les événements hémorragiques : 44,45 (n=4).

3. Répartition des patients selon les événements présents :

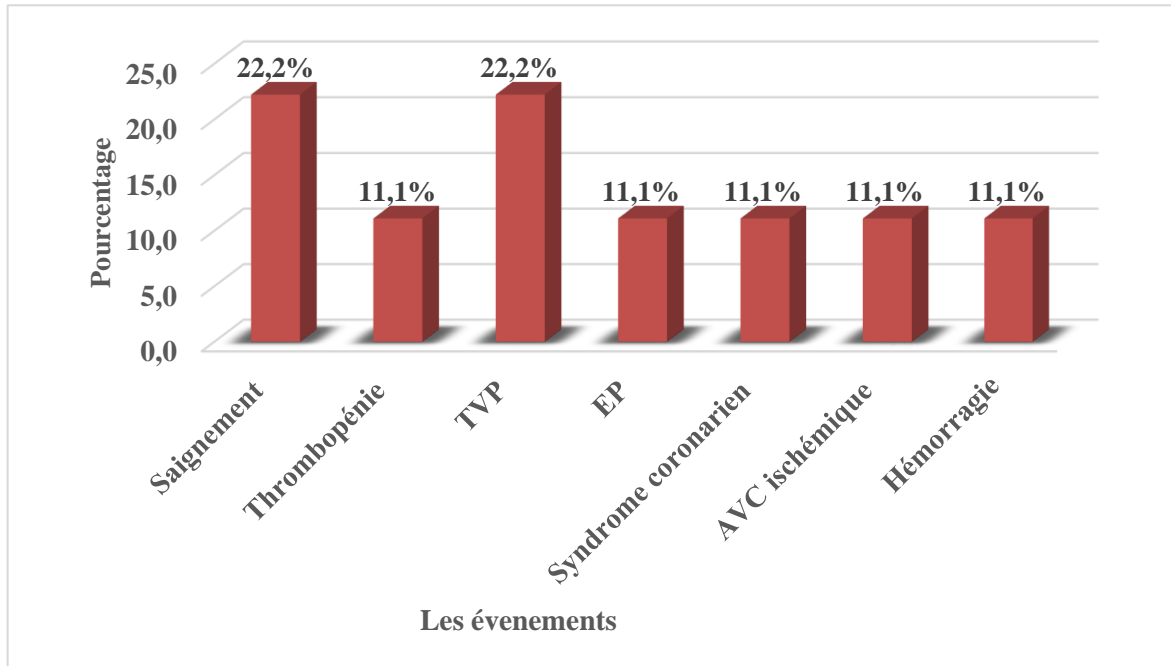


Figure 39: Répartition des patients selon les évènements liés à l'anticoagulation

On observe que les complications les plus rencontrées sont les saignements (minimes au niveau de la plaie) et la thrombose veineuse profonde avec 2 cas pour chacun (22.2%).

Les complications graves sont représentés par un cas d'IDM, un cas d'AVC, 01 embolie pulmonaire et une hémorragie massive à travers la plaie opératoire et le drain nécessitant d'ailleurs une reprise chirurgicale.

4. Répartition des patients selon le risque chirurgicale et la présence d'un événement lié à l'anticoagulation :

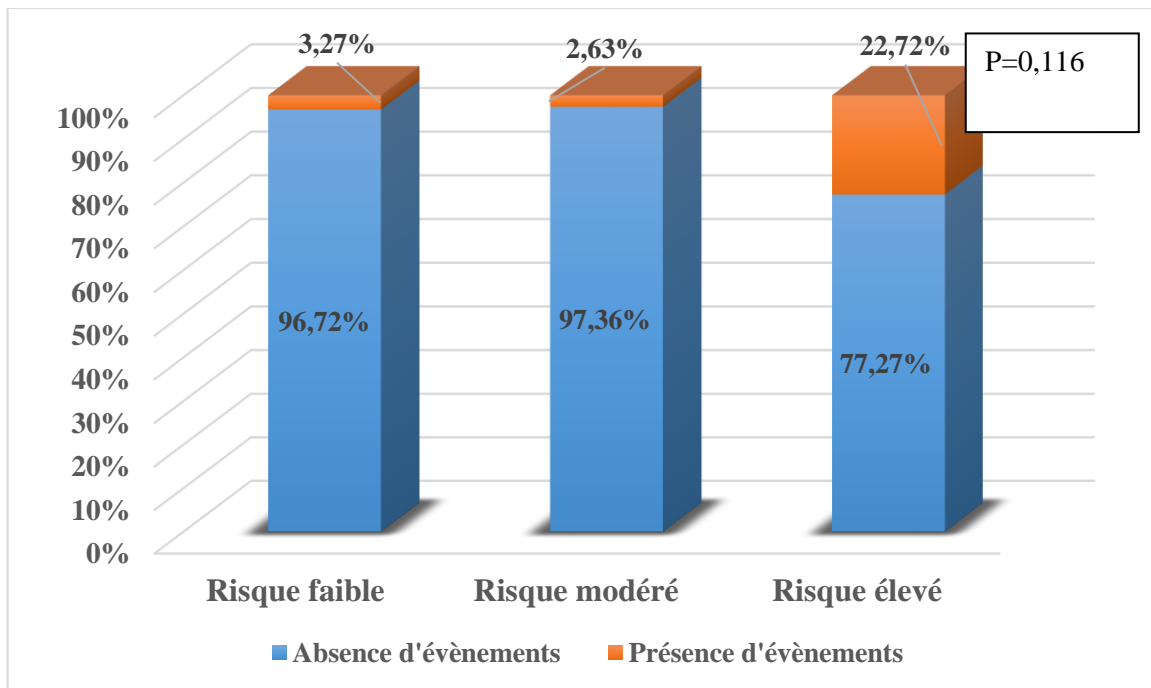


Figure 40: Répartition des patients selon le risque chirurgicale et la présence d'évènement

Dans notre étude, nous avons constaté que deux patients soit 3,27% qui ont subi une intervention à risque faible ont eu des ETE ou EH (une thrombopénie, un AVC ischémique, et un syndrome coronarien), ainsi que un patient soit 2,63% parmi ceux qui ont subi des interventions à risque modéré a eu une complication grave (une EP). Cinq patients soit 22,27% qui ont subi des interventions a risque élevé ont eux des ETE ou EH (une hémorragie massive, deux TVP et deux saignement au niveau de la plaie).

La différence entre ces 03 groupes n'était pas statistiquement significative (p=0,116)

5. Répartition des patients selon la présence d'évènement et le risque liée aux conditions des patients :

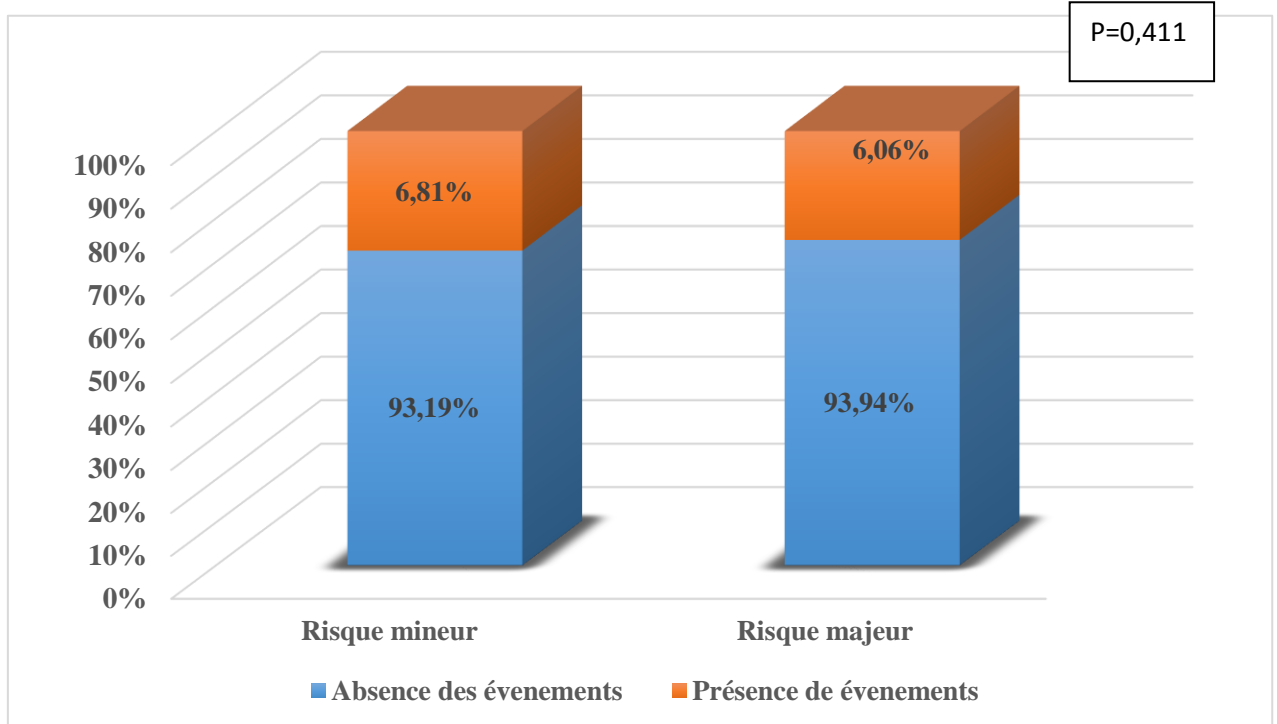


Figure 41: Répartition des patients selon la présence d'évènement et le risque lié à la condition médicale des patients

Le taux d'évènement liée à l'anticoagulation des patients présentant un risque mineur était de 6,81% (n=6). Par contre le taux de complication liée à l'anticoagulation des patients présentant un risque majeur était de 6,06% (n=2) [La différence était non significative).

6. Répartition des événements selon le type d'anticoagulant en post-opératoire (préventif vs curatif) :

Il n'y avait pas de différence entre les patients ayant reçu une anticoagulation préventive et ceux ayant reçu une anticoagulation curative par rapport aux événement (p=0,174).

7. Répartition des patients selon le port des bas de contention et la présence d'événement :

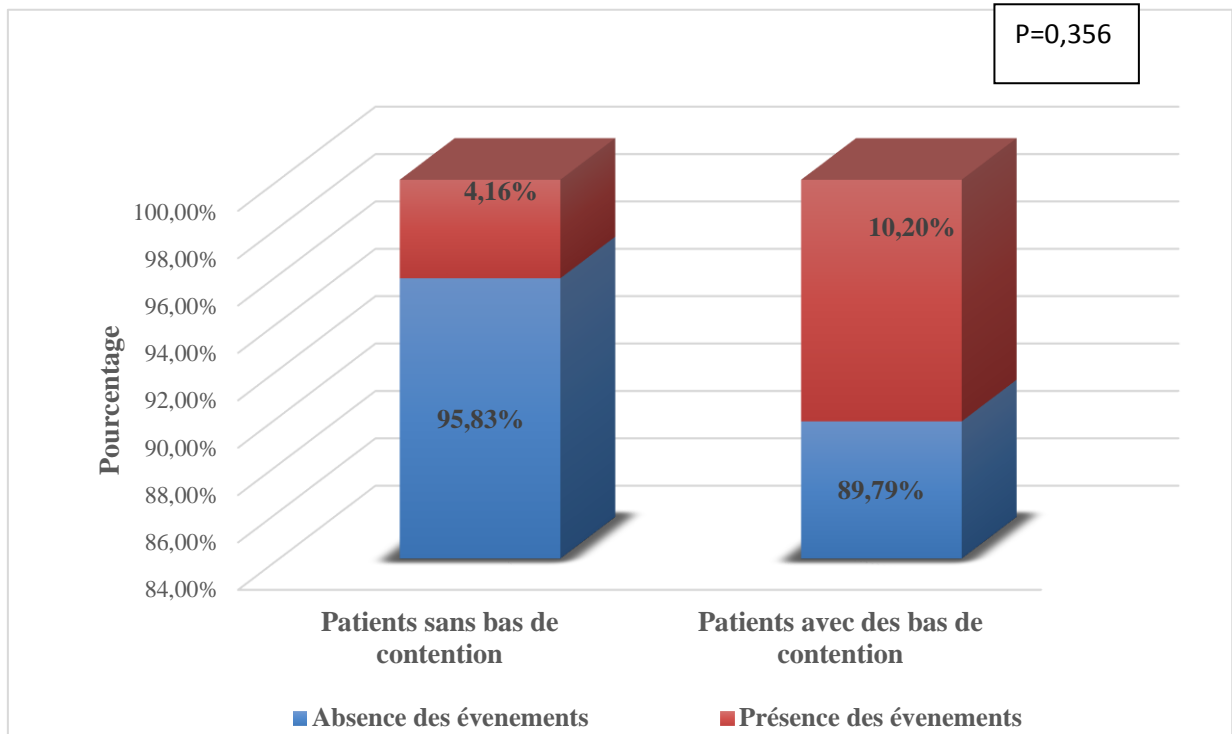


Figure 42: Répartition des patients selon le port des bas de contention et la présence d'évènement

Nous avons retrouvé des événements chez 10,20 % des patients qui portaient des bas de contention et chez 4,16 % des patients qui ne portaient pas de bas de contention avec une différence non significative ($p=0,356$).

8. Répartition des événements selon le type d'anticoagulant en post-opératoire (préventif vs curatif) :

Il n'y avait pas de différence entre les patients ayant reçu une anticoagulation préventive et ceux ayant reçu une anticoagulation curative par rapport aux événements ($p=0,174$).

Discussion

I. Discussion :

Dans notre étude l'âge moyen de nos patients était de 50ans. Plus de 70% de la totalité de population avait plus de 40ans. Ces chiffres démontrent que la population en Algérie est jeune et se rapproche de l'étude faite à Blida par Doukhane en 2021 [221] où l'âge moyen était de 56ans et de l'étude faite au Mali par ongoiba également en 2021 [222]. L'âge moyen était plus important dans l'étude ENDORSE [223] et varié entre 66 et 70ans. Malgré fait que cette étude est une dimension mondiale, les patients étaient inclus majoritairement de pays occidentaux.

Une prédominance féminine a été observée à notre niveau avec un sex ratio de 0,44. Cette notion était présente dans de nombreuses études [222, 224, 225].

Selon Oger et al [226] le risque de subir un événement thromboembolique est deux fois plus supérieur si l'âge des patient est compris entre 60 et 74ans et augmente encore dès que l'âge dépasse les 75ans. Dans notre étude, 18,2% de nos patients avait un âge compris entre 60 et 74ans et 3,3% était supérieur à 75ans. Sans oublié que le sexe féminin (majoritaire dans notre étude) accroît le risque thrombo-embolique.

Cohen et al [223] ont mis en avant que deux facteurs liés aux patients pouvant induire un événement thrombo-emboliques sont l'obésité et l'insuffisance cardiaque avec des taux de 10% et 9% respectivement. Nous avons retrouvé dans notre population 26% de patients obèses et à peine 2,5% d'insuffisant cardiaques. Ces chiffres nous montrent que la population algérienne est de plus en plus obèse ce qui augmente de fait le risque d'événement thrombo-embolique.

Khorana et al [227], Guermez[225], White RH et al [228] et la SFAR [222] ont démontré que le risque thrombo-embolique était nettement plus important quand les interventions réalisées liées à un cancer. Dans notre population, presque 20% de nos patient ont subi une intervention chirurgicale oncologique.

Pour ONGOIBA[222] à peine 31% des patients nécessitant une thromboprophylaxie ont reçu un traitement adapté. L'étude ENDORSE[223] a montré que ce taux était de 58,5% et il avoisinait les 91% dans l'étude PROMET[225]. Khallouki [229] dans sa thèse, ce taux était de 71% des patients opérés en chirurgie viscérale.

Dans notre étude, le taux cumulé des patients ayant eu une intervention à risque modéré à élevé était de 49% et augmentait à 60% si on ajoutait le risque lié aux conditions des patients.

Tous ces patients ont reçu un traitement anticoagulant (préventif ou curatif). Le taux de corrélation était de 100% en se référant aux recommandations internationales (ACCP : American College of Chest Physicians).

Ce qui démontre la prise en compte du risque thromboembolique en chirurgie générale et sa prise en charge correcte par un traitement approprié.

Les moyens mécaniques les plus fréquemment utilisés pour prévenir les événements thromboemboliques sont représentés par la compression élastique (par des bas, des chaussettes, ou des collants), la compression pneumatique intermittente, le lever précoce ou la kinésithérapie. Leur importance a bien été démontré dans la littérature par apport la prévention de la MTEV [3, 230].

Néanmoins le coût élevé et les équipes dédiées à mettre en place pour ces mécanismes portent un frein à leurs utilisations courantes dans les pays à bas revenus comme l'Algérie.

Dans le service de chirurgie générale « A » et transplantation rénale, des efforts sont réalisés dans la mise en place systématique des bas de contention (40% des patients) par contre le lever précoce obligatoire reste difficile à mettre en place ainsi que l'appel aux kinésithérapeutes.

Dans notre population 40% des patients (soit 48 patients) ne nécessitant pas une thromboprophylaxie ont leur a prescrit un traitement alors que ce n'était pas nécessaire. Uniquement 2 patients n'ont pas reçu d'anticoagulant ce qui représente à peine 1% de la population cible.

Cette thérapeutique peut engendrer des complications hémorragiques graves mettant en jeu le pronostic vital. Il serait plus sage de reconsidérer la systématisation d'anticoagulation et d'adapté cette prescription aux patients nécessiteux.

Le calcul du risque hémorragique peut se faire selon la classification de l'HAS-BLED Score. Le risque sera calculé et le patient sera classé selon un risque élevé ou important. Si le risque est important, aucune anticoagulation ne sera prescrite. Dans notre population, il n'y avait qu'un

seul patient sur les 121 qui avait un risque hémorragique important. Néanmoins une anticoagulation à dose curative a été maintenue vue ses antécédents médicaux (une embolie pulmonaire récente) avec une surveillance accrue.

La fréquence d'événement thrombo-embolique dans notre étude était de 4,1%, marqué par une embolie pulmonaire, un AVC, un IDM et deux patients qui ont présenté une TVP.

Ce taux est nettement inférieur aux chiffres énoncés dans les études de Blida (8,7%)[224], de Houénassi au Bénin[231] (8%) ou Samama en France[3] (5,5%).

Les résultats observés au service de chirurgie générale A et transplantation rénale sont très encourageant et démontrent qu'une prise en charge adéquate par des moyens médicamenteux et mécaniques diminuent largement le risque d'avoir un événement thrombo-embolique.

Le taux d'événement hémorragique était de 3,3% de nos patients, ce taux semble bas comparativement aux travaux de Blida (6,5%)[224].

Malgré que les EH étaient peu nombreuses, une patiente a eu malheureusement une hémorragie très importante nécessitant une reprises chirurgicale.

Il faut aussi mettre en avant que la surveillance des plaies et des drains n'a pas été réalisée de façon efficiente.

La prescription excessive d'anticoagulant en prévention peut induire des complications graves, pour cela une remise en cause de la systématisation de l'anticoagulation préventive doit être entreprise par les équipes de réanimation-anesthésie et de chirurgie au niveau du CHU de Tlemcen.

II. Limites et difficultés de l'étude :

Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive sur les pratiques de prescription de moyens de prévention thrombo-emboliques (médicamenteux ou physiques) dans un service de chirurgie générale pendant une période de 04 mois (120 jours). Certes le mode de recrutement et de suivi des patients était réalisé de façon prospective, néanmoins la durée très courte

d'inclusion ne peut être représentative du taux d'événement thrombo-embolique ou hémorragique.

Nous avons colligé 121 patients au cours de la période de l'étude. Ce nombre de patient semble petit vue le nombre de patients opérés dans les services chirurgicaux annuellement.

Notre étude était mono-centrique, se focalisant uniquement sur un seul service de chirurgie générale. Il existe plusieurs services chirurgicaux aux CHU de Tlemcen avec des spécialités différentes (des interventions plus thrombogènes comme en chirurgie traumatologique et orthopédique et neurochirurgicales) et surement des protocoles de prescription de thérapeutiques de thromboprophylaxie différentes ce qui semble un biais dans la vue d'ensemble sur cette question et la possibilité d'harmonisation de la prise en charge des patients au CHU de Tlemcen.

Dans notre étude, une partie du suivi des patients se faisait en distanciel, en posant des questions aux patients ou à leurs famille par téléphone ce qui a surement impliqué un biais d'information. L'étude aurait pu avoir un meilleur impact si la consultation avait été faite au niveau du service systématiquement.

Conclusion

Conclusion

La thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire sous le terme maladies thromboemboliques sont les principales causes de mort subite chez les patients hospitalisés et les interventions chirurgicales sont des facteurs favorisent la survenue de ces accidents, les anticoagulants peuvent réduire ces événements, mais ils augmentent également le risque hémorragique.

Dans le service de chirurgie générale CHU Tlemcen nous avons constaté une bonne évaluation des risques thromboemboliques et hémorragiques à savoir : des facteurs liés au patients (age, HTA, tabac, obésité, antécédents médicaux ou chirurgicaux...) ou des facteurs liés aux types d'interventions chirurgicales (intervention à risque élevé, modéré, ou faible) selon les scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED.

Les résultats de notre étude ont prouvé aussi une thrombophylaxie efficace et une bonne gestion péri-opératoire des anticoagulants conforme aux recommandations SFAR et MAPAR, dont la diminution considérable de l'incidence des cas thromboembolique et hémorragique post-opératoire.

Annexes

Fiche de renseignement

- I. Patient:
- II. Age:ans
- III. Sexe: M F
- IV. Numéro de téléphone :.....
- V. Diagnostique d'hospitalisation :
- VI. Les antécédents médicaux :
1. HTA
 2. Diabète
 3. Dysthyroïdie
 4. Dyslipidémie
 5. Cardiopathie
 6. TVP ou embolie pulmonaire
 7. Trouble du rythme cardiaque
 8. Covid 19
- VII. Durée d'hospitalisation (en jours) :.....
- VIII. ANTC Chirurgicaux
- IX. Habitude de vie :
1. Obésité
 2. Alcool
 3. La sédentarité
 4. La contraception
 5. Tabagisme (p /a)
- X. Type de traitement :

1. HNF
2. Lovenox® (Enoxaparine)
3. Fraxiparine® (Nadroparine)
4. Hibor® (Bémiparine)
5. Innohep® (Tinzaparine)
6. Xarelto® (Rivaroxaban)

XI. Durée de l'intervention (en minute) :.....

XII. Risque de développer une pathologie thromboembolique (lié au patient) :

1.Mineur

2.Majeur

XIII. Risque de développer une pathologie thromboembolique (lié à la chirurgie) :

1.Mineur

2.Majeur

XIV. Complications :

1. Saignement

2. Thrombopénie

3. Thrombose Veineuse profonde

4. Embolie pulmonaire

5. Complication hépatique

6. AVC ischémique

7. AVC hémorragique

XV. Taux de plaquette :.....

XVI. La dose du traitement anticoagulant :.....

Le score CHA2DS2-VASc

	Caractéristiques cliniques	Points
C	Dysfonction VG ou IC	1
H	HTA	1
A2	Age \geq à 75 ans	2
D	Diabète	1
S2	AVC/AIT/embolie	2
V	Maladie vasculaire	1
A	Age 65 -74 ans	1
Sc	Sexe féminin	1

Risque faible : 0

Risque modéré : 1

Risque important : 2-9

Le score HAS-BLED

	Caractéristiques cliniques	Points
H	HTA	1
A	Dysfonction rénale ou hépatique	1
S	AVC	1
B	Saignement	1
L	INR labile	1
E	Age > à 65 ans	1
D	Alcool ou médicaments	1 ou 2

Risque faible : 0-2

Risque important : 3-9

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Samama, M., A. Cohen, and J.J.N.E.J.M. Darmon, *A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of VTE in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients Study Group*. 1999. **341**(11): p. 793-800.
2. Bâ, S.A., et al., *A cross-sectional evaluation of venous thromboembolism risk and use of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients in Senegal*. 2011. **104**(10): p. 493-501.
3. Samama, C.-M., et al. *Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale*. in *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2005. Elsevier.
4. De Revel, T. and K. Doghmi, *Physiologie de l'hémostase*. EMC-dentisterie, 2004. **1**(1): p. 71-81.
5. Dubœuf, S. and F. Pillon, *L'hémostase, quelques notions de physiologie*. Actualités pharmaceutiques, 2010. **501**(49): p. 14-15.
6. Levy, J.H., et al., *Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis*. Anesthesia & Analgesia, 2010. **110**(2): p. 354-364.
7. LaPelusa, A. and H.D. Dave, *Physiology, hemostasis*. 2019.
8. Boon, G.D., *An overview of hemostasis*. Toxicologic pathology, 1993. **21**(2): p. 170-179.
9. Versteeg, H.H., et al., *New fundamentals in hemostasis*. Physiological reviews, 2013. **93**(1): p. 327-358.
10. Nizamaldin, Y., et al., *Hémostase locale en chirurgie orale. 1ère partie: physiologie de l'hémostase*. Médecine Buccale Chirurgie Buccale, 2012. **18**(2): p. 119-127.
11. González-Villalva, A., et al., *Physiology of Hemostasis and its alteration by coagulopathy in COVID-19*. Revista de la Facultad de Medicina (México), 2020. **63**(5): p. 45-57.
12. Sinegre, T., *Impact de l'épicatéchine sur l'hémostase et la structure du caillot de fibrine*. 2021, Université Clermont Auvergne.
13. ELALAMY, I. and G. GEROTZIFAS, *Meyer-Michel SAMAMA Bases physiopathologiques, mécanismes et facteurs de risque*. Hémorragies et thromboses, 2009: p. 153-176.
14. Wigoda, P., et al., *Vasoactive effects of smoking as mediated through nicotinic stimulation of sympathetic nerve fibers*. The Journal of hand surgery, 1995. **20**(5): p. 718-724.
15. Mitchell, R.N., *Hemodynamic disorders, thromboembolic disease, and shock*. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, 2005. **8**: p. 111-34.
16. Denis, C.V., *Molecular and cellular biology of von Willebrand factor*. International journal of hematology, 2002. **75**: p. 3-8.
17. Schwartz, S.I., *Hemostasis, surgical bleeding and transfusion*. Principles of surgery, 1974.

Références bibliographiques

18. Shattil, S.J., H. Kashiwagi, and N. Pampori, *Integrin signaling: the platelet paradigm*. Blood, 1998. **91**(8): p. 2645-2657.
19. Shattil, S.J., et al., *Changes in the platelet membrane glycoprotein IIb. IIIa complex during platelet activation*. Journal of Biological Chemistry, 1985. **260**(20): p. 11107-11114.
20. Kasirer-Friede, A., et al., *Signaling through GP Ib-IX-V activates $\alpha IIb\beta 3$ independently of other receptors*. Blood, 2004. **103**(9): p. 3403-3411.
21. Benkirane, S., et al., *Concept actuel de la coagulation*. Maroc Médical, 2009. **31**(4).
22. Berthélémy, S., *Le bilan d'hémostase et de coagulation*. Actualités Pharmaceutiques, 2015. **54**(542): p. 59-61.
23. Blann, A.D. and G.Y. Lip, *Virchow's triad revisited: the importance of soluble coagulation factors, the endothelium, and platelets*. Thrombosis research, 2001. **101**(4): p. 321-327.
24. Hoffman, M., *A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa*. Blood reviews, 2003. **17**: p. S1-S5.
25. Hoffman, M. and D.M. Monroe, *Coagulation 2006: a modern view of hemostasis*. Hematology/oncology clinics of North America, 2007. **21**(1): p. 1-11.
26. Tanaka, K.A., N.S. Key, and J.H. Levy, *Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation*. Anesthesia & Analgesia, 2009. **108**(5): p. 1433-1446.
27. Schved, J., *Hémophilie: physiopathologie et bases moléculaires*. EMC-Hématologie, 2008. **3**(2): p. 1-14.
28. Jobin, F., *La thrombose*. 1995: Presses Université Laval.
29. Lautrette, A., et al., *DÉFINITIONS ET GÉNÉRALITÉS*.
30. Esmon, C.T., *Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation*. Critical care medicine, 2001. **29**(7): p. S48-S51.
31. Esmon, C.T., *The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation*. Journal of Biological Chemistry, 1989. **264**(9): p. 4743-4746.
32. Rao, L. and S.I. Rapaport, *Studies of a mechanism inhibiting the initiation of the extrinsic pathway of coagulation*. 1987.
33. Broze, G.J., et al., *The lipoprotein-associated coagulation inhibitor that inhibits the factor VII-tissue factor complex also inhibits factor Xa: insight into its possible mechanism of action*. 1988.
34. Laoudy, A., et al., *Vérification de méthode: exemple de la mesure du TQ/TP/INR au laboratoire d'hé-matologie de Lariboisière sur deux analyseurs STAGO «STAR»: l'INR est-il un paramètre robuste?* Acta discipulorum academiae medicamentariae artis, 2016(1): p. 15-21.

35. Nieuwenhuizen, W. and D. Traas, *A rapid and simple method for the separation of four molecular forms of human plasminogen*. Thrombosis and haemostasis, 1989. **61**(02): p. 208-210.
36. Larsson, L., et al., *Distribution of urokinase-type plasminogen activator immunoreactivity in the mouse*. The Journal of cell biology, 1984. **98**(3): p. 894-903.
37. Balloch, A. and M. Cauchi, *Reference ranges for haematology parameters in pregnancy derived from patient populations*. Clinical & Laboratory Haematology, 1993. **15**(1): p. 7-14.
38. Ashorobi, D., M.A. Ameer, and R. Fernandez, *Thrombosis*. StatPearls [Internet], 2022.
39. Aiach, M., et al., *Mutations des protéines de la coagulation et thromboses*. médecine/sciences, 2006. **22**(11): p. 985-989.
40. Previtali, E., et al., *Risk factors for venous and arterial thrombosis*. Blood transfusion, 2011. **9**(2): p. 120.
41. Seligsohn, U. and A. Lubetsky, *Genetic susceptibility to venous thrombosis*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(16): p. 1222-1231.
42. Heriniaina, R.L., *EVALUATION DES RISQUES DE MALADIES THROMBO-EMBOLIQUES ET VEINEUSES EN CHIRURGIE AU CHU ANOSIALA*.
43. Arquizan, C., *Thrombophlébites cérébrales: aspects cliniques, diagnostic et traitement*. Réanimation, 2001. **10**(4): p. 383-391.
44. Enevoldson, T. and R.R. Russell, *Cerebral venous thrombosis: new causes for an old syndrome?* QJM: An International Journal of Medicine, 1990. **77**(3): p. 1255-1275.
45. Armand-Perroux, A. and M.-T. Barrellier, *La thrombose veineuse: quoi de neuf?* Réanimation, 2008. **17**(8): p. 736-744.
46. Meyer, G. and O. Sanchez, *Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire*. Revue du Praticien, 2009. **59**: p. 393-404.
47. SELMANE Amina, B.M.G.D., *Etude rétrospective sur les facteurs de risque de la thrombose vasculaire veineuse et artérielle*. 2019.
48. Kitchens, C.S., *How I treat superficial venous thrombosis*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2011. **117**(1): p. 39-44.
49. Sedrati, L., *Études des pratiques de médecine générale dans la prise en charge des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs*. 2015.
50. Scott, G., A.J. Mahdi, and R. Alikhan, *Superficial vein thrombosis: a current approach to management*. British journal of haematology, 2015. **168**(5): p. 639-645.

Références bibliographiques

51. Decousus, H., et al., *Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment*. Current opinion in pulmonary medicine, 2003. **9**(5): p. 393-397.
52. Cosmi, B., *Management of superficial vein thrombosis*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2015. **13**(7): p. 1175-1183.
53. Minvielle, F., *Les thromboses veineuses superficielles*. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux Pratique, 2014. **231**: p. 21-30.
54. Becker, F., et al., *La thrombose veineuse superficielle: une pathologie à reconsidérer*. Sang Thrombose Vaisseaux, 2011. **23**(6): p. 280-291.
55. Kesieme, E., et al., *Deep vein thrombosis: a clinical review*. Journal of blood medicine, 2011: p. 59-69.
56. Jackson, S.P., *Arterial thrombosis—insidious, unpredictable and deadly*. Nature medicine, 2011. **17**(11): p. 1423-1436.
57. Cazenave, J.-P., et al., *Plaquettes et thrombose artérielle*. Bulletin de l'Académie nationale de médecine, 2003. **187**(1): p. 35-46.
58. Heit, J.A., *Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2005. **3**(8): p. 1611-1617.
59. Hume, M., S. Sevitt, and D.P. Thomas, *Venous thrombosis and pulmonary embolism*. Vol. 15. 1970: Harvard University Press.
60. Geerts, W.H., et al., *Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2008. **133**(6): p. 381S-453S.
61. Rosenberg, V.A. and C.J. Lockwood, *Thromboembolism in pregnancy*. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2007. **34**(3): p. 481-500.
62. Heit, J.A., et al., *Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study*. Annals of internal medicine, 2005. **143**(10): p. 697-706.
63. Kluft, C. and M. Lansink, *Effect of oral contraceptives on haemostasis variables*. Thrombosis and haemostasis, 1997. **78**(07): p. 315-326.
64. BARRELLIER, M.-T., B. Lezin, and J.-M. MONSALLIER, *Thromboses veineuses profondes iliaques isolées: Etude sur 48 cas recueillis en 7 ans parmi 18 297 explorations écho-Doppler des membres inférieurs*. Journal des maladies vasculaires, 2001. **26**(5): p. 290-298.
65. Gomes, M.P. and S.R. Deitcher, *Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review*. Archives of internal medicine, 2004. **164**(18): p. 1965-1976.

Références bibliographiques

66. Janssen, H.F., et al., *The risk of deep venous thrombosis: a computerized epidemiologic approach*. Surgery, 1987. **101**(2): p. 205-212.
67. Heit, J., et al., *The influence of tumor site on venous thromboembolism risk among cancer patients: a population-based study*. Blood, 2004. **104**: p. 711a.
68. Bick, R.L., *Cancer-associated thrombosis*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(2): p. 109-111.
69. Heit, J.A., et al., *Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study*. Archives of internal medicine, 2000. **160**(6): p. 809-815.
70. Kamphuisen, P., G. Agnelli, and M. Sebastianelli, *Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2005. **3**(6): p. 1187-1194.
71. Fourrier, F., *Le point sur la coagulation-Troubles de l'hémostase au cours du sepsis*. Médecine Intensive Réanimation, 2011. **20**(Suppl. 2): p. 595-602.
72. Fox, E.A. and S.R. Kahn, *The relationship between inflammation and venous thrombosis*. Thrombosis and haemostasis, 2005. **94**(08): p. 362-365.
73. Mantilla, C.B., et al., *Risk factors for clinically relevant pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients undergoing primary hip or knee arthroplasty*. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2003. **99**(3): p. 552-560.
74. Al-Ani, F., S. Chehade, and A. Lazo-Langner, *Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review*. Thrombosis research, 2020. **192**: p. 152-160.
75. Hanff, T.C., et al., *Thrombosis in COVID-19*. American journal of hematology, 2020. **95**(12): p. 1578-1589.
76. Moyou-Mogo, R., *Les mécanismes de l'impact vasculaire du tabagisme*. JMV-Journal de Médecine Vasculaire, 2020. **45**: p. S89.
77. Coiteux and Mazzolai, *La thrombose veineuse profonde: épidémiologie, facteurs de risque et évolution naturelle*. Praxis, 2006. **95**(12): p. 455-459.
78. Dalen, J.E., *Economy class syndrome: too much flying or too much sitting?* Archives of internal medicine, 2003. **163**(22): p. 2674-2676.
79. Alikhan, R., et al., *Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study*. Archives of internal medicine, 2004. **164**(9): p. 963-968.
80. White, R.H., et al., *Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty*. New England Journal of Medicine, 2000. **343**(24): p. 1758-1764.

Références bibliographiques

81. Leon, L., et al., *Clinical significance of superficial vein thrombosis*. European journal of vascular and endovascular surgery, 2005. **29**(1): p. 10-17.
82. Levi, M., M. Schultz, and T. van der Poll. *Sepsis and thrombosis*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2013. Thieme Medical Publishers.
83. Wolberg, A.S., et al., *Venous thrombosis*. Nature reviews Disease primers, 2015. **1**(1): p. 1-17.
84. Cannegieter, S.C., et al., *Risk of venous and arterial thrombotic events in patients diagnosed with superficial vein thrombosis: a nationwide cohort study*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2015. **125**(2): p. 229-235.
85. Bounameaux, H. and M.-A. Reber-Wasem, *Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis: a controversial association*. Archives of internal medicine, 1997. **157**(16): p. 1822-1824.
86. Belcaro, G., et al., *Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized, controlled, follow-up study*. Angiology, 1999. **50**(7): p. 523-529.
87. Galanaud, J.-P., et al., *Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en 2015*. La Revue de Médecine Interne, 2015. **36**(11): p. 746-752.
88. Franchini, M., et al., *The evolution of anticoagulant therapy*. 2016. **14**(2): p. 175.
89. Ansell, J., et al., *Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. 2008. **133**(6): p. 160S-198S.
90. Ansell, J., et al., *Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2008. **133**(6): p. 160S-198S.
91. Du, T., et al., *les anticoagulants*. 2006.
92. Hirsh, J., et al., *Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin*. 2001, Am Heart Assoc. p. 1094-1096.
93. Faure, S. and J.J.A.P. Buxeraud, *Les anticoagulants oraux directs ou AOD*. 2014. **53**(541): p. 1-10.
94. Gouin-Thibault, I., et al., *Nouveaux anticoagulants par voie orale: quelle place pour les analyses de biologie médicale?* 2011. **23**(1): p. 8-17.
95. Riera, H., et al., *Place des héparines et des héparinoïdes de synthèse dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse*. Actualités pharmaceutiques hospitalières, 2007. **3**(9): p. 22-33.

Références bibliographiques

96. Samama, M. and F. Depasse. *Des anciens aux nouveaux anticoagulants: le rôle du biologiste.* in *Annales de biologie clinique*. 2009.
97. Hirsh, J., et al., *Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest, 2008. **133**(6, Supplement): p. 141S-159S.
98. Weitz, J.I., J. Hirsh, and M.M.J.C. Samama, *New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. 2008. **133**(6): p. 234S-256S.
99. Leger, P., et al., *Les cliniques d'anticoagulants*. 2003. **15**(6): p. 288-290.
100. Haas, S., *The present and future of heparin, low molecular weight heparins, pentasaccharide, and hirudin for venous thromboembolism and acute coronary syndromes*. *Semin Vasc Med*, 2003. **3**(2): p. 139-46.
101. Sombret, H., *Prise en charge du traitement anticoagulant chez le sujet âgé*. 1988, UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE.
102. Hirsh, J., et al., *Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. 2008. **133**(6): p. 141S-159S.
103. Mishira, N., *Antithrombotic therapy: current status and future developments*. *The Health*, 2012. **3**(4): p. 98-108.
104. Lever, R. and C.P.J.N.r.D.d. Page, *Novel drug development opportunities for heparin*. 2002. **1**(2): p. 140-148.
105. Soumia, B. and L. Jury, *LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'HEPARINE DE BAS POIDS MOLECULAIRE*.
106. Onishi, A., et al., *Heparin and anticoagulation*. 2016. **21**(7): p. 1372-1392.
107. Faure, S., *Héparines non fractionnées*. *Actualités pharmaceutiques*, 2013. **52**(522): p. 53-55.
108. Hirsh, J. and R. Raschke, *Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. Chest, 2004. **126**(3): p. 188S-203S.
109. Elalamy, I., *Héparines: structure, propriétés pharmacologiques et activités*. EMC-Hématologie, 2010. **5**(10.1016): p. S1155-1984.
110. Anderson, J. and E. Saenko, *Editorial I: heparin resistance*. 2002, Oxford University Press. p. 467-469.
111. Rosenberg, R.D. and P.S. Damus, *The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor*. *Journal of Biological Chemistry*, 1973. **248**(18): p. 6490-6505.
112. Rosenberg, R.D. and L. Lam, *Correlation between structure and function of heparin*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1979. **76**(3): p. 1218-1222.

Références bibliographiques

113. Verli, H. and J.A. Guimarães, *Insights into the induced fit mechanism in antithrombin–heparin interaction using molecular dynamics simulations*. Journal of Molecular Graphics and Modelling, 2005. **24**(3): p. 203-212.
114. Gentric, A. and S. Estivin, *L'utilisation des anticoagulants chez le sujet âgé*. La Revue de médecine interne, 2006. **27**(6): p. 458-464.
115. Faure, S.J.A.p., *Héparines non fractionnées*. 2013. **52**(522): p. 53-55.
116. De Kesel, P.M., et al., *The effect of unfractionated heparin, enoxaparin, and danaparoid on lupus anticoagulant testing: Can activated carbon eliminate false-positive results?* 2020. **4**(1): p. e12264.
117. Azarnoush, K., et al., *Are all heparins safe for on-pump heart surgery?* 2016. **15**(7): p. 897-901.
118. Hirsh, J. and R.J.C. Raschke, *Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. 2004. **126**(3): p. 188S-203S.
119. Riera, H., et al., *Place des héparines et des héparinoïdes de synthèse dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse*. 2007. **3**(9): p. 22-33.
120. Barzu, T., et al., *Binding of heparin and low molecular weight heparin fragments to human vascular endothelial cells in culture*. Nouvelle revue française d'Hématologie, 1984. **26**(4): p. 243-247.
121. Bara, L., et al., *Comparative pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (PK 10 169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration*. Thrombosis research, 1985. **39**(5): p. 631-636.
122. Guerhazi, S. and R. Znazen, *Les résistances aux traitements curatifs par l'héparine non fractionnée*. La Revue de médecine interne, 2009. **30**(4): p. 331-334.
123. Fischer, A.-M., V. Siguret, and J.-N. Fiessinger, *Les traitements antithrombotiques—2e édition*. 2014: John Libbey Eurotext.
124. Faure, S., *Héparines de bas poids moléculaire*. Actualités Pharmaceutiques, 2013. **52**(523): p. 55-58.
125. Kearon, C., et al., *Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism*. 2006. **296**(8): p. 935-942.
126. Hovanessian, H.C., *New-generation anticoagulants: the low molecular weight heparins*. Ann Emerg Med, 1999. **34**(6): p. 768-79.

Références bibliographiques

127. De Maistre, E. and T. Lecompte. *Effets indésirables des traitements anticoagulants en dehors des hémorragies*. in *Annales de cardiologie et d'angiologie*. 2002. Elsevier.
128. Tremey, B. and B.J.R. Vigue, *Prise en charge des accidents des anticoagulants*. 2008. **17**(4): p. 363-369.
129. Samama, C., et al., *Prévention de la maladie thromboembolique en réanimation: méthodes mécaniques et moyens médicamenteux; indications et contre-indications*. 2001. **10**(5): p. 462-472.
130. Boehlen, F. and F. Demarmels Biasiutti. *Le traitement et la prophylaxie antithrombotique pendant la grossesse et postpartum*. in *Forum Médical Suisse*. 2013. EMH Media.
131. Conard, J.J.J.d.g.o.e.b.d.l.r., *Utilisation des antithrombotiques chez la femme enceinte*. 2005. **34**(8): p. 757-762.
132. Billoir, P., et al. *Évaluation du citrate théophylline adénosine dipyridamole (CTAD) et du citrate comme anticoagulant dans la surveillance du traitement par héparine non fractionnée: validation d'une centrifugation différée pour le dosage de l'anti-Xa*. in *Annales de Biologie Clinique*. 2020.
133. Hadjali-Saichia, S. and K. Guenounou, *Stabilité du TCA et de l'activité Anti-Xa après 4 heures de prélèvement dans la surveillance du traitement par l'héparine non fractionnée*. 2022.
134. Cambus, J. and B. Boneu, *Prescription et surveillance des antithrombotiques*. Pr. B. BONEU. Physiopathologie des thromboses et traitements antithrombotiques. Edition, 2009: p. 1-33.
135. Nou, M. and J.J.J.d.M.V. Laroche, *Venous thrombo-embolic disease in cancer. Low molecular weight heparin indications*. 2016. **41**(3): p. 197-204.
136. Nou, M. and J.-P.J.J.d.M.V. Laroche, *Maladie thrombo-embolique veineuse au cours du cancer. Indication des héparines de bas poids moléculaires*. 2016. **41**(3): p. 197-204.
137. FISCHER, K.G., *Essentials of anticoagulation in hemodialysis*. Hemodialysis International, 2007. **11**(2): p. 178-189.
138. FRANCE, L.S.S., *Liste I*. 2002.
139. Wong, G.C. and R.P. Giugliano, *Low-molecular-weight heparins for the treatment of acute coronary syndromes*. *Semin Vasc Med*, 2003. **3**(4): p. 391-402.
140. Elalamy, I.J.E.-H., *Héparines: structure, propriétés pharmacologiques et activités*. 2010. **5**(10.1016): p. S1155-1984.
141. Gouin-Thibault, I., E. Pautas, and V. Siguret, *Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose*. *Drug Safety*, 2005. **28**: p. 333-349.

Références bibliographiques

142. Hirsh, J., et al., *Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety*. 1998. **114**(5): p. 489S-510S.
143. Symes, J., *Low molecular weight heparins in patients with renal insufficiency*. CANNT Journal= Journal ACITN, 2008. **18**(2): p. 55-61.
144. Chevrel, G. and V. Dessus, *énoxaparine sodique: Anticoagulant : héparine de bas poids moléculaire (HBPM) – Lovenox®*, in *300 médicaments injectables*, G. Chevrel and V. Dessus, Editors. 2009, Elsevier Masson: Paris. p. 184-187.
145. Faure, S.J.A.P., *Héparines de bas poids moléculaire*. 2013. **52**(523): p. 55-58.
146. TOUSSAINT-HACQUARD, M., *FACULTÉ DE PHARMACIE*.
147. Mahé, I., et al., *Surveillance des traitements anticoagulants chez les patients atteints de cancer*. 2008. **56**(4): p. 239-244.
148. Jude, B., et al. *Surveillance de l'anticoagulation des circulations extracorporelles par l'héparine non fractionnée: quels sont les problèmes non résolus?* in *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2004. Elsevier.
149. Camoin-Jau, L., et al., *La thrombopénie induite par héparine: mise au point*. 2022. **43**(1): p. 18-25.
150. Depasse, F. and M. Samama. *Thrombopénies induites par l'héparine*. in *Annales de Biologie Clinique*. 2000.
151. Rousseau, A.I., *Contribution de la modélisation des propriétés coagulantes de cellules cancéreuses dans la compréhension de leurs mécanismes d'action et dans l'étude de l'efficacité des agents anticoagulants*. 2016, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI.
152. ORAN, C., *LES ANTICOAGULANTS*. 1996.
153. Borel-Derlon, A. and A.J.M.t. Kher, *Antagonistes de la vitamine K: indications cliniques et conduite du traitement*. 1997. **3**(7): p. 577-81.
154. Moreau, C., M.-A. Lorient, and V. Siguret. *Les antagonistes de la vitamine K: de leur découverte à la pharmacogénétique*. in *Annales de biologie clinique*. 2012.
155. Richard, R.I.B.w.V., *inhibiteur de la synthèse des facteurs vitamine k dépendants (avk)*. site du collège national de pharmacologie médicale. 14 mai 2019.
156. Sangare, A., et al., *Indications et Usage des Anti Vitamine K au Service de Cardiologie du CHU Gabriel Toure*. 2019. **20**(4).
157. Gentric, A. and S.J.L.R.d.m.i. Estivin, *L'utilisation des anticoagulants chez le sujet âgé*. 2006. **27**(6): p. 458-464.

Références bibliographiques

158. Hainaut, P.J.L.M., *Les anticoagulants oraux directs*. 2016: p. 253-8.
159. Conard, J.J.J.-J.d.M.V., *Gestion des anticoagulants oraux directs chez la femme en âge de procréer*. 2017. **42**(2): p. 74.
160. Jude, B., et al., *Les thrombophilies constitutionnelles*. 2016.
161. Planchon, J. and C.J.L.P.e.A.R. Fischer, *Prise en charge d'une parturiente sous anticoagulant*. 2015. **19**(6): p. 315-323.
162. Brionne-Francois, M., A. Le Querrec, and D. Lasne. *Mesure délocalisée de l'INR pour la surveillance des traitements par antivitamine K*. in *Annales de Biologie Clinique*. 2013.
163. Detournay, B.J.A.o.C.D.S., *Coût direct des AVK en France*. 2016. **8**(2): p. 174-179.
164. Rachline, C.J.T.D.M.P., *Utilisation des dispositifs de mesure de l'INR capillaire par les professionnels de santé en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) pour la gestion des traitements antivitamine K par le médecin généraliste: une étude de faisabilité*. 2012. **2012**.
165. Delavenne, X.J.L.p.m., *Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux*. 2013. **42**(9): p. 1206-1212.
166. Wong, P.C., et al., *Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor*. 2011. **31**: p. 478-492.
167. Byon, W., et al., *Apixaban: a clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review*. 2019. **58**: p. 1265-1279.
168. Deutsch, D., et al., *Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures*. 2017. **10**(6): p. 495-505.
169. Hoffmann, C., et al., *Anticoagulants oraux directs: dans quelles indications? Lequel prescrire? Pour ou contre chez les personnes fragiles et dans les situations atypiques? Quelle surveillance et gestion des accidents hémorragiques?* 2020. **41**(9): p. 598-606.
170. Surve, A., et al., *The safety and efficacy of apixaban (Eliquis) in 5017 post-bariatric patients with 95.3% follow-up: a multicenter study*. 2022. **32**(7): p. 1-6.
171. Mladentsev, D.Y., et al., *Review on Synthetic Approaches toward Rivaroxaban (Xarelto), an Anticoagulant Drug*. 2022. **26**(8): p. 2311-2329.
172. Foulon-Pinto, G., *Variabilité interindividuelle de la réponse pharmacocinétique et pharmacodynamique, évaluée par thrombinographie, aux anticoagulants oraux directs chez le patient de 80 ans et plus traité pour fibrillation atriale*. 2021, Université Paris Cité.
173. Mismetti, P. and S. Laporte. *Rivaroxaban: clinical pharmacology*. in *Annales Francaises D'anesthesie et de Reanimation*. 2008.

Références bibliographiques

174. Kvasnicka, T., et al., *Rivaroxaban-metabolism, pharmacologic properties and drug interactions*. 2017. **18**(7): p. 636-642.
175. BOULIN, M.M., *Nouvelles missions du pharmacien: mise en place d'entretiens à l'officine, pour des patients atteints de cancer*. 1994, Université de Bourgogne.
176. Douxfils, J., et al., *Le Rivaroxaban (Xarelto®): guide de la pratique officinale*. 2013. **1**(1): p. 28.
177. Scheen, A.J.R.M.d.L., *Rivaroxaban (Xarelto): nouvel anticoagulant oral, inhibiteur direct selectif du facteur Xa*. 2009. **64**(10).
178. Samama, M., et al. *Deux nouveaux anticoagulants disponibles en 2010—Dabigatran Etexilate et Rivaroxaban: progrès attendus—problèmes posés*. in *Annales pharmaceutiques françaises*. 2010. Elsevier.
179. Sanford, M. and G.L.J.D. Plosker, *Dabigatran etexilate*. 2008. **68**: p. 1699-1709.
180. Meddahi, S. and M.M. Samama, *Les inhibiteurs directs de la thrombine, l'hirudine, la bivalirudine, l'argatroban, et le dabigatran etexilate*. *Journal des Maladies Vasculaires*, 2011. **36**(1): p. 24-32.
181. Delavenne, X.J.A.-h., *Nouveaux anticoagulants oraux: données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique*. 2014. **416**(6): p. 319-324.
182. Schiele, F., et al., *Structure-guided residence time optimization of a dabigatran reversal agent*. *mAbs*, 2015. **7**(5): p. 871-880.
183. Wan, S., et al., *Dual-target synergistic antithrombotic mechanism of a dabigatran etexilate analogue (HY023016)*. 2022. **49**(5): p. 567-576.
184. van Ryn, J., et al., *The discovery of dabigatran etexilate*. 2013. **4**: p. 12.
185. Wienen, W., et al., *In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate*. 2007. **98**(07): p. 155-162.
186. Eriksson, B.I., et al., *Dabigatran etexilate*. 2008. **7**(7).
187. Messier, K. and M. Lapierre, *Le dabigatran (Pradax)*.
188. Herbert, J., et al., *SR 90107A/Org 31540, a novel anti-factor Xa antithrombotic agent*. 1997. **15**(1): p. 1-26.
189. Boitard, C.J.M.t., *Un nouvel anti-thrombotique: le fondaparinux*. 2001. **7**(9).
190. Samama, M.-M. and G.T.J.T.r. Gerotziafas, *Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux)*. 2003. **109**(1): p. 1-11.
191. Martineau, J., *Le fondaparinux (Arixtra)*.

Références bibliographiques

192. Meuleman, C.J.m.c., *Comparaison du fondaparinux et de l'énoxaparine dans le syndrome coronaire aigu*. 2006. **2**(4): p. 426-428.
193. Horellou, M.-H., G. Plu-Bureau, and J.J.L.R.D.M.I. Lepercq, *Maladie thrombo-embolique veineuse et grossesse*. 2015. **36**(3): p. 219-224.
194. Massignon, D., *Surveillance biologique des malades sous héparine ou sous fondaparinux*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2014. **2014**(463): p. 29-35.
195. Bénard, É., A. Lafuma, and P.J.L.p.m. Ravaud, *Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse*. 2005. **34**(6): p. 415-419.
196. Grant, P.J., et al., *Assessing the Caprini Score for Risk Assessment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients*. *The American Journal of Medicine*, 2016. **129**(5): p. 528-535.
197. Tiouabi, A. and L.J.F.d.M.e.d.P.M. Essaadouni, *Profil étiologique et facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine interne*. 2015: p. 1-4.
198. Degirmenci, S.-E. and A.J.J.d.C.V. Steib, *Gestion périopératoire des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires*. 2014. **151**(2): p. 132-142.
199. Pottier, P., et al., *Rationalisation des facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique veineuse en milieu médical polyvalent hospitalier: Une étude prospective*. 2000. **25**(4): p. 241-249.
200. SANOGO, M.S., *SCORE DE PREDICTION CLINIQUE DES THROMBOSES VEINEUSES DANS LES SERVICES DE CHIRURGIE GENERALE DU*. 2010.
201. Barcat, D., et al., *Thrombose veineuse profonde contemporaine d'une varicelle de l'adulte*. 1998. **19**(7): p. 509-511.
202. Mohamed, Y.O.S., *Evaluation du score de prédiction clinique des thromboses veineuses dans les services de chirurgie générale du CHU du point "G"*. 2007.
203. Pottier, P., et al., *Facteurs de risque et incidence de la maladie thromboembolique veineuse en médecine interne: une étude descriptive prospective sur 947 patients hospitalisés*. 2001. **22**(4): p. 348-359.
204. Oussou, G., *Phlébite des membres inférieurs: Epidémiologie, prise en charge et évolution à l'USERC du CNHU*. 2004, Thèse de Doctorat. Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou.
205. Mariette, C., et al. *Soins périopératoires en chirurgie digestive. Recommandations de la Société française de chirurgie digestive (SFCD)*. in *Annales de chirurgie*. 2005. Elsevier.
206. Godier, A., N. Rosencher, and C.-M.J.L.P.M. Samama, *Thromboprophylaxie médicamenteuse en chirurgie*. 2013. **42**(9): p. 1213-1218.

Références bibliographiques

207. Samama, C., et al. *Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011. Short text.* in *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2011.
208. Samama, M.J.A.d.M.d.C.e.d.V.-P., *Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs*. 2019. **2019**(275): p. 2-6.
209. Godier, A., et al., *Gestion des agents antiplaquettaires pour une procédure invasive programmée. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) en collaboration avec la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR)*. 2018. **4**(6): p. 548-562.
210. Ringuier, C.P. and C.-M. Samama, *COMMENT ÉVALUER LE RISQUE HÉMORRAGIQUE EN PRÉOPÉRATOIRE?*
211. Bonhomme, F., et al., *Preoperative hemostatic assessment: a new and simple bleeding questionnaire*. 2016. **63**(9): p. 1007.
212. Magnette, A., et al., *Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories*. 2016. **14**: p. 1-14.
213. Houry, S., et al., *A prospective multicenter evaluation of preoperative hemostatic screening tests*. 1995. **170**(1): p. 19-23.
214. Sié, P., et al., *Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis*. 2011. **104**(12): p. 669-676.
215. De Santé, H.A.J.P.S., *Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier*. 2008. **3**.
216. Healey, J.S., et al., *Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial*. 2012. **126**(3): p. 343-348.
217. Beyer-Westendorf, J., et al., *Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry*. 2014. **35**(28): p. 1888-1896.
218. Sié, P., et al. *Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with oral direct thrombin or factor Xa inhibitors*. in *Annales Francaises D'anesthesie et de Reanimation*. 2011.

Références bibliographiques

219. Levi, M., et al., *Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelet agents: risk factors and management*. 2010. **68**(2): p. 68-76.
220. Pernod, G., et al., *Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP)–March 2013*. 2013. **106**(6-7): p. 382-393.
221. Doukhane C., B.I.H.D., Brahim D.J. , *Utilisation et gestion des anti-coagulants dans la chirurgie oncologique* Juillet 2021.
222. Ongoiba, S.-A., *Evaluation du risque thromboembolique veineux et pratique de la thromboprophylaxie en milieu chirurgical au CHU du Point G*. 2021, USTTB.
223. Cohen, A.T., et al., *Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study*. 2008. **371**(9610): p. 387-394.
224. Doukhane C., B.I.H.D., Brahim D.J., *Utilisation et gestion des anti-coagulants dans la chirurgie oncologique*. Juillet 2021.
225. Guermez, R., S. Belhamidi, and A.J.J.d.M.V. Amarni, *Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients à risque hospitalisés en Algérie: étude PROMET*. 2015. **40**(4): p. 240-247.
226. Oger, E., E.-G.s.g.J. Thrombosis, and haemostasis, *Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France*. 2000. **83**(05): p. 657-660.
227. Khorana, A.A., et al., *Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis*. 2008. **111**(10): p. 4902-4907.
228. Chew, H.K., et al., *Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers*. 2006. **166**(4): p. 458-464.
229. KHALOUKI, M., *Adéquation de la thromboprophylaxie dans les services chirurgicaux des hôpitaux universitaires de Marrakech*. 1992.
230. Elfakiri, B.J.A., *THROMBOPROPHYLAXIE EN MILIEU CHIRURGICAL EXPÉRIENCE DE L'HÔPITAL DE SETTAT, MAROC*. 2016. **67**(3): p. 25.
231. Houénassi, D.M., et al., *Prevention of venous thromboembolism among inpatients at Cotonou teaching hospital, Benin*. 2009. **102**(1): p. 5-9.

Résumé :

La prescription d'anticoagulants en péri-opératoire est une pratique courante dans le service de chirurgie générale, car les patients sont souvent à risque de développer des évènements thromboemboliques telles que les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP) ainsi que les évènements hémorragiques après une intervention chirurgicale.

Nous avons effectué une étude descriptive prospective qui s'est déroulée au CHU de Tlemcen dans le service de chirurgie générale sur une période de 4 mois chez 121 patients ayant subi une intervention chirurgicale à risque faible, modéré ou élevé.

Une thromboprophylaxie à base d'héparine a été systématique chez 98% des patients.

Il s'agit de 8 patients qui ont eu des complications dans notre étude dont cinq patients avaient des évènements thromboemboliques (4,1%), et quatre patients avaient des évènements hémorragiques (3,3%).

Les résultats observés au service de chirurgie générale A et transplantation rénale démontrent qu'une prise en charge adéquate par des moyens médicamenteux et mécaniques diminuent largement le risque d'avoir un évènement thromboembolique.

Mots clés : prescription d'anticoagulants, intervention chirurgicale, thromboprophylaxie, évènement thromboembolique, évènement hémorragique.

Abstract :

The prescription of perioperative anticoagulants is a common practice in the general surgery department, as patients are often at risk of developing thromboembolic events such as deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (EP) and bleeding events after surgery.

A prospective descriptive study was conducted at Tlemcen CHU in the general surgery unit over a 4-month period in 121 patients who underwent low, moderate, or high risk surgery.

Heparin-based thromboprophylaxis was systematic in 98% of patients.

These were 8 patients who had complications in our study of which 5 patients had thromboembolic events (4.1%), and 4 patients had hemorrhagic events (3.3%).

The results observed in the Department of General Surgery A and Renal Transplantation show that proper management by drug and mechanical means greatly reduce the risk of having a thromboembolic event.

Keywords: prescription of anticoagulants, surgery, thromboprophylaxis, thromboembolic event, hemorrhagic event.

ملخص

تعتبر وصفة مضادات التخثر المحيطة بالجراحة ممارسة شائعة في قسم الجراحة العامة، حيث غالبًا ما يكون المرضى معرضين لخطر الإصابة بأحداث الانصمام الخثري مثل التخثر الوريدي العميق والانصمام الرئوي وأحداث النزيف بعد الجراحة.

أجريت دراسة وصفية مستقبلية في المستشفى الجامعي بتلمسان في وحدة الجراحة العامة على مدى 4 أشهر في 121 مريضًا خضعوا لعملية جراحية منخفضة أو متوسطة أو عالية الخطورة.

كان الوقاية من الخثرة القائمة على الهيبارين منهجيًا في 98% من المرضى.

كان هؤلاء 8 مرضى عاثوا من مضاعفات في دراستنا، وكان 5 مرضى يعانون من حالات الانصمام الجلدي (4.1%)، و 4 مرضى يعانون من أحداث نزفية (3.3%).

تظهر النتائج التي لوحظت في قسم الجراحة العامة وزرع الكلى أن الإدارة السليمة عن طريق الأدوية والوسائل الميكانيكية تقلل بشكل كبير من خطر الإصابة بحدث الانصمام الكلوي.

الكلمات الرئيسية: وصفة طبية لمضادات التخثر، الجراحة، الوقاية من الخثرة، حدث الانصمام الخثري، حدث نزفي.

Résumé :

La prescription d'anticoagulants en péri-opératoire est une pratique courante dans le service de chirurgie générale, car les patients sont souvent à risque de développer des événements thromboemboliques tels que les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP) ainsi que les événements hémorragiques après une intervention chirurgicale. Nous avons effectué une étude descriptive prospective qui s'est déroulée au CHU de Tlemcen dans le service de chirurgie générale sur une période de 4 mois chez 121 patients ayant subi une intervention chirurgicale à risque faible, modéré ou élevé.

Une thromboprophylaxie à base d'héparine a été systématique chez 98% des patients.

Il s'agit de 8 patients qui ont eu des complications dans notre étude dont cinq patients avaient des événements thromboemboliques (4,1%), et quatre patients avaient des événements hémorragiques (3,3%).

Les résultats observés au service de chirurgie générale A et transplantation rénale démontrent qu'une prise en charge adéquate par des moyens médicamenteux et mécaniques diminue largement le risque d'avoir un événement thromboembolique.

Mots clés : prescription d'anticoagulants, intervention chirurgicale, thromboprophylaxie, événement thromboembolique, événement hémorragique.

Abstract :

The prescription of perioperative anticoagulants is a common practice in the general surgery department, as patients are often at risk of developing thromboembolic events such as deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (EP) and bleeding events after surgery. A prospective descriptive study was conducted at Tlemcen CHU in the general surgery unit over a 4-month period in 121 patients who underwent low, moderate, or high risk surgery. Heparin-based thromboprophylaxis was systematic in 98% of patients.

These were 8 patients who had complications in our study of which 5 patients had thromboembolic events (4.1%), and 4 patients had hemorrhagic events (3.3%).

The results observed in the Department of General Surgery A and Renal Transplantation show that proper management by drug and mechanical means greatly reduce the risk of having a thromboembolic event.

Keywords: prescription of anticoagulants, surgery, thromboprophylaxis, thromboembolic event, hemorrhagic event.

ملخص

تعتبر وصفة مضادات التخثر المحيطة بالجراحة ممارسة شائعة في قسم الجراحة العامة، حيث غالبًا ما يكون المرضى معرضين لخطر الإصابة بأحداث الانصمام الخثري مثل التخثر الوريدي العميق والانصمام الرئوي وأحداث النزيف بعد الجراحة.

أجريت دراسة وصفية مستقبلية في المستشفى الجامعي بتلمسان في وحدة الجراحة العامة على مدى 4 أشهر في 121 مريضًا خضعوا لعملية جراحية منخفضة أو متوسطة أو عالية الخطورة. كان الوقاية من الخثرة القائمة على الهيبارين منهجيًا في 98% من المرضى. كان هؤلاء 8 مرضى عانوا من مضاعفات في دراستنا، وكان 5 مرضى يعانون من حالات الانصمام الجلدي (4.1%)، و 4 مرضى يعانون من أحداث نزفية (3.3%).

تظهر النتائج التي لوحظت في قسم الجراحة العامة وزرع الكلى أن الإدارة السليمة عن طريق الأدوية والوسائل الميكانيكية تقلل بشكل كبير من خطر الإصابة بحدث الانصمام الكلوي.

الكلمات الرئيسية: وصفة طبية لمضادات التخثر، الجراحة، الوقاية من الخثرة، حدث الانصمام الخثري، حدث نزفي