

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 –

**UNIVERSITE
SAAD DAHLAB BLIDA
FACULTE DE MEDECINE**



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'étude en vue d'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

SOUS LE THEME

**Utilisation et gestion des anticoagulants dans
la chirurgie cancérologique**

Session: Juillet 2021

Présentée par :

Doukhane Chaima

Brahimi Imane

Belmedani Dalila

Devant le jury :

Examinatrice : Dr Seridj.N Maitre assistante en chirurgie générale CHU Blida

Examinatrice : Dr Bouzida.M Maitre assistante en chirurgie générale CHU Blida

Promotrice : Dr Hamoudi.DJ Assistante en chirurgie générale CHU Blida

Année universitaire : 2020 – 2021

Dédicaces

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude

que

Je dédie cette thèse ... 🌹

À Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde



À ma très chère maman : Fatma Krouri.

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A une personne qui m'a tout donné sans compter.

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance. Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens une pharmacienne.

J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te récompenser pour tous tes sacrifices.

Je te dédie cette thèse qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements. Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.

En ce jour j'espère réaliser chère mère et douce créature l'un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour tu es fière de moi.

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aime énormément MAMAN...

À mon très cher papa : Mouhamed Faouzi Doukhane .

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation, mon instruction et mon bien être. Cher papa, tu es un homme de cœur, je ne suis pas la seule à l'affirmer. Tu as toujours fait preuve d'humilité, d'honnêteté et de bonté. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, qui étudie de l'esprit et te protège de tout mal.

Je t'aime très fort papa...

À ma très chère sœur Amel:

A tous nos éclats de rires, à nos souvenirs d'enfance. Je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon amour et de ma profonde tendresse. Aucune dédicace ne saurait exprimer ma gratitude et ma fierté de t'avoir comme sœur. En témoignage de mon amour fraternel, de ma profonde tendresse et reconnaissance, Je te souhaite tous le bonheur du monde, une vie pleine de sérénité et d'amour dans ta vie.

À ma très chère sœur Nabila:

La tendre, la généreuse et la formidable.

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Je te remercie énormément ma très chère sœur pour ton soutien, ton aide et ta générosité qui ont été pour moi une source de courage et de confiance. Tu as été toujours présente à mes côtés pour me consoler quand il le fallait.

À toute ma grande famille :

A tous mes tantes et oncles, cousines et cousins.

Merci beaucoup pour vos encouragements. Je vous dédie ce travail à travers lequel je vous exprime tout mon amour et affection. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

À tous mes chers amis, amies et collègues :

Dalila, Chaima, Sihem, Manel, Imène, Abdou, Mohamed, Aymen...

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.

Des personnes à qui je rends grâce pour leur don de solidarité, de générosité et de bonté et qui ne sont pas toujours conscientes de ce que signifient leurs actions pour les autres.

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Que notre fraternité reste éternelle.

Chaima.

Dédicaces

J'ai l'immense plaisir de dédier ce travail :

A mes très chers parents

Belmedani Ahmed et Mansour Boukhtache zohra

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer mon amour.

Vous êtes mes piliers et mon repère. Vous m'avez enseigné le souci et le goût du bien, la discipline, le dévouement, la patience et la modestie : des valeurs que je pense indispensables pour s'engager dans le chemin de la réussite.

Par ce travail, j'espère faire un premier pas dans ce sens.

Tout ce que je suis et tout ce que j'espère être un jour sera grâce à vous et pour vous.

Merci d'être les meilleurs. Vous êtes toute ma vie et je ferais tout mon possible pour vous rendre heureux et fiers, Que Dieu tout puissant vous protège et vous offre la santé et une longue vie.

A ma très chère sœur Hayet

Éloge de gentillesse et noblesse de cœur, tu m'as beaucoup encouragé et soutenu depuis le premier jour. Ta force, ton ambition et ton encouragement m'ont été d'une grande aide et d'un grand soutien, tu demeureras pour moi une source d'illumination qui ne se tarira jamais. Merci donc, avec mes sincères souhaits pour un avenir radieux.

A ma très chère sœur Hafidha, à son mari Mohamed et à mes neveux Anes et Iyad

Votre sagesse et votre grande sensibilité témoignent du grand cœur que vous avez, vous êtes des personnes franchement uniques, vous étiez toujours à mes côtés.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection, puisse dieu vous accorder une longue vie heureuse avec vos petits Anes et Iyed.

A mon très cher petit frère Fethi

Mon beau gosse encore adolescent mais à caractère adulte, je respecte en toi sérieux et la confiance. Mais tout ceci n'empêche pas que tu sois toujours petit dans mes yeux.

Que DIEU te protège et t'accorde un avenir brillant.

A la mémoire de ma grand-mère paternelle

J'aurai aimé que vous soyez à mes côtés ce jour, mais le destin en a décidé autrement. J'espère que vous êtes fiers de moi.
Vous êtes toujours dans mon cœur et je ne vous oublierai jamais.

A mes très chers amies

Chaima Sihem Manel Chaima Imane Ikram Romaisa AsmaeFatima

Vous avez allégé mon parcours et rendu mon quotidien rempli de souvenirs joyeux. Merci pour votre support et présence dans ma vie.

Je vous aime.

Dalila.

Dédicaces

Je dédie ce travail à toute ma chère famille ;

A ma chère mère :

Vous récoltez dans ce travail le fruit de vos efforts. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour et ma reconnaissance, merci beaucoup ma mère pour vos sacrifices, patience et votre fatigue pour que je sois à la hauteur.

À mon très cher papa :

Tu es toujours là pour moi et tu restes l'homme de ma vie et ma source de motivation, j'espère que tu es heureux que je sois devenue une pharmacienne.

A mes chers frères : Abderahim, Mosaab, Mohamed.

A tous mes oncles et tantes, cousins et cousines.

A mes amies :Amel, Meriem

Nadjet,Hanane,Kawther,Asma,Nassima,Sarah,Asma,Latifa.

Merci pour tous les souvenirs qu'on a passé ensemble.

« Que Dieu nous garde toujours unies »

Imane.

Remerciements

A notre promotrice : Dr Hamoudi.DJ

Assistante en chirurgie générale

Au terme de ce travail, nous adressons nos remerciements les plus sincères pour l'aide qu'elle nous a fourni et les connaissances qu'elle a su nous transmettre tout au long de cette période. Nous la remercions également pour sa disponibilité, son dynamisme, ses compétences, ainsi que ses qualités humaines et professionnelles.

À notre juge de thèse : Dr Seridj.N

Maître assistante en chirurgie générale

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury. Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Veillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.

À notre juge de thèse : Dr.Bouzida.M

Maître assistante en chirurgie générale

Nous sommes particulièrement touché par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Votre Présence constitue pour nous un grand honneur.

*Nous vous remercions de votre gentillesse. Qu'il nous soit ainsi permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de
notre grand respect et l'expression de notre profonde reconnaissance.*

Liste des illustrations

Liste des tableaux

PARTIE THEORIQUE

Tableau 1 : les facteurs de la coagulation.....	7
Tableau 2 : Caractéristiques des différents dérivés hépariniques : masse moléculaire moyenne (MM), rapport de l'activité anti-Xa/anti-IIa, demi-vie et mode d'élimination....	22
Tableau 3 : Caractéristiques pharmacocinétiques des AVK.	29
Tableau 4 : Propriétés pharmacologiques des AOD.....	33
Tableau 5 : Recommandations internationales pour le traitement curatif de la MTEV chez les patients atteints de cancer. International guidelines for curative treatment of venous thromboembolism in cancer patients en raison du risque hémorragique.	46
Tableau 6 : Pondération du risque thrombotique en fonction des comorbidités du patient selon les recommandations américaines.....	55
Tableau 7 : Stratification du risque thrombotique selon les recommandations françaises.	56
Tableau 8 : Recommandations actualisées 2011 de la thromboprophylaxie en chirurgie digestive.....	58
Tableau 9 : Délai d'arrêt et de reprise des AOD.	59
Tableau 10 : Prise en charge des saignements majeurs sous antithrombotique.	64

PARTIE PRATIQUE

Tableau 11 : Répartition des patients selon le sexe.....	68
Tableau 12 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.	69
Tableau 13 : Répartition des patients selon le siège du cancer opéré.	70
Tableau 14 : Répartition des patients en fonction de comorbidités.	71
Tableau 15 : Répartition des patients selon le traitement antithrombotique antérieur.	72
Tableau 16 : Répartition des patients selon le risque thrombo-embolique.	73
Tableau 17 : Répartition des patients selon le risque hémorragique.....	74
Tableau 18 : Répartition des patients en fonction de complications thrombo-emboliques.	75
Tableau 19 : Répartition des patients selon les complications hémorragiques.	76

Liste des figures

PARTIE THEORIQUE

Figure 1 : Les différentes étapes de l'hémostase.....	3
Figure 2 : Les principales étapes de l'hémostase primaire.	3
Figure 3 : Activation des plaquettes.	5
Figure 4 : La cascade de la coagulation.....	7
Figure 5 : Schématisation de la fibrinolyse.	10
Figure 6 : Schéma de la coagulation, la fibrinolyse et l'inhibition de la fibrinofomation. 12	
Figure 7 : Structure chimique d'une séquence polysaccharidique de l'HNF.	17
Figure 8 : Mécanisme moléculaire schématique de l'action des dérivés hépariniques	19
Figure 9 : Mécanisme d'action des AVK	30
Figure 10 : Mode d'action des nouveaux anticoagulants oraux.	34
Figure 11 : Triade de Virchow appliqué au cancer.....	42
Figure 12 : Facteurs de risque de thrombose chez les patients cancéreux.....	45
Figure 13 : Gestion périopératoire des anticoagulants directs oraux(AODs)en situation program mée.....	60
Figure 14 : Un protocole d'arrêt et de reprise des AVK sans relais héparine pour une chirurgie à haut risque hémorragique chez les patients à faible risque de thrombose.....	61
Figure 15 : Protocole d'arrêt et de reprise des AVK et relais héparine pour chirurgie à haut risque hémorragique chez les patients à haut risque de thrombose.	62

PARTIE PRATIQUE

Figure 16 : Répartition des patients en fonction de sexe.	68
Figure 17 : Répartition des patients en fonction de tranche d'âge.	69
Figure 18 : Répartition des patients selon le siège du cancer opéré	70
Figure 19 : Répartition des patients en fonction de co-morbidités.....	71
Figure 20 : Répartition des patients en fonction du traitement antithrombotique antérieur 72	
Figure 21 : Répartition des patients en fonction de risque thrombo-embolique.....	73
Figure 22 : Répartition des patients selon le risque hémorragique.....	74
Figure 23 : Répartition des patients en fonction des complications thrombo-emboliques.75	
Figure 24 : Répartition des patients en fonction de complications hémorragiques.....	76

Liste des abréviations

AAP	:	Antiagregant Plaquettaire
AC	:	Anticoagulant
ACCP	:	American College of ClinicalPharmacy
ADP	:	Adénosine Diphosphate
ACFA	:	Les Arythmies Complètes par Fibrillation Auriculaire
AND	:	Acide DésoxyriboNucléique
AINS	:	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AIT	:	Accident Ischémique Transitoire
AMM	:	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	:	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOD	:	Anticoagulants Oraux Directs
AT	:	Anti-Thrombine
ATCD	:	Antécédent
ATP	:	Acide Adénosine-Triphosphorique
AVC	:	Accident Vasculaire Cérébral
AVCI	:	Accident Vasculaire Cérébral Ischémique
AVK	:	Anti Vitamines K
BAT	:	Bas Antithrombose
CCP	:	Concentré de Complexe Prothrombinique
CIVD	:	Coagulation Intra Vasculaire Disséminée
CPI	:	Compression Pneumatique Intermittente
CYP2C9	:	Cytochrome P450, famille 2, sous-famille C, membre 9
CYP2C19	:	Cytochrome P45, famille 2, sous-famille C, membre 19

CYP3A4	:	Cytochrome P450, famille 3, sous-famille A, polypeptide 4
Da	:	Dalton
EPCR	:	Récepteur de l'endothéline C
EP	:	Embolie Pulmonaire
ETE	:	Evènement Thrombo-Embolique
FA	:	Fibrillation Auriculaire
FIIa	:	Facteur II activé
FXa	:	Facteur X activé
FT	:	Facteur tissulaire
FVW	:	Facteur de vonWillebrand
GEHT	:	Groupe d'étude sur l'Hémostase et la Thrombose
Gla	:	Acide gamma-carboxyglutamique
GP	:	Glycoprotéine
GPIb-IX	:	Glycoprotéine Ib-IX
HAS	:	Haute Autorité de Santé
HBPM	:	Héparines de Bas Poids Moléculaire
HNF	:	Héparine Non Fractionnée
HTA	:	Hypertension Artérielle
IDM	:	Infractus du myocarde
INCa	:	Institut National Du Cancer
IEC	:	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
INR	:	International Normalized Ratio (Rapport Normalisé International)
ISTH	:	l'International Society of Thrombosis and Haemostasis
KHPM	:	Kininogène de Haut Poids Moléculaire

MTEV	:	Maladie Thromboembolique Veineuse
OP	:	Opération
PAI	:	PlasminogenActivatorInhibitor
PAR-1	:	Protease-ActivatedReceptor
PC	:	Protéine C
PCA	:	Protéine C Activée
PDF	:	Produits de Dégradation de La Fibrine
PK	:	Prékallicréine
POSTOP:		Postopératoire
Pré-op	:	Préopératoire
SC	:	Sous-Cutanée
SFAR	:	La Société Française d'anesthésie-Réanimation
TAFI	:	Thrombin-ActivatableFibrinolysisInhibitor
TCA	:	Temps de Céphaline Activée
TFPI	:	Tissue Factor PathwayInhibitor
TIH	:	Thrombopénie Induite à l'Héparine
TM	:	Trombomoduline
T-PA	:	Activateur Tissulaire Du Plasminogène
TP	:	Taux de prothrombine
TQ	:	Temps de Quick
TVP	:	Thrombose veineuse profonde
UI	:	Unités internationales
U-PA	:	Activateur du plasminogène de type urokinase
VKORC1:		Vitamine K epOxideReductaseComple

SOMMAIRE

Introduction	1
--------------------	---

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : Généralités sur l'hémostase

1. Rappel sur l'hémostase	2
1.1.L'hémostase primaire	3
1.2.La coagulation	5
1.3.Fibrinolyse.....	7
1.4. Inhibition de la fibrinoformation	10
2. Exploration biologique de la coagulation.....	12

CHAPITRE II : Les anticoagulants

1.Rappel sur les antithrombotiques	15
2.Définition des anticoagulants	16
3.Classification	16
3.1. Les héparines	16
3.1.1.Les héparines non fractionnées (HNF)	17
3.1.1.1.Définition et structure chimique.....	17
3.1.1.2. Pharmacocinétique	17
3.1.1.3. Mécanisme d'action.....	18
3.1.1.4.Indications.....	19
3.1.2.Les héparines de bas poids moléculaire(HBPM)	20
3.1.2.1. Définition et structure chimique.....	20
3.1.2.2. Pharmacocinétique.....	20
3.1.2.3. Mécanisme d'action.....	21
3.1.2.4. Indications.....	22
3.1.3. Surveillance biologique du traitement héparinique	20
3.1.3.1.Surveillance de l'effet thérapeutique	23

3.1.3.1.1. Traitement par HNF.....	23
3.1.3.1.2. Traitement par HBPM	24
3.1.3.2. Conduite à tenir en cas de chirurgie programmée.....	26
3.1.4. Effets indésirables	26
3.1.5. Contre-indications	28
3.2. Les antivitamines k (AVK).....	28
3.2.1. Définition.....	28
3.2.2. Pharmacocinétique.....	28
3.2.3. Mécanisme d'action	29
3.2.4. Indications.....	30
3.2.5. Surveillance biologique	31
3.2.6. Effets indésirables	31
3.2.7. Contre-Indications....	32
3.2.8. Les interactions médicamenteusesn	32
3.3. Les Anticoagulants oraux directs (AOD)	28
3.3.1. Pharmacocinétique	33
3.3.2. Mécanisme d'action	33
3.3.3. Indications.....	34
3.3.4. Surveillance biologique.....	35
3.3.5. Effets indésirables.....	36
3.3.6. Contre-Indications.....	36
3.3.7. Les interactions médicamenteuses.....	37

CHAPITRE III: Le risque thromboembolique et hémorragique dans la chirurgie cancérologique

1. Le risque thromboembolique	39
1.1. Définition	39
1.1.1. Thrombose.....	39
1.1.2. Cancer.....	39

1.2. Epidémiologie des thromboses au cours du cancer	40
1.3. Physiopathogénie de la maladie thromboembolique veineuse en oncologie.....	41
1.4. Facteurs de risque thromboembolique chez les patients atteints d'un cancer	43
1.4.1. Liés au cancer.....	43
1.4.2. Liés au patients.....	44
1.4.3. Liés à la chirurgie et traitement.....	44
2. Le risque hémorragique	39
2.1. Facteurs de risque hémorragique.....	40
2.1.1. Les facteurs liés à la chirurgie.....	47
2.1.1.1. Nature des tissus et leur vascularisation.....	48
2.1.1.2. Chirurgie des cancers (chirurgie carcinologique).....	48
2.1.1.3. Réinterventions.....	48
2.1.1.4. Voie d'abord.....	48
2.1.1.5. Expérience du chirurgien et de l'anesthésiste.....	49
2.1.2. Les facteurs liés au patient.....	49
2.1.2.1. Anomalies de l'hémostase.....	49
2.1.2.2. Antécédents du patients.....	50
2.1.3. Les facteurs liés aux prises médicamenteuses.....	50
2.1.3.1. Chirurgie à risque thrombotique.....	51
2.1.3.2. Patients sous antivitamines K pour une comorbidité associée.....	51
2.1.3.3. Patients traités par les nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD).....	51

Chapitre IV :Gestion des anticoagulants dans la chirurgie cancérologique

1. Evaluation du risque hémorragique	53
2. Evaluation du risque thromboembolique	55
3. Gestion des anticoagulants en périopératoire	56
3.1. La prise en charge des patients traités par anticoagulants injectables	56
3.2. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs (AOD)	58

3.3. Gestion péri opératoire des AVK	60
4. Mesures à prendre en cas de saignement	63

Partie pratique

Matériels et méthodes	65
1. L'objectif de l'étude	65
2. Matériels	65
2.1. Cadre de l'étude	65
2.2. Description de la population étudiée	65
2.3. Critères d'inclusion	65
2.4. Critères d'exclusion	65
3. Méthodes	66
3.1. Recueil des données	66
3.2. Statistique des données	67
3.3. Méthodes de recherche	67
Résultats	68
Discussion.....	77
Conclusion.....	81
Références bibliographiques.....	82
Annexes	92
Résumés.....	97

Introduction

Les anticoagulants ont fait la preuve de leur efficacité dans la prophylaxie et le traitement de la phase aiguë de la maladie thromboembolique veineuse ainsi que dans le traitement des pathologies thromboemboliques artérielles. L'utilisation d'algorithmes posologiques en début de traitement est recommandée et l'éducation thérapeutique du patient indispensable pour minimiser les risques de surdosage/sous-dosage et le risque hémorragique/thrombotique **(1)**.

Le cancer et la thromboembolie veineuse (TEV) sont liés par une association bidirectionnelle. En effet, le risque de TEV chez les patients cancéreux est quatre fois plus élevé que celui de la population générale **(2)**.

La période périopératoire majeure, de son côté, le risque thromboembolique, à fortiori chez les patients présentant un cancer. À type d'intervention chirurgicale égale, l'existence d'un cancer double approximativement le risque de thrombose postopératoire par rapport à une population sans cancer. En l'absence de thromboprophylaxie périopératoire, le risque global d'événements thromboemboliques observés en chirurgie digestive carcinologique est de l'ordre de 30 % **(3)**.

Le risque d'hémorragie peropératoire et postopératoire semble être lié à la chirurgie pratiquée, le maintien d'un traitement antithrombotique ou à la restauration d'un traitement efficace après la chirurgie **(4)**.

L'évaluation préopératoire est essentielle pour bien identifier ces risques et ajuster les stratégies périopératoires pour limiter les saignements et les thromboses veineuses ou artérielles. Ces stratégies impliquent à la fois la prévention des thromboses et la prise en charge des traitements au long cours (anticoagulants, antiplaquettaires) pris par les patients pour prévenir le risque de thrombose veineuse ou artérielle. Ils doivent faire l'objet de discussions multidisciplinaires pour établir des accords de consensus dans le cadre d'une évaluation bénéfice/risque **(5)**.

Partie théorique

Chapitre I

Généralités sur l'hémostase.

1. Rappel sur l'hémostase :

L'hémostase est le processus physiologique qui regroupe l'ensemble des phénomènes destinés à limiter les pertes sanguines au niveau d'une brèche vasculaire grâce à la formation rapide d'un caillot fait de plaquettes agrégées entre elles, enserrées dans un réseau de fibrine.

Lorsque le vaisseau est intact, le sang reste fluide car il est au contact de la monocouche de cellules endothéliales qui par ses fonctions régulatrices, protège de la thrombose (effet antithrombotique).

En rompant la continuité de la monocouche de cellules endothéliales, la brèche vasculaire expose les structures sous-endothéliales au contact du sang entraînant(6) :

- ✓ Adhésion et activation des plaquettes au site de la lésion c'est l'hémostase primaire.
- ✓ L'activation locale de la coagulation qui conduit à la formation de fibrine : le thrombus fait de plaquettes agrégées et de fibrine comble la brèche vasculaire, et arrête le saignement.
- ✓ La fibrinolyse, le processus qui entraîne la dissolution progressive de la fibrine formée, elle fait intervenir la plasminogène précurseur de la plasmine (7).

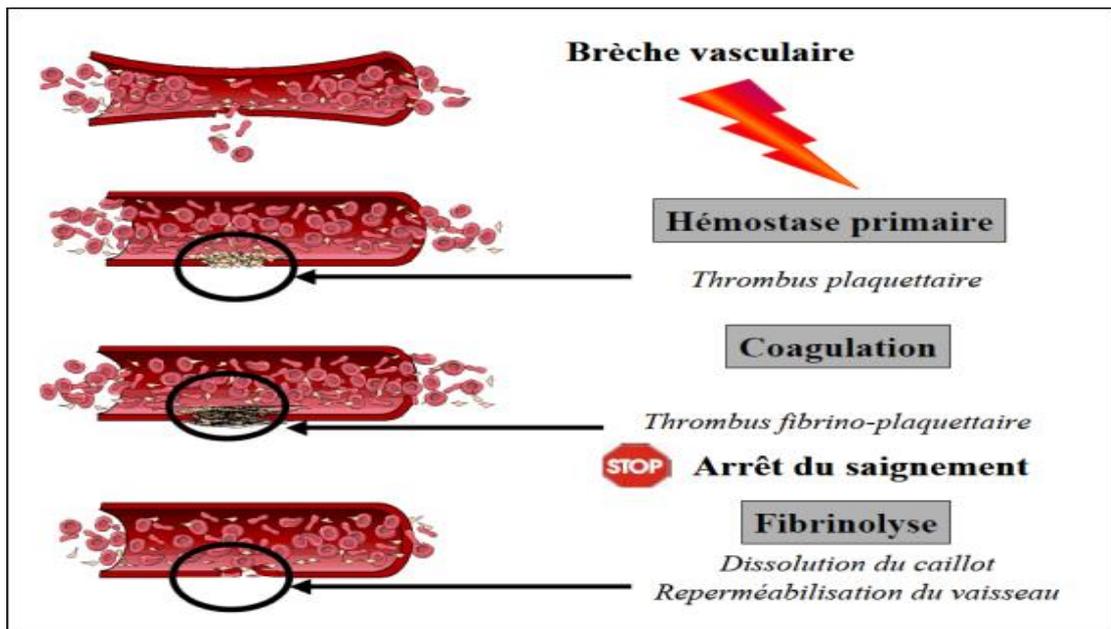


Figure 1 : Les différentes étapes de l’hémostase.

1.1.L’hémostase primaire :

L’hémostase primaire est la première étape du processus de réparation tissulaire. Elle correspond à l’ensemble des interactions complexes entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines adhésives du sous-endothélium lors d’une brèche vasculaire. Ce phénomène physiologique servant à stopper le saignement par formation d’un caillot ou clou plaquettaire (8).

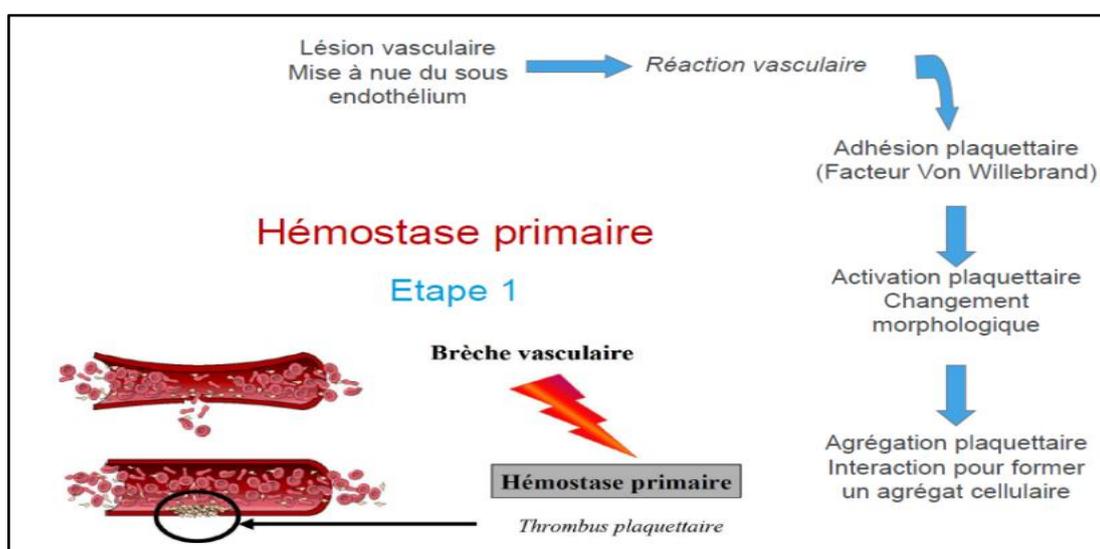


Figure 2 : Les principales étapes de l’hémostase primaire.

Déroulement de l'hémostase primaire :

Elle se déroule en 2 temps **un temps vasculaire** et **un temps plaquettaire** :

a) Temps vasculaire :

Le temps dit vasculaire correspond à une vasoconstriction réflexe immédiate, mais transitoire, autorisant une modification des conditions hémodynamiques locales avec une diminution du débit sanguin au niveau de la lésion et une hémococoncentration des différents protagonistes cellulaires et plasmatiques de l'hémostase (9).

b) Temps plaquettaire :

Le temps dit plaquettaire correspond à l'implication directe des plaquettes sanguines dans le processus de la réparation de la lésion endothéliale (9) :

• Adhésion au sous endothélium :

Lors d'une brèche vasculaire, les plaquettes s'adhèrent aux structures sous-endothéliales (collagène) par l'intermédiaire du FVW. Cette GP de haut poids moléculaire est présent dans le plasma et dans des inclusions intra-cytoplasmiques plaquettaires et endothéliales. Le FVW se fixe aux complexes glycoprotéiques GPIIb-IX présents à la surface de la membrane plaquettaire d'où l'activation des plaquettes(10).

• Activation et sécrétion plaquettaire :

Les plaquettes activées, vont alors changer de forme pour émettre des pseudopodes, ce qui augmente leur surface d'interaction, et libèrent le contenu de leurs granules. Ces derniers contiennent des protéines à savoir des facteurs de la coagulation (facteur V, fibrinogène), ainsi que des agents chimiques (ADP, ATP, sérotonine, calcium). Lors de cette phase d'activation, les plaquettes exposent à leur surface des phospholipides chargés négativement ainsi que la forme activée de la glycoprotéine IIbIIIa. Cette dernière glycoprotéine joue un rôle majeur dans le processus d'agrégation plaquettaire (**figure3**) (11).

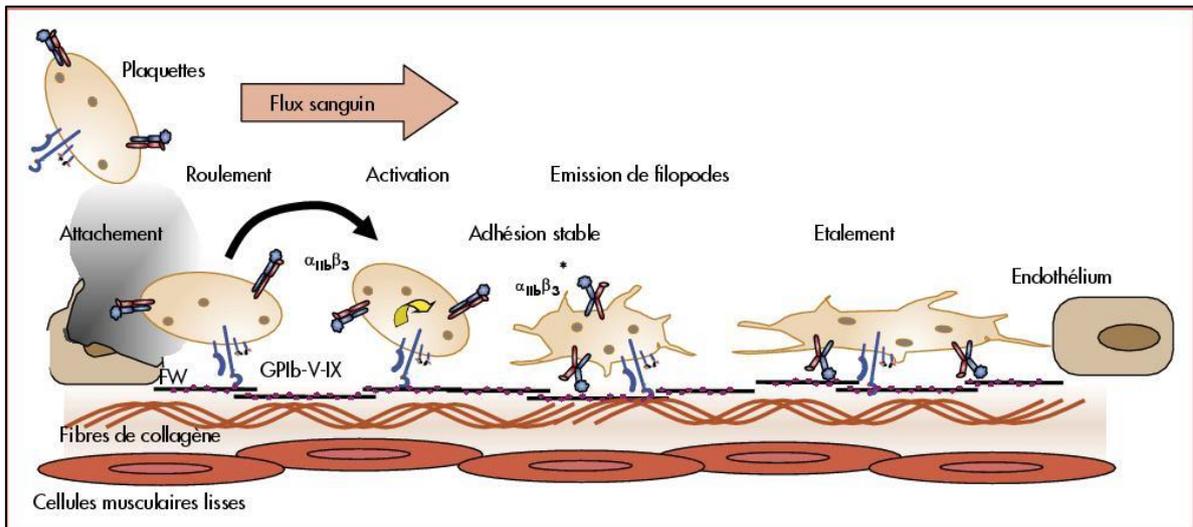


Figure 3 : Activation des plaquettes.

- **Agrégation plaquettaire :**

L'agrégation proprement dite des plaquettes constitue la dernière étape de l'hémostase primaire, elle a lieu grâce à l'interaction entre le fibrinogène et les complexes glycoprotéiques GPIIb/IIIa à la surface plaquettaire. Ces récepteurs ont subi une modification conformationnelle les rendant aptes à fixer le fibrinogène. Le clou plaquettaire est ainsi constitué mais il doit être consolidé simultanément, les plaquettes amplifient la génération de thrombine, en exposant des phospholipides anioniques membranaires, supports indispensables à l'interaction des différents facteurs plasmatiques de la coagulation.

Les premières traces de thrombine générées transforment alors le fibrinogène soluble des ponts inter-plaquettaires encore réversibles, en fibrine insoluble et rendent le thrombus irréversible, constituant le clou plaquettaire (12).

1.2. La coagulation :

Cette étape correspond à la formation d'un caillot de fibrine sur le thrombus blanc par transformation du fibrinogène sous l'effet de la thrombine. La coagulation est orchestrée par l'activation en cascade de réactions enzymatiques (13), cette phase dure 5 à 10 minutes. Les facteurs de coagulation (**tableau 1**), comme leurs noms l'indiquent, sont des molécules impliquées dans la coagulation du sang (zymogènes de sérines protéases), c'est-à-dire qu'ils circulent sous forme inactive (ou proenzymes) et pourront être activés au

cours de cette phase pour exercer leurs propriétés enzymatiques, la coagulation se déroule par une activation en cascade. Qui met en jeu deux voies :

La voie extrinsèque :

Le FT est un récepteur membranaire, enchâssé dans la paroi vasculaire et exposé au sang suite à une lésion vasculaire. Le FT active le facteur VII pour former un complexe tenace qui à une concentration élevée, active le facteur X. En présence de phospholipides membranaires et de calcium, le facteur Xa se lie à son tour au facteur Va pour former la prothrombinase, enzyme nécessaire à la transformation de la prothrombine (II) en thrombine(IIa). La thrombine générée (IIa) déclenche un rétrocontrôle positif en activant les plaquettes et les facteurs V, VIII et XI. La thrombine renforce l'agrégation plaquettaire au sein du caillot par la liaison, à la surface des plaquettes, à son récepteur PAR-1 (protease-activated receptor1) **(14)**.

La voie extrinsèque est rapide et intervient précocement pour générer les premières molécules de thrombine**(15)**.

La voie intrinsèque :

La voie intrinsèque ou endogène débute par la transformation du facteur XII inactif en facteur XIIa actif. Cette activation se fait par contact avec les fibres de collagène vasculaire exposées suite à la lésion. Sous l'action du facteur XIIa, de PK et KHPM, le facteur XI s'active à son tour puis le facteur IX. En présence du facteur VIIIa et suite à la libération du facteur 3 plaquettaire (PF3), le facteur X s'active également **(13)** après une cascade de réactions permettent la formation de la prothrombinase (facteur Xa-facteur Va) et donc de la thrombine.

La thrombine générée, par les deux voies, clive le fibrinogène en libère la fibrine en monomères. Le facteur XIIIa stabilise les protofibrilles de fibrine par l'intermédiaire de liaisons covalentes, formant ainsi un réseau solide autour des agrégats de plaquettes. Le processus de coagulation s'achève quand la brèche est fermée par un dépôt de plaquettes et de fibrine **(16)**.

Tableau 1: les facteurs de la coagulation.

N°	Nom	Origine	Fonction
I	Fibrinogène → fibrine (I activée)	Foie et plaquettes	Forme des caillots (fibrine)
II	Prothrombine → Thrombine (II activée)	Foie	Active I, V, VIII, XI, XIII, protéine C, plaquettes Vitamine K dépendant
III	Facteur tissulaire		Active le facteur VII
IV	Calcium	Plasma	Lien phospholipide /facteur
V	Proaccélérine	Foie et plaquettes	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur Xa
VI	Accélérine (ancien nom Facteur Va)		
VII	Proconvertine	Foie	Active IX, X Vitamine K dépendant
VIII	Facteur antihémophile A	Foie	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur IX
IX	Facteur Christmas ou antihémophile B	Foie	Active le facteur X Vitamine K dépendant
X	Facteur Stuart Prower	Foie	Active le facteur II Vitamine K dépendant
XI	Facteur Rosenthal	Foie	Active le facteur XII, IX et prékallikréine
XII	Facteur Hageman	Foie	Active prékallikréine et fibrinolyse
XIII	Facteur fibrin stabilizing	Foie, moelle osseuse	Stabilise la fibrine
	Facteur de Willebrand	Plaquettes et cellules endothéliales des vaisseaux	Transporte le facteur VIII Favorise de l'adhésion des plaquettes

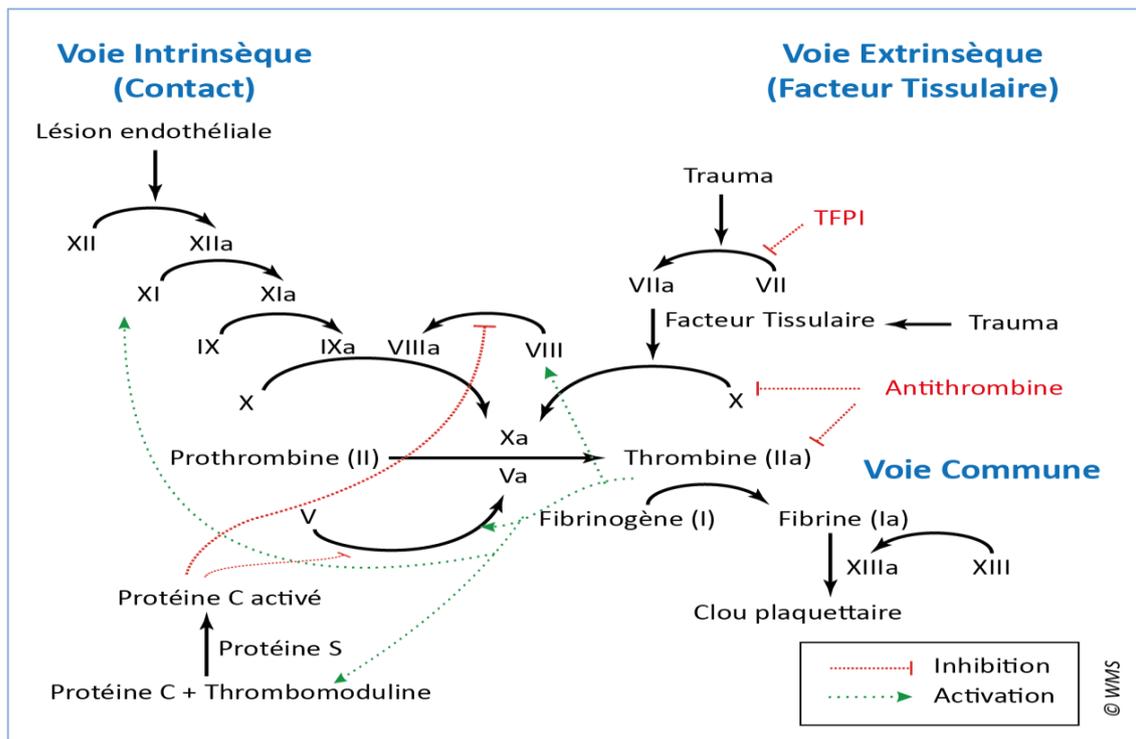


Figure 4 : La cascade de la coagulation.

1.3.Fibrinolyse :

La fibrinolyse assure la dégradation enzymatique de la masse fibrinoplaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire en une durée de 48 à 72 heures (17). Elle fait intervenir le

plasminogène, synthétisé par le foie, et circulant sous forme inactive dans le plasma. Il sera activé par l'intermédiaire d'activateurs par clivage d'une liaison entre acides aminés pour devenir la plasmine. C'est une enzyme protéolytique très puissante capable de détruire :

- Le caillot de fibrine en D-Dimères ;
- Le fibrinogène dont les produits de dégradations associés à ceux de la fibrine sont appelés PDF ;
- Des facteurs de la coagulation tels que les facteurs V, VIII, et X (18).

Ce phénomène doit rester localisé et la circulation de plasmine doit être régulée pour maintenir un équilibre physiologique.

Les voies d'activation de la fibrinolyse :

On décrit deux voies d'activation :

➤ **Activateur tissulaire du plasminogène t-PA :**

Le principal activateur du plasminogène, possède 2 Kringles avec une grande affinité pour la fibrine, il est synthétisé par les cellules endothéliales, pour être sécrété localement après stimulation de l'endothélium par plusieurs facteurs dont la thrombine et le FXa(19).

➤ **Système de la pro-urokinase –urokinase :**

L'urokinase produite par les cellules épithéliales, les fibroblastes et le placenta, est le second activateur du plasminogène. La forme native de l'u-PA (Urokinas Plasminogen Activator) est la pro-urokinase, une seule chaîne polypeptidique qui est activée après protéolyse par la plasmine. Les facteurs contacts peuvent aussi activer la pro-urokinase. L'activation de plasminogène par l'u-PA dans la paroi permet le remodelage vasculaire (19,20).

Les inhibiteurs de la fibrinolyse :

a) Alpha2-antiplasmine :

Est synthétisée par le foie, elle inhibe la plasmine en se fixant par des liaisons covalentes aux sites lysine des « kringles » de la molécule. Elle se lie également au

fibrinogène et au FXIII. Cette double affinité permet de retarder l'effet du t-PA sur le plasminogène adsorbé et assure l'inhibition de la plasmine libre présente dans le plasma (19).

b) PAI (Plasminogen Activator Inhibitor) :

• **Le PAI-1 :**

GP d'origine essentiellement endothéliale et hépatocytaire. Il est présent en quantité importante dans les granules α des plaquettes et son relargage au moment de l'activation plaquettaire prévient la survenue d'une fibrinolyse précoce. Il inhibe le t-PA et l'u-PA en formant avec ces activateurs du plasminogène un complexe inactif covalent.

• **Le PAI-2 :**

Principalement synthétisé par le placenta et les macrophages. C'est un inhibiteur de l'u-PA (19).

• **TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor):**

Ou **procarboxypeptidase B**, synthétisée par l'hépatocyte sous forme de zymogène inactif. Son rôle est de ralentir la fibrinolyse en éliminant les sites Lys et Arg en position carboxyterminale de fibrine en cours de dégradation, ce qui entraîne une diminution de la fixation du plasminogène à la fibrine. Il est également le facteur principal d'activation de la protéine C inactive en protéine C active (19,20).

• **Autres inhibiteurs :**

L' α 2-Macroglobuline et **l'inhibiteur de la C1 estérase** sont des inhibiteurs plasmatiques ayant une spécificité moins restreinte peuvent également agir, en cas d'excès de t-PA ou de plasmine (**figure 5**) (21).

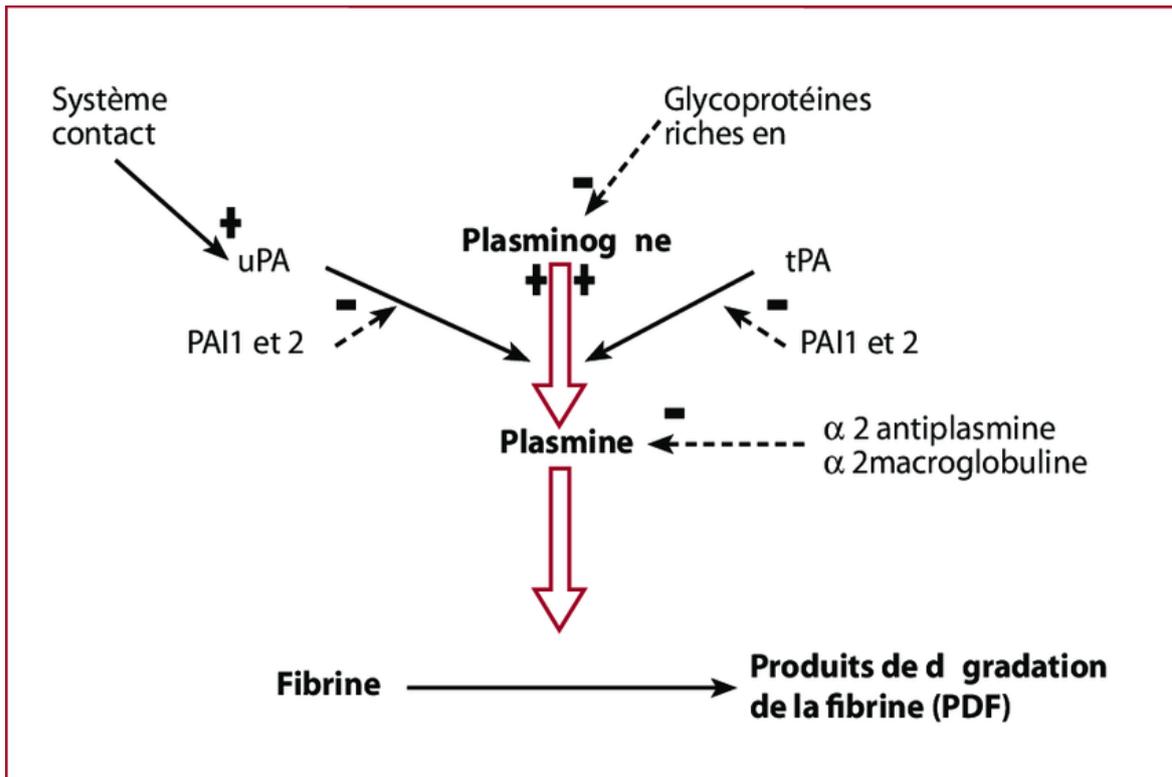


Figure 5 : Schématisation de la fibrinolyse.

1.4. Inhibition de la fibrinoformation :

L'inhibition de la formation de fibrine est l'un des principaux mécanismes de régulation négative de la coagulation sanguine (16).

La cascade de coagulation reste locale et ne s'éloigne pas de la brèche vasculaire, en partie du fait de la dilution du maintien du flux sanguin (13). En effet, cette cascade est affinée à plusieurs niveaux, principalement par trois systèmes de suppression :

- Le stade initial est régulé par des **inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire** (TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor) : Le facteur tissulaire est une protéine de la transmembrane qui forme un complexe avec le facteur VII activé pour déclencher la cascade de la voie de coagulation exogène ; TFPI, synthétisé par les cellules endothéliales, est un inhibiteur de l'activité catalytique du complexe FT-FVIIa et réduit ainsi la production de thrombine et la formation de caillots de fibrine (13).

- Le deuxième inhibiteur majeur de la coagulation sanguine est l'antithrombine (AT) d'inhibition de différentes sérines protéases de la coagulation : la thrombine, le FXa, le FIXa, le FXIa, le FXIIa et le FVIIa(13).
- Le troisième inhibiteur physiologique de la coagulation sanguine est **le système de la protéine C** qui comprend la protéine C, son cofacteur la protéine S(ProS), et deux récepteurs membranaires, le récepteur endothélial de la protéine C(EPCR) et la thrombomoduline(TM) sont au centre du système anticoagulant. En effet, lorsqu'elle interagit avec la thrombomoduline, la thrombine active le processus de rétro-inhibition et perd ses propriétés de coagulation après des changements de conformation, perd même son affinité pour les plaquettes et le fibrinogène, devenant un participant majeur dans l'inhibition de la formation de fibrine. Le complexe thrombine-TM est responsable de l'activation de la protéine C, qui est une sérine protéase hépatique dépendante de la vitamineK.

La protéine C activée (PCA) est ainsi libérée. En présence de protéine S, le PCA inactive le facteur Va et le facteur VIIIa par clivage protéolytique, inhibant ainsi la production de thrombine. Récepteur de l'endothéline C, exprimé au niveau des cellules endothéliales, fixe le domaine Gla de la protéine C et facilite son activation par le complexe thrombine-TM. En plus de son activité anticoagulante, la PC est également capable d'améliorer la fibrinolyse en inactivant le PAI-1 sécrété par les cellules endothéliales (16).

Schéma récapitulatif de la régulation de la coagulation :

Les différents mécanismes impliqués dans la régulation de la coagulation sont récapitulés dans la figure 6.

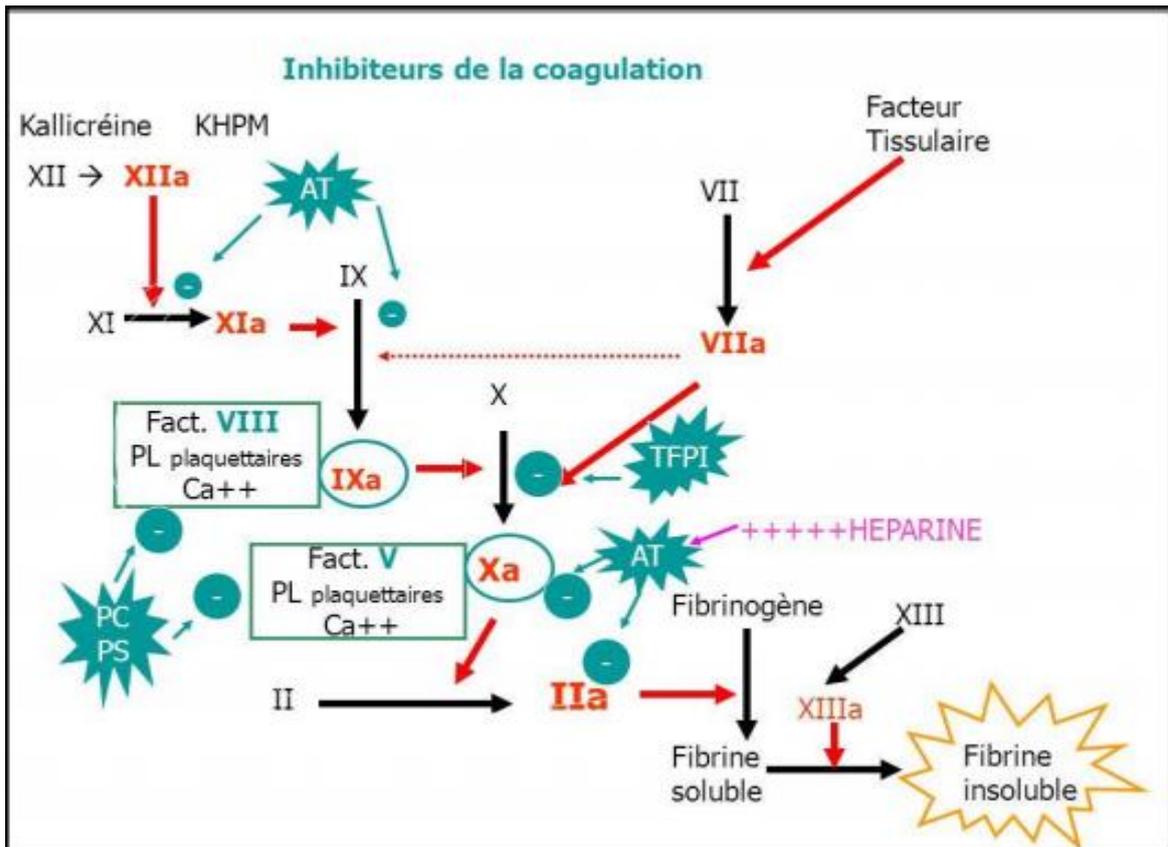


Figure 6 : Schéma de la coagulation, la fibrinolyse et l'inhibition de la fibrinofomation.

2. Exploration biologique de la coagulation :

L'exploration de la coagulation se fait schématiquement en deux étapes : **les tests d'exploration globale**, représentés par le temps de céphaline + activateur et le temps de Quick, qui ils doivent toujours être associés à la mesure du nombre des plaquettes ; et **les tests plus complexes** sont ensuite réalisés afin d'identifier l'anomalie.

L'exploration de la coagulation est nécessaire pour :

- Apprécier un risque hémorragique, elle s'inscrit dans le cadre du dépistage d'anomalies de l'hémostase avant un acte vulnérant en lui-même hémorragique.
- La recherche de l'origine d'un symptôme hémorragique, ou encore l'appréciation du retentissement d'une pathologie (maladies hépatiques, maladies auto-immunes...) sur la coagulation.
- L'appréciation du risque de thrombose (22).

2.1. Tests globaux :**a) Exploration de la voie endogène :****• Le temps de céphaline + activateur (TCA) :**

Il mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté, déplaqué, en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact (kaolin, acide ellagique, célite ou autre) et de calcium. Le résultat obtenu est exprimé en seconde et son interprétation est faite par rapport au temps du plasma témoin, dont la valeur moyenne varie entre 30 et 40 secondes selon les réactifs utilisés. Le résultat peut également être exprimé par un rapport TCA malade/ TCA témoin qui doit être inférieur à 1.2(22). Le TCA permet d'explorer les facteurs de la voie intrinsèque (Prékallicréine, kininogène de haut poids moléculaire, XII, XI, IX, VIII) et les facteurs de la voie commune (II, V, X et le fibrinogène) (23).

b) Exploration de la voie exogène :**• Le temps de Quick (TQ):**

Il mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma déplaqué en présence de thromboplastine (mélange de facteur tissulaire et de phospholipides) et de calcium. Le temps de coagulation du plasma du patient est comparé à celui d'un témoin, voisin de 12 secondes pour la plupart des réactifs. Le résultat est exprimé en pourcentage d'activité, en désignant ce pourcentage sous le nom de taux de prothrombine.

Ce pourcentage est calculé en utilisant une courbe d'étalonnage « courbe de thivolle » construite par chaque laboratoire avec ses réactifs et son (ses) calibrateur(s) ou, pour certains fabricants, la courbe de calibration est incluse dans le code-barres de leur réactif de thromboplastine. Les valeurs du TP inférieures à 70 % sont considérées comme pathologiques pour les sujets normaux.

Le TQ explore de façon globale les facteurs de coagulation de la voie exogène (facteurs II, VII, X, et le fibrinogène).

Un autre mode d'expression est exclusivement réservé à la surveillance des traitements anticoagulants par les antagonistes de la vitamine K (AVK) : l'international normalized ratio(INR) (22).

2.2. Tests spécifiques :**a) Fibrinogène :**

Le taux normal du fibrinogène chez l'adulte est compris entre 2 et 4 g/L. Ce taux est généralement mesuré par une méthode fonctionnelle de Von Clauss (dosage chronométrique), qui mesure la vitesse de transformation du fibrinogène en fibrine par la thrombine (24). Son interprétation peut être faussée dans un contexte inflammatoire ou en fin de grossesse (dans ces cas, le fibrinogène est généralement plus élevé) (23).

b) Dosage des protéines circulantes de la coagulation :

Toutes les protéines de la coagulation (facteurs et inhibiteurs) sont dosées séparément en fonction des résultats des tests globaux et du contexte clinique :

• Dosage fonctionnel :

Mesure l'activité enzymatique de chaque protéine de la coagulation vis-à-vis de son substrat.

Chapitre II

Les anticoagulants.

1. Rappel sur les antithrombotiques :

La prévention et le traitement des thromboses artérielles et veineuses requièrent l'utilisation des molécules anti-thrombotiques spécifiques qui sont divisées en 3 classes :

➤ **Classe 1 :**

Les antiagrégants plaquettaires qui sont utilisés dans le traitement et la prévention des thromboses artérielles ; les principales molécules utilisées dans cette classe sont : L'acide acétylsalicylique à faible dose « Aspirine® », Ticlopidine « Ticlid® », Clopidogrel « Plavix ® ».

➤ **Classe 2 :**

Les anticoagulants administrés dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses, ainsi qu'en pathologie artérielle, cette classe se subdivise en deux sous classes :

- **Les anticoagulants parentéraux :** qui sont les héparines non fractionnées ou HNF (héparinate de calcium « Calciparine ® ») et les héparines de bas poids moléculaire ou HBPM (Nadroparine sodique « Fraxiparine® », enoxaparine sodique « Lovenox® », Tinzaparine, « Innohep® »). Ces molécules sont utilisées sur des périodes courtes en pré, post opératoire ou à la phase aiguë des accidents thromboemboliques artériels et veineux, en attendant l'efficacité des antivitamines K (AVK) (25).
- **Les anticoagulants oraux** englobent :
 - **Les anti vitamines K** qui sont largement prescrits dans la prise en charge de la phlébite, de l'embolie pulmonaire et de certains troubles du rythme cardiaque, dans le but de fluidifier le sang et d'empêcher la formation d'un thrombus (caillot), elles nécessitent une surveillance médicale attentive (26).
 - **Les anticoagulants oraux non anti vitamines K** à action spécifique directe anti Xa ou anti II a qui sont des nouvelles molécules de synthèse chimique ayant des cibles spécifiques, actives par voie orale, ils ont une action rapide, ne nécessitant pas une surveillance biologique : le rivaroxaban (anti-Xa), l'apixaban (anti-Xa) et le dabigatran (anti-IIa).

➤ Classe 3 :

Les fibrinolytiques qui sont utilisés à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral ischémique et de l'embolie pulmonaire massive pour lyser rapidement le thrombus. (27). Ils agissent en transformant le plasminogène en plasmine, enzyme responsable de la dégradation de la fibrine, on distingue : la streptokinase ; l'urokinase et les dérivés du tissu-type Plasminogen Activator (t-PA)(28).

2. Définition des anticoagulants :

Les anticoagulants sont une grande famille de médicaments largement utilisés dans le traitement et la prévention des événements thromboemboliques artériels ou veineux. Huit catégories de médicaments anticoagulants avec 17 molécules différentes sont aujourd'hui disponibles sur le marché : les héparines, le fondaparinux, le danaparoïde, la bivalirudine, le défibrotide, la protéine C, les antivitamines K (AVK) et enfin les anticoagulants oraux directs (AOD). Le choix de l'anticoagulant dépendra de l'indication, des paramètres liés au patient, et de la bonne connaissance du prescripteur de la molécule (29).

3. Classification:**3.1. Héparine :**

L'héparine et ses dérivés sont des mélanges polysaccharides complexes issus de l'animal. Le fondaparinux fait exception dans cette classe car il s'agit d'un composé unique d'origine synthétique. En raison de leur structure chimique saccharidique, ces traitements ne s'administrent que par voie parentérale (30).

Les dérivés hépariniques comptent parmi les anticoagulants les plus prescrits dans la pathologie thromboembolique veineuse et artérielle. Ils exercent une activité anticoagulante indirecte en potentialisant l'activité de l'antithrombine (31). Ces dérivés, administrés par voie parentérale, comprennent l'héparine non fractionnée, les héparines de bas poids moléculaire, le danaparoïde sodique (1).

3.1.1. Les héparines non fractionnées (HNF) :

3.1.1.1. Définition et structure chimique :

Les HNF sont des mucopolysaccharides sulfatés naturels, extraits d'organes animaux (29). Dont le poids moléculaire varie de 5 à 30 kDa avec un maximum compris entre 13 et 15 kDa (30). Ce glycosaminoglycane est constitué de différents polymères composés principalement d'unités disaccharidiques trisulfatées : l'acide L-iduronique-2-sulfate et le D-glucosamine-2,6-disulfate.

L'héparine commercialisée est extraite et purifiée à partir de la muqueuse intestinale de porc ou de poumon de boeuf et se présente sous formes de sels calciques ou sodiques (32).

On distingue les héparines sodiques (Héparine Choay® et Héparine sodique Panpharma ®) et l'héparine calcique (Calciparine®)(29).

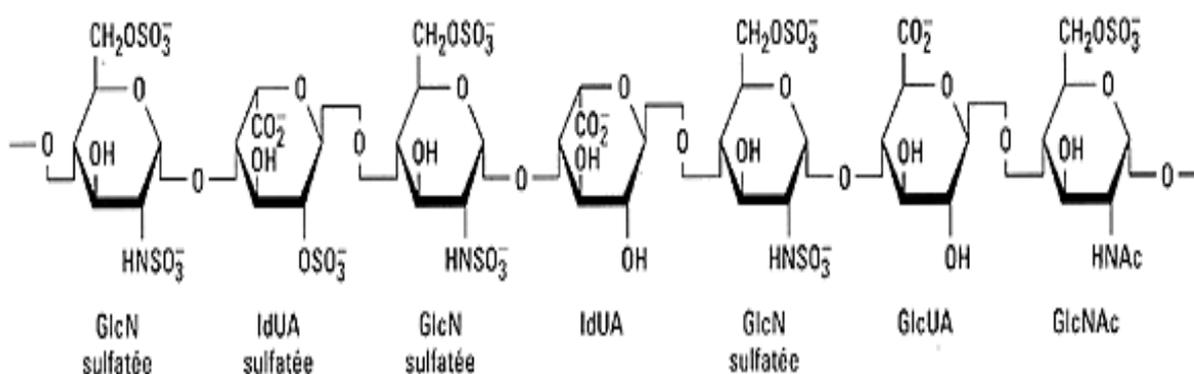


Figure 7 : Structure chimique d'une séquence polysaccharidique de l'HNF.

3.1.1.2. Pharmacocinétique :

Elle est utilisée par voie veineuse ou sous-cutanée. Sa demi-vie plasmatique est courte (60 à 90 min), ce qui nécessite une perfusion veineuse continue pour maintenir un taux plasmatique stable. Par voie sous-cutanée, la biodisponibilité est faible ; la résorption plus lente autorise l'injection discontinue toutes les 8 à 12 heures.

L'héparine est distribuée dans le compartiment vasculaire avec fixation rapide sur les protéines plasmatiques (vitronectine, glycoprotéine riche en histidine, fibrinogène), les cellules endothéliales et les macrophages (33).

L'héparine peut se lier à un grand nombre de protéines plasmatiques et contribuer à la variabilité de sa réponse anticoagulante chez les patients (34).

L'héparine non fractionnée est métabolisée par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et par le système réticuloendothélial. L'HNF est le seul dérivé héparinique utilisable en cas d'insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min.

Les métabolites, inactivés, sont éliminés par voie urinaire. Ce mécanisme d'élimination réticuloendothéliale est saturable et à forte dose, les capacités de cette voie d'élimination sont dépassées et l'héparine non fractionnée est éliminée par le rein sous forme active. Les spécialités d'HNF sont l'héparine sodique pour la voie veineuse et l'héparine calcique (Calciparine®) pour la voie sous-cutanée. Il existe une importante variabilité inter et intra-individuelle de l'action anticoagulante de l'HNF, ce qui nécessite d'adapter quotidiennement la dose en fonction des résultats du temps de céphaline activée (TCA) (35).

3.1.1.3. Mécanisme d'action :

Tous les dérivés hépariniques sont des anticoagulants dits « indirects ». Ils exercent leur activité anticoagulante, non pas directement mais via l'antithrombine à laquelle ils se lient par l'intermédiaire d'un motif pentasaccharidique. Ce motif particulier n'est présent que sur environ un tiers des chaînes d'HNF ou d'HBPM, les deux autres tiers n'ayant, à ce jour, pas de propriétés pharmacologiques clairement élucidées.

La liaison du pentasaccharide au site de liaison de l'héparine sur l'antithrombine induit un changement de conformation de cette dernière et potentialise plusieurs centaines de fois son pouvoir inhibiteur physiologique vis-à-vis de facteurs activés de la coagulation, parmi lesquels le facteur X activé (FXa) et le facteur II activé (FIIa ou thrombine). L'inhibition de la thrombine est fondamentale puisqu'elle supprime les boucles de rétro-activation des facteurs V et VIII ce qui empêche et retarde la génération de la thrombine et prolonge le TCA. Il en résulte une diminution in vivo de la génération de thrombine, enzyme clé de la transformation du fibrinogène en fibrine.

L'inhibition de la thrombine nécessite une longueur minimale de chaîne d'héparine (5400 Da, soit au minimum 18 unités monosaccharidiques), alors que l'inhibition du FXa

est effective quelle que soit la longueur de la chaîne d'HNF, compte tenu de la présence d'une proportion importante de longues chaînes, a une activité anti-Xa sensiblement équivalente à l'activité anti-IIa, soit un rapport anti-Xa/anti-IIa égal à 1(31).

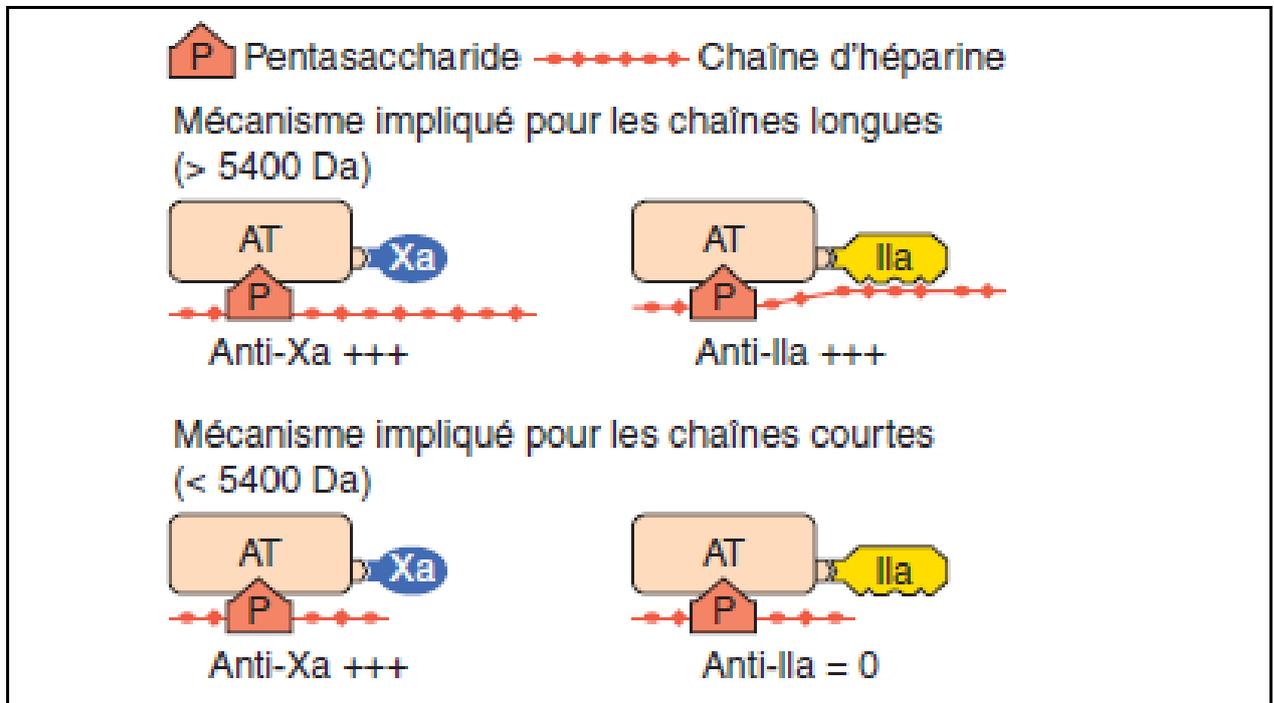


Figure 8 : Mécanisme moléculaire schématisé de l'action des dérivés hépariniques

3.1.1.4. Les indications :

- Traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique déclarée (thrombose veineuse, embolie pulmonaire).
- Phase aiguë de l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q, de l'angor instable.
- Traitement curatif des embolies artérielles extra cérébrales.
- Traitement curatif de certains cas de coagulopathie.
- Prévention des accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène, de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle (voie intraveineuse).
- Héparinisation des circuits de perfusion dans la circulation extracorporelle et dans l'épuration extrarénale.
- Indication particulière à l'héparine standard sous-cutanée : prévention des accidents thromboemboliques veineux en milieu chirurgical ou chez des patients alités présentant une affection médicale aiguë (indication réservée à l'insuffisance rénale

sévère : clairance de la créatinine < 30 ml/min, comme alternative aux HBPM) (36).

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

3.1.2.1. Définition :

Les héparines de bas poids moléculaire sont obtenues à partir de l'héparine par divers procédés chimiques ou enzymatiques. Quatre molécules (nadroparine, daltéparine, énoxaparine et tinzaparine) sont commercialisées sous la forme de cinq produits différents (Fraxiparine® et Fraxodi®, Fragmine®, Lovenox® et Innohep®) (29). Leurs poids moléculaires sont compris entre de 2 à 10 kDa (maximum environ 5 kDa) (30).

3.1.2.2. Pharmacocinétique :

Elles ont une très bonne biodisponibilité par voie sous-cutanée. Leur demi-vie d'élimination est plus longue, ce qui permet le recours à une seule injection par jour. Les HBPM sont habituellement prescrites à dose fixe, adaptée au poids et à la fonction rénale. Les HBPM inhibent presque exclusivement le facteur Xa en se liant à l'antithrombine et en lui conférant une activité anti-Xa (activité antithrombotique proprement dite), mais elles peuvent avoir une faible activité anti-IIa (activité antithrombinique mesurée par le TCA), dépendant du raccourcissement de leur chaîne polysaccharidique. L'allongement du TCA est variable selon les HBPM.

Le danaparoiïde (Orgaran®) est une héparine de bas poids moléculaire réservée aux situations nécessitant une héparinothérapie (à dose préventive ou curative) en cas d'antécédent de thrombopénie induite à l'héparine (35).

Contrairement aux HNF, les HBPM se fixent peu aux protéines plasmatiques, aux cellules endothéliales et aux macrophages. Après injection SC, leur biodisponibilité est inées par le rein, mais de manière variable en fonction de la proportion de chaînes courtes composant chaque HBPM. Ainsi, les proche de 100 %, leur effet est constant et prévisible. L'activité plasmatique maximale est observée entre la 3ème et la 4ème heure.

Leur métabolisme est principalement hépatique (désulfatations et dé polymérisations) (33).

Les HBPM sont principalement éliminés par voie rénale. Les profils pharmacocinétiques des HBPM ne sont pas superposables, avec une part d'élimination rénale plus faible pour la tinzaparine et la daltéparine, majeure pour l'énoxaparine et la nadroparine ; leur demi-vie est dans tous les cas d'environ quatre heures (31).

3.1.2.3. Mécanisme d'action :

Les HBPM ont une activité anti-Xa prédominante sur l'activité anti-IIa dans un rapport variable de 2 à 4. En effet, seules les chaînes d'HBPM qui ont un poids moléculaire supérieur à 5400 Da catalysent l'inhibition du facteur IIa, car une liaison non spécifique entre la chaîne longue d'héparine et la thrombine est nécessaire à l'inhibition de cette enzyme. La proportion des chaînes dont le poids moléculaire est supérieur ou inférieur à 5400 Da varie selon la préparation d'HBPM. Plus le rapport anti-Xa/anti-IIa d'une HBPM est important et plus cette HBPM allonge le TCA. Cependant, quel que soit ce rapport anti-Xa/anti-IIa, l'efficacité thérapeutique et le risque hémorragique semblent les mêmes pour toutes les HBPM (29).

Au-delà de son activité antithrombotique, l'héparine est également un inhibiteur de l'activité des héparanases, notamment pour les chaînes les plus longues. Les héparanases sont des enzymes physiologiques responsables d'une dégradation de la couche d'héparane sulfate à la surface des cellules endothéliales. Aussi, au cours de certaines conditions inflammatoires chroniques, comme les maladies inflammatoires intestinales, l'examen des vaisseaux des zones lésées montre une disparition des héparanes sulfates. L'absence d'héparanes sulfates facilite la diapédèse et la migration de cellules inflammatoires, ainsi que la néoangiogenèse. L'inhibition de l'héparanase par l'héparine diminue également les propriétés adhésives des cellules tumorales.

Ainsi, en clinique, l'héparine prescrite en dehors d'un contexte thrombotique pourrait améliorer le pronostic de patients ayant des cancers localisés, notamment ceux atteints d'un cancer pulmonaire à petites cellules. Enfin, l'héparine a également montré une efficacité potentielle dans la réparation tissulaire et particulièrement sur les lésions pulmonaires aiguës secondaires à l'inhalation de fumée d'incendie et les brûlures cutanées, en diminuant l'inflammation (31).

Tableau 2 : Caractéristiques des différents dérivés hépariniques : masse moléculaire moyenne (MM), rapport de l'activité anti-Xa/anti-IIa, demi-vie et mode d'élimination.

DCI Spécialité	MM (daltons)	Rapport anti-Xa/anti-IIa	Demi-vie	Mode d'élimination
Héparine non fractionnée (sel calcique ou sodique)	15 000	1	90 min	Mixte : SRE et rénal +
Tinzaparine Innohep	5800–6750	1,9	3 à 4 h	Rénal ++ SRE ±
Daltéparine Fragmine	5000–5950	2,5	3 à 4 h	Rénal ++
Nadroparine Fraxiparine® Fraxodi	4200–4800	3,2	3 à 4 h	Rénal ++
Énoxaparine Lovenox	3500–5500	3,6	3 à 4 h	Rénal ++
Fondaparinux Arixtra	1728	Infini	15 h	Rénal ++
Danaparoïde Orgaran	Mélange hétérogène	~20	15 h	Rénal ++

3.1.2.4. Indications

Traitement prophylactique de la maladie veineuse thromboembolique en médecine et en chirurgie, à risque modéré et à risque élevé (toutes sauf nadroparine et tinzaparine traitement curatif).

- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées (toutes sauf tinzaparine traitement préventif).
- Prévention de la coagulation dans le circuit extracorporel au cours de l'hémodialyse (énoxaparine, tinzaparine traitement préventif, nadroparine, daltéparine).
- Traitement curatif de l'embolie pulmonaire non compliquée (énoxaparine, tinzaparine traitement curatif).

- Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë en association avec l'aspirine (daltéparine, nadroparine, énoxaparine) (36).

3.1.3. Surveillance biologique du traitement héparinique :

✓ Conditions préanalytiques :

Il est réglementaire, pour toute demande d'examen d'hémostase d'un patient traité par héparine, de préciser au laboratoire : le type et la posologie d'héparine reçus par le patient, les heures d'administration, l'heure du prélèvement et enfin la coprescription d'autres anticoagulants, notamment lors des périodes de relais (antivitamines K [AVK], arrêt d'anticoagulants oraux directs [AOD], etc.). En dehors des situations d'urgence, le délai entre l'injection et l'heure de prélèvement doit être méticuleusement respecté, en tenant compte des schémas validés de surveillance (31).

✓ Mesure spécifique des concentrations circulantes des dérivés hépariniques :

La mesure de l'activité anti-Xa plasmatique par une méthode amidolytique est la seule recommandée permettant d'évaluer spécifiquement la concentration circulante d'héparine et de ses dérivés, indépendamment des anomalies de la coagulation potentiellement présente.

Elle consiste à mesurer ex vivo l'activité inhibitrice des chaînes d'héparine vis-à-vis de FXa ajouté comme réactif. Ce test improprement appelé « héparinémie » est recommandé pour la surveillance de tous les dérivés hépariniques. Il existe des calibrants spécifiques pour l'HNF, les HBPM et le fondaparinux, d'où l'importance d'indiquer le traitement reçu par le patient (1).

3.1.3.1. Surveillance de l'effet thérapeutique :

3.1.3.1.1. Traitement par HNF :

✓ Temps de céphaline activé (TCA), activité anti-Xa ou héparinémie :

Surveillance de l'anticoagulation doit être au minimum quotidienne si l'HNF est administrée à doses curatives. En cas de perfusion intraveineuse à la seringue électrique, le premier prélèvement doit avoir lieu six heures après le début du traitement. Un prélèvement doit être effectué 4 à 6 heures après chaque modification de dose. En cas

d'injections sous-cutanées, la surveillance est effectuée à mi-chemin entre deux injections. On peut utiliser en fonction des cas :

Le TCA qui doit se situer entre 1,5 et 3 fois le témoin selon la sensibilité du réactif utilisé (à définir par le laboratoire). L'activité anti-Xa (héparinémie), qui est un test spécifique. Elle doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/ml. Habituellement, le TCA et l'héparinémie sont bien corrélés, sauf en cas de présence d'un allongement spontané du TCA (dysfibrinogénémie, anticoagulant circulant, déficit en facteur XII, etc.). Ce test est préféré quand il existe des anomalies du TCA préexistantes, chez les malades de réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué. En cas de traitement prophylactique, la surveillance biologique n'est pas nécessaire puisque ces doses n'entraînent pas d'allongement du TCA.

✓ **La numération plaquettaire :**

En raison du risque de TIH, il est recommandé de pratiquer une numération plaquettaire avant le traitement puis deux fois par semaine pendant 21 jours. Au-delà de cette période, si un traitement prolongé s'avère nécessaire, le rythme de contrôle peut être porté à une fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement.

✓ **Conduite à tenir en cas de chirurgie programmée :**

La chirurgie programmée est habituellement possible dans les 4 à 6 heures après l'arrêt de la perfusion d'HNF ou dans les 8 à 12 heures après une injection sous-cutanée. Son activité peut être surveillée par la mesure du TCA (29).

3.1.3.1.2. Traitement par HBPM :

✓ **Activité anti-Xa ou héparinémie :**

L'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Cependant, le dosage de l'activité anti-Xa peut être utile pour rechercher un surdosage en cas de traitement à doses curatives dans certaines situations :

- insuffisance rénale légère à modérée (clairance de 30 à 60 ml/min) ;
- poids extrême (maigreur, voire cachexie, obésité) ;
- hémorragie inexplicée.

Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente (29).

✓ **La numération plaquettaire :**

Depuis 2011, l'ANSM a publié de nouvelles recommandations sur la surveillance des plaquettes au cours d'un traitement par HBPM (37). On distingue deux types de situation :

- **Les contextes chirurgicaux ou post-traumatiques**, nécessitant une surveillance plaquettaire systématique pendant toute la durée du traitement, que l'indication du traitement soit préventive ou curative ;
- **Les contextes non chirurgicaux/non traumatiques** (risque de TIH < 0,1 %) ne nécessitant pas de surveillance particulière systématique, sauf chez des patients à risque. Sont considérés comme « à risque » : les patients avec antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les six derniers mois, compte tenu du risque de TIH (risque de TIH > 0,1 %, voire > 1 %), les patients avec comorbidités importantes, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients. L'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence nécessitant un avis spécialisé. Toute baisse significative (de l'ordre de 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne le seuil critique (< 150 000 mm³). Un dosage plaquettaire doit toujours être effectué avant l'initiation du traitement ou au plus tard 24 heures après le début du traitement, et bien sûr en cas de suspicion clinique de TIH.

En cas de surveillance plaquettaire systématique, la numération plaquettaire est réalisée deux fois par semaine pendant un mois, puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement. La constatation d'une diminution du nombre de plaquettes impose :

- un contrôle immédiat de la numération ;
- la suspension du traitement héparinique, en l'absence d'une autre étiologie évidente, si la baisse est confirmée lors de ce contrôle ;
- la prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH.

3.1.3.2. Conduite à tenir en cas de chirurgie programmée :

En cas de chirurgie programmée, la dernière dose doit avoir lieu 24 heures avant la chirurgie en cas de prise à dose curative et au moins 12 heures avant en cas de thromboprophylaxie. La mesure de l'activité anti-Xa n'est pas recommandée en pratique courante. En postopératoire, les HBPM sont habituellement reprises à partir de la sixième heure (29).

3.1.4. Effets indésirables :**❖ Hémorragies :**

Du fait de leur mode d'action, les accidents hémorragiques sont fréquents. La fréquence des hémorragies sévères est plus grande en traitement curatif (environ 5 %) qu'en traitement préventif (environ 1 à 2 %). Ce risque est presque aussi important pour les HBPM que pour l'HNF ; il dépend de la dose administrée, du mode d'administration, de la durée du traitement, de l'âge, de la présence d'une insuffisance rénale et de l'association d'autres traitements antithrombotiques.

❖ Thrombopénies :

Environ 1 % des patients exposés à l'héparine pendant au moins une semaine développent une thrombopénie et approximativement 50 % d'entre eux développeront une thrombose. Il s'agit d'une réaction auto-immune dirigée le plus souvent contre le facteur 4 plaquettaire. Il en résulte une agrégation intravasculaire des plaquettes et une activation de la coagulation. Cette réaction survient en général entre le 5^e et le 20^e jour de traitement, parfois plus tôt en cas de sensibilisation préalable. La source de l'héparine (bovine > porcine), sa formulation (non fractionnée > faible poids moléculaire > fondaparinux), la dose (prophylactique > thérapeutique > rinçages à l'héparine), le mode d'administration (sous-cutané > intraveineux) et la durée de l'administration (supérieure à 4 jours > 4 jours ou moins) sont des facteurs déterminants.

Le traitement consiste à arrêter l'héparine et l'initiation d'un traitement anticoagulant alternatif.

En pratique, pour dépister cette complication, il faut systématiquement réaliser une numération des plaquettes 2 fois/ semaine au cours de tout traitement par héparine. Toute

baisse significative (de l'ordre de 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne le seuil critique (< 150 g/L).

❖ **Ostéoporose :**

Un traitement prolongé de plusieurs mois peut entraîner une ostéoporose. Le phénomène semble plus fréquent et important avec l'HNF qu'avec les HBPM(30).

❖ **Élévation des transaminases et gamma-glutamyl-transpeptidase (gamma-GT) :**

Elle est fréquente et généralement peu importante.

❖ **Hyperkaliémie :**

L'héparine peut entraîner de rares cas d'hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie et (ou) acidose métabolique réversible. Ceci a été observé particulièrement chez les patients ayant une kaliémie élevée, chez les patients à risque (diabétiques, insuffisants rénaux chroniques, acidose métabolique préexistante, traitement par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC] et les anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS])

❖ **Manifestations d'hypersensibilité :**

(Sauf TIH) Peu fréquents, divers types de manifestations d'hypersensibilité (éruption, œdème, choc, asthme, fièvre, etc.) avec ou sans hyper éosinophilie peuvent être rencontrés, conduisant parfois à l'arrêt du traitement.

❖ **Nécrose cutanée :**

De rares nécroses cutanées au point de perfusion parfois précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux ont été signalées avec les héparines. La suspension du traitement doit être immédiate (29).

3.1.5. Contre-indications :

- Antécédent de thrombopénie grave de type II (Cf. Thrombopénie induite par l'héparine [TIH]) et/ou hypersensibilité vraie à l'héparine (très rare).
- Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase, à l'exception des CIVD non liées à l'héparine.
- Lésion organique susceptible de saigner (ex : ulcère digestif récent).
- Endocardite infectieuse aiguë en dehors de celles survenant sur valve mécanique.
- Période postopératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière.
- Accident vasculaire cérébral hémorragique.
- Dissection aortique, péricardite liquidienne (36).

3.2. Les antivitamines k (AVK) :**3.2.1. Définition :**

Les AVK sont des anticoagulants oraux qui inhibent l'action de la vitamine K, ce qui va inhiber la cascade de la coagulation et donc ralentir la coagulation sanguine. Ces anticoagulants oraux d'action différée ne sont pas adaptés aux situations d'urgence, ils ont une action principale qui est celle de fluidifier le sang (38).

Actuellement, trois molécules antivitamine K sont sur le marché : l'acénocoumarol, la warfarine et la fluindione.

L'acénocoumarol (Sintrom®) est le seul AVK commercialisé en Algérie (39).

3.2.2. Pharmacocinétique :

Pour tous les AVK, l'absorption digestive est rapide et complète. La liaison à l'albumine plasmatique est importante et varie entre 90 et 99%. La concentration maximale dans le plasma peut être atteinte deux à six heures après l'absorption (40). Seule la fraction libre est active et métabolisée, le pourcentage de la forme libre peut être élevé et le métabolisme hépatique peut être accéléré par induction enzymatique.

Au niveau du foie, cette forme libre subit un métabolisme oxydatif sous la houlette des enzymes CYP2C9, CYP3A4, et CYP2C19 du cytochrome P450, puis s'en suit

l'élimination qui peut se faire par voie urinaire sous forme de produit lié à l'albumine ou par voie biliaire sous forme de métabolite inactif (41).

Tableau 3 : Caractéristiques pharmacocinétiques des AVK.

	AVK	Nom Commercial	Liaison Protéique	Demi-vie plasmatique	Durée d'action
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Préviscan 20mg	95 %	30 h	48 h
Dérivés coumarinique	Acénocoumarol	Sintrom 4mg Mini-sintrom 1mg	97 %	8-9 h	24 h
	Warfarine	Coumadine 2 et 5mg	97 %	35-45 h	96-120 h

3.2.3. Mécanisme d'action des AVK :

La vitamine K est une vitamine liposoluble apportée par l'alimentation par un taux de 20%, les 80% restants sont synthétisés par la flore intestinale (vitamine dont l'absorption est étroitement liée à la fonction biliaire). L'administration des AVK se fait par voie orale. Ils ont pour but de bloquer la vitamine K époxyde réductase (VKORC1) et d'empêcher la régénération de la forme réduite de la vitamine K qui est impliquée dans la synthèse de certains facteurs de la coagulation (proconvertine, prothrombine, facteur antihémophilique B, facteur Stuart, les protéines C et S, facteur II, VII, IX, X) en protéines actives. Les AVK ont donc un effet indirect sur la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants par le foie et inhibent la coagulation (42).

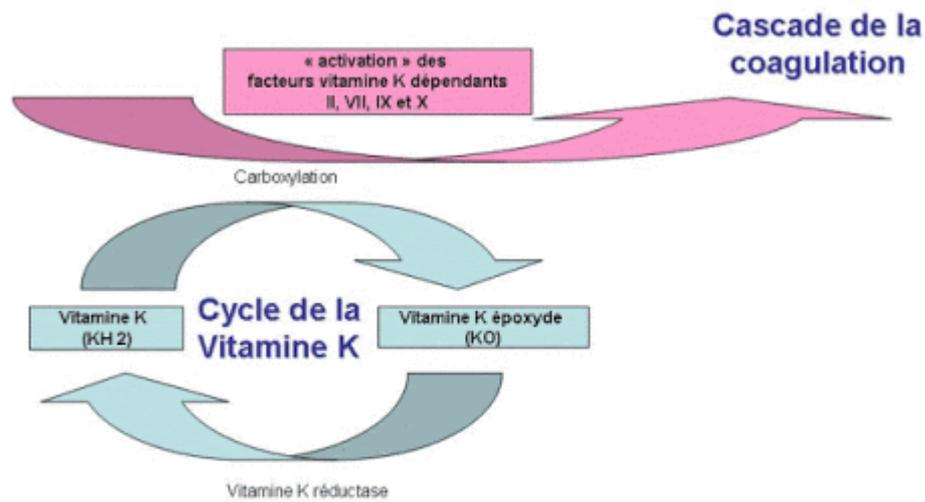


Figure 9 : Mécanisme d'action des AVK

3.2.4. Indications :

L'objectif de la prise en charge par un traitement AVK est la prévention de la formation et/ou de l'extension d'une thrombose ou d'une embolie (43).

Cette thrombose peut se manifester au niveau d'une veine, c'est la TVP, qui peut se compliquer en EP lorsque ce thrombus migre jusqu'à l'artère pulmonaire. Au niveau des artères, la thrombose affecte le cerveau lors d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) lié à une FA, ou le cœur lors d'angor et d'infarctus du myocarde (IDM) (44).

Les AVK sont donc utilisés dans :

- Les cardiopathies emboligènes, c'est-à-dire dans la prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire, certaines valvulopathies mitrales et les prothèses valvulaires.
- Le traitement des TVP, de l'EP et de la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine (45).

- La prévention des complications thrombo-emboliques des IDM compliqués.
- La prévention des thromboses sur cathéter (46).

3.2.5. Surveillance biologique :

En raison de la variabilité interindividuelle de l'effet des AVK, une surveillance biologique est indispensable en début de traitement afin d'ajuster la posologie de l'anticoagulant et de prévenir le risque de surdosage, plus fréquent à l'instauration du traitement (47).

La surveillance du traitement et l'ajustement des doses se font en fonction de l'INR qui correspond au dosage biologique de l'activité anticoagulante.

En l'absence d'anti-vitamine K, la valeur de l'INR est de 1 ce qui correspond à un taux de prothrombine (TP) égal à 100%.

L'INR augmente avec la dose d'AVK. Pour obtenir un niveau moyen d'anticoagulation (correspondant aux indications les plus courantes), l'INR doit être compris entre 2 et 3. Dans certains cas, à haut risque thrombogène comme les valves mécaniques en position mitrale,

L'INR sera maintenue entre 3 et 4.5. Dans tous les cas, le risque hémorragique augmente avec l'INR et il augmente de façon exponentielle au-dessus de 3(48).

L'INR doit être régulièrement effectuée, plus souvent en début de traitement et lors de la phase d'adaptation de posologie du médicament, lors de l'introduction d'un nouveau traitement, ou en cas de pathologie intercurrente. En phase d'équilibre, l'INR est réalisé tous les 15 jours à une fois par mois au minimum (49).

3.2.6. Effets indésirables (36) :

Manifestations hémorragiques de gravité variable qui peuvent être un signe de surdosage ou révéler une lésion organique. Fréquence : 2 à 4 % quand INR entre 2 et 3, et 10 à 15 % quand INR entre 3 et 4,5.

Propres aux **dérivés coumariniques** : troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) ; éruptions cutanées allergiques (urticaire, prurit) réversibles à l'arrêt du traitement.

Propres aux dérivés de l'indanedione : éruptions cutanées, fièvre, arthralgies, leucopénie réversibles à l'arrêt du traitement ; manifestations immunoallergiques avec insuffisance rénale aiguë et/ou hépatique ou médullaire imposant l'arrêt du traitement ; exceptionnellement hépatite cytolytique.

3.2.7. Contre-indications (36) :

- Allergie connue aux produits.
- Syndromes hémorragiques et lésions susceptibles de saigner.
- Ulcère gastroduodéal récent ou évolutif, varices œsophagiennes.
- HTA maligne (valeur diastolique > 120 mm Hg).
- Intervention neurochirurgicale ou oculaire récente.
- Insuffisance rénale ou insuffisance hépatique sévères.
- Accident vasculaire cérébral récent (sauf en cas d'embolie).
- Certaines associations médicamenteuses : aspirine à forte dose, miconazole .
- Grossesse, allaitement.

3.2.8. Les interactions médicamenteuses (50,51) :

La prise concomitante de certains médicaments, que ce soit au long cours ou lors d'une automédication ou d'un évènement intercurrent, augmente le risque de déséquilibre de l'INR et potentialise ainsi le risque hémorragique **(50)**. Les associations médicamenteuses déconseillées sont : l'aspirine, les AINS, les corticostéroïdes. Les médicaments qui potentialisent l'effet anticoagulant des AVK sont responsables d'une augmentation du risque hémorragique **(51)**.

➤ Interactions avec les aliments :

Aliments riches en vitamine K : choux, brocolis, céréales, choucroute, carottes, crudités, abats : ces aliments ne sont pas interdits mais il faut éviter les changements d'alimentation brusques **(36)**.

3.3. Les Anticoagulants oraux directs (AOD)

Il s'agit d'une classe médicamenteuse qui connaît un développement clinique majeur depuis la fin des années 2000. Elle regroupe les « -gatrans » (antithrombine directs) et les « -xaban » (anti-Xa directs) (52).

3.3.1. Pharmacocinétique des anticoagulants oraux directs(53) :

Les AOD inhibent de façon spécifique soit le facteur II activé, soit le facteur X activé. Leurs caractéristiques pharmacocinétiques sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Propriétés pharmacologiques des AOD

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
Cible directe	Facteur Iia	Facteur Xa	Facteur Xa	FacteurXa
Biodisponibilité	6 %	80 %	50 %	50 %
Temps pour atteindre taux pic (heures)	2-3	2-4	2-3	1-2
Demi-vie (heures)	13-18	5-13	8-15	14-17
Elimination	Rein (80 %)	Rein (50%) Foie	Rein (25 %) Foie	Rein (35%) Foie

3.3.2. Mécanisme d'action :

Alors que les antivitamines K bloquent la synthèse de l'ensemble des facteurs de coagulation de vitamines K dépendants (facteurs II, VII, IX et X), les anticoagulants oraux directs ont en commun de cibler spécifiquement et réversiblement un facteur de la coagulation. Les facteurs ciblés sont cependant différents entre les molécules : le dabigatran cible le facteur IIa (aussi appelé la thrombine) alors que le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban ciblent le facteur Xa (54).

Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant de la thrombine ou facteur II activé. Il empêche la création de fibrine (Facteur Ia) en inhibant l'action de la thrombine qui ne peut activer le fibrinogène (Facteur I) (55).

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct et sélectif du facteur Xa n'inhibe pas directement la thrombine (facteur II activé, aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré) (56).

L'apixaban est un inhibiteur oral puissant, réversible, direct et hautement sélectif du site actif du facteur Xa (57).

L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la Cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine.

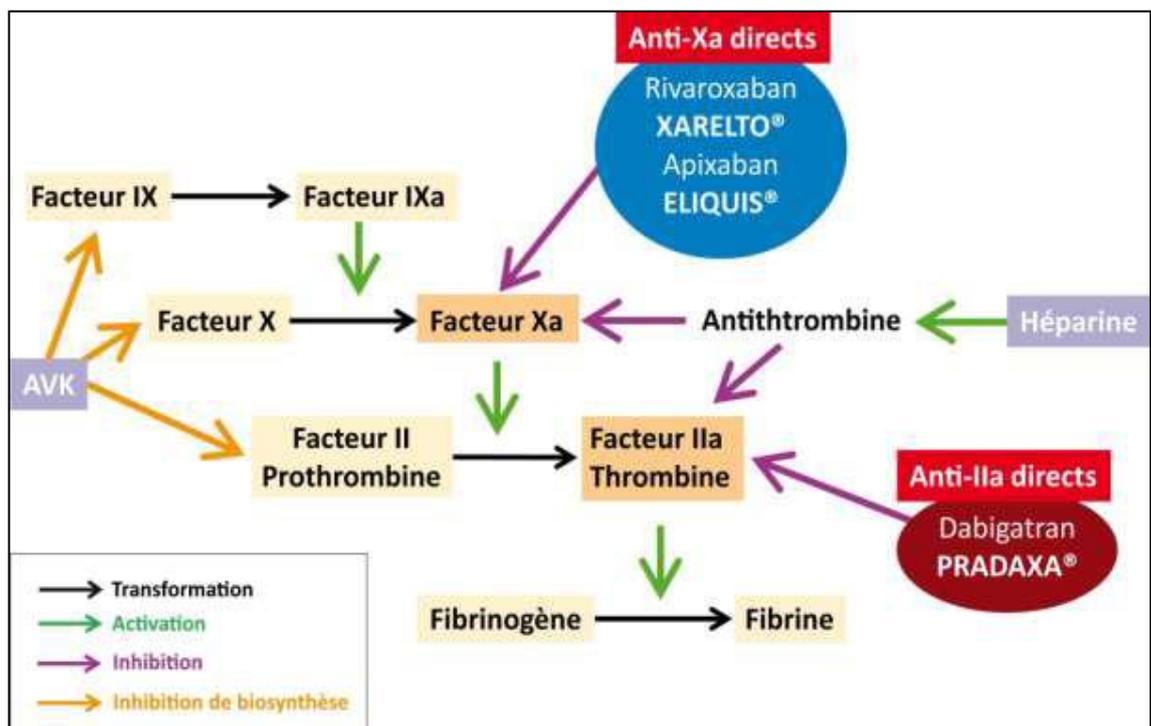


Figure 10 : Mode d'action des nouveaux anticoagulants oraux.

3.3.3. Indications(57) :

- Prévention de la thrombose veineuse après mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou :

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban ont une AMM dans ces indications orthopédiques. Le délai entre la chirurgie et la première prise n'est pas le même pour tous

les AOD : 1 à 4 heures pour le dabigatran, 6 à 10 heures pour le rivaroxaban, 12 à 24 heures pour l'apixaban.

En revanche, les AOD n'ont pas obtenu d'AMM dans la prévention de la thrombose veineuse en milieu médical, les essais comparatifs avec les HBPM n'ayant pas démontré un avantage pour le patient en termes d'efficacité.

- Prévention des complications thromboemboliques de la fibrillation atriale non valvulaire :

Le dabigatran (300 ou 220 mg par jour), le rivaroxaban (20 ou 15 mg par jour) et l'apixaban (10 ou 5 mg par jour) sont au moins aussi efficaces que la warfarine dans cette indication. Cependant, il demeure des incertitudes quant à leur intérêt réel chez les patients très âgés avec des fonctions rénales dégradées ou de nombreuses comorbidités.

Aucun des AOD n'est indiqué dans la fibrillation atriale (FA) valvulaire. Cette situation est à plus haut risque thrombotique. Le dabigatran s'est révélé moins efficace et moins bien toléré que la warfarine chez les patients porteurs de valves mécaniques.

- Traitement de la maladie thromboembolique veineuse :

Le rivaroxaban est prescrit à la dose de 15 mg deux fois par jour pendant trois semaines puis 20 ou 15 mg par jour selon la fonction rénale sans nécessité d'un traitement initial par héparine. L'apixaban est prescrit à la dose de 10 mg deux fois par jour pendant 7 jours, puis 5 mg deux fois par jour.

3.3.4. Surveillance biologique (53) :

Le traitement par AOD ne nécessite pas de surveillance biologique. Les tests d'hémostase usuels (TP, TCA) ne permettent pas d'évaluer le degré d'imprégnation de ces médicaments. Ainsi, l'apixaban perturbe très peu ces tests usuels même si le patient reçoit des doses curatives. Pour appréhender la concentration des AOD il faut demander des tests spécifiques disponibles dans la majorité des laboratoires à l'heure actuelle : Hemoclot®, pour le dabigatran, anti-Xa spécifiques pour les -xabans. Ces tests sont surtout utiles dans le cadre de l'urgence.

3.3.5. Effets indésirables des AOD :

Un certain nombre d'effets indésirables sont recensés actuellement.

– Un risque hémorragique important (58) :

Les nouveaux anticoagulants doivent donc être utilisés avec Prudence chez les sujets présentant un risque hémorragique accru que de nombreuses situations sont susceptibles de majorer :

- un âge avancé ;
- une insuffisance rénale ;
- un poids corporel inférieur à 50 kg ;
- certaines associations médicamenteuses ;
- des pathologies ou interventions chirurgicales associées à un risque hémorragique particulier.

Par rapport aux AVK, les AOD présenteraient moins de risque d'hémorragies cérébrales, mais un risque supérieur de saignements digestifs.

– Des risques non hémorragiques (59) :

Les AOD peuvent également être mal supportés au plan digestif (nausées, diarrhées, dyspepsies, douleurs abdominales), au niveau hépatique avec une augmentation des transaminases, au niveau hématologique (anémies, thrombopénies).

3.3.6. Contre-indications(60) :

Hypersensibilité au produit ; saignement évolutif ou risque de saignement grave (Ulcération digestive, néoplasie à risque hémorragique, varices oesophagiennes, malformations vasculaires) ; troubles de l'hémostase ; atteinte hépatique grave ; insuffisance rénale sévère (Clairance < 30 ml/min) ; traitement avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P, dronédarone ; grossesse et allaitement.

3.3.7. Interaction médicamenteuses (59) :**✓ Interactions pharmacocinétiques :**

Du fait d'un métabolisme hépatique partiel ou d'interactions au niveau du transporteur d'efflux P-gp (P-glycoprotéine), les AOD peuvent présenter des interactions avec d'autres médicaments. Une diminution des concentrations plasmatiques du rivaroxaban et de l'apixaban est attendue en cas d'association avec des inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, etc. Une augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban et d'apixaban, donc une majoration du risque hémorragique, est attendue en cas d'association avec des inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, antifongiques azolés, antibiotiques, etc.).

L'association du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban est déconseillée avec les inducteurs de la P-gp (rifampicine, millepertuis, carbamazépine, etc.) qui induisent une diminution de leur concentration. Elle est également déconseillée avec les inhibiteurs puissants de la P-gp, tels que le kétoconazole ou le ritonavir, responsables d'une augmentation des concentrations plasmatiques des AOD.

Certaines interactions sont plus spécifiques au dabigatran. Il ne doit pas par exemple être associé à la ciclosporine et au tacrolimus. Sa posologie doit être diminuée en cas de coprescription de vérapamil.

✓ Interactions pharmacodynamiques :

L'association avec d'autres médicaments à effet anticoagulant, sauf en cas de relais des anticoagulants entre eux, est contre-indiquée. L'association des AOD avec des médicaments modifiant l'hémostase, par exemple les antiagrégants, est à prendre en compte et à surveiller.

Chapitre III

Le risque thromboembolique

et hémorragique dans

la chirurgie carcinologique.

1. Le risque thromboembolique :**1.1. Définition :****1.1.1. Thrombose :**

La thrombose est le processus pathologique qui aboutit à formation d'un caillot de sang (thrombus) par l'interaction de la paroi vasculaire avec les plaquettes et la fibrine. La formation du clou hémostatique a pour conséquence l'entrave de la circulation sanguine dans une veine (thrombose veineuse) ou une artère (thrombose artérielle).

La thrombose artérielle est associée à une rupture d'une monocouche de cellules endothéliales. Cela résulte en l'exposition des cellules sub-endothéliales, la sécrétion des facteurs procoagulants, l'activation et l'agrégation des plaquettes. Le système vasculaire est à débit rapide et l'accumulation des plaquettes et le dépôt de fibrine mènent à la formation d'un thrombus intravasculaire riche en plaquettes **(61)**.

La thrombose artérielle peut être à l'origine d'une ischémie. Au contraire la thrombose veineuse, est associée à une hypercoagulabilité du plasma et serait déclenchée par des facteurs procoagulants exprimés par un tissu intact. Elle est caractérisée par un flux sanguin à débit ralenti et la formation d'un thrombus riche en fibrine et en globules rouges. Elle se base sur l'activation de la machinerie de la coagulation et peut provoquer une stase veineuse et mener à une phlébite.

Dans les deux cas, le terme embolie désigne le détachement du caillot et sa circulation dans le sang vers d'autres organes. Le caillot peut obstruer la circulation au niveau du poumon (embolie pulmonaire), du cerveau (accident vasculaire cérébrale) ou conduire à un infarctus du myocarde **(62)**.

1.1.2. Cancer :

Le cancer est un terme général utilisé dans le cadre d'une maladie caractérisée par une division cellulaire anormale et incontrôlée. Tous les cancers sont liés à l'acquisition d'un nombre de changements survenant au niveau de la séquence d'ADN du génome d'une cellule.

Ces changements génétiques s'accumulent au cours du temps. Les facteurs génétiques héréditaires et les agents mutagènes d'origine exogène ou endogène constituent la principale cause de la division anarchique de la cellule cancéreuse (63). Les cellules du cancer dérivent toutes d'une cellule initiatrice, dite cellule clone, et peuvent former une tumeur maligne. Ce processus est appelé cancérogenèse et peut être décrit en trois étapes : **l'initiation, la promotion et la progression.**

Lors de l'étape **d'initiation**, des modifications génétiques irréversibles sont à l'origine de la transformation de la cellule initiatrice.

Ensuite, la cellule initiée se développe d'une manière incontrôlée et prolifère en formant un groupe de cellules identiques qui constituent les cellules pré- néoplasiques.

Au cours de **la progression tumorale**, le phénotype néoplasique est acquis à travers des mécanismes génétiques et épigénétiques (64).

Les foyers précancéreux, démunis en partie de leur caractère différencié et dotés de propriétés invasives, se développent localement pour former la tumeur puis se propagent via le sang ou la lymphe vers d'autres tissus et organes pour former les métastases (65). En effet, la progression tumorale est caractérisée par une irréversibilité, une instabilité génétique et des modifications au niveau des caractéristiques biochimiques, métaboliques et morphologiques des cellules (66, 67,68). La tumeur devient indépendante des signaux prolifératifs, insensible aux mécanismes de la régulation de la croissance, capable d'esquiver les voies de l'apoptose, de se diviser d'une manière infinie et d'induire l'angiogenèse. Toutes ces propriétés acquises favorisent l'invasion des cellules tumorales et la formation des métastases (69).

1.2. Epidémiologie des thromboses au cours du cancer :

On estime que 15 à 20 % des patients atteints de cancer ont, ou auront, un épisode thromboembolique au cours de leur maladie, et l'incidence dans cette population est de 4 à 6 fois celle des populations non cancéreuses.

D'autre part, chez ces patients, la MTEV est la deuxième cause de décès après le cancer lui-même, représentant près de 10 % des décès, et constitue donc un facteur pronostique défavorable.

Même avec la mise en œuvre correcte du meilleur traitement, les patients qui développent une TEV après un cancer ont un risque accru de récurrence de TEV et un risque accru de saignement(70).

Certains types de cancer sont également plus fréquemment associés à la TEV, tels que l'adénocarcinome mucineux du tube digestif, le cancer du pancréas, le cancer du poumon, le cancer du côlon, le cancer de la prostate, le cancer de l'ovaire, la leucémie promyélocytaire aiguë et le syndrome myélodysplasique (71).

1.3. Physiopathogénie de la maladie thromboembolique veineuse en oncologie :

L'association cancer et thrombose est connue depuis de longues dates. Au cours du XIX siècle, l'association entre la MVTE et le cancer a été décrite par S. Bouillaud en 1823, puis par A. Trousseau en 1865 (72) .Plusieurs années plus tard, en 1878, T. Billroth retrouve même des cellules cancéreuses au sein de thrombose, laissant suggérer une relation étroite entre le système de la coagulation et la formation de métastases à distance (73).

La physiopathologie des thromboses veineuses associées au cancer est d'ordre multifactoriel, intégrant généralement une augmentation de l'activité prothrombotique et/ou une diminution des mécanismes antithrombotiques. Tous les éléments de la triade de Virchow peuvent en effet être perturbés chez le patient atteint de cancer, avec anomalies du flux sanguin et de la paroi vasculaire et troubles de l'hémostase (74).

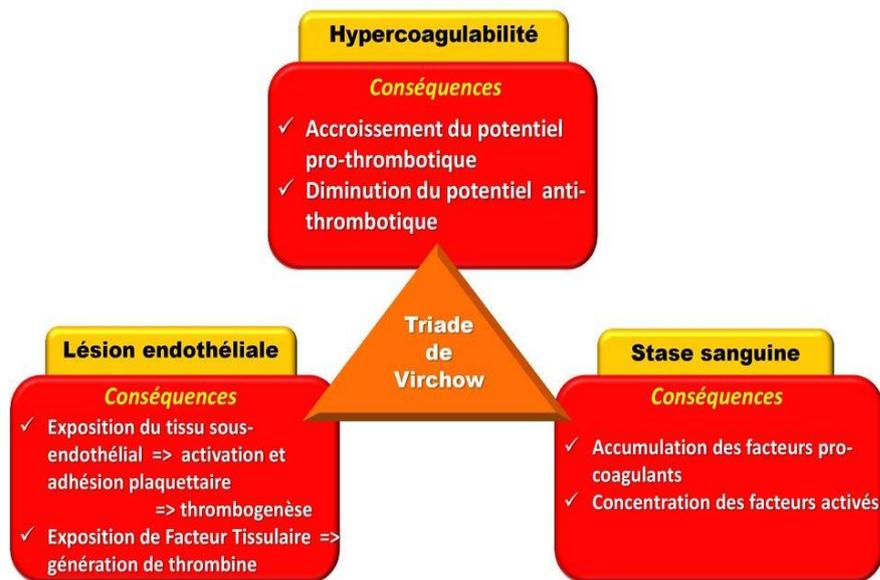


Figure 11 : Triade de Virchow appliqué au cancer.

a) Triade de Virchow appliquée au cancer :

Dès 1872, Virchow a décrit trois mécanismes principaux pouvant favoriser la thrombose veineuse profonde (75): la stase veineuse, les modifications de la composition sanguine et les modifications des parois des vaisseaux sanguins. Donc les patients cancéreux ont la particularité de présenter trois anomalies liées, comme suite :

- **Débit sanguin anormal** : se manifeste par une stase du sang veineux liée à la fixation, à l'obstruction veineuse par une compression externe ou par infiltration intravasculaire et à la viscosité élevée. En effet, la stase veineuse réduit le taux de clairance des facteurs activés de la coagulation et favorise l'apparition de caillots sanguins.
- **Paroi anormale des vaisseaux sanguins** : se manifeste sur le niveau microscopique par la libération des cytokines par les cellules tumorales entraînant des dommages endothéliaux, permettant aux cellules malignes d'adhérer à l'endothélium favorisant ainsi la thrombose. Des dommages macroscopiques peuvent également être induits par certains cancers. Par exemple, découverte de l'expansion néoplasique du cancer du rein intravasculaire, directement par l'infiltration tumorale pariétale, ou encore une fois par la voie vasculaire.

- **Coagulation sanguine anormale (hémostase) :** se manifeste par un mécanisme : Favorise la thrombose pour conduire à l'état hypercoagulable d'origine multifactorielle attribué à la tumeur, à l'interaction des cellules de la circulation sanguine entre elles, et à l'influence de facteurs externes. Par exemple, la thérapie antitumorale ou la chirurgie.
- b) particularités biologiques propres au cancer :**

Plusieurs particularités biologiques sont rapportées lors du cancer se manifeste par :

- Augmentation de la libération de cytokines pro-inflammatoires,
- Intensifier la coopération entre les cellules (cellules tumorales, cellules endothéliales, plaquettes, monocytes),
- Production de facteurs procoagulants,
- Déséquilibre de l'équilibre hémostatique,
- Débalancement de la fibrinolyse,
- État d'hypercoagulabilité iatrogène.

1.4. Facteurs de risque thromboembolique chez les patients atteints d'un cancer :

1.4.1. Les facteurs liés au cancer :

Les patients atteints de cancer n'ont pas le même risque de thrombose. Le cancer a des facteurs de risque spécifiques, tels que :

- **Type d cancer et localisation :** Exprimés en évènements thromboemboliques par 100 patients-année, la plus, forte incidence de la thromboembolie est observée au cours de la première année avec le cancer du pancréas au stade métastatique (20), viennent en suite les cancers de l'estomac (10,7), de la vessie (7,9), de l'utérus (6,4), rénale (6,0) et du poumon (5,0) (76).

L'incidence de la thromboembolie veineuse varie avec le type de cancer et est plus élevée chez les patients initialement diagnostiqués avec une maladie au stade métastatique risque multiplié par 20 à 30 fois). Le taux de thromboembolie est plus fort lors de la première année et diminue au fil du temps.

Les cancers agressifs (espérance de vie courte et dissémination métastatique rapide) sont associés à un risque plus important d'évènements thrombotiques (77).

- **Stade du cancer** : Lorsque le stade pathologique du cancer est à un stade avancé, le risque de thrombose est plus important. Quel que soit le type de cancer, le risque de cancer métastatique est 1,4 à 21,5 fois plus élevé que le stade local (76).
- **Histologie** : Selon les études d'autopsie, les patients atteints d'adénocarcinome sont les plus affectés par le risque de thrombose. En effet, sur les 147 patients suivis, 23 % des patients atteints d'adénocarcinome ont eu au moins un épisode d'embolie pulmonaire, Par rapport à 9 % des patients présentant une autre histologie (78).

1.4.2. Les facteurs liés aux patients :

Il existe aussi des facteurs de risque propres aux patients autres que le cancer, à savoir notamment:(79, 80,76)

- Adénopathie régionale responsable d'une compression vasculaire,
- Hypercoagulabilité familiale et/ou acquise,
- Comorbidités médicales : infection, maladie rénale, maladie pulmonaire, insuffisance cardiaque congestive, thrombose artérielle,
- Age avancé,
- Numération plaquettaire 300000/mm³,
- Hémoglobine < 10g/dl,
- Globules blancs > 11000/mm³,
- L'usage de stimulateur de l'érythropoïétine,
- Un indice de masse corporel >35kg/m²,
- Des facteurs de risque dit modifiable tel que l'obésité le tabagisme ou le manque d'activité physique.

1.4.3. Les facteurs liés aux chirurgies et traitements :

Certains traitements peuvent être des facteurs de risque de survenue d'une MTEV chez le patient cancéreux :

- **Une intervention chirurgicale majeure** : le risque lié à la chirurgie s'additionne au risque lié au cancer. Parmi les patients ayant subi le même type d'intervention chirurgicale, ceux ayant un diagnostic de cancer ont un risque 2 fois plus élevé de TVP et 3 fois plus élevé d'EP fatale que ceux indemnes de cancer (37). Il existe un risque 3 à 5 fois plus élevé de MVTE fatale chez les patients opérés d'un cancer que chez les patients opérés pour une autre raison (56). Le risque thromboembolique dans les 3 mois postopératoires est de 2 à 4 fois plus fort pour une chirurgie du cancer que pour une chirurgie simple (57).
- **Cathéter veineux central/périphérique.**
- **Type de chimiothérapie** : Puissant thalidomide/ lénalidomide/ dexaméthasone à forte dose.
- **Hormonothérapie** : Tamoxifène/ Diéthylstilbestrol/ Pilules contraceptives.

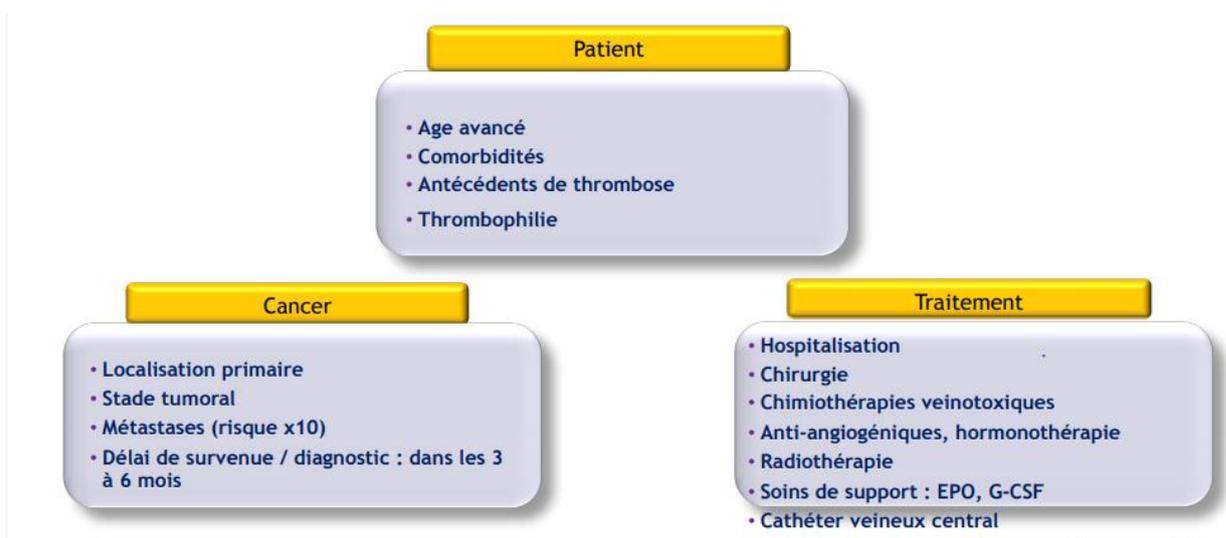


Figure 12 : Facteurs de risque de thrombose chez les patients cancéreux.

✓ **Traitement curatif de la MTEV chez le patient cancéreux :**

L'INCa a publié en septembre 2008 dans sa collection « Recommandations pour la pratique clinique – Thrombose et Cancer » (81), des SOR (Standards – Options – Recommandations) portant sur le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer. Ces recommandations ont été actualisées en version internationale en 2013 dans le J. Thromb Haemost (82).

Tableau 5 : Recommandations internationales pour le traitement curatif de la MTEV chez les patients atteints de cancer. International guidelines for curative treatment of venous thromboembolism in cancer patients en raison du risque hémorragique.

	Recommandations
Traitement initial (10 premiers jours)	<p>-HBPM (en 1×/j si possible) préférées à l'HNF [Grade 1B].</p> <p>- Si contre-indication aux HBPM, HNF ou fondaparinux utilisables [Grade 2D].</p> <p>-Thrombolyse à décider au cas par cas, avec une attention extrême portée aux contre-indications, notamment en cas de risque hémorragique élevé (métastase cérébrale) [Avis d'experts] Pose de filtre cave à considérer seulement en cas de contre-indication aux anticoagulants ou de récurrence d'EP malgré un traitement anticoagulant bien conduit.</p> <p>-Une réévaluation périodique des contre-indications aux anticoagulants est recommandée, et les anticoagulants doivent être repris dès qu'ils sont sans danger [Avis d'experts].</p>
Traitement de maintenance (10 jours à 3 mois) et au long cours (au-delà de 6 mois)	<p>-HBPM préférées aux AVK pour le traitement de la MTEV au cours du cancer [Grade 1A].</p> <p>- Les HBPM doivent être utilisées pour une durée minimale de 3 mois. Les 2 études cliniques les plus larges (CLOT, CATCH) ont traité les patients pendant 6 mois, mais le niveau d'évidence pour prolonger le traitement au-delà de 6 mois est faible [non consistant].</p> <p>-AOD pouvant être considérés pour le traitement au long cours chez les patients atteints de cancer non évolutif et ne recevant pas de chimiothérapie par voie systémique dans les cas où les AVK constituent un traitement acceptable mais non disponible [Avis d'experts].</p> <p>-Durée : après 3 à 6 mois de traitement, la décision de poursuivre ou d'arrêter les anticoagulants (HBPM, AVK ou AOD) doit être basée sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque, de la tolérance, de la préférence des patients et de l'activité tumorale [Avis d'experts].</p>
Récidive de MTEV	<p>- Trois options envisageables : augmentation des doses d'HBPM chez les patients traités par HBPM (+20 %—25 %), arrêt des AVK et relais par</p>

	HBPM chez les patients traités par AVK, et insertion d'un filtre cave ; la décision est laissée à la discrétion du clinicien [Avis d'experts].
Traitement de la MTEV sur cathéter central symptomatique	-HBPM au moins 3 mois. En l'absence de comparaison directe entre HBPM et AVK dans la littérature, les AVK peuvent également être utilisés [Avis d'experts]. -Le cathéter central peut être laissé en place s'il est fonctionnel, bien positionner, non infecté et si l'évolution des symptômes est favorable sous traitement anticoagulant. Que le cathéter soit laissé en place ou retiré, la durée du traitement n'est pas standardisée [Avis d'experts].

2. Le risque hémorragique :

La chirurgie à risque hémorragique dépend autant de la chirurgie pratiquée que des pathologies et des traitements associés. Dans de nombreuses situations, le risque hémorragique est à mettre en balance avec le risque thrombotique.

2.1.Facteurs de risque hémorragique :

2.1.1. Les facteurs liés à la chirurgie :

Toutes les chirurgies ont un risque hémorragique avec un niveau de sévérité variable. Ce dernier dépend du caractère urgent ou non de l'intervention.

La chirurgie en urgence avec une hémorragie extériorisée est un bon modèle de la nécessité d'un traitement rapide permettant de stopper rapidement l'hémorragie. En effet, la persistance de l'hémorragie prolonge le geste opératoire à l'origine de l'hypothermie qui aggrave l'acidose en rapport avec l'ischémie tissulaire secondaire à l'hémorragie, qui elle-même aggrave la coagulopathie (avec troubles de l'hémostase), qui elle-même entretient l'hémorragie. Ce cercle vicieux, dont l'hémorragie est le substratum, est à l'origine du décès de certains patients victimes de traumatologie routière ou balistique. Plusieurs paramètres interviennent dans ce risque hémorragique.

2.1.1.1. Nature des tissus et leur vascularisation :

La nature des tissus et leur vascularisation peuvent majorer ce risque hémorragique. Ce risque est ainsi augmenté dans la chirurgie des parenchymes pleins tels que le foie, la rate, la prostate et le rein. La chirurgie de certains parenchymes comme le pancréas est à risque hémorragique très élevé en raison de la structure du parenchyme et des rapports anatomiques (rapports proches du système veineux porte, de structure très fragile pouvant être, en cas de blessure, à l'origine d'hémorragies gravissimes).

2.1.1.2. Chirurgie des cancers (chirurgie carcinologique) :

La chirurgie des cancers (chirurgie carcinologique) majore le risque hémorragique en rapport avec :

- l'extension locorégionale de certaines tumeurs ;
- la néo-vascularisation de la tumeur elle-même ;
- la nécessité d'une exérèse pouvant toucher les organes de voisinage ou amenant l'ablation des ganglions de proximité satellites des vaisseaux.

2.1.1.3. Réinterventions :

Les réinterventions, en particulier dans la chirurgie carcinologique, ont un risque hémorragique majoré en raison des difficultés de dissection inhérentes aux adhérences des interventions antérieures avec un risque plus élevé de blessure des structures vasculaires de proximité.

2.1.1.4. Voie d'abord :

La voie d'abord choisie peut modifier le risque hémorragique et surtout sa gravité. Ainsi, la chirurgie par voie coelioscopique (interventions par l'intermédiaire d'une caméra et d'une insufflation de la cavité péritonéale) et les techniques d'exérèse par voie endoscopique peuvent être émaillées d'hémorragie non contrôlable par ces voies d'abord, pouvant nécessiter des techniques de chirurgie traditionnelle pour maîtriser le saignement (83).

2.1.1.5. Expérience du chirurgien et de l'anesthésiste :

L'expérience du chirurgien et de l'anesthésiste a toute son importance dans la gestion du risque hémorragique. Les notions d'équipe et de centre à haut débit sont des notions plus importantes que l'expérience propre du chirurgien. Elles ont été bien démontrées dans des chirurgies à risque hémorragique élevé comme la chirurgie cardiaque ou la chirurgie hépatique.

Dans ces équipes, l'anesthésiste a un rôle important pour la gestion du risque hémorragique. Ainsi, dans la chirurgie cardiaque, l'anesthésiste a un rôle essentiel dans la perfusion tissulaire employant une circulation extracorporelle, et un rôle tout aussi important dans la chirurgie hépatique en évitant toute surcharge hydrique majorant le risque hémorragique.

Au final, la chirurgie peut être classée en chirurgie à haut risque, risque modéré ou faible (84).

En pratique, les mesures d'accompagnement de la chirurgie varient selon qu'il s'agit d'une chirurgie à faible risque hémorragique (risque de saignement < 2 % sur 48 h) ou à risque élevé (risque de saignement de 2 à 4 % sur 48 h).

À l'instar des pilotes, les chirurgiens ont actuellement obligation de remplir une check-list en début d'intervention au bloc opératoire ; la question concernant le saignement est à réponse binaire: « S'agit-il d'une chirurgie à risque hémorragique, oui ou non ? »

2.1.2. Les facteurs liés au patient :

Les anomalies de l'hémostase, les antécédents du patient et les prises médicamenteuses peuvent aggraver le risque hémorragique.

2.1.2.1. Anomalies de l'hémostase :

Les anomalies de l'hémostase doivent être recherchées par un interrogatoire et un examen clinique soigneux. Il n'est pas nécessaire de faire un contrôle biologique particulier en l'absence d'antécédents particuliers ou de saignements anormaux constatés à

l'interrogatoire ou à l'examen clinique, et ceci quels que soient le type d'intervention, le type d'anesthésie et l'âge du patient.

Chez un patient présentant un déficit congénital de l'hémostase primaire (maladie de Von Willebrand) ou en facteurs de la coagulation (hémophilie A ou B), il est utile de se référer à un spécialiste de l'hémostase. En cas de thrombopénie, la transfusion de plaquettes en préopératoire dépend de l'importance de la thrombopénie et du geste à réaliser.

La découverte d'une anémie en préopératoire nécessite sa correction en présence d'une chirurgie à risque hémorragique, pour diminuer la transfusion périopératoire. Plusieurs études ont montré l'intérêt de la perfusion de fer ou d'érythropoïétine en préopératoire (83).

2.1.2.2. Antécédents du patient :

Les antécédents du patient sont importants à connaître pour l'appréciation du risque hémorragique opératoire. Certaines comorbidités, telles que la cirrhose hépatique et l'insuffisance rénale sévère, sont bien connues pour favoriser le saignement par non production de facteurs synthétisés au niveau du foie dans l'insuffisance hépatique de la cirrhose (déficit en facteur V avec chute du temps de prothrombine), ou par une atteinte plaquettaire (du nombre et de la fonction plaquettaire) dans l'insuffisance rénale (83).

2.1.3. Les facteurs liés aux prises médicamenteuses :

Les prises médicamenteuses sont à préciser. Les traitements antithrombotiques (antiagrégants et anticoagulants) sont bien évidemment à prendre en considération avant l'acte opératoire. Il faut distinguer dans ce groupe de patients potentialisant le risque hémorragique :

- les patients nécessitant des anticoagulants pour prévenir le risque thrombotique (chirurgie à risque thrombotique) ; les patients sous anticoagulants pour une comorbidité associée, avec dans ce sous-groupe les patients sous antivitaminiques K, sous antiagrégants plaquettaires et les nouveaux anticoagulants oraux (83).

2.1.3.1. Chirurgie à risque thrombotique :

La chirurgie à risque thrombotique concerne pour une grande part la chirurgie abdominale majeure souvent des cancers. Ces domaines concernent l. En pratique, il s'agit d'un compromis entre le risque hémorragique et le risque thrombotique (balance bénéfices/risques).

La prévention antithrombotique emploie préférentiellement des héparines de bas poids moléculaires (HBPM) à dose iso coagulable associées à des bas de contention ou des compressions pneumatiques intermittentes (manchons mis en place sur les membres inférieurs pendant 24 à 48 h). La prévention antithrombotique est faite le plus fréquemment possible. Ce ne sont que les situations avec hémorragie peropératoire de plus de 500 ml qui font retarder l'anticoagulation.

Cette anticoagulation par HBPM est poursuivie pendant 8 jours en moyenne et pendant 1 mois en présence d'un cancer.

2.1.3.2. Patients sous antivitamines K pour une comorbidité associée :(85,86)

Cette catégorie de patients est de gestion beaucoup plus difficile puisque le patient est sous anticoagulation à dose efficace pour prévenir un risque thrombotique ou embolique.

Les situations le plus souvent rencontrées sont les arythmies complètes par fibrillation auriculaire (ACFA), la présence de valves mécaniques et les maladies thromboemboliques veineuses (MTEV).

2.1.3.3. Patients traités par les nouveaux anticoagulants oraux directs

(AOD) :(87)

Les nouveaux AOD (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) ont montré leur efficacité dans la prévention de la thrombose avec des modes d'action différents (effet anti-IIa pour les Dabigatran, effet anti-Xa pour le Rivaroxaban et l'Apixaban).

Ces médicaments majorent le risque hémorragique et constituent une véritable inquiétude pour le clinicien. En effet, il n'y a pas de dosage spécifique biologique valide.

La mesure de la concentration des AOD est parfois réalisable mais uniquement dans des laboratoires spécialisés et difficilement en urgence.

Par ailleurs, leur surdosage n'est pas testable. De ce fait, la Haute Autorité de Santé, en accord avec la SFAR, recommande de les arrêter 5 jours avant un acte opératoire à risque hémorragique et de les relayer le plus rapidement possible en postopératoire après contrôle du risque hémorragique.

Dans la chirurgie non programmée, en présence d'une hémorragie peropératoire non contrôlée, l'emploi de concentrés du complexe prothrombinique et du facteur VII activé est conseillé.

Chapitre IV

Gestion des anticoagulants

dans la chirurgie

cancérologique .

1. Evaluation du risque hémorragique :

Le risque hémorragique en peropératoire dépend du type de chirurgie pratiquée et des caractéristiques du patient. Une méta-analyse, à l'origine des recommandations françaises et américaines, répertorie les principales interventions et le risque hémorragique qui leur est associé.

Certains gestes, jugés à bas risque hémorragique, ne nécessitent pas d'interruption de l'anticoagulation orale. Il s'agit d'interventions dont le saignement attendu est peu abondant, facilement maîtrisable et à distance des tissus dont la compression pourrait être critique. Les autres interventions sont considérées à risque hémorragique intermédiaire ou élevé et nécessitent un arrêt de l'anticoagulation orale pour obtenir un INR en préopératoire inférieur à 1,5.

Ces recommandations s'appuient sur des évidences faibles et sont donc de grade 2C, du fait du manque d'études rigoureuses concernant la période peropératoire (5,88). L'étude BRIDGE, actuellement en cours permettra de répondre à certaines de ces questions, en particulier concernant la FA (89). L'anticoagulation thérapeutique est également associée à une augmentation du risque hémorragique qui est fonction de certaines caractéristiques du patient. Un des scores cliniques les plus utilisés et les mieux validés est le score d'HAS-BLED (90).

L'évaluation du risque hémorragique chirurgical repose avant tout sur l'interrogatoire médical et l'examen clinique préopératoire. Celui-ci peut en fonction des données cliniques et/ ou de la molécule antithrombotique être complété par la prescription d'examens biologiques (91).

✓ Interrogatoire et examen clinique :

Les objectifs de cette évaluation du risque hémorragique préopératoire sont multiples. Les praticiens doivent :

- S'assurer que le patient ne présente pas d'autres anomalies hémostatiques (congénitales ou acquises) ou comorbidités (insuffisance hépatique, insuffisance rénale).

- S’assurer de la bonne compliance du patient vis-à-vis de son traitement antithrombotique, et que celui-ci ne présente pas de signes cliniques et/ou biologiques d’un éventuel surdosage.
- Classification des interventions chirurgicales ou des actes invasifs en fonction de la prédictibilité du risque hémorragique associé (peut être contrôlé par de simples mesures mécaniques d’hémostase, localisations clés ou non).
- Identifier les facteurs de risque hémorragique (liés au patient, liés à la chirurgie) susceptibles de majorer le risque hémorragique chirurgical.

L’interrogatoire médical et l’examen clinique doivent être structurés. Un grand nombre d’études ont montré qu’un interrogatoire non structuré peut prédire un risque accru d’hémorragie chirurgicale (92,93).

- **Troubles hémostatiques associés à des pathologies :**

Un grand nombre de questionnaires à haute sensibilité et valeur prédictive positive permettent de détecter d’éventuelles pathologies liées à la coagulation. Cette situation est rare, mais elle ne doit pas être exclue (92).

- **Compliance du patient vis-à-vis de son traitement antithrombotique :**

Lors de l’interrogatoire, le nom du ou des médicament(s) antithrombotique(s), la dose, le nombre de prise par jour, l’indication du traitement antithrombotique, ainsi que le suivi biologique et la dernière valeur de test connue (par exemple : INR, numération plaquettaire, TCA) doit être notifiée. Au moment de l’examen clinique, les signes cliniques évocateurs d’une coagulopathie ou d’un surdosage doivent être recherchés (épistaxis, gingivorragies > 3 minutes après le brossage, ecchymose cutanée et/ou muqueuse...).

- **Type d’intervention chirurgicale.**
- **Facteurs de risque hémorragique susceptibles de majorer le risque hémorragique chirurgical.**

✓ **À partir d’examen(s) biologique(s).**

2. Evaluation du risque thromboembolique :

Le bénéfice d'une anticoagulation thérapeutique au long cours est démontré dans la MTEV (94), la FA (95) et les valves cardiaques mécaniques (96). Le risque thrombotique diffère d'une situation à l'autre et selon les caractéristiques du patient.

Les recommandations américaines proposent une classification en trois catégories de risque alors que les recommandations françaises n'en distinguent que deux (tableaux 6 et 7). Les patients à risque thrombotique élevé atteignent un risque de 10% et ont plus d'événements thromboemboliques par an, ceux à bas risque moins de 5%.

Ces classifications font l'objet de recommandations de grade 2C seulement, la période peropératoire majorant considérablement le risque thrombotique et les données disponibles ne se basant que sur des études observationnelles en dehors d'intervention chirurgicale.

Tableau 6 : Pondération du risque thrombotique en fonction des comorbidités du patient selon les recommandations américaines (05, 97).

Risque	Valve mécanique	FA	MTEV
Elevé > 10% de risque d'événement thromboembolique /an	<ul style="list-style-type: none"> - Valve mitrale - Valve aortique à bille ou à disque basculant - AVC ou AIT récent (< 6 mois) 	<ul style="list-style-type: none"> - - AVC ou AIT récent (< 3 mois) - CHADS2 à 5-6 (dont AVC/AIT) - Cardiopathie valvulaire rhumatismale 	<ul style="list-style-type: none"> - MTEV récente (< 3 mois) - Thrombophilie sévère (déficit protéine C ou S, antithrombine, anticorps antiphospholipides, anomalies multiples) - ATCD de MTEV sous AC
Modéré 5-10% de risque d'événement thromboembolique /an	<ul style="list-style-type: none"> - Valve aortique à double ailettes et min. 1 des facteurs de risque du score CHADS2 ou FA 	<ul style="list-style-type: none"> - CHADS2 à 3-4 	<ul style="list-style-type: none"> - MTEV dans les derniers 3-12 mois - Thrombophilie non sévère (Facteur V de Leiden hétérozygote ou mutation du gène de prothrombine) - Récidives de MTEV - Cancer actif (traité dans les 6 derniers mois ou traitement palliatif)
Faible < 5% de risque d'événement thromboembolique /an	<ul style="list-style-type: none"> - Valve aortique à double ailettes sans FA et sans autre facteurs de risque d'AVC 	<ul style="list-style-type: none"> - CHADS2 à 0-2 (sans ATCD d'AVC ou d'AIT) 	<ul style="list-style-type: none"> - MTEV > 12 mois sans autre facteur de risque

Tableau 7: Stratification du risque thrombotique selon les recommandations françaises (98,88).

Risque	Valve mécanique	FA	MTEV
Elevé	Toute valve mécanique	FA avec antécédent d'AVC/AIT	MTEV \leq 3 mois TVP idiopathiques récurrentes (> 1 épisode sans facteur de risque identifié)
Bas	Toutes les autres situations		

3. Gestion des anticoagulants en périopératoire :

3.1. La prise en charge des patients traités par anticoagulants injectables :

La prévention de la MTEV en chirurgie, médecine interne et cancérologie ainsi que le traitement curatif de la MTEV en phase aiguë reposent sur la prescription d'anticoagulants intraveineux (99,50).

L'incidence et la durée de la prévention de la thrombose varient selon le type de chirurgie. Il augmentera après une chirurgie du cancer abdominal et pelvien. Il est recommandé de prolonger la prophylaxie de la thrombose de 4 à 6 semaines.

En cancérologie, l'incidence de la MTEV varie de 0,5 % à 20 % selon le type de cancer. La thrombose est fréquente dans le cancer du pancréas, le lymphome, le cancer gastro-intestinal, le cancer de l'ovaire et le cancer du poumon. Lorsque la MTEV survient en présence d'un cancer, les AVK sont moins efficaces et mal tolérées. Les HBPM sont recommandées pendant au moins 6 mois. Après 6 mois, la décision de poursuivre le traitement par HBPM ou AVK est basée sur la tolérance au médicament et la progression du cancer (100).

Compte tenu de la durée immédiate et à court terme du traitement anticoagulant (HNF : 4 à 6 heures ; HBPM : 12 heures), deux stratégies peuvent être discutées :

- Ne pas arrêter l'héparine.

- Arrêter l'héparine avant la chirurgie (6 à 8 heures avant l'HNF, la veille de l'HBPM, selon la récupération du contrôle de l'hémostase).

Si un patient traité par HBPM à dose curative nécessite une intervention, en absence d'altération de la fonction rénale (Cockcroft), l'injection d'HBPM est suspendue 24 heures avant la procédure.

En cas d'insuffisance rénale, il est possible de suspendre un peu plus tôt et de mesurer l'activité anti-Xa préopératoire, notamment s'il s'agit d'une procédure à risque hémorragique élevé.

Le traitement par HBPM avec une indication prophylactique peut être repris six heures après l'intervention ; avec une indication curative, le traitement est repris dès que l'hémostase le permet, généralement à partir de 48 à 72 heures postopératoires **(31)**.

Certains patients présentent un risque thrombotique particulièrement élevé, notamment à la phase aiguë de l'événement thrombotique (environ pendant les 6 premières semaines), mais nécessitent une interruption du traitement anticoagulant. Dans ces rares cas, pour une interruption la plus courte possible, il peut être utile d'avoir recours à l'HNF par voie intraveineuse qui permet de maintenir le traitement anticoagulant jusqu'à six heures avant l'intervention.

Les recommandations publiées en 2012 par l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) vont également dans ce sens et privilégient l'HNF (trois injections par jour) ou des HBPM à dose prophylactique élevée débutées entre deux et 12 heures avant l'intervention (grade 1A) **(82)**. L'association à des moyens mécaniques est suggérée dans les recommandations de l'ACCP 2012 pour la chirurgie à haut risque thrombotique. Elles suggèrent d'utiliser de préférence la CPI en première intention si le risque hémorragique postopératoire est majeur (chirurgie hépatique, pancréatique, pelvienne) jusqu'à la mise en œuvre d'une prophylaxie pharmacologique. La survenue des ETE persiste pendant plusieurs semaines après une chirurgie abdominale carcinologique.

Une méta-analyse de quatre essais randomisés a confirmé le bénéfice d'une thromboprophylaxie prolongée durant un mois en chirurgie abdominale lourde avec une diminution significative de plus de 50 % des ETE et de plus de 75 % des thromboses veineuses proximales et des thromboses symptomatiques **(101)**.

Au total, les propositions de la SFAR et nord-américaines sont concordantes. Elles recommandent une prophylaxie à posologie « risque élevé » pendant un mois quel que soit le type de chirurgie carcinologique abdominopelvienne (1+) (102).

Tableau 8 : Recommandations actualisées 2011 de la thromboprophylaxie en chirurgie digestive (103).

Risque chirurgical digestif	Risque lié au patient	Recommandations
Faible Varices Chirurgie abdominale non majeure : appendice, vésicule non inflammatoire, proctologie, chirurgie pariétale	- +	BAT Pas de mesure particulière HBPM doses modérées (2000 à 3000 UI anti-Xa)
Modéré Dissection étendue et/ou hémorragique Durée opératoire anormalement prolongée Urgences	- +	HBPM doses modérées HBPM doses élevées (4000 à 5000 UI anti-Xa) Fondaparinux 2,5 mg
Elevé Chirurgie abdominale majeure : foie, pancréas, côlon, maladie inflammatoire ou cancéreuse du tractus digestif Chirurgie bariatrique		HBPM doses élevées ou fondaparinux 2,5 mg avec BAT associés (grade 1+) HBPM en deux injections/j sans dépasser 10 000 UI anti- Xa + CPI (grade 2+)

3.2. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs (AOD) :

Pour une intervention chirurgicale, il peut être nécessaire de réaliser une interruption temporaire d'un traitement anticoagulant oral, AVK ou AOD, au long cours(31). Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier (104).

Chez un patient traité par AOD avec acte programmé, le traitement par AOD est suspendu 1 à 5 jours avant l'intervention, en fonction de l'AOD, du risque hémorragique de l'intervention et de la fonction rénale du patient, puis repris en période postopératoire (104).

Dans de rares cas, si le risque de thromboembolie est très élevé et que le patient présente une insuffisance rénale (temps d'arrêt prolongé avant la chirurgie) ou ne peut pas récupérer l'AOD après la chirurgie (par exemple, occlusion intestinale après chirurgie

gastro-intestinale), un relais par l'héparine peut être nécessaire. Cependant, le chevauchement de l'AOD et de l'héparine doit être absolument évité (105). Si un relais par héparinothérapie est indiqué, l'HBPM est alors débutée à l'heure de prise de l'AOD puis suspendue 24 heures avant le geste chirurgical.

En période postopératoire, la thromboprophylaxie veineuse par HBPM peut être débutée six heures au moins après la procédure invasive. Dès que l'hémostase le permet, l'AOD peut être repris sans chevauchement avec l'HBPM. La première prise d'AOD aura donc lieu 12 heures après la dernière injection d'HBPM à visée thromboprophylactique. Enfin, il faut savoir que la présence d'un xaban même à l'état de traces (< 20 ng/ml) interfère avec la mesure de l'anti-Xa des héparines (résultats aberrants avec des valeurs d'anti-Xa le plus souvent > 1 IU/ml) et ne permet ni la surveillance de l'activité anti-Xa de l'HNF, ni celle des HBPM tant que l'AOD n'est pas complètement éliminé (31).

En cas de chirurgie ou d'actes invasifs non programmés potentiellement hémorragiques, la chirurgie doit être retardée au maximum par rapport à l'heure de la dernière prise : une ou deux demi-vies d'élimination du médicament ou en se fondant sur une activité anti-Xa inférieure à 0,1 U/ml (calibrée sur les héparines ou l'AOD) ou la normalisation du temps de thrombine complètement éliminé (29).

Tableau 9 : Délai d'arrêt et de reprise des AOD (106, 107,108).

Principe actif	Clairance créatine [ml/min]	Risque hémorragique faible		Risque hémorragique élevé	
		Délai interruption pré-op	Délai de reprise post-op	Délai interruption pré-op	Délai de reprise post-op
Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Prudence si IR!	≥ 24-48h	≥24h*	≥ 48-72	48-72h*
Dabigatran	≥ 80	≥ 24-48h		48h	
	50-79			≥ 48-72	
	30-49	≥ 48-72		≥ 96-120h	

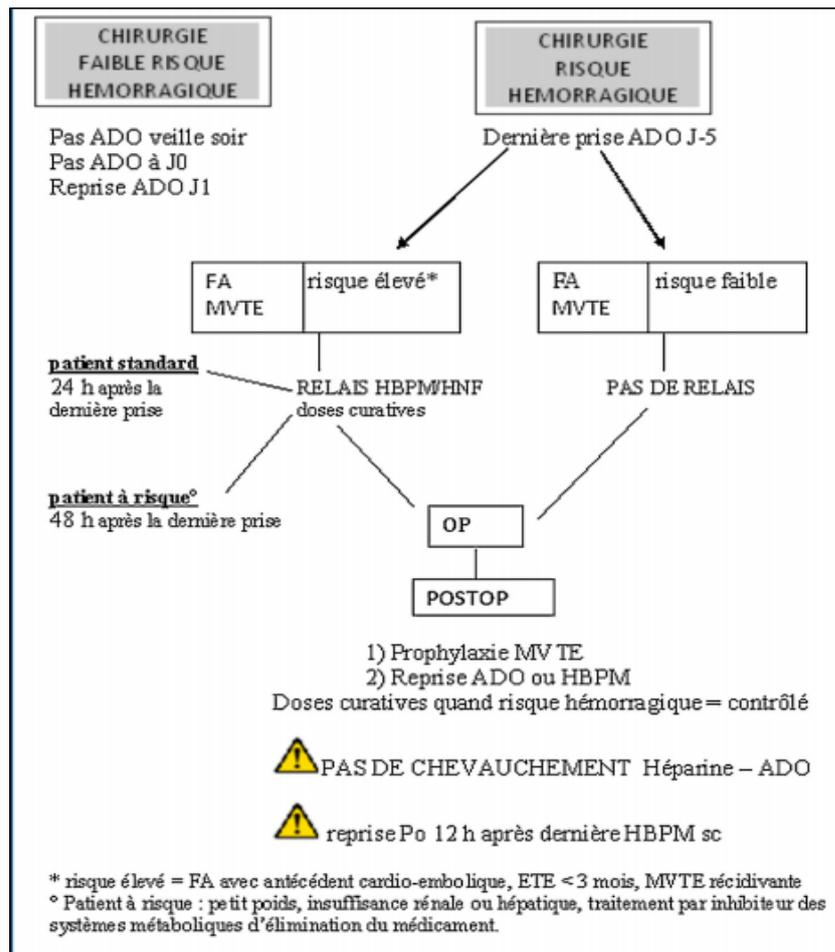


Figure 13 : Gestion périopératoire des anticoagulants directs oraux(AODs) en situation programmée.

3.3. Gestion péri opératoire des AVK :

La prise en charge péri opératoire de l'utilisation à long terme des AVK dépend de l'urgence de l'opération, du terrain prothrombotique du patient et du risque de saignement pendant l'opération. En chirurgie programmée, trois options sont possibles : maintenir AVK, ou arrêter brièvement avec ou sans relais de la dose thérapeutique d'héparine (109).

La gestion péri opératoire du patient sous AVK est détaillée dans les recommandations HAS publiées en 2008 (110).

En situation programmée, L'AVK doit être stoppé 2 à 5 jours avant la date de l'intervention. Un relais préopératoire n'est pas nécessaire chez les patients à faible risque thrombotique (fibrillation atriale sans antécédent d'accident neurologique ou d'embolie systémique, MVTE survenue il y a plus de 3 mois, sans accident récent ou récidive).

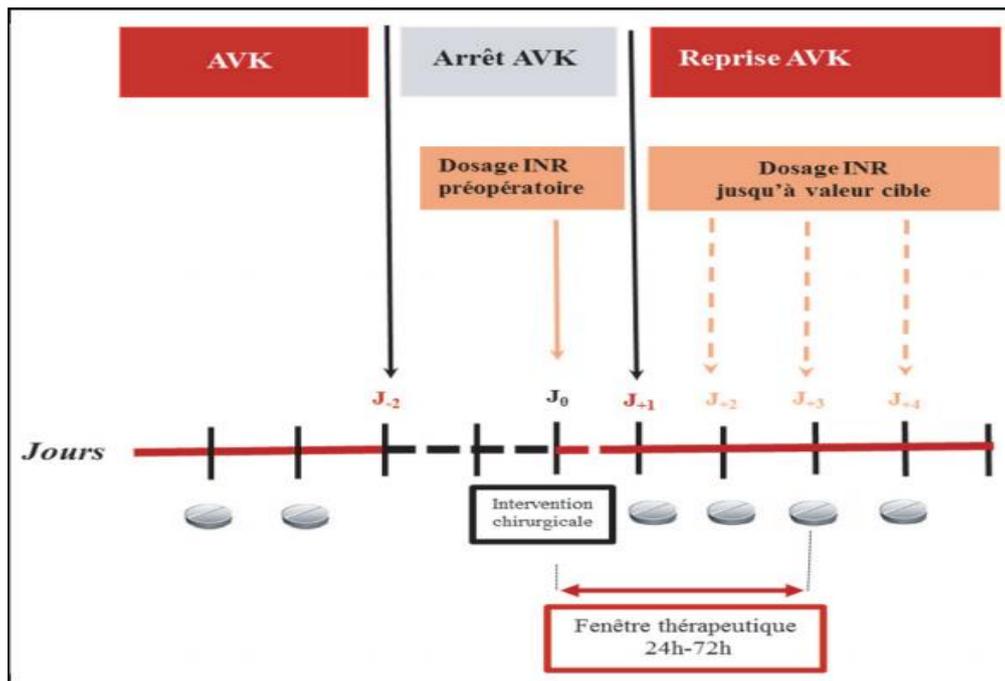


Figure 14 : Un protocole d'arrêt et de reprise des AVK sans relais héparine pour une chirurgie à haut risque hémorragique chez les patients à faible risque de thrombose.

- À l'inverse, un relais est requis chez les patients:
- Porteurs d'une valvemécanique ;
- Atteints de FA avec antécédents d'AIT, d'AVC ou d'embolie systémique;
- Avec accident veineux thromboembolique récent de type TVP proximale ou EP de moins de 3 mois ou récidivant.

Dans ces cas, le relais est débuté 48 h après la dernière dose de fluindione (Préviscan®) ou 24 h après la dernière prise d'acénocoumarol (Sintrom®) avec des doses « curatives à raison de 2 injections par jour » (HBPM le plus souvent ou HNF sc) pour les valves mécaniques et les FA. Une injection curative par jour est admise pour la MVTE.

Le relais par HNF intraveineuse est beaucoup plus rarement proposé ; il suppose une hospitalisation précoce du patient. Ces doses curatives sont arrêtées 24h (HBPM) ,12h (HNF par voie sous-cutané) ou 4 h (HNF par voie intraveineuse) avant la chirurgie; celle-ci est envisageable pour un seuil hémostatique d'INR <1,5. Ce dernier doit être mesuré la veille de l'intervention. S'il s'avère >1,5 la correction est possible grâce à l'administration de 5 mg de vitamine K peros.

La reprise du traitement en post opératoire dépend du risque hémorragique de la chirurgie. Dans les situations à haut risque thrombotique définies précédemment, les doses curatives d'héparinothérapie devraient théoriquement être reprises au plus tard 48h après l'acte. Une thromboprophylaxie doit être mise en œuvre précocement dans l'intervalle. Les bas de contention ou la CPI sont efficaces en association ou de façon isolée dans un premier temps en cas de risque hémorragique majeur.

La reprise des AVK est tributaire de celle du transit et de l'absence de complications chirurgicales. Un chevauchement de plusieurs jours entre héparines et AVK est nécessaire, l'objectif étant d'obtenir un INR thérapeutique (2-3 le plus souvent) stable pour 2 mesures réalisées à 24 h d'intervalle.

Dans le cadre de l'urgence, l'obtention rapide d'une INR < 1,5 est possible par l'injection de concentré de complexe prothrombinique (CCP) à raison de 25UI/kg (FIX) u1mL/kg associé à la vitamine K 5mg per os pour consolider la correction qui est rapide. Un INR de contrôle réalisé à 30 min permet d'assurer des corrections ou de prescrire un complément de CCP si elle s'avère insuffisante.

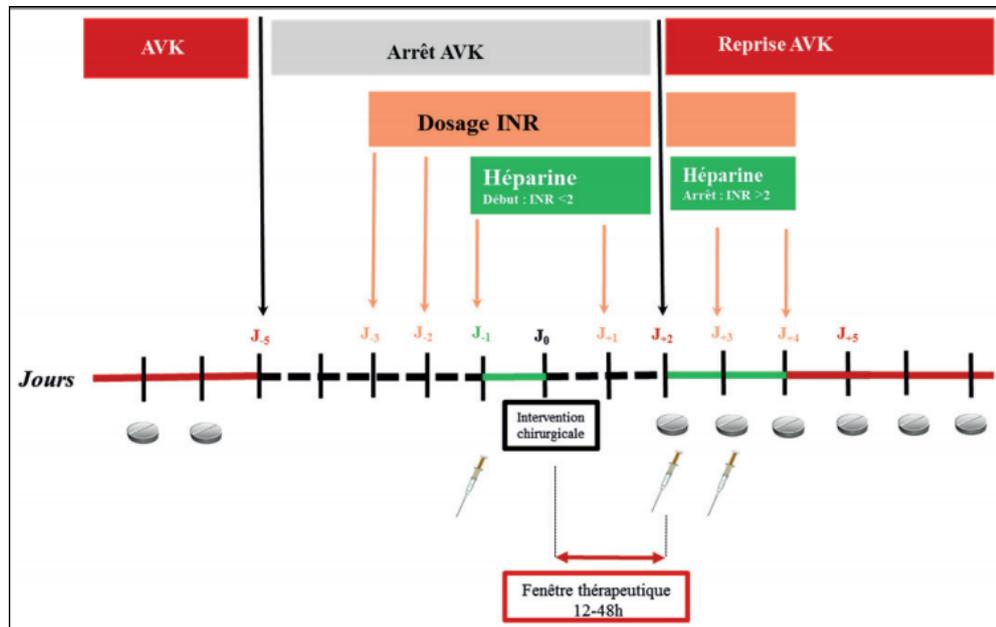


Figure 15 : Protocole d'arrêt et de reprise des AVK et relais héparine pour chirurgie à haut risque hémorragique chez les patients à haut risque de thrombose.

Cette stratégie thérapeutique ne peut être appliquée qu'en cas de chirurgie programmée :

1. Arrêt des AVK 5 jours avant l'opération.
2. Contrôle de l'INR toutes les 24 à 48 heures.
3. Dès que l'INR est inférieure à 2, débiter le traitement par héparine, et selon le risque thromboembolique, injecter 1 à 2 fois par jour.
4. L'opération est programmée. L'héparine a été arrêtée 12 heures avant l'intervention. En pratique, l'injection du matin a été annulée.
5. Restaurer l'héparine et l'AVK dès que possible selon le contrôle de l'hémostase. En pratique, reprise d'héparine et de l'AVK à J+1 ou J+2.
6. Vérifiez l'INR tous les deux jours et arrêtez l'héparine dès que l'INR cible est atteint.

4. Mesures à prendre en cas de saignement :

❖ Saignement mineur / modéré :(111, 112, 113, 114)

La stratégie va dépendre du site hémorragique, du risque de progression vers une hémorragie sévère, des antécédents de saignement, des comorbidités du patient (hypertension, insuffisance rénale, INR pour les patients sous AVK, ...) et du risque thrombo-embolique.

Les mesures suivantes sont recommandées pour les saignements mineurs et modérés :

- Suspension du traitement anticoagulant / antiagrégant .
- Mesures d'hémostase locale.
- Hémostase chirurgicale.
- Remplissage vasculaire et correction hémodynamique.
- Transfusion de produits sanguins :
 - Culot érythrocytaire si anémie.
 - Plasma si coagulopathie.
 - Plaquettes chez les patients avec traitement antiplaquettaire ou thrombocytopenie
- Vitamine K si saignement sous AVK En complément de ces mesures, le tableau 7 présente les stratégies recommandées pour la prise en charge de saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital. Il ne prend pas en considération les saignements intracrâniens et les hémorragies chez des patients porteurs de valve cardiaque mécanique.

Tableau 10 : Prise en charge des saignements majeurs sous antithrombotique.

Classe thérapeutique	Stratégie recommandée
AVK	<p><u>1. Gold-standard :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vitamine K 10 mg I.V. en injection lente (20-60 minutes). Répétition possible après 12h si l'INR reste élevée. - +/- Concentrés de facteurs du complexe prothrombinique (Beriplex®) <p><u>2. Autres agents possibles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Plasma frais congelé si indisponibilité de concentrés de facteurs du complexe prothrombinique. - Acide tranexamique (Cyklokapron®) - (Desmopressine (Minirin®))
AOD	<p><u>Tous les AOD :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Acide tranexamique (Cyklokapron®) 2. Desmopressine (Minirin®) 3. Charbon actif par voie orale si dans les 2h* post-prise de l'AOD <p><u>Si saignement menaçant le pronostic vital :</u></p> <p><u>Anti-Xa :</u></p> <p>Si échec des traitements de 1^{ère} ligne (présentés ci-dessus) : Concentrés de facteurs du complexe prothrombinique (Beriplex®) #</p> <p><u>Dabigatran :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 ère ligne : Idarucizumab (Praxbind®) # - Si idarucizumab non disponible : concentré de facteurs du complexe prothrombinique activé (Feiba®) ou inactivé (Beriplex®). - (Dialyse possible, mais délai de plusieurs heures¹)

❖ **Traitement curatif des complications hémorragiques chez les patients sous héparines :**

En cas de surdosage (qu'il s'agisse d'HNF ou d'HBPM), il existe un antidote : le sulfate de protamine. C'est un antagoniste de l'héparine intraveineux. L'héparine est neutralisée en moins de 5 minutes, formant un complexe inactif. Cent unités anti-héparine (UAH) de sulfate de protamine peuvent neutraliser l'activité anticoagulante de l'héparine (115,116).

Partie pratique

Matériels et méthodes

1. L'objectif de l'étude :

L'objectif de cette étude est d'examiner à travers une série de cas l'incidence des complications thrombo-emboliques et hémorragiques post-opératoire pour apprécier l'efficacité de la gestion péri-opératoire des anticoagulants.

2. Matériels :

2.1. Cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude cohorte prospective descriptive, étalée sur une période de 6 mois allant du janvier au juin 2021, portant sur des patients admis au niveau de service de chirurgie générale unité de transplantation d'organe et de tissus Hôpital Frantz Fanon de Blida suite à un cancer digestif.

2.2. Description de la population étudiée :

Notre population comprend un groupe de patient qui atteint d'un cancer digestif, où on a étudié la survenue de complications thrombotiques et hémorragiques post-opératoires.

2.3. Critères d'inclusion :

- Tous les patients qui présentent un cancer digestif.
- Quelque soit leurs âges et leurs sexes.
- Tous les patients ayant subi une chirurgie digestive cancérologique entre janvier à juin 2021.
- Tous les patients admis au niveau du service chirurgie générale unité TOT hôpital Frantz-Fanon-Blida.

2.4. Critères d'exclusion :

- Les malades admis au service qui ont eu un manque des fiches sur leurs dossiers médicaux.

3. Méthodes :

3.1. Recueil des données :

L'étude est basée sur l'établissement de dossiers des patients au moment de leur admission au service de chirurgie générale unité de transplantation d'organe et de tissus Frantz Fanon de Blida pour intervention chirurgicale.

Les dossiers cliniques des patients ont été exploités grâce à une fiche d'exploitation préétablie (annexe 2) comprenant les données suivantes :

- ✓ Nom, prénom, âge et sexe du patient.
- ✓ Les co-morbidités.
- ✓ Le traitement antithrombotique préopératoire.
- ✓ Le type de chirurgie digestive carcinologique.
- ✓ Les examens paracliniques : comprenant la numération formule sanguine (NFS) avec le taux des plaquettes, les tests d'hémostase (TP, INR). Ce bilan a été demandé lors de la consultation pré anesthésique.
- ✓ **Risque thrombo-embolique du patient** : ce risque était établi suivant la classification du risque thrombo-embolique de la haute autorité de la santé HAS (Score de CHA2DS2-VASc) qui contient 8 critères (Annexe 1) :
 - Insuffisance cardiaque congestive ou fraction d'éjection diminuée <40% : 1
 - Hypertension Artérielle : 1
 - Age > 75ans : 2
 - 65ans < Age <74ans : 1
 - Diabète : 1
 - ATCD d'AVC : 2
 - Maladies vasculaires (IDMT, IDM...) : 1
 - Sexe féminin : 1

Le risque est considéré comme faible s'il est égal à 0, modéré à 1 et important s'il est compris entre 2 et 9

- ✓ **Le risque hémorragique** : Ce risque était établi suivant la classification de risque hémorragique de la haute autorité de la santé HAS (HAS-BLED SCORE), contient 7 critères (Annexe 1):
 - Hypertension Artérielle (HTA) : 1
 - Insuffisance rénale/ hépatique : 1 ou 2
 - ATCD d'AVC : 1
 - ATCD d'hémorragie : 1
 - INR instable : 1
 - Age > 65ans : 1
 - Interaction médicamenteuse/ Alcoolisme : 1 ou 2

Le risque est considéré comme faible s'il est entre 0 et 2, important s'il est compris entre 3 et 9.

- ✓ Le traitement anticoagulant en périopératoire.
- ✓ Les complications hémorragiques en post-opératoire.
- ✓ Les complications thrombo-embolique quelle que soit précoces ou tardives.

3.2. Statistique des données :

Nous avons réalisé une étude statistique et les données ont été collectées à partir des dossiers dans le service, les renseignements ont été saisis et élaborés sur le logiciel Microsoft Excel 2016. Nous avons ensuite calculé les moyennes, le minimum et le maximum, les écart-types, et le pourcentage pour les variables qualitatives afin d'effectuer une analyse descriptive des caractères épidémiologiques et cliniques des patients.

3.3. Méthodes de recherche :

Nous avons effectué une recherche sur les articles et les livres traitant la gestion et l'utilisation péri-opératoire des anticoagulants en chirurgie digestive carcinologique, sur MEDLINE, PUBMED et Science Direct en utilisant les mots clés suivants :

- Anticoagulants en oncologie.
- Gestion péri-opératoire.
- Risque hémorragique.
- Risque thrombo-embolique.

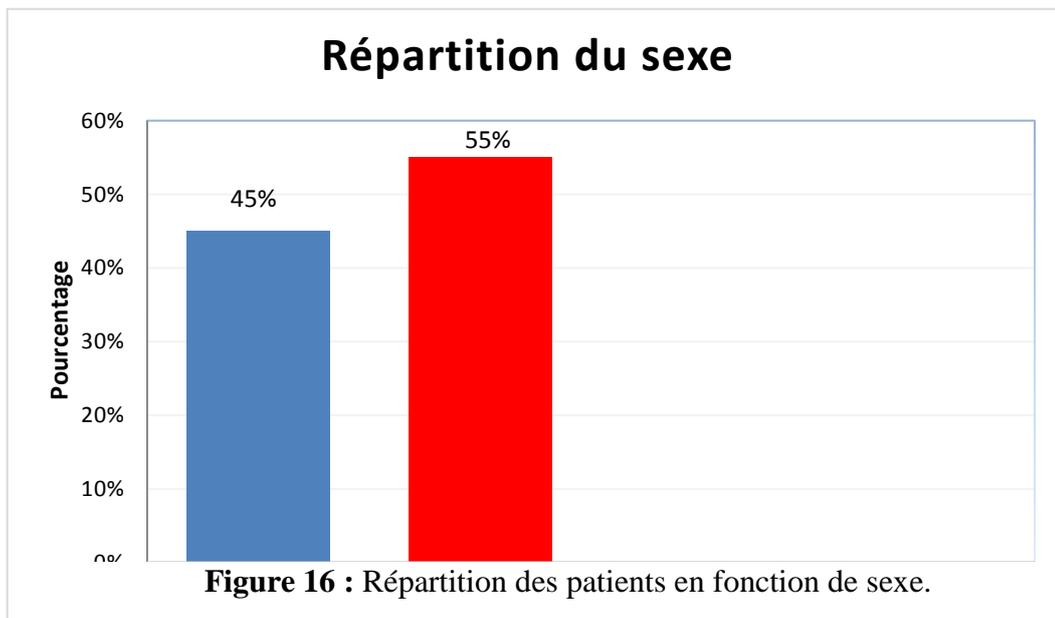
Résultats

A. Caractéristique épidémiologique de la population étudiée.**a) Nombre d'échantillon :**

Quarante-six (46) patients ont été admis aux TOT Frantz Fanon Blida service de chirurgie générale durant la période d'étude s'étalant entre janvier 2021 et Juin 2021.

b) Sexe :**Tableau 11** : Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Fréquence	Pourcentage (%)
Homme	21	45
Femme	25	55
Total	46	100



La population étudiée comporte 25 patients de sexe féminin (55 %) et 21 patients de sexe masculin (45%) ; le sexe ratio (F/H) 0.84 est alors témoignant d'une nette prédominance du sexe féminin.

c) Age :

Tableau 12 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge	Fréquence	Pourcentage (%)	La moyenne	Médiane
< 40	4	8,7	56.41	58
[40-60]	25	54,3		
[61-74]	15	32,60		
75 et plus	2	4,4		
Total	46	100		

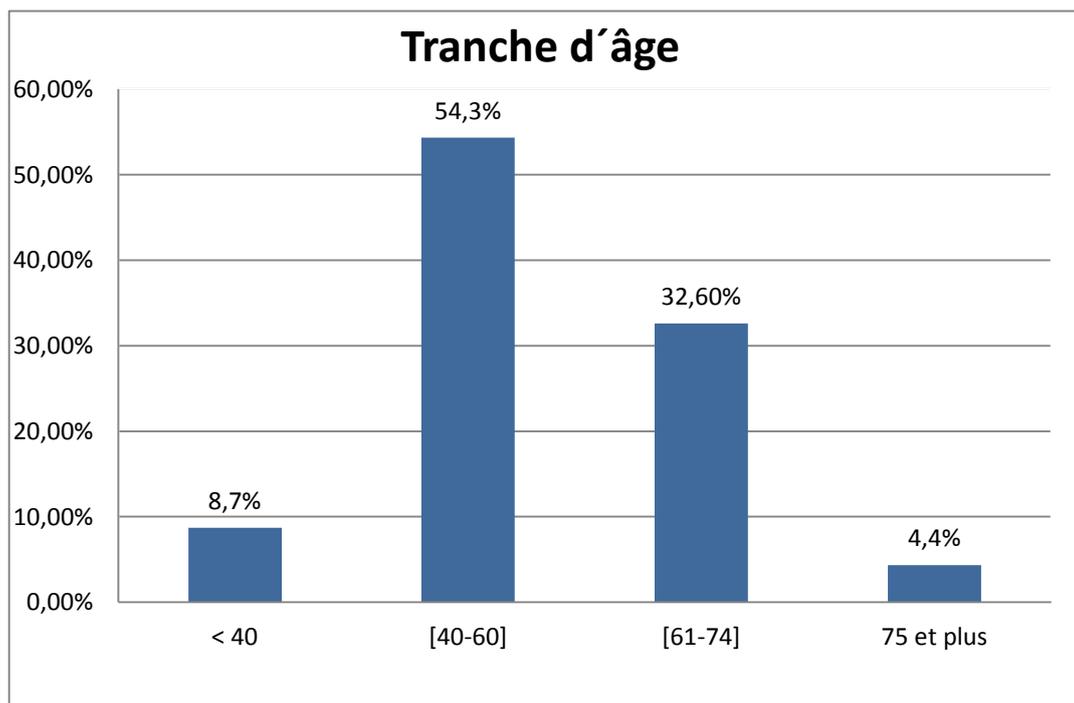


Figure 17 : Répartition des patients en fonction de tranche d'âge.

La moyenne d'âge est de 56.41. Seulement (4.4%) des patients avaient un âge supérieur ou égal à 75 ans, et 8,7% des patients étaient âgés de moins de 40 ans, (91.3%) des patients avaient un âge supérieur ou égal à 40 ans.

d) Type de cancer :

Tableau 13 : Répartition des patients selon le siège du cancer opéré.

Cancer opéré	Fréquence	Pourcentage (%)
Estomac	23	50
Colon	14	30,4
Pancréas	4	8,7
Rectum	4	8,7
Foie	1	2,2
Total	46	99,98

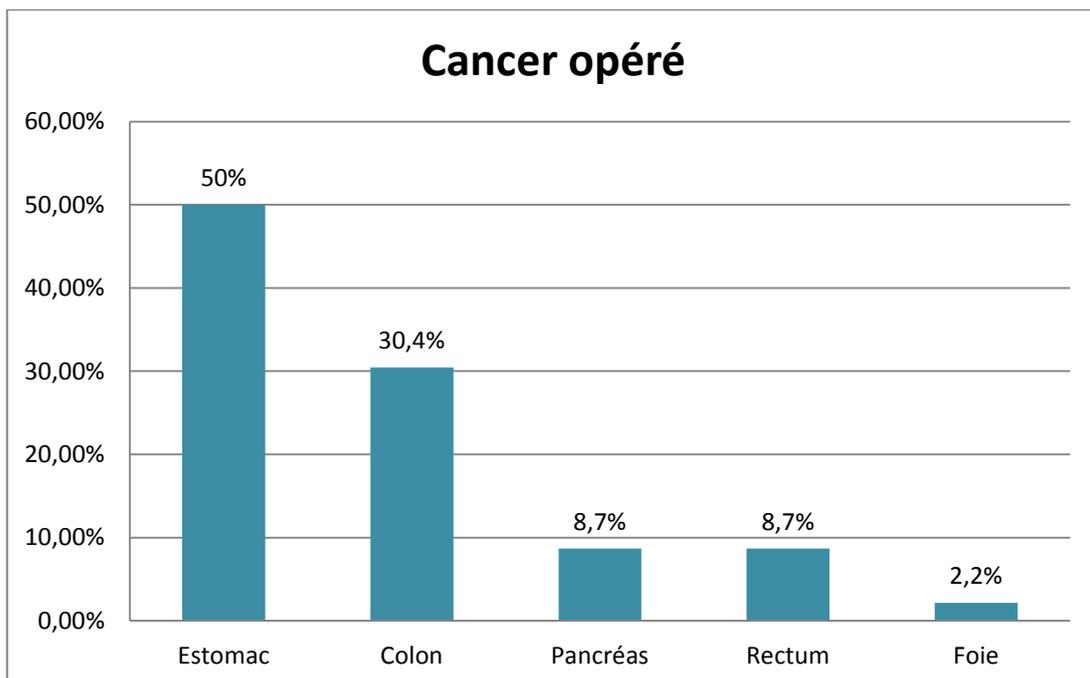


Figure 18 : Répartition des patients selon le siège du cancer opéré

On notait une prédominance du cancer de l'estomac (50%) et du côlon (30.4%). Avec un faible pourcentage dans les cancers suivants : pancréas (8.7%), rectum (8.7%) et foie (2.2%).

e) Co-morbidités :

Tableau 14 : Répartition des patients en fonction de comorbidités.

Co-morbidité	Fréquence	Pourcentage (%)
Diabète	12	26.1
HTA	13	28.3
Cardiopathie	4	8.7
Dyslipidémie	2	6.5
Aucune	14	30.4
Total	16	100

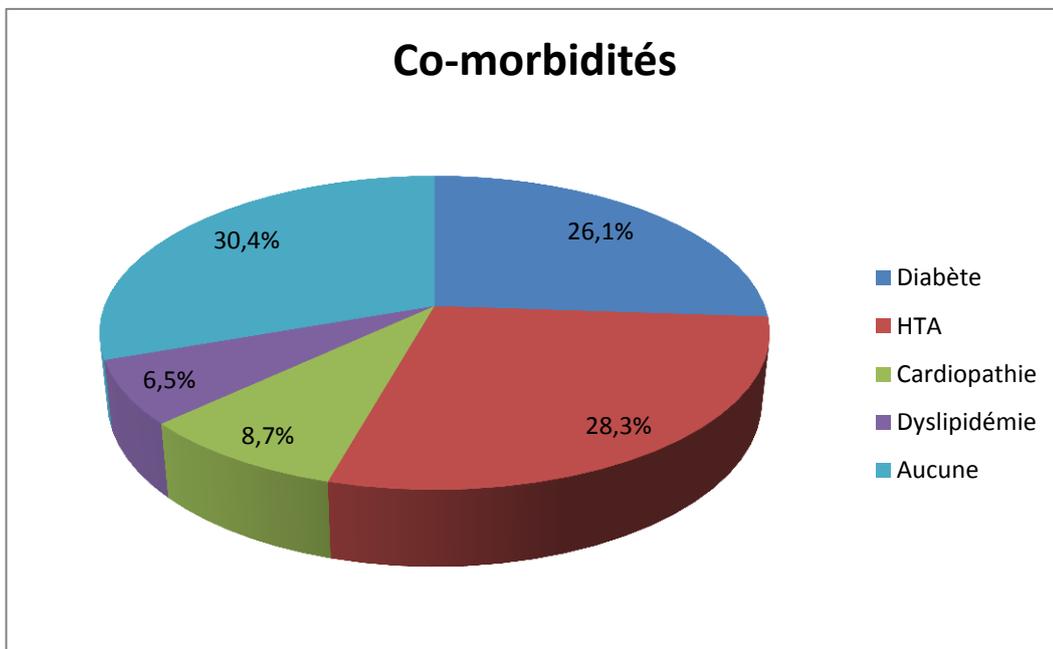


Figure 19 : Répartition des patients en fonction de co-morbidités.

L'HTA occupe une fréquence de 28.3%, suivie par le diabète 26.1% et la cardiopathie 8,7 %. Puis la dyslipidémie avec 6.5%. On remarque que 30.4% des patients ne présentent aucune co-morbidité.

f) Traitement anti-thrombotique antérieur :

Tableau 15 : Répartition des patients selon le traitement antithrombotique antérieur.

Traitement antithrombotique	Fréquence	Pourcentage (%)
AVK	4	9
Aspégic	7	15
AAP	2	4
Aucun	33	72

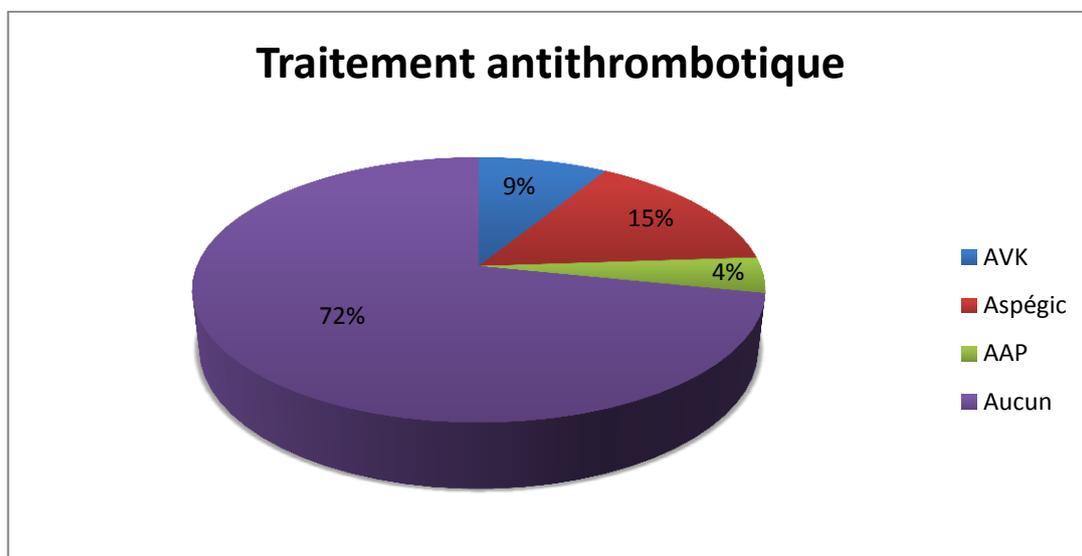


Figure 20 : Répartition des patients en fonction du traitement antithrombotique antérieur

Dans cette série, les patients sous traitement antithrombotique antérieur étaient :

- Sous AVK : 4 cas (9%)
- Sous Aspégic : 7 cas (15%)
- Sous AAP : 2 cas (4%)
- Aucun : 33 cas (72%)

g) Le risque thrombo-embolique :

Tableau 16 : Répartition des patients selon le risque thrombo-embolique.

Risque thrombo-embolique	Fréquence	Pourcentage(%)
Faible	10	21,7
Modéré	20	43,5
Important	16	34,8
Total	46	100

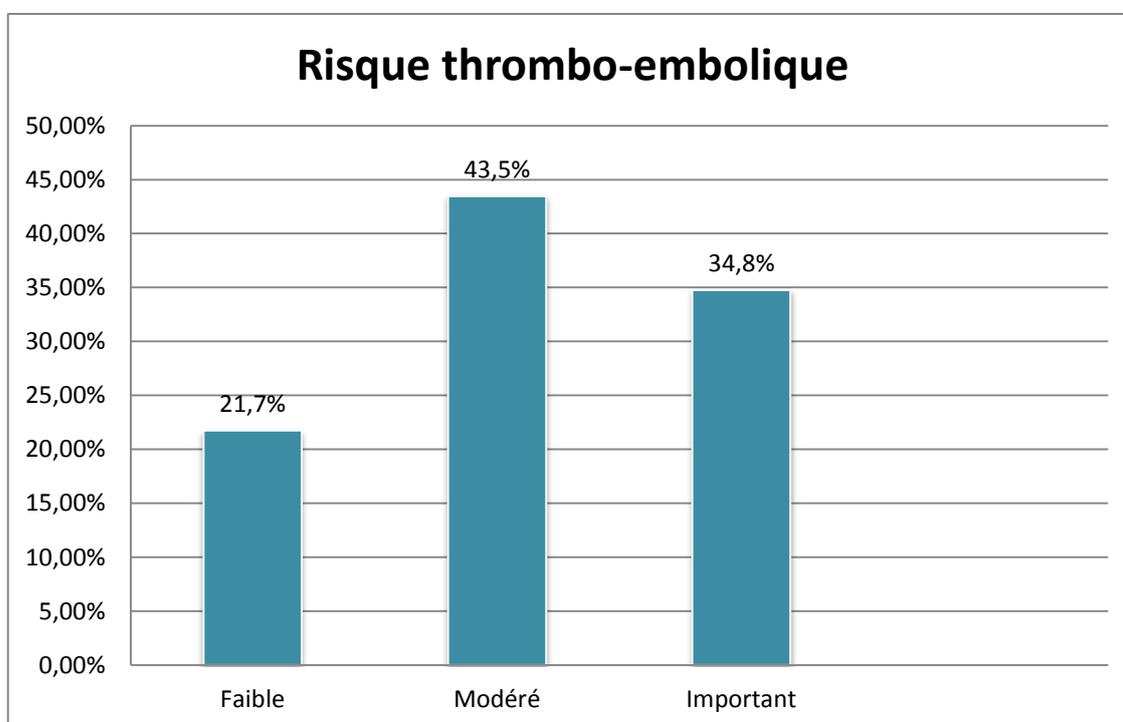


Figure 21 : Répartition des patients en fonction de risque thrombo-embolique.

Nous avons constaté que la majorité des patients avait un risque thrombo-embolique modéré (43.5%). Puis (34.8 %) avec un risque important et le reste avec un risque faible (21,7%).

h) Le risque hémorragique :

Tableau 17 : Répartition des patients selon le risque hémorragique.

Risque hémorragique	Fréquence	Pourcentage (%)
Faible	43	93,5
Important	3	6,5
Total	46	100

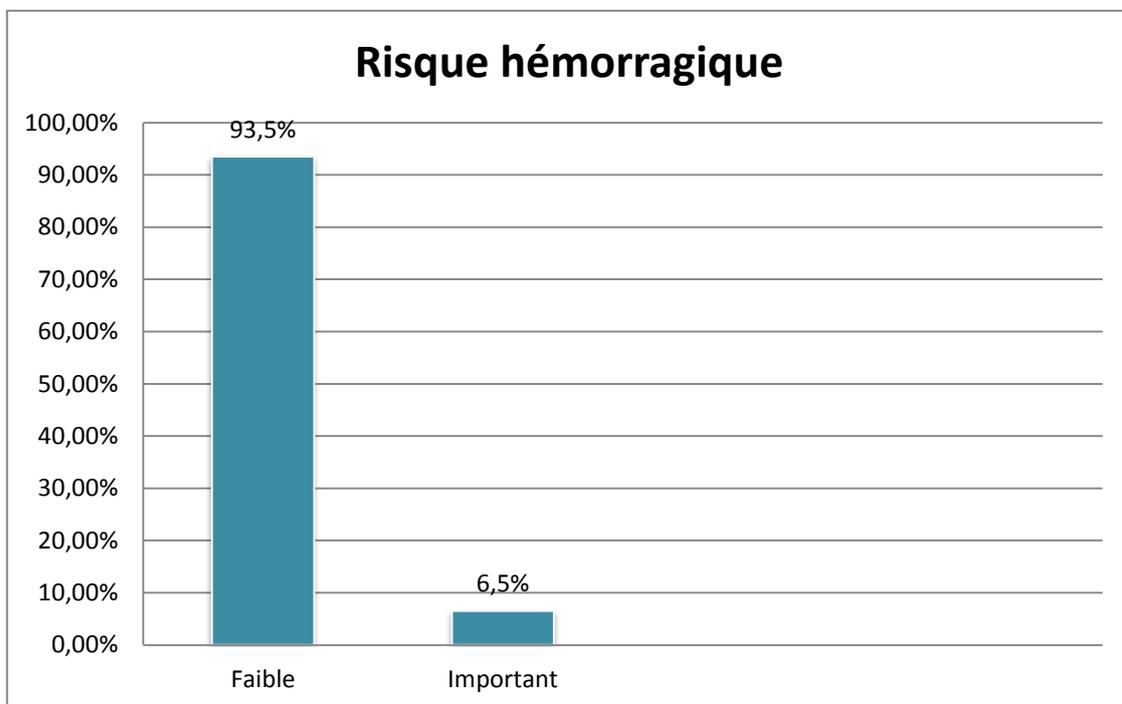


Figure 22 : Répartition des patients selon le risque hémorragique.

Nous avons constaté que la majorité des patients avait un risque hémorragique faible soit (93.5%) et le reste avec un risque hémorragique important (6,5%)

i) complication thrombo-embolique :

Tableau 18 : Répartition des patients en fonction de complications thrombo-emboliques.

Complication thrombo-embolique	Fréquence	Pourcentage (%)
Thrombos	3	6.5
Aucune	43	93.5
Total	46	100

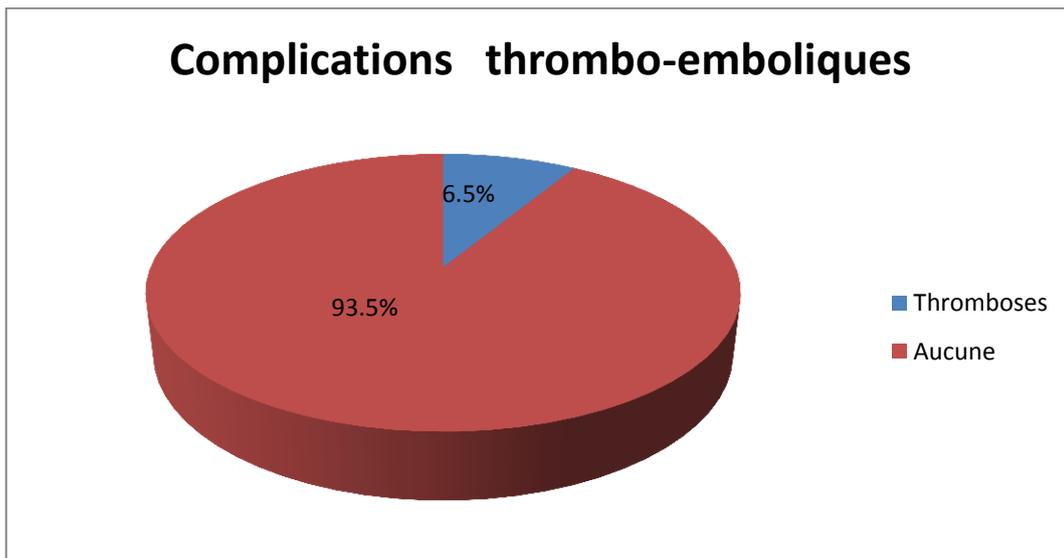


Figure 23 : Répartition des patients en fonction des complications thrombo-emboliques.

Nous remarquons que l'incidence de complications thrombo-emboliques dans notre série est représentée avec 4 cas (8.7%) pour 42 cas (91.3%) ne présentent aucun thrombose.

j) complication hémorragique :

Tableau 19 : Répartition des patients selon les complications hémorragiques.

Complication hémorragique	Fréquence	Pourcentage (%)
Hémorragique	2	4,3
Aucune	44	96,6
Total	46	100

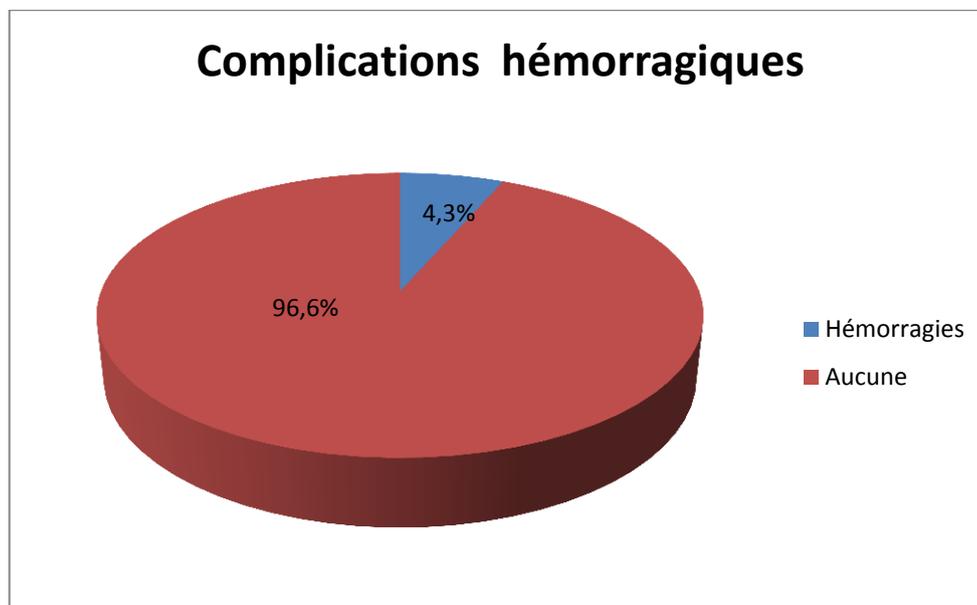


Figure 24 : Répartition des patients en fonction de complications hémorragiques.

Nous remarquons que l'incidence des complications hémorragiques dans notre série est représentée avec 3cas (6.5%) pour 43cas (93.5%) ne présentent aucune hémorragie.

Discussion

Dans notre étude, 46 patients (25 femmes /21 hommes) opérés pour pathologie carcinologique digestive ont été enrôlés. L'âge moyen des patients était de 56.41 ans. Les cancers digestifs ayant requis l'intervention dans notre étude étaient dominés par les cancers d'estomac (50%), suivis par le cancer du côlon (30.4%). Le reste des cancers digestifs étaient repartis comme suit : Cancer du pancréas (8.7%) ; Cancer du rectum (8.7%) et Cancer du foie (2.2%).

Le risque hémorragique :

Dans cette étude nous avons pu observer un taux élevé de comorbidités. En effet, deux tiers des patients présentaient au moins une comorbidité. Il s'agissait essentiellement de pathologies cardiovasculaires, retrouvées chez la moitié des patients (trouble du rythme, cardiopathie ischémique, hypertension artérielle, artériopathie carotidienne ou des membres inférieures, présence d'une valve cardiaque). Notre cohorte présentait également un taux élevé de diabète, présent chez près de 26.1% des patients.

Ces résultats rendent compte de la fragilité physiologique accrue chez ces patients, ainsi que du risque élevé d'iatrogénie, soit du fait même de leur fragilité, soit du fait des interactions médicamenteuses engendrées par les traitements imposés par ces comorbidités.

Le traitement engendrant le plus de risque en chirurgie digestive cancérologique reste le traitement anticoagulant. Nous avons observé que près de 28% des patients prenaient un traitement anticoagulant au long cours, qu'il s'agisse d'un traitement par AVK ou par AAP, laissant supposer un risque de complications hémorragiques.

Dans notre série on a quantifié le risque hémorragique en fonction du score de risque hémorragique (HAS-BLED SCORE). Ce qui nous a permis de classer les patients de notre série en 2 groupes : groupe des patients à risque hémorragique faible de 43 patients soit 93.5%, et un groupe des patients à risque hémorragique important de 3 patients soit 6.5% et on a dépisté des complications hémorragiques chez 2 patients.

Dans l'étude de Landefeld, le patient d'âge ≥ 65 ans est identifié comme 3 fois plus à risque que celui d'âge inférieur à 65 ans, par rapport à la survenue d'hémorragie majeure. De plus, une augmentation des complications hémorragiques est observée régulièrement tous les 10 ans à partir de l'âge de 40 ans (117).

Selon **S.Rohr et al**, les patients sous traitement anti thrombotique sont bien évidemment à prendre en considération avant l'acte opératoire à cause de leur effet potentialisant du risque hémorragique (**83**).

Selon **Kate Burbury et al**, les saignements peuvent survenir chez jusqu'à 10% des patients d'un cancer (**118**).

Le risque thrombo-embolique :

Les **observations de Trousseau** en 1865, décrivant le lien étroit entre pathologie néoplasique et thrombose veineuse, ont été validées ultérieurement par des études cliniques prospectives (**119,120**).

Selon l'étude réalisée par Timp et al en 2013, le risque de MTEV est important chez le patient atteint d'un cancer. Il est multiplié par un facteur de risque relatif variant de 4 à 7 par rapport à la population générale (**119**).

En effet, on note dans notre étude un risque modéré à important chez 78.3% des patients.

Les facteurs de risque thrombo-emboliques sont multiples :

➤ **Age et sexe :**

Selon l'étude d'**Oger et al**, l'incidence de la MTEV augmente nettement avec l'âge et atteint 1% chez les patients de plus de 75 ans. Cette incidence est 2 fois plus élevée que celle du groupe d'âge compris entre 60 et 74 ans. Les femmes en âge de procréer sont plus touchées que les hommes dans la même tranche d'âge (**121**).

Dans notre série : 32.6% des patients présentaient un âge compris entre 60 et 74 ans et 4.4% plus de 75 ans, avec prédominance de sexe féminin donc plus exposé au risque thrombotique.

➤ **Co-morbidité :**

Wun et al. Commentent une analyse de cas de cancer colorectaux et affirment que le plus important risque de MVTE est conféré par la présence d'au moins trois

comorbidités (ex: pathologie chronique rénale, hépatique, cardiaque, HTA, troubles psychiatriques, diabète, etc...). Ce qui concorde avec notre étude (60.6%) présentait au moins une comorbidité (122).

➤ **Type de cancer :**

Khorana et al, ont noté un risque thrombo-embolique très élevé pour le cancer d'estomac et du pancréas ce qui est cohérent avec notre étude dont la plupart des patients présentaient un cancer d'estomac (123).

➤ **La chimiothérapie :**

Par ailleurs parmi les 46 patients, 16 avaient bénéficié de séances de chimiothérapie préalablement à l'intervention chirurgicale. Dans la série de **Heit et al**, les patients ayant une chimiothérapie ont un risque thrombotique nettement supérieur à celui des patients sans chimiothérapie (125).

➤ **La chirurgie oncologique :**

Se. Degirmenci et al montrent que le risque thrombo-embolique est également majoré en chirurgie oncologique puisque la MVTE représente la deuxième cause de mortalité chez les patients cancéreux hospitalisés et survient dans 4 à 20 % des cancers (124).

Et selon **White RH et al**, la chirurgie dans le cadre d'une néoplasie représente sans nul doute le facteur de risque le mieux connu comme augmentant significativement le risque de MVTE. Ce risque est en effet multiplié par deux et perdure de façon substantielle durant les sept semaines qui suivent l'intervention (126).

➤ **L'incidence de complications thrombotiques post-opératoires :**

La maladie thrombo-embolique est majorée en chirurgie oncologique et survient dans 4 à 20% des cancers digestifs (124).

Par ailleurs les complications thrombo-emboliques constatées chez 6.5% des patients de notre étude.

Au total, les résultats de notre étude ont montré que s'il y a une concordance de nos pratiques de l'incidence des complications hémorragiques et thrombo-emboliques chez les patients opérés d'une chirurgie digestive carcinologique avec les siens.

Conclusion

Le risque thromboembolique et hémorragique est particulièrement élevé en préopératoire, à fortiori quand il s'agit d'une intervention pour cancer, notamment digestif.

On a évalué ce risque en fonction des différents facteurs à savoir : des facteurs liés au type de cancer ; des facteurs liés au patients (âge, sexe, Co-morbidités, traitements anti-thrombotiques antérieurs...) et des facteurs liés au traitement (chirurgie cancérologique, chimiothérapie) selon les scores de CHA2DS2-VASc et HAS-BLED .

Les résultats de notre étude confirment l'efficacité de la gestion péri-opératoire des anti-coagulants dans la réduction de façon considérable de l'incidence des complications thrombotiques et hémorragiques post-opératoire.

Références bibliographiques

1. **Gouin-Thibault I, Lecompte T, Sié P, Siguret V.** Anticoagulants usuels : maniement et gestion des complications. EMC - AKOS Traité Médecine Générale 2013 [Article 2-0495]
2. **Maria Cristina Vedovattia** and al. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. 2018
3. SFAR. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandation pour la pratique clinique (RPC). 2005.
4. **E. Marret***. Patient sous anticoagulants et antiagrégants .2011 S far.
5. **Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA,** et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence based clinical practice guidelines. Chest2012;141: e326S-50
6. **Bellucci.S** : Physiologie de l'hémostase primaire. EcyclMédchir (Editions Scientifiques et médicales ELSEVIER MASSON SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-019-A-05,2002, 9 p.
7. **J_Plevy,B.Varet ;J_P.Clauvel ;F.Lefrere ;A.Bezeaud,2plevy,B.Varet ;J_P.Clauvel;F.Lefrere ;A.Bezeaud,M_C.Guillin:** Hémostase et transfusion, 2e édition 2001. édition Elsevier Masson).P:525 ,526,444,446,456.
8. **Mina Boutgourine.** guide d'hémostase à l'utilisation de l'étudiant en médecine [thèse]. Marrakeche : université de pharmacie. marrakeche ; 2019. 423 p. Disponible sur : <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2019/these15-19.pdf>
9. **Marguerie G.** Le fibrinogène facteur multifonctionnel de l'hémostase. Médecine/sciences. 1986.
10. **Elalamy I.** PFA-100 (DADE BEHRING): un analyseur globale de la qualité fonctionnelle de l'hémostase primaire. Elsevier Masson [En ligne]. 2007 juin [consulté le 31/01/2018] ; 393 : [11 pages]. Disponible sur : ismail.elalamy@tnn.aphp.fr.
11. **Larréché S, Mion G, Goyffon M.** Haemostasis disorders caused by snake venoms. Elsevier Masson [En ligne]. 2008 Avr [consulté le 31/01/2018]; 27 [08 pages]. Disponible sur : www.sciencedirect.com.
12. **Hermans C, Dessomme B, Lambert C, Deneys V.** Venous malformations and coagulopathy. Elsevier Masson [En ligne]. 2006 [consulté le 29/01/2018] ; 51 [06 pages]. Disponible sur : www.sciencedirect.com.
13. **NONY Camille,** Prise en charge d'un patient traité par anticoagulant oral en fonction des structures sanitaires (hôpital, officine) : comment optimiser les échanges ville-

hôpital pour une meilleure prise en charge, Université de Limoges Faculté de Pharmacie ; 2018, 151p

14. **Mackman, N., Tilley, R.E., and Key, N.S.** (2007). Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27, 1687–1693.
15. **Dieri, R. Al, and Hemker, C.H.** (2008). Thrombin generation in whole blood. *Br. J. Haematol.* 141, 895; author reply 896–897.
16. **Samaher BESBES.** Rôle de la Protéine C, un anticoagulant naturel, dans l'association thrombose et cancer [thèse]. Paris : UNIVERSITÉ DE MONASTIR, Université Sorbonne ; 2015. 193p.
17. **De Revel T, Doghmi K.** Physiologie de l'hémostase. *EMC-Dentisterie.* 2004;1(1):71–81.
18. **Jamain A, Clergeau LP, Leborgne S.** Prise en charge du risque hémorragique en odontologie. Université de Nantes; 2008.
19. **F. Fournier.** Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation 2002 ; 11 ; 341-8 Réanimation polyvalente, hôpital Roger Salengro, EA 2689, université Lille 2, CHRU59037 Lille cedex, France © 2002 Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS.].yhr
20. **Bezeaud A. Guillin MC.** Physiologie et exploration de l'Hémostase. UFR de Médecine Paris 7 Denis Diderot. 2010 [38 pages].
21. **Laurent P. Tiphane D. Eduardo A-C.** Hématologie. Fibrinolyse. Nouveaux concepts: vésicules et cross talk fibrinolytiques. *jle.* 2011 Dec [Consulté le 11/02/2018] ; 17(6) : [6pages]. Disponible sur [http : // www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/](http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/).
22. **Annie Bezeaud, Claude Guillin** (2001). Exploration de la coagulation. *Encyclopédie Médico-chirurgicale* 13-019-A25.
23. **Charles Marc Samama, Marianne Scholtès .** Tests biologiques d'exploration de l'hémostase.
24. **Sampol J.** Manuel d'hémostase (1995), Elsevier. Samama MM. Hémorragies et thromboses (2004), Masson. (Julie BROSSAUD, Jérémie GERARD. novembre 200) .
25. Comité des Médicaments de la COMEDIMS APHP Bon usage des antithrombotiques (Octobre 2014).
26. **Yannick Béjot Dr .** Interview. (15 juin 2011) .CHU de Dijon,
27. **Horellou, M.H & Flaujac, C & Conard, j.** (2010). Chapitre 3 : Biologie vasculaire. Dans *S.F. Médecine, Traité de médecine vasculaire* (pp.61-98) ELSEVIER MASSON.

28. pharmacomedical.org site de collège national de la pharmacologie medical
29. **A. Rossi, E. Messas.** Anticoagulants: utilisation pratique. EMC – Cardiologie 2016 Elsevier Masson SAS.
30. **Artigou Jean-Yves et col .** Cardiologie et maladies vasculaires. 2020, Elsevier Masson SAS.
31. . **M. Delrue, A. Stepanian, V. Siguret.** Héparines : utilisation pratique. EMC - Hématologie 2018.
32. **Faure S.** Héparines non fractionnées. Actualités pharmaceutiques, 52(522), p53-55, 2013.
33. **Massignon D.** Surveillance biologique des malades sous héparine ou sous fondaparinux. Revue Francophone des Laboratoires, 2014(463), p29-35, 2014
34. **Hirsh J, Raschke R.** Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004 Sep;126(3 Suppl):188S–203S
35. **Joël Belmin et A.L,** Gériatrie, 3e édition 2019, Elsevier Masson SAS.
36. **Perlemuter, Léon.** Guide de thérapeutique Perlemuter. 10e édition (© Elsevier Masson S.A.S., Tous droits réservés, 2001, 2002, 2003, 2006, 2008, 2010, 2012, 2014, 2016, 2019)
37. Modification des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire. AFSSAPS, 2011
38. Définition AVK. [cited 2021 22-04]; Available from: http://www.omedicentre.fr/nevereventavk_web_gen_web/co/Definition_AVK.html.
39. **Aissiou.D, Malki.M, Mizi.A.S.** Surveillance biologique d'un Traitement antivitamine K .Mémoire de fin d'étude : Pharmacie : Constantine .2014.
40. **J-L. Montastruc , H.B., F. Montastruc,** La maladie veineuse thromboembolique. Elsevier, 2015. Chapitre 27: p. 243-249
41. **Agno, W., et al.,** Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141(2 Suppl): p. e44S-88
42. Guide des premières ordonnances Editions de Santé Santé, 2017 - 887 pages
43. C, C., recommandations en Pratique in VIDAL RECOS V.I.L. Molineaux, Editor. 2014.

44. F., B., AVK et nouveaux anticoagulants oraux, in Le moniteur des Pharmacies n°2966 cahier 2. 2013.
45. ANSM, Bon usage des médicaments antivitamines K (AVK), in ansm.sante.fr, juillet 2012.
46. VITAL DURAND D, L.J.C., Guide pratiques des médicaments in DOROSZ. – 28e édition, Paris : Maloine, 2009.
47. FAURE, S., Antivitamines K. Actualités pharmaceutiques, mars 2013 .n° 524
48. Mahe, I., et al., Utilisation et suivi biologique des antivitamines K en pratique médicale courante: Résultats français de l'étude internationale ISAM chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. Vol. 35. 2006.1797–1803.,13 Moreau C, S.V., Lorient MA., Pharmacogénétique et antivitamine K aujourd'hui : un débat ouvert. RevMéd Interne 2010; 31 : 361–8.
49. Mahe, I., et al., Utilisation et suivi biologique des antivitamines K en pratique médicale courante: Résultats français de l'étude internationale ISAM chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. Vol. 35. 2006.1797–1803.,14 AFSSAPS., Schéma commun antivitamine K (AVK). . Information destinée au professionnel de santé. Texte utilisé pour la rédaction des AMM,3 juillet 2008.]
50. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: Anti-thrombotic therapy and prevention of thrombosis. American college of chest physicians. Evidence-based clinical practice guidelines (9th Edition). Chest 2012;141(2):24S-43S.
51. Capila I, Linhardt RJ. Heparin-protein interactions. Angew Chem Int Ed Engl 2002;41(3):390-412.
52. A. Delluc, E. Oger et D. Mottier (2020). « Médicaments anticoagulants et thrombolytiques » (chap.181), dans Réanimation , El sevier .Masson .
53. E-Albrecht ,E.Buchser et all . Manuel pratique d'anesthésie. El sevier .Masson, 2020.
54. Hamza Oufars .Le management des risques hémorragiques liées à l'usages des anticoagulants .Thèse pour l'obtention de diplôme de docteur en pharmacie , faculté de médecine et de pharmacie RABAT , 2020 .Thèse n ° :30 .
55. Pathologies cardiaques et vasculaires GARNIER J-P John Libbey Eurotext, 2005 - 383 pages
56. Néphrologie et troubles hydro électrolytiques Alain Kanfer, Olivier Kourilsky, Marie-Noëlle Peraldi Elsevier Masson, 2001 - 389 pages

57. Les Explorations vasculaires Joël Constans, Société Française de Médecine Vasculaire Elsevier Health Sciences France, 7 jan. 2014 - 584 pages
58. **Faure, S. and J. Buxeraud**, Les anticoagulants oraux directs ou AOD. Actualités Pharmaceutiques, 2014. 53(541): p. 1-10.
59. **P. Ambrosi A. Pathak, A.-L. Bourgeois et Y. Donazzolo**(2020).« Médicaments anticoagulants »(chap.12), dans Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire, Elsevier Masson .
60. **Durand, D.V. and C.L. Jeunne**, guide pratique des médicaments, in DOROSZ, Maloine, Editor 2016.
61. **Wolberg, A.S., Aleman, M.M., Leiderman, K., and Machlus, K.R.** (2012). Procoagulant Activity in Hemostasis and Thrombosis: Virchow's Triad Revisited. *Anesth Analg* 114, 275–285.
62. **Lowe, G.D.O.** (2003). Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 33, 455–457.
63. **Stratton, M.R., Campbell, P.J., and Futreal, P.A.** (2009). The cancer genome. *Nature* 458, 719–724.
64. **Shacter, E., and Weitzman, S.A.** (2002). Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 16, 217–226, 229; discussion 230–232).
65. **Oliveira, P.A., Colaço, A., Chaves, R., Guedes-Pinto, H., De-La-Cruz P, L.F., and Lopes, C.**(2007). Chemical carcinogenesis. *An. Acad. Bras. Cienc.* 79, 593–616.
66. **Pitot, H.C., and Dragan, Y.P.** (1991). Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. *FASEB J.* 5, 2280–2286
67. **Klaunig, J.E., Kamendulis, L.M., and Xu, Y.** (2000). Epigenetic mechanisms of chemical carcinogenesis. *Hum Exp Toxicol* 19, 543–555
68. **Dixon, K., and Koprass, E.** (2004). Genetic alterations and DNA repair in human carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol.* 14, 441–444).
69. **Hanahan, D., and Weinberg, R.A.** (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646–67).
70. **C. Burtin et A. Mimoun.** Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie, Chapitre 34, 334-334
71. **Sauve C, Boffa M, Meyer G et al.** Maladie thromboembolique veineuse et cancer. *Rev Med Interne* 2000;21:266-77. 2000

- 72. Buller HR, van Doormaal FF, van Sluis GL, et al.** Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5 Suppl 1:246–254
- 73. Billroth T.** Historical Studies on the Nature and Treatment of Gunshot Wounds from the Fifteenth Century to the Present Time. *Yale J Biol Med.* 1931 Dec;4(2):118–148.
- 74. Elalamy I, Verdy E, Gerotziafas G, et al.** Physiopathogénie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer. *Pathol Biol.* 2008 Jun;56(4):184–194
- 75. Bagot CN, Arya R.** Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*2008; 143:180–190.
- 76. Chew Hk, Wun T, Harvey D, Zhou H et White Rh.** Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Archives of Internal Medicine.* 27 février 2006. Vol. 166, n° 4, pp. 458-464. DOI 10.1001/archinte.166.4.458.
- 77. Wun T, White Rh.** Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009 Mar; 22(1):9–23.
- 78. Shen, V.S., and Pollak, E.W.** (1980). Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South. Med. J.* 73, 841–843
- 79. Dominice Dao Melissa, Righini Marc.** Thrombose veineuse. [en ligne]. [Consulté le 29 novembre 2016]. Disponible à l'adresse : http://www.hugge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/thrombose_veineuse_arce.pdf Département de médecine communautaire de premier recours et des urgences)
- 80.** Université médicale virtuelle francophone. Item 135 : Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire - cours.pdf.[Consulté le 15 décembre 2016].Disponible à l'adresse http://campus.cerimes.fr/medecinevasculaire/enseignement/vasculaire_135/site/html/cours.pdf)
- 81.** Recommandations pour la pratique clinique (Méthode SOR) : Thrombose et cancer. INCa. Septembre 2008.
- 82. Farge D., Debourdeau P., Beckers M., Baglin C., Bauersachs R.M., Brenner B., et al.:** International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J ThrombHaemost* 2013; 11: pp. 56-80.
- 83. Rohr, S., &Delhorme, J.-B.** (2016). Chirurgie à risque hémorragique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 51, 19–23. doi:10.1016/s2211-1042(16)30040-6.

- 84. Mantz J.** Bases fondamentales de l'anesthésie ; site internet : <http://slideplayer.fr/slide/1192681/> (accès en date du 30 décembre 2015).
- 85.** 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 ; site internet : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_682188/fr/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patientstraites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier (accès en date du 2 janvier 2016).
- 86.** Recommandation AVK ; site internet : www.sfar.org (accès en date du 2 janvier 2016).
- 87.** La gestion périopératoire des patients sous AOD pour un acte programmé en 2015 ; site internet : www.sfar.org (accès en date du 2 janvier 2016).
- 88. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sie P.** French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thrombres* 2010;126:e167-74.
- 89.** Investigators BS. Bridging anticoagulation: Is it needed when warfarin is interrupted around the time of a surgery or procedure? *Circulation* 2012;125:e496-8.
- 90. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al.** A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
- 91. Boisramé-Gastrin S, Abgrall JF, Guillodo MP, Tanne F, Monguillon P.** Les examens biologiques en chirurgie orale. In: Editions CdP WKF, editor: Manuel de chirurgie orale technique de réalisation pratique, maîtrise et exercice raisonné au quotidien. collection JPIO;2012:536p.
- 92. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M.** Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British committee for standards in haematology. *British Journal of Haematology* 2008;140:496-504.
- 93. Cosmi B, Alatri A, Cattaneo M, Gresele P, Marrieta M and Italian Society for Haemostasis and Thrombosis.** Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures. Guidelines. *ThrombRes* 2009;124(5):e6-e12.
- 94. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al.** Optimal duration of oral anticoagulant therapy: A randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *ThrombHaemost* 1995;74:606-11.

- 95. Aguilar MI, Hart R.** Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischaemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001927.
- 96. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E.** Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89:635-41.
- 97. Douketis, J. D. et al.** Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 373, 823–833 (2015).
- 98. Napoleon B, Boneu B, Maillard L, et al.** Guidelines of the French society for digestive endoscopy (SFED). *Endoscopy* 2006;38:632-8
- 99.** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse. Recommandations de bonne pratique. Décembre 2009
- 100. Meyer G, Belmont L.** Cancer and venous thromboembolism. *Rev Mal Resp* 2011;25:443-52.
- 101. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P.** Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(6):CD004318.
- 102. Samama CM, Boubli L, Coloby P, Debourdeau P, Gruel Y, Mariette C, et al.** Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing abdominal or pelvic surgery for cancer—a real-world, prospective, observational French study: PReOBS. *Thromb Res* 2014;133:985–92.
- 103. Samama CM, Gafsou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret E, et al.** French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011. Short text. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:947–51.
- 104.** Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées. GIHP 2015
- 105. Douketis, J. D. et al.** Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 373, 823–833 (2015)
- 106. Keeling, D., Tait, R. C., Watson, H. & British Committee of Standards for Haematology.** Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol* 175, 602–613 (2016).

- 107. Lai, A., Davidson, N., Galloway, S. W. & Thachil, J.** Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *Br J Surg* 101, 742–749 (2014).
- 108. Spyropoulos, A. C., Al-Badri, A., Sherwood, M. W. & Douketis, J. D.** Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost* 14, 875–885 (2016).
- 109. Pr A. Steib.** Gestion périopératoire des AVK. 2009 Published by Elsevier Masson SAS
- 110. HAS.** Recommandations. Prise en charge des sur dosages en anti-vitamines des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier ; 2008.
- 111. UpToDate -** Management of warfarin-associated bleeding or supra therapeutic INR, 09.2020
- 112. CHUV.** Utilisation des anticoagulants oraux directs, 2ème version, juin 2015
- 113. Siegal, D. M., Garcia, D. A. & Crowther, M. A.** How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood* 123, 1152–1158 (2014)
- 114. Pernod, G.** Management of major bleeding complications in patients on long-term treatment with oral anticoagulants. *Rev Med Suisse* 10, 334–336 (2014)
- 115. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm).** Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014.
- 116. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm).** Les anticoagulants en France : état des lieux et surveillance. Juillet 2012.
- 117. Van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, et al.** Bleeding complications in oral anticoagulant therapy: an analysis of risk factors. *Arch. Intern. Med.*, 1993, 153, p. 1557-1562.
- 118. Kate Burbury et al.** Défis hémostatiques chez le patient cancéreux : Focus sur la période périopératoire. 2013
- 119. Timp, J.F., Braekkan, S.K., Versteeg, H.H., and Cannegieter, S.C.** (2013). Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 122, 1712–1723
- 120. Zwicker, J.I., Furie, B.C., and Furie, B.** (2007). Cancer-associated thrombosis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 62, 126–136.

121. **Oger E**, Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *ThrombHaemost.* 2000;83(5):657–660. [PubMed] [Google Scholar]
122. **Wun T, White RH**. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer : epidemiology and risk factors. *Cancer Invest.* 2009 ; 27Suppl 1 :63-74
123. **Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E**, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008 May 15;111(10):4902–4907.
124. **S –E Degirmenci, C. Tacquard, A. Steib**. Prévention de la maladie veineuse thromboembolique en milieu chirurgical
125. **Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ**. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809–15
126. **White RH, Zhou H, Romano PS**. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *ThrombHaemost.* 2003 Sep;90(3):446–455

Annexes

Annexe 1 : Evaluation du risque hémorragique et thrombo-embolique.

Score du risque thromboembolique CHA2DS2-VASc

C	Insuffisance Cardiaque congestive ou fraction d'éjection diminuée <40% « Congestive heart failure »	1
H	Hypertension Artérielle	1
A2	Age > 75ans	2
D	Diabète	1
S2	ATCD d'AVC « Stroke »	2
V	Maladies vasculaire (AOMI, IDM...)	1
A	65ans < Age < 74ans	1
Sc	Sexe féminin « sex category »	1
	Total	

Risque faible : 0

Risque modéré : 1

Risque important : 2-9

Score du risque hémorragique HAS-BLED SCORE

H	Hypertension Artérielle	1
A	Insuffisance rénale / hépatique « Abnormal renal / liver function »	1 ou 2
S	ATCD d'AVC « Stroke »	1
B	ATCD d'hémorragie « Bleeding tendency »	1
L	INR instable « labile INRs »	1
E	Age > 65 ans « Elderly »	1
D	Interaction médicamenteuse / Alcoolisme « Drugs »	1 ou 2
	Total	

Risque faible : 0 - 2

Risque important : 3 - 9

Annexe 2 : Fiche d'exploitation.

Service de chirurgie générale unité de transplantation d'organe et de tissus Hôpital
Frantz Fanon de Blida .

Utilisation et gestion des anticoagulants dans la chirurgie cancérologique.

Nom : **Date d'entrée :**

Prénom : **Date d'intervention :**

Age : **Date de sortie :**

Sexe : Femme Homme

Co-morbidité :

- **Diabète** : Oui Non
- **HTA** : Oui Non
- **Dyslipidémie** : Oui Non
- **Cardiopathie** : Oui Non

Trt antithrombotique :

- **AVK** : Oui Non
- **Antiagrégant (plavix)** : Oui Non
- **Aspégic** : Oui Non

Cancer opéré :

Colon Foie Pancréas Estomac Rectum

Biologie préopératoire :

- **TP** : Normal Bas
- **INR** : Normal Bas Elevé

- NFS (plaquettes) : Normal Thrombopénie

Evaluation de risque thrombo-embolique :

Classification de risque TE :

Critères	Observation	
	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
IC ou FE <40% = 1	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
HTA = 1	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Age > 75 ans = 2	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
65 ans < âge <74 ans = 1	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Diabète = 1	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
ATC d' AVC = 2	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Maladies vx (IDM ,IDMT,...) = 1	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Sexe (Femme) = 1	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Total		

Evolution de risque TE :

Risque	Observation
Faible si = 0	
Modéré si=1	
Important [2 - 9]	

Evaluation de risque hémorragique :**Classification de risque hémorragique :**

Critères	Observation	
HTA = 1	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
IR/hépatique =1,002	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
ATCD d 'AVC= 1	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
ATCD d'hémorragie = 1	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
INR instable = 1	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Age > 65 ans = 1	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Alcoolisme =1,002	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Total		

Evolution de risque hémorragique :

Risque	Observation
Faible si [0 - 2]	
Important [3 - 9]	

L'anticoagulation :

AVK : Oui Non

Si oui : Avant le geste Après le geste

HBPM : Oui Non

Si oui : Avant le geste Après le geste

Les complications post-opératoire: Oui Non

Si oui : Hémorragique

Thromboembolique

Annexe 3:

Etablissement Hospitalier Spécialisé en Transplantation d'Organes et des Tissus de Blida

ANESTHESIE - REANIMATION

SERVICE

Nom : **V.B.** Prénom : Age : **74 ans** Profession :
 Intervention proposée : **Colomie** Date prévue : Lit N° :
Prostatectomie

ANTECEDENTS

CHIRURGICAUX : **Chalosthépie**

MEDICAUX : Allergiques, pulmonaires, vasculaires, métaboliques, gastro-duodénaux, hépatique, rénaux, neurologiques, ophtalmologique, psychiatriques.
RBS **HTA** **DM2** **Tabac**

FAMILIAUX

TRAITEMENTS ANTERIEURS ET EN COURS

Examen pratiqué le : **20/01/2021**
 Prévenir le Dr. :
 Evaluation de risque opératoire : **BON** **MOYEN** **MEDIOCRE** **MAUVAIS**

PROTOCOLE ANESTHESIQUE

- **Faire TDM pré-opératoire**
 - **Compléter bilan pré-opératoire**
 - **Surveiller l'état hémodynamique**

Sang à prévoir : **200 ml**

BILAN BIOLOGIQUE

Date : **20/01/2021**
 Groupe : **O** RHESUS : **A**
 NR : **100** ND : **100** Hte : **200** Hb : **100**
 Pla : **200** TP : **20** TCK : **20** Fibr : **20**
 Na : **140** K : **4** Cl : **100** Ca : **1.2**
 Urée : **10** Créat : **0.8** Port : **20**

URINE : Urée : **20** K+ : **20** Na+ : **20**
 Gluc : **-** Ac : **-** Alb : **-**

BILAN CARDIO-RESPIRATOIRE

Dyspnée d'effort : Pra : Prég :
 Toux : Expectoration :
 Thorax : Sangl abd :
 Pouls : Pression art :
 Auscultation :
Radio pulmonaire : **RBS**

ECG : **RBS** **HR 90** **PR 70** **PR 70** **PR 70**
Choc **HR 90** **PR 70** **PR 70** **PR 70**

Anomalie diverses : **Muller**
 Rachis :
 Accès veineux : **Ym**
 Etat dentaire : **Medias**
 Poids : **60 kg**
 Taille : **1.70**

PREMEDITATION

Fait le : **20/01/2021**
 Par : **Dr. V.B.**

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
 وزارة الصحة
 MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE
 DIRECTION DE LA SANTE ET DE LA POPULATION DE LA WILAYA DE BLIDA
 E.H.S DE TRANSPLANTATION D'ORGANES ET DE TISSUS DE BLIDA

LABORATOIRE CENTRALE DE BIOLOGIE
 Unité d'Hémiologie

FEUILLE DE RESULTATS

Prenom : Nom : Age :
 ID patient : **005**
 Mode : **VB**
 Heure de l'analyse : **15/02/2021 02:18**

Modules	Résultat	Unité
WBC	9.8	10 ⁹ /L
Lymph#	1.3	10 ⁹ /L
Mid#	0.2	10 ⁹ /L
Gran#	8.2	10 ⁹ /L
Lymph%	0.129	
Gran%	0.035	
Mic%	0.835	
RBC	2.80	10 ¹² /L
HGB	8.6	g/dL
HCT	21.8	%
MCV	33.2	fL
MCH	59.8	pg
MCHC	0.133	
RDW-CV	39.6	%
RDW-SD	173	10 ⁹ /L
PLT	9.2	fL
MPV	18.3	fL
PDW	1.5	mL/L
PCT	38	10 ⁹ /L
P-LCC	0.230	
P-LCR		

Examens

Examens	Résultats
Temps de coagulation	
- Témoin	12,50"
- Patient	25,30"
- T.P	36,40"
- I.N.R	03,18
T.C.K	
- Témoin	29"
- Patient	35"
Fibrinogène (Valeurs Normales)	(0.5 - 5 g/l)
Dosage du Facteur VIII (Anti Hémoophilique A)	
Dosage du Facteur IX (Anti Hémoophilique B)	
Dosage du Facteur V	
V.S	

Group sanguin
 TP + TCK : **A recontrôler**
 (NB = Sérum sérique)

UNITE DES URGENCES
 Blida le : **15.02.2021**

Résumé

La gestion péri-opératoire des anticoagulants (AC) est un problème fréquent en chirurgie cancérologique, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire incluant le chirurgien, l'anesthésiste réanimateur et le médecin prescripteur du traitement anticoagulant. Cette équipe doit gérer un double risque, d'une part le risque thromboembolique, et d'autre part le risque hémorragique. Le rapport de la balance entre ces deux risques est capital.

Le présent travail a pour but d'examiner à travers une série de cas l'incidence des complications thromboemboliques et hémorragiques postopératoires pour apprécier l'efficacité de la gestion péri-opératoire des anticoagulants par une étude prospective descriptive chez 46 patients admis au niveau de service de chirurgie générale unité de transplantation d'organe et de tissus du CHU Frantz Fanon de Blida suite à un cancer digestif entre janvier et juin 2021.

Il s'agit de 07 patients avec complications postopératoires dont quatre patients avaient des complications thromboemboliques (8.7%), et trois patients avaient des complications hémorragiques (6.5%).

Mots clés : Risque thromboembolique, Risque hémorragique, gestion des anticoagulants, Chirurgie carcinologique

Abstract

The perioperative management of anticoagulants (AC) is a common problem in cancer surgery, requiring multidisciplinary management including the surgeon, the anesthesiologist and the physician prescribing anticoagulant treatment. This team must manage a double risk, on the one hand thromboembolic risk, and on the other hand hemorrhagic risk. The balance between these two risks is crucial.

The aim of this work is to examine the incidence of postoperative thromboembolic and hemorrhagic complications in a series of cases to assess the effectiveness of surgery of anticoagulants by a prospective descriptive study in 46 patients admitted to the General Surgery Service Level Organ and Tissue Transplantation Unit of Blida CHU Frantz Fanon following digestive cancer between January and June 2021.

There were 07 patients with postoperative complications, four of whom had thromboembolic complications (8.7%), and three patients with hemorrhagic complications (6.5%).

Keywords: Thromboembolic risk, Hemorrhagic risk, management of anticoagulants, Carcinological surgery.

تلخيص

يعتبر تدبير الدواء المضاد للتخثر مشكل متكرر في علم الجراحة السرطانية مما يتطلب إدارة متعددة التخصصات تضم الطبيب الجراح , طبيب التخدير والإنعاش بالإضافة إلى الطبيب الوصف للعلاج المضاد للتخثر. هذا الفريق يجب ان يتعامل مع خطر مزدوج، من ناحية خطر الجلطات ، و من ناحية اخرى خطر النزيف. نسبة التوازن بين هذين الخطرين أمر بالغ الأهمية.

الهدف من هذا العمل هو دراسة حدوث مضاعفات تجلطية ونزيفية ما بعد الجراحة على سلسلة من الحالات لتقييم فعالية تدبير مضادات التخثر من خلال دراسة وصفية محتملة أجريت على 46 مريضاً تم قبولهم في وحدة زرع الأعضاء والأنسجة على مستوى وحدة الجراحة العامة في البلدية بفرانس فانون عقب الإصابة بسرطان الجهاز الهضمي في الفترة ما بين جانفي الى جوان 2021.

كان هناك 07 مرضى يعانون من مضاعفات ما بعد الجراحة، أربعة منهم أصيبوا بمضاعفات الإنسداد التجلطي. 8.7%، وثلاثة مرضى أصيبوا بمضاعفات نزيفية 6.5%.

الكلمات المفتاحية: مضاعفات تجلطية ، مضاعفات نزيفية ، إدارة مضادات التخثر ، الجراحة السرطانية.