

REGIME AMPI - SERVICE MEDICAL

ETUDE DES PRESCRIPTIONS DES HEPARINES A BAS POIDS MOLECULAIRE (HBPM) POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUX

Rapport d'étude

ACTION GDR XX.98.11.01.008

Novembre 1999

RESPONSABLE DU GROUPE DE PROJET :

- ✓ Madame le Dr E. Dupont-Zacot, médecin conseil régional adjoint CMU Ile-de-France

GROUPE DE PROJET :

- ✓ Madame le Dr M.C. Champion, médecin conseil chef de service à la CMR de Bretagne
- ✓ Madame le Dr B. Heuls-Bernin, médecin conseil régional adjoint à la CMR des Pays de la Loire
- ✓ Monsieur Potel, chef de service gestion du risque à la CMR Paris Commerçants
- ✓ Madame le Dr M.N. Dematons, médecin conseil chef de service à la CANAM

GROUPE DE PILOTAGE :

- ✓ Madame le Professeur Cl. Blum-Boisgard, médecin conseil national
- ✓ Monsieur Ph. Dachicourt, sous-directeur à la gestion du risque
- ✓ Madame le Dr B. Blanchon, médecin conseil régional CMU Ile-de-France
- ✓ Monsieur le Dr Cl. Vicrey, médecin conseil chef de service à la CANAM

CMR PARTICIPANTES :

58	Antilles-Guyane
55	Batellerie
11	Bretagne
19	Franche-Comté
33	Nord
47	Paris Commerçants
50	Paris Artisans
53	Paris Professions Libérales
37	Pays de la Loire

REMERCIEMENTS :

Les auteurs tiennent à remercier tout particulièrement les deux principaux experts qui ont contribué à la réalisation de cette enquête :

- ✓ Professeur Jean-François BERGMANN – Médecine Interne, Hôpital Lariboisière
- ✓ Docteur Pierre DURIEUX – Département de Santé Publique, Faculté de Médecine Broussais-Hôtel Dieu

PLAN

I - CONTEXTE

II – OBJECTIFS DE L'ENQUETE

III – MATERIEL ET METHODE

A – Référentiels utilisés

- 1 – Le texte de l'AMM
- 2 – Les recommandations pour la pratique clinique de l'AP-HP

B – Recueil des données

IV – RESULTATS

A – Résultats généraux de l'enquête

- 1 – Répartition par âge et sexe
- 2 – Répartition par catégorie socio-professionnelle
- 3 – Répartition selon le lieu d'hébergement
- 4 – Médecins prescripteurs
- 5 – Les spécialités prescrites
- 6 – Lieu de la mise en route du traitement
- 7 – Posologie
- 8 – Relais thérapeutiques envisagés
- 9 – Pathologies principales motivant la prescription d'HBPM
- 10 – Facteurs de risque de MVTE

B – Résultats de l'étude au regard du référentiel (AMM)

- 1 – Adéquation des prescriptions d'HBPM aux indications retenues dans l'AMM
 - 1.1 – Répartition des patients sous HBPM selon l'indication médicale du traitement
 - 1.2 – Prescriptions d'HBPM conformes à l'AMM, classées en fonction du risque post-opératoire de Maladie Veineuse Thrombo-Embolique (MVTE)
 - a – **risque chirurgical élevé**
 - a.1 - descriptif
 - a.2 - facteurs de risque péri-opératoires liés au patient
 - a.3 - pathologies particulières
 - b – **risque chirurgical modéré**
 - 1.3 - Cas particulier : les patients à risque post-opératoire modéré ou élevé sans HBPM

- 1.4 – Prescriptions d’HBPM hors indications de l’AMM
 - a – **risque chirurgical faible**
 - b – **les fractures ou entorses avec bottes plâtrées**
 - c – **Indications "médicales" des HBPM**
 - c.1 - contre-indications aux AVK retenues par les prescripteurs
 - c.2 - pathologie artérielle
 - c.3 – Contre indications aux AVK
 - c.4 – Indications médicales des HBPM
- 2 – Adéquation du nombre d’injections à la fréquence recommandée
- 3 – Adéquation aux durées de traitement préconisées par l’AMM
 - 3.1 – les traitements permanents
 - 3.2 – les autres durées de traitement
- 4 – Adéquation aux conseils de surveillance

V - DISCUSSION

A - Evaluation de la méthode

- 1 – Période d'inclusion
- 2 – Choix des CMR
- 3 – Exhaustivité
- 4 – Les limites de notre enquête
- 5 – La méthode d'enquête (déclarative) par questionnaire

B – Discussion des résultats

- 1 – Les indications des HBPM retenues par l'AMM sont opposables aux prescripteurs
- 2 – La posologie d'HBPM inscrite dans l'AMM n'est pas un élément opposable aux prescripteurs
- 3 – La durée officiellement recommandée par l'AMM est de 10 jours...
- 4 – L'insuffisance de surveillance du traitement par HBPM est dangereuse

CONCLUSIONS

Propositions

ANNEXES

ETUDE DES PRESCRIPTIONS D'HBPM POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUX

I - CONTEXTE

La Maladie Veineuse Thrombo-Embolique (MVTE) est une **affection fréquente**, son incidence est élevée :

0,9 % des hospitalisés soit 1,07 pour 1.000 habitants par an.
en France, 100.000 embolies pulmonaires par an sont responsables de 25.000 décès.

Cette incidence est relativement bien évaluée en milieu chirurgical : en dehors de toute action préventive, la MVTE touche environ 25 % des opérés, voire 50 % s'il s'agit de chirurgie orthopédique. En milieu médical, elle est plus basse et surtout mal connue (probablement autour de 2 % des patients hospitalisés en Médecine court séjour) (50). En gériatrie, elle n'est pas évaluée.

S'il est certain que l'alitement joue un rôle favorisant dans sa survenue, son épidémiologie est encore incomplètement étudiée.

La MVTE est une **affection grave** qui, même correctement traitée, expose à (59) :

- un risque de récurrence,
- un risque d'embolie pulmonaire,
- un risque de séquelles post-phlébitiques (œdèmes des membres inférieurs, dermite ocre, ulcères variqueux de stase).

Son incidence économique est importante :

La survenue d'une phlébite chez un patient hospitalisé multiplie par 2,5 le coût de son hospitalisation en chirurgie (6). La comparaison du rapport coût/efficacité montre que la prophylaxie de la thrombose est économiquement justifiée en chirurgie orthopédique et générale. (64)

La maladie post-phlébitique nécessite des soins prolongés indéfiniment.
La prophylaxie de la MVTE est justifiée. Elle repose sur :

- des procédés pharmacologiques :
 - * Héparines Non Fractionnées (HNF),
 - * Héparines de Bas Poids Moléculaires (HBPM), au nombre de 5 en 1998, au début de notre enquête,
 - * anticoagulants oraux (AVK),
 - * antiagrégants plaquettaires,
- des méthodes physiques :
 - * le lever précoce après un alitement,
 - * mobilisation active des membres inférieurs,
 - * port de bas de contention.

En France, les HBPM sont largement prescrites pour plusieurs raisons :

leur facilité d'administration

leur efficacité

leur bonne tolérance

la simplicité de la surveillance.

malgré :

leur coût élevé,

la possibilité d'accidents iatrogènes, de fréquence mal évaluée (risque hémorragique, accidents gravissimes de thrombopénie),

leurs indications très restrictives : l'AMM limite, en effet, depuis 1995, les indications préventives des HBPM au seul contexte chirurgical. Le domaine médical, dont la gériatrie, est totalement exclu de l'AMM.

Par ailleurs, le fait que la France soit le berceau des HBPM (la Nadroparine calcique y a été commercialisée en 1986) permet d'expliquer d'une part leur utilisation large, d'autre part le déséquilibre entre les consommations françaises et celles des autres pays européens.

Le coût des HBPM est élevé: elles représentent 1,5 % des dépenses totales de pharmacie en France, soit près de **1,5 milliards de francs pour l'année 1998**. Le volume d'HBPM prescrites est en constante progression (+2,2% de 1997 à 1998).

En unités vendues, les chiffres sont équivalents entre l'officine et l'hôpital (35 millions de seringues en officine contre 39 millions en hôpital).

Pour mémoire, 85 % des prescriptions d'HBPM reviennent au domaine préventif et 15 % seulement au domaine curatif.

Sur le plan des pratiques médicales, on sait que les HBPM sont utilisées, en France, dans tous les secteurs de soins :

- en chirurgie, il est scientifiquement établi que les HBPM sont indispensables dans tous les cas de chirurgie à risque modéré ou élevé de thrombose veineuse, (11, 15, 17, 23, 38, 40, 47) ;
- en médecine, et en particulier en gériatrie, malgré l'absence d'AMM, la prescription d'HBPM repose, pour les médecins prescripteurs, sur une extrapolation des recommandations du secteur chirurgical. Il n'est pas prouvé que cette attitude soit justifiée : on sait en effet, grâce à 2 vastes études contrôlées (18, 35, 60), que l'utilisation préventive systématique d'héparine ou d'HBPM chez tous les patients alités en médecine ne diminue pas la mortalité globale ou la mortalité par embolie pulmonaire.

II - OBJECTIFS DE L'ENQUETE

Dans ce contexte, la CANAM a décidé de mettre en place une enquête pluri-régionale d'évaluation de l'adéquation des pratiques de prescriptions préventives d'HBPM aux indications thérapeutiques retenues par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Cette étude doit permettre de :

- 1 - connaître les modalités de prescriptions d'HBPM en prévention du risque thrombo-embolique veineux,
- 2 - apprécier l'adéquation de ces prescriptions aux indications thérapeutiques retenues par l'autorisation de mise sur le marché et aux référentiels existants,
- 3 - mettre en place une action d'information large des prescripteurs, établissements, partenaires institutionnels, instances conventionnelles, industrie pharmaceutique...
- 4 - évaluer l'impact de cette information.

III. MATERIEL ET METHODE

A - REFERENTIELS UTILISES

1 - Le texte de l'AMM :

- "Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie à risque modéré ou élevé,

- La durée de traitement anticoagulant doit coïncider avec celle du risque thrombo-embolique ; dans tous les cas, ce traitement, accompagné des techniques habituelles de contention élastique des membres inférieurs, doit être maintenu jusqu'à déambulation active et complète du patient. En chirurgie, la durée moyenne de l'héparinothérapie sera inférieure à 10 jours. Si un traitement anticoagulant de longue durée est nécessaire, il pourra être relayé par les anticoagulants oraux ;

- La surveillance de la numération plaquettaire est impérative avant traitement et pendant toute la durée de l'héparinothérapie, 2 fois par semaine pendant 21 jours, 1 fois par semaine au-delà. Le Temps de Céphaline avec Activateur (TCA) n'est pas modifié, toute surveillance basée sur ce test est donc inutile. La mesure de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire".

2 - Les recommandations pour la pratique clinique de l'AP-HP :

a - Pour répartir nos patients selon le risque lié à la **chirurgie** (faible, modéré ou élevé) nous avons utilisé les Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) publiées par l'AP-HP depuis 1991 et actualisées en janvier 1998 à partir de 4 consensus internationaux (AP-HP 1991, Londres 1995, THRIFT 1992, CHEST 1995). Aux niveaux de risque liés à la chirurgie, s'ajoutent des facteurs de risque liés au patient, qui permettent une évaluation globale du risque thrombo-embolique post-opératoire (23).

b - Dans la pratique, les HBPM sont largement utilisées en **milieu médical**, dans le domaine préventif, notamment en secteur hospitalier, bien que cette prescription ne soit pas conforme aux recommandations actuelles de l'A.M.M.

Plusieurs tentatives de classification des risques médicaux ont été faites, dans un but de rationalisation d'une part, d'extension de l'AMM d'autre part.

Une des premières grilles a été construite à l'AP-HP selon les recommandations d'un groupe d'experts, en janvier 1995. Elle se calquait sur les R.C.P. en chirurgie de l'AP-HP, et évaluait le risque thrombo-embolique global de la situation médicale, en hospitalisation de court séjour, par la conjonction du risque lié à l'affection et du risque lié au malade.

Notre étude étant réalisée dans des situations de type soins de suite (retour au domicile après une hospitalisation, ou prise en charge en SSR), ou soins de longue durée (long séjour ou maison de retraite), cette grille qui était destinée au court séjour n'était pas totalement utilisable. Nous lui avons fait subir de légères adaptations, en accord avec notre médecin hospitalier expert, en particulier, en ce qui concerne le poids de l'alitement et les antécédents thrombo-emboliques veineux qui sont des facteurs de risque majeur en court séjour, selon ce consensus mais ne peuvent constituer une justification suffisante pour mettre sous HBPM les patients en structure gériatrique (**Annexe 4**).

Récemment, cette classification s'est trouvée confortée par un groupe de travail DELPHI multicentrique AP-HP qui a élaboré, en octobre 1998, de nouvelles propositions d'indications des HBPM en précisant qu'il s'agissait d'une utilisation hors AMM (**Annexe 3**).

Cette grille de décision n'a pas reçu un accord unanime de la part des membres du groupe, elle est encore contestée, mais recouvre dans l'ensemble les propositions faites par l'AP-HP depuis 1995.

B - RECUEIL DES DONNEES

Notre étude analyse les prescriptions d'HBPM, uniquement dans des indications préventives, dans l'ensemble des domaines (chirurgie, médecine, gériatrie) et dans l'ensemble des secteurs de soins (ambulatoire, hospitalisation, médico-social), publics ou privés.

Le recueil des données a été effectué entre le **1^{er} novembre 1998 et le 31 janvier 1999**.

L'échantillon est recueilli de deux façons différentes selon le mode d'hébergement des patients :

- en ambulatoire, le mode de sélection est **la prescription d'HBPM** qui permet de remonter au patient, (recueil au fil de l'eau des prescriptions d'HBPM jusqu'à obtention d'un contingent prédéfini dans chaque Caisse Maladie Régionale, en fonction du chiffre de population protégée),
- en secteur d'hospitalisation, le mode de sélection est **le patient présent dans l'un des types de structure**, qu'il soit traité ou non par HBPM. Si le patient n'est pas traité, il entre dans la population témoin quant à l'analyse des facteurs de risque. (Recueil de l'intégralité des Informations d'Admission ou de Prise en Charge disponibles pendant la période d'enquête).

Nous avons ainsi analysé des données concernant ces **2 populations cibles** bien distinctes, toutes les 2 traitées par HBPM (1 194 patients) :

- 609 patients (51%) pris en charge en ambulatoire.
- 585 patients (49%) pris en charge en hospitalisation (en service de soins de suite, en long séjour ou en section de cure médicale des maisons de retraite).

(**Annexe 5** = répartition des patients sous HBPM par CMR).

Les dossiers correspondant à un traitement curatif par HBPM sont exclus (199 dossiers).

Les sujets hospitalisés en court séjour ne peuvent être étudiés puisque nous n'avons pas accès à l'information des prescriptions pharmaceutiques pendant ces séjours. Un certain nombre de prescriptions (dont le pourcentage est inconnu) sera retrouvé en sortie d'hospitalisation, inclus alors dans les prescriptions ambulatoires.

Nous avons envoyé un **questionnaire d'enquête** au médecin responsable de la prise en charge médicale de nos patients, ce questionnaire d'enquête étant le même, quel que soit le mode de sélection de la population (taux de réponse global de l'étude = 65 %, allant de 50 % à 75 %, selon les CMR et les secteurs d'enquête).

(**Annexe 6** = le questionnaire d'enquête)

Notre analyse ayant pour objectif la **photographie des prescriptions d'HBPM** utilisées dans un but **préventif** de MVTE chez les bénéficiaires du régime d'Assurance Maladie des Professions Indépendantes, en référence à l'AMM, nous avons étudié ces questionnaires afin de connaître :

- l'indication médicale de la prescription,
- la posologie et l'administration (nombre d'injections),
- la durée totale du traitement,
- la surveillance biologique du traitement.

Seuls ont été inclus dans la **catégorie post-opératoire** les traitements chirurgicaux récents, datant de moins de 3 mois.

Bien que non post opératoires au sens strict, les gestes orthopédiques non sanglants tels que pose d'un plâtre, immobilisation d'une luxation, immobilisation d'une fracture du bassin ou rachis etc...ont été considérés comme relevant du domaine chirurgical post opératoire .

Le **codage de ces actes** selon le catalogue des actes médicaux, envisagé dans un premier temps, a été abandonné. Les renseignements fournis par les questionnaires, mentionnant seulement le titre de l'intervention, étaient trop succincts pour permettre de les intégrer à ces codes. Dans un but pratique, une classification plus schématique basée sur les RPC de l'AP-HP en 4 chapitres (chirurgie orthopédique et traumatologique, chirurgie générale et digestive, chirurgie gynécologique et obstétricale, chirurgie urologique) et 3 sous-chapitres (risque faible, modéré, élevé de thrombose veineuse) auxquels ont été ajoutées la chirurgie cardio-vasculaire et thoracique et la neuro-chirurgie (**Annexe 7** = classification des actes chirurgicaux) a été retenue.

Nous avons retenu **15 classes de pathologies** ayant motivé la mise sous traitement par HBPM qui correspondent, approximativement, aux chapitres de la CIM 10. Nous y avons inclus une donnée supplémentaire concernant l'état grabataire du patient que nous avons tenu à différencier de l'alitement temporaire (**Annexe 8**).

Pour établir **des classes de posologie**, nous avons utilisé les recommandations de l'AMM en fonction de l'importance du risque chirurgical, que nous avons adaptées au conditionnement pharmaceutique des différentes molécules :

1.750 à 3.000 U.I./jour	Risque thrombogène post-opératoire modéré
3.500 à 5.700 U.I./jour	Risque thrombogène post-opératoire élevé
6.000 à 20.000 U.I./jour	Doses curatives

Nous avons donné une place importante à la saisie **des facteurs réputés de risque de MVTE**, dans nos 2 populations cibles (ambulatoire et hospitalisée).

Pour la population des patients hospitalisés, notre mode de recueil nous a permis de constituer un fichier de patients pris en charge dans les mêmes structures et ne recevant pas d'HBPM. Dans la mesure où la sélection des patients reposait sur le lieu de prise en charge et non sur la prescription d'HBPM, nous avons considéré qu'il s'agissait d'une **population de référence**. Nous avons donc comparé les facteurs de risque de MVTE chez les patients avec HBPM et chez les patients sans HBPM.

Sur le plan méthodologique, chaque fois que la **réponse** à un item du questionnaire n'était pas de type binaire (oui - non), nous avons assimilé les non-réponses à des réponses négatives.

Les **données recueillies ont été traitées** par les logiciels PCSM et EXCEL.

IV. RESULTATS

A – RÉSULTATS GÉNÉRAUX DE L'ÉTUDE

Les prescriptions d'HBPM concernent **1.194 patients** :

609 en ambulatoire,
585 en hospitalisation,

Certains items n'étant pas renseignés par les prescripteurs sur les questionnaires, nous indiquerons à chaque fois le nombre de cas où le renseignement était fourni.

1 - Répartition par âge et sexe

(Renseignés : 1.192, la date de naissance d'un homme et d'une femme n'est pas connue)

La répartition par classes d'âge est différente chez les patients ambulatoires et chez les patients hospitalisés.

L'âge moyen dans l'enquête est élevé : **73 ans**.

85% des patients ont 60 ans et plus.

Les femmes sont plus âgées que les hommes.

<i>Age</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Médiane</i>
Hommes	68 ans	71 ans
Femmes	76 ans	81 ans
Total de l'enquête	73 ans	77 ans

La population des patients hospitalisés est plus âgée (**80 ans**) que la population traitée en ambulatoire (**65 ans**).

63% des patients ambulatoires et **92%** des patients hospitalisés ont **plus de 60 ans**.

(**Annexe 9** = répartition par âge et sexe)

2 – Répartition par catégorie socio-professionnelle(CSP)

(Renseignés : 1.194)

Artisans, Commerçants :	1 048	(88%)
Professions libérales :	146	(12%)

La répartition entre ces 2 CSP n'est pas représentative des CSP de nos assurés. Elle est liée à la décision de participation des CMR à cette enquête.

3 - Répartition selon le lieu d'hébergement

(Renseignés : 1.194)

Domicile :.....	596	(50%)
Services de Soins de Suite et de Réadaptation (S.S.R.) :	413	(35%)
Section de Cure médicalisée des Maisons de Retraite (S.C.M.) :	98	(8%)
Soins de longue durée :	87	(7%)

4 - Médecins prescripteurs

Leur spécialité :

(Renseignés : 1.194)

médecins généralistes	630 (53%)
autres spécialistes	187 (35%)
chirurgiens.....	206 (17%)
rééducateurs fonctionnels.....	113 (9%)
anesthésistes.....	58 (5%)

Leur lieu d'exercice :

(Renseignés : 1.194)

secteur hospitalier:	841 (70%)
activité libérale	353 (30%)

Les médecins libéraux sont donc à l'origine de près du 1/3 des traitements d'HBPM, spécialement dans les indications médicales, hors AMM, et d'autant plus souvent que le patient est plus âgé.

5 - Les spécialités prescrites

(renseignés : 1.182)

FRAXIPARINE (Laboratoires Sanofi Winthrop)	Nadroparine	408 (34%)
LOVENOX (Laboratoires Bellon, Groupe Rhône-Poulenc Rorer).....	Enoxaparine	396 (34%)
FRAGMINE (Laboratoires Pharmacia & Upjohn)	Daltéparine	207 (18%)
INNOHEP (Laboratoires Léo).....	Tinzaparine	98 (8%)
CLIVARINE (Laboratoires Knoll France).....	Réviparine	73 (6%)

6 - Lieu de la mise en route du traitement

(renseignés : 1.150)

Pour les patients ambulatoires, la mise en route du traitement se fait :

(renseignés : 583)

- en structure hospitalière (hôpital ou clinique) dans **75 % des cas (439)**,
- **en ville, dans 25% des cas (144)**.

Pour les patients hospitalisés :

(renseignés : 567)

- **en structure hospitalière (hôpital ou clinique) dans 95 % des cas (537)**,
- en ville, dans **5% des cas (30)**.

Selon le type d'indication des HBPM, le traitement d'HBPM est débuté à l'hôpital dans :

- **93% des cas en post-opératoire (676)**,
- mais seulement **68% des cas pour les indications médicales des HBPM (301)**.

7 - Posologie

(renseignés : 939)

(Annexe 10 = tableau d'équivalence des volumes et des posologies des différents produits)

Si l'on se réfère aux classes de posologie, on constate que :

- **47 % des patients en ambulatoire et 54 % des hospitalisés ont reçu une posologie comprise entre 1.750 et 3.000 U.I./J, donc une posologie de type risque thrombogène modéré.**

- **43 %** des patients en ambulatoire et **41 %** des hospitalisés ont reçu une posologie comprise entre 3.500 et 5.700 U.I./J, donc une posologie de type risque thrombogène élevé.
- **10 %** des patients en ambulatoire et **5 %** des hospitalisés ont reçu une posologie comprise entre 6.000 et 20.000 U.I./J, donc une posologie de type risque curatif.

Posologie	En ambulatoire	En hospitalisation
1.750 à 3.000 U.I.	264 (47%)	203 (54%)
3.500 à 5.700 U.I.	245 (43%)	153 (41%)
6.000 à 20.000 U.I.	55 (10%)	19 (5%)
Nombre total	564	375

Les posologies moyennes journalières utilisées varient peu, selon le secteur de prise en charge (4.125 U.I. en moyenne par jour pour les HBPM prescrites en ambulatoire, 3.550 U.I. par jour pour les patients hospitalisés).

8 - Relais thérapeutiques envisagés :

(renseignés : 606 en ambulatoire, 579 en hospitalisation)

Un relais au traitement par HBPM est prévu pour **387 patients (33%)**.

Relais prévu	Patients ambulatoires	Patients hospitalisés
Par les AVK	102 (17%)	60 (10%)
Par les antiagrégants	21 (3%)	32 (6%)
Par l'aspirine	58 (10%)	114 (20%)
TOTAL	181 (30%)	206 (36%)

A noter qu'on ne peut pas mettre sur le même plan le relais par anticoagulant oral (AVK), véritable alternative aux HBPM en post-opératoire, et le relais par antiagrégant ou aspirine, qui ne peut être considéré que comme un traitement de fond du risque cardio-vasculaire.

9 - Pathologies principales motivant la prescription d'HBPM

(renseignés : 602 en ambulatoire, 564 en hospitalisation)

Pathologie principale	Patients ambulatoires	Patients hospitalisés
Traumatologie	155 (26%)	183 (32%)
Cardio-vasculaire	157 (26%)	77 (13%)
Neurologie et neurochirurgie	23 (4%)	42 (7%)
Uro-néphrologie	16 (2%)	9 (1%)
Gynéco-obstétrique	19 (3%)	8 (1%)
Pneumologie	6 (1%)	14 (2%)
Rhumatologie	71 (12%)	104 (18%)
Digestif, hépatobiliaire	51 (8%)	23 (4%)
Endocrinologie	1 (1%)	1 (1%)
Maladies infectieuses	7 (1%)	5 (1%)
OPH, ORL, stomato, dermato	23 (4%)	3 (1%)
Psychiatrie	0 (0%)	1 (1%)
Cancérologie, hématologie	31 (5%)	21 (4%)
Dialyse	2 (1%)	1 (1%)
Grabatisation	40 (6%)	72 (13%)

10 - Facteurs de risque de MVTE

Facteurs de risque déclarés par les médecins prescripteurs et énumérés dans le questionnaire car issus des consensus professionnels (Hors AMM) :

(renseignés : 609 en ambulatoire, 585 en hospitalisation)

Facteurs de risque énumérés dans le questionnaire	Population ambulatoire		Population hospitalisée	
	nombre	%	Nombre	%
Age > 60 ans	383	63%	541	92%
Alitement	245	40%	437	75%
Varices	171	28%	115	20%
Antécédents thromboemboliques personnels	102	17%	53	9%
Obésité	90	15%	76	13%
Insuffisance cardiaque	61	10%	109	19%
Cancer évolutif	56	9%	48	8%
AVC ischémique récent	34	6%	90	15%
Infection sévère	30	5%	55	9%
Syndrome inflammatoire aigu	24	4%	27	5%
Grossesse	10	2%	0	0%
Contraception	11	2%	1	1%
Traitement hormonal de la ménopause	14	2%	2	1%
Insuffisance respiratoire décompensée	15	2%	22	4%
Paralysie des membres inférieurs	14	2%	21	4%
Hypercoagulabilité	13	2%	0	0%
Antécédents thromboemboliques familiaux	14	2%	1	1%
Post infarctus récent	9	1%	13	2%
Déshydratation majeure	5	1%	26	4%
Syndrome myéloprolifératif aigu	3	1%	6	1%
Syndrome néphrotique	0	0%	1	1%

D'autres facteurs, (au nombre de 184), non reconnus par les experts, ont été signalés par les médecins prescripteurs comme étant des facteurs de risque justifiant la mise sous HBPM. (Annexe 11)

(A noter que certains ne devraient avoir aucune incidence sur l'indication à la prescription d'HBPM)

Pour ces **184 cas**, il s'agit de :

pathologie artérielle	80 fois
ulcères variqueux	7 fois
relais transitoire aux AVK pour une intervention chirurgicale	42 fois
pathologie neurologique	25 fois
pathologie de médecine interne	20 fois
autres situations	10 fois

B – RÉSULTATS DE L'ÉTUDE AU REGARD DU RÉFÉRENTIEL (AMM)

L'adéquation à l'ensemble des 4 critères retenus dans l'AMM ne peut être jugée que pour **1.127 des 1.194 patients sous HBPM**, faute de renseignements fournis par les médecins prescripteurs.

Rappelons que ces 4 critères concernent :

- l'indication du traitement
- la fréquence des injections
- la durée du traitement
- la surveillance du traitement

Seuls 57 dossiers sont conformes à l'ensemble des recommandations de l'AMM, soit 5,2%. Mais le taux d'adéquation est très variable selon le critère examiné.

1 - Adéquation des prescriptions d'HBPM aux indications retenues dans l'AMM

Les indications d'HBPM préventives retenues par l'AMM concernent exclusivement la période post-opératoire immédiate, et uniquement le cas de la chirurgie à risque modéré ou élevé.

Parmi les actes chirurgicaux relevés, la chirurgie orthopédique représente **64%** des prescriptions post-opératoires d'HBPM, suivie de la chirurgie générale (**17%**) et de la chirurgie cardio-vasculaire (**12%**).

(Annexe 12)

La non-adéquation à l'AMM concerne :

- le risque post-opératoire faible,
- les indications hors contexte post-opératoires, dite indications médicales.

L'AMM est respectée **619 fois sur 1.178**, soit dans **52,6%** des cas.

L'appréciation de l'adéquation de la prescription aux conditions de l'AMM n'est pas possible pour 16 patients (questionnaires incomplets).

1.1 - Répartition des patients sous HBPM selon l'indication médicale du traitement :

		Nombre	Pourcentage du total
Risque post-opératoire	Elevé	419	35%
	Modéré	200	17%
	Faible	124	10%
Patients médicaux	Ambulatoires	218	18%
	Hospitalisés	233	20%

(Renseignés : 1.194)

En grisé, les prescriptions hors AMM.

1.2 – Prescriptions d’HBPM conformes à l’AMM, classées en fonction du risque post-opératoire de Maladie Veineuse Thrombo-Embolique (MVTE)

a - Risque chirurgical élevé

(Nombre de patients : 419)

a.1 - Descriptif

L'âge moyen des patients est relativement élevé (**74 ans**) et **82%** d'entre eux ont **plus de 60 ans**.

Le type de chirurgie rencontrée dans la population étudiée est la :

chirurgie traumatique :	44 %
chirurgie de l'arthrose :	33 %
chirurgie cardiaque ou vasculaire :	10 %
cancérologie :	5 %
autre chirurgie:	8 %

Les patients concernés séjournent surtout en service de S.S.R. (**55 %**, **229 cas**), ce qui n'est pas surprenant en période post opératoire, les autres sont :

à domicile	34% (137)
en SCM	6% (27)
en service de soins de longue durée	5% (20)

Le traitement a été débuté dans **95 %** des cas en hospitalisation.

Le prescripteur actuel est médecin de rééducation fonctionnelle dans **21 %** des cas, chirurgien dans **15 %** des cas.

La durée du traitement par HBPM est en moyenne de **43 jours** :

moins de 10 jours	10% (43)
de 11 à 45 jours.....	62% (257)
plus d'1 mois 1/2.....	28% (112)

Un relais est prévu:

par les AVK	13% (54)
par les anti-agrégants plaquettaires	5% (20)
par l'Aspirine.....	18% (71)

La posologie moyenne utilisée (**306 patients** renseignés) correspond à un risque élevé de MVTE (4.000 U.I.). Elle est présente chez **182 patients (59%)**. Cependant une posologie faible (moins de 3.000 U.I / J) est rencontrée chez **106 patients (35%)** et de type curatif chez **18 patients (6%)**.

a.2 - Certains facteurs de risque péri-opératoires liés au patient font passer ceux-ci de la catégorie risque chirurgical modéré à la catégorie risque élevé, qui se caractérise par une posologie plus élevée d'HBPM. (**54 patients** sont concernés).

Ces facteurs de risque sont :

- des facteurs de risque modéré :
 - cardiopathie décompensée
 - alitement péri-opératoire supérieur à 4 jours
 - varices
 - infection aiguë
 - obésité
 - post-partum et traitement hormonal oestro-progestatif

- des facteurs de risque élevé :
 - cancer évolutif ou syndrome myélo-prolifératif
 - antécédents thrombo-emboliques
 - paralysie récente des membres inférieurs
 - hypercoagulabilité

a.3 - certaines pathologies justifient une place particulière dans ce contexte post opératoire :

↪ **Les Prothèses totales de hanche :**

Bien que l'AMM de l'enoxaparine ait été modifiée (possibilité de poursuivre le traitement par HBPM pendant 45 jours après pose d'une Prothèse Totale de Hanche) entre la période de finalisation de la méthodologie de cette enquête et la période de recueil des informations, nous avons voulu en tenir compte pour l'analyse des résultats, et avons individualisé les 184 PTH de notre fichier, pour analyser la durée de prescription des HBPM dans ce nouveau contexte.

Dans **6 cas (3%)**, il n'y a pas eu de prescription d'HBPM (contre-indication à ce traitement 2 fois sur les 6 - ulcère gastro-duodéal).

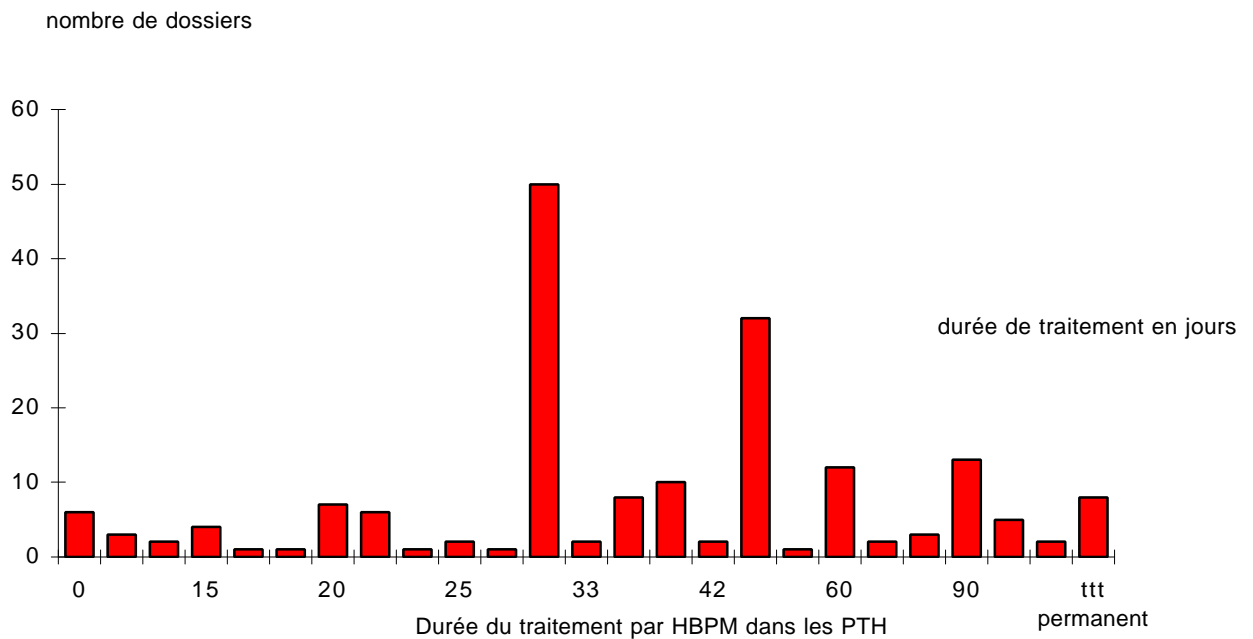
178 patients sont mis sous HBPM,

Pour **170** d'entre eux la durée moyenne de traitement est égale à 44 jours,

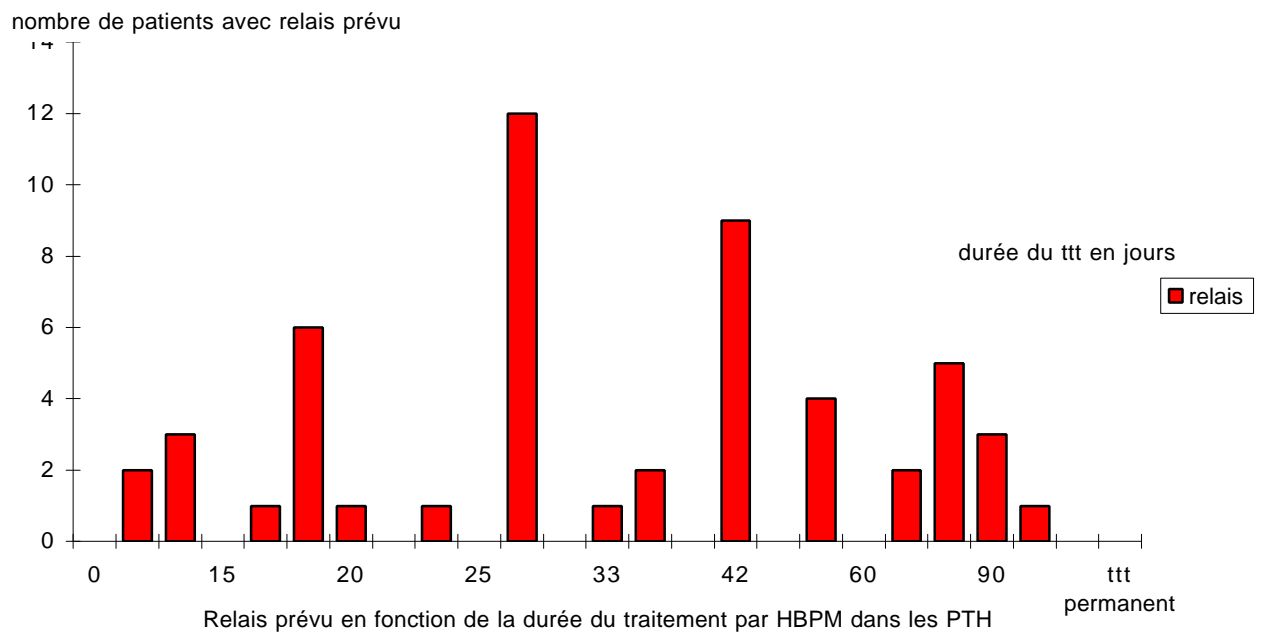
8 ont reçu un traitement "permanent"

traitements de moins de 30 jours :	28 (16 %)
traitements de 30 jours à 45 jours :	104 (58%)
traitements prolongés plus de 45 jours :	38 (21%)
traitements permanents définitifs depuis la mise en place d'une PTH :	8 (5%)

La durée de traitement par HBPM, à la suite de la pose d'une PTH n'obéit donc à aucune systématisation.



Un relais des HBPM est prévu **53 fois (29%)**.



Il n'y a aucune relation entre un relais éventuel par une autre molécule et la durée du traitement par HBPM.

↳ Les Prothèses totales de genou :

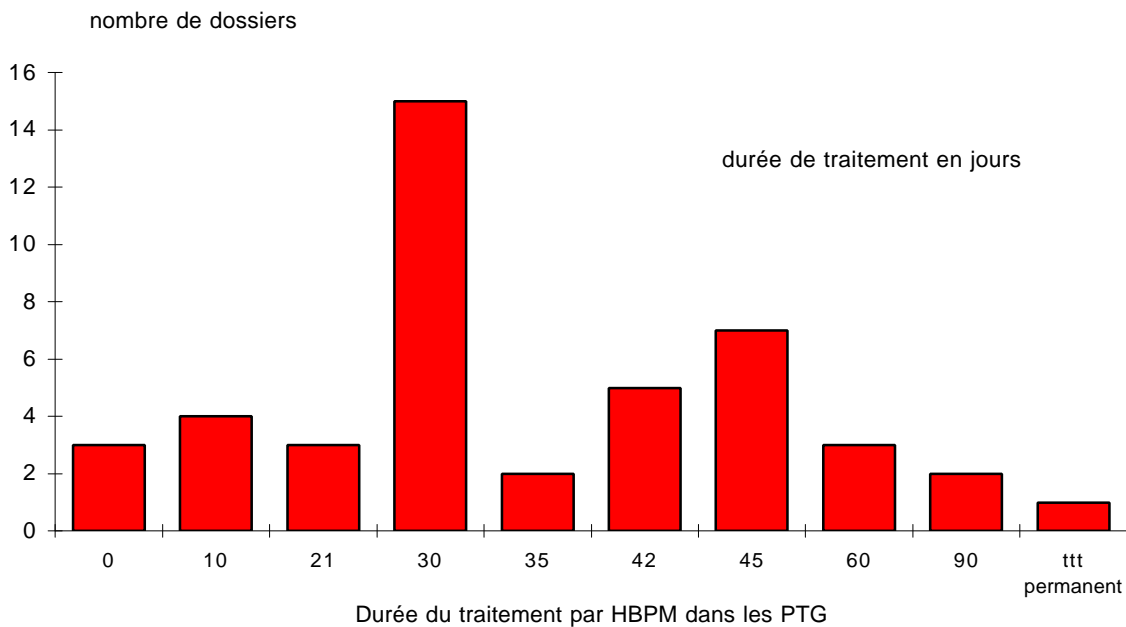
Bien que l'évolution de l'AMM ne concerne que les PTH, on pourrait penser que les Prothèses Totales de Genou (**45 dossiers**) ont le même risque thrombo-embolique que celles-ci.

Dans **3 cas (7%)**, il n'y a pas eu de prescription d'HBPM.

Les durées de prescription d'HBPM sont comparables, 1 patient a reçu un traitement par HBPM de façon permanente.

durée moyenne de traitement, hors traitement permanent : **34 jours**

traitements de moins de 30 jours : **7 (17%)**
traitements de 30 jours à 45 jours : **29 (69%)**
traitements prolongés plus de 45 jours : **5 (12%)**
traitements permanents définitifs depuis la mise en place d'une PTG : **1 (2%)**



Ici aussi, la durée de traitement par HBPM n'obéit à aucune systématisation.

Un relais est prévu **12 fois (27%)**.

b - Risque chirurgical modéré

(Nombre de patients: 200, dont 160 en ambulatoire, et 40 en hospitalisation)

Les patients sont plus jeunes (âge moyen : **61 ans**). **52 %** d'entre eux ont **plus de 60 ans**

Le type de chirurgie rencontrée est:

la traumatologie	47%	(94)
la chirurgie cardio-vasculaire	24%	(48)
la chirurgie digestive	15%	(31)
la gynéco-obstétrique	10%	(20)
autre	4%	(7)

Le lieu de résidence des patients est :

Domicile	78%	(156)
S.S.R.	16%	(32)
maison de retraite	4%	(8)
soins de longue durée	2%	(4)

La durée du traitement est en moyenne de **24 jours** :

moins de 10 jours	38%	(76)
de 11 à 45 jours	51%	(102)
plus d'1 mois ½	11%	(22)

Un relais est prévu :

par les AVK :	dans 6% des cas.....	(13)
par les anti-agrégants plaquettaires:	dans 3% des cas	(6)
par l'Aspirine :	dans 7% des cas.....	(15)

La posologie est en moyenne de 3.250 U.I par jour:

Si l'on se réfère aux classes de posologie, on constate que :

- **58% (92)** des patients en ambulatoire et **65% (15 sur 23 valides)** des patients en hospitalisation ont bien reçu une posologie inférieure à 3.000 U.I./J, donc une posologie de type risque thrombogène modéré.
- **39% (62)** des patients en ambulatoire et **35% (8 sur 23)** en hospitalisation ont reçu une posologie comprise entre 3.500 et 5.700 U.I./J, donc une posologie de type risque thrombogène élevé.
- **3% (4)** des patients en ambulatoire et **0** en hospitalisation ont reçu une posologie supérieure à 6.000 U.I., donc de type curatif.

Une pathologie est fréquemment rencontrée dans ce contexte : la chirurgie des varices

Pour nos **48 patients**, la durée moyenne de traitement est de **11 jours**.

Un relais n'est envisagé que 4 fois.

1.3 - Cas particulier : les patients à risque post-opératoire modéré ou élevé sans HBPM

Notre méthodologie n'était pas ciblée sur les indications post-opératoires des HBPM, mais sur les prescriptions uniquement. Néanmoins, nous avons recueilli **921 questionnaires** de patients hospitalisés non traités par HBPM.

Parmi ceux-ci, **43 patients** auraient dû bénéficier d'une mise sous HBPM pour risque post-opératoire modéré ou élevé, que ce risque soit lié au type de chirurgie, ou qu'il s'agisse d'une chirurgie moins emboligène mais réalisée chez un patient porteur de facteurs de risque de MVTE.

Le médecin responsable du patient est hospitalier dans **97 %** des cas.

L'item "contre-indication aux AVK" n'est renseigné que **2 fois sur 43** (ulcère gastro-duodéal).

1.4 - Prescription d'HBPM hors indications de l'AMM

(annexe 13)

a - Risque chirurgical faible

124 patients reçoivent une prescription d'HBPM dans les suites d'une intervention à risque faible de MVTE.

Type de chirurgie rencontrée :

chirurgie digestive :	38% (47)
traumatologie :	19% (23)
spécialités (OPH, ORL, stomato) :	16% (20)
rhumatologie :	14% (17)
cardio-vasculaire :	4% (5)
autres :	9% (12)

Lieu de résidence des patients :

domicile :	69% (86)
S.S.R. :	23% (29)
maison de retraite :	5% (6)
soins de longue durée :	3% (3)

Parmi les facteurs de risque de MVTE, on trouve :

l'âge :	77% (96)
l'alitement :	31% (38)
des varices :	19% (24)
une insuffisance cardiaque :	13% (16)

La durée du traitement est en moyenne de **14 jours**:

moins de 10 jours :	63% (77)
de 11 à 45 jours :	34% (42)
plus d'1 mois ½ :	3% (4)

Dans **23 cas**, il s'agit d'un relais à un traitement par AVK au long cours, relais effectué avant une chirurgie banale et de durée brève.

Un *relais* par un autre traitement préventif de MVTE est prévu **25 fois**.

La posologie moyenne correspond à un risque élevé de MVTE (4.060 U.I.). Elle est présente chez **29% (31 sur 107 valides)** de ces **124 patients**.

Cependant une posologie faible, de type risque modéré (moins de 3.000 U.I/J) est rencontrée chez **57% des patients (61 sur 107)**, et de type curatif chez **14% (15 sur 107)** d'entre eux.

b - Les fractures ou entorses avec bottes plâtrées

Les bottes plâtrées n'entrent pas dans le champ de l'AMM, qui est réservé à la période post-opératoire. Elles sont une indication à l'anticoagulation mais pas nécessairement aux HBPM.

Pour nos **43 patients**, la durée moyenne de traitement est de **33 jours**. 8 fois seulement, un relais aux HBPM est prévu.

La durée moyenne de traitement observé (**33 jours**) montre que les HBPM sont utilisées pendant toute la durée d'immobilisation du patient. L'existence d'un risque de MVTE justifierait peut-être une extension de l'AMM des HBPM à cette indication ?

c – Indications “ médicales ” des HBPM

c.1 - Contre-indications aux A.V.K retenues par les prescripteurs :

L'existence d'une contre-indication aux AVK pourrait être, a contrario, une indication à la prescription d'HBPM. Signalée **39 fois** sur le questionnaire (**3% des 1194 dossiers**), sa nature n'est précisée pour **11 patients**.

L'âge a parfois été évoqué par les prescripteurs comme contre-indication aux AVK, mais n'a pas été retenu car ce n'est pas une contre-indication validée, d'autant que les HBPM présentent un risque hémorragique comparable aux AVK.

Les motifs médicaux de contre-indications aux anti-vitamines K signalés par les prescripteurs sont :

allergie aux A.V.K :	2 patients
résistance aux A.V.K :	1 patient
thrombopénie :	1 patient
accident thrombo-embolique :	1 patient
hémorragie digestive sous AVK :	1 patient
ulcère gastrique :	12 patients
hernie hiatale :	1 patient
AVC hémorragique :	2 patients
cancer évolutif hémorragique :	4 patients
cirrhose :	2 patients
troubles du comportement :	1 patient

TOTAL: 28 patients

Les **28 contre-indications** aux AVK signalées par les médecins prescripteurs d'HBPM sont sujettes à controverse :

- **6** sont des contre-indications à un traitement anticoagulant quel qu'il soit, par HBPM aussi bien que par AVK (ces 6 patients sont cependant traités par HBPM),
- **1** est une contre-indication aux HBPM et non pas aux AVK (le patient en question a été maintenu sous HBPM),
- Enfin, **3** sont précisément des indications du traitement anti-coagulant préventif.

En définitive, seuls **18 patients (1,5%)** sur les **1.194** traités par HBPM présentent une réelle contre-indication aux AVK.

c.2 - Pathologie artérielle

La pathologie artérielle n'est pas une des indications retenues par l'AMM : les HBPM sont utilisées ici en lieu et place des Héparines Non Fractionnées qui ont des indications en pathologie artérielle. Sont témoins de cet amalgame entre les HNF et les HBPM les dosages inutiles du TCA constatés dans l'enquête.

c.3 – Relais transitoire des AVK

Il en est de même pour l'utilisation des HBPM pour le relais transitoire des AVK. (Pour le passage héparine-AVK, dans un sens ou dans l'autre, l'utilisation des HNF est recommandée car la coagulation globale est plus facilement maîtrisable).

c.4 - Indications médicales des HBPM

- Descriptif

450 patients ont eu une prescription d'HBPM hors indication chirurgicale, pour **47%** d'entre eux (**217**) en ambulatoire, pour **53%** (**233**) en hospitalisation.

Les traitements ont été mis en œuvre par un médecin libéral dans 1/3 des cas pour les patients pris en charge en ambulatoire.

Nous constatons (**Annexe 9**) que les patients pris en charge *en structure de soins de suite et de soins de longue durée sont plus âgés* que les patients pris en charge à leur domicile.

La pathologie médicale ayant motivé la prise en charge du patient et la mise sous HBPM est :

cardio-vasculaire	126 cas (30%)
neurologique	57 cas (13%)
traumatique	51 cas (12%)

La durée moyenne de traitement par HBPM est de **35 jours** en service de soins de suite, **24 jours** en soins de longue durée et **29 jours** en ambulatoire.

La posologie d'HBPM est faible, de type risque thrombogène post-opératoire modéré, dans plus de 2/3 des cas en structure de soins de suite et de soins de longue durée, dans la moitié des cas au domicile.

- **Facteurs de risque chez les patients non post-opératoires hospitalisés**

Lorsque leurs patients étaient hospitalisés, les médecins ayant répondu à notre questionnaire devaient cocher les facteurs de risque de MVTE, qu'il y ait ou non prescription d'HBPM. Nous pouvons ainsi comparer l'influence de ces facteurs de risque sur la prescription d'HBPM.

Facteur de risque	Patients hospitalisés avec HBPM	Patients hospitalisés sans HBPM
Age moyen	80 ans	85 ans
Patient de plus de 60 ans	96%	96%
Alitement	84%	32%
Insuffisance cardiaque	30%	13%
AVC ischémique	25%	14%
Varices	21%	7%
Obésité	17%	4%
Infection sévère	16%	2%
Antécédents thrombo-emboliques	11%	6%
Cancer évolutif ou sd myélo-prolifératif	11%	7%
Déshydratation majeure	10%	2%
Insuffisance respiratoire décompensée	8%	2%
Paralysie des membres inférieurs	6%	4%
Sd inflammatoire aigu	5%	1%
Post-infarctus récent	4%	1%

- **Alitement et grabatisation**

Le facteur de risque principal motivant la mise sous HBPM est l'alitement (présent chez **84%** des patients hospitalisés), parfois confondu avec la "grabatisation". Alitement et "grabatisation" ne sont pas synonymes, (l'alitement n'est pas lié à une perte d'autonomie complète, contrairement à la grabatisation). Cette différence sémantique justifie d'étudier successivement les 2 populations.

- Patients grabataires

Nous avons isolé **156 patients grabataires**, dont **112 (72%)** sont traités par HBPM.

(Annexe 14)

39 des 112 patients grabataires (35%) recevant des HBPM ne remplissent pas les conditions médicales répertoriées plus haut selon les consensus professionnels.

- Patients alités

Nous avons isolé **552 patients alités**, dont **293 (53%)** sont traités par HBPM.

(Annexe 15)

78 des 293 patients alités (27%) recevant des HBPM ne remplissent pas les conditions médicales répertoriées.

- **Risque médical calculé chez les patients non post-opératoires hospitalisés**

Le calcul du risque médical en fonction du référentiel permet, par ailleurs, la comparaison suivante :

	<u>Avec HBPM</u>	<u>sans HBPM</u>
Nombre de patients	450	808
- Situation à risque médical fort	144	218
- Situation à risque médical moyen	164	98
- Situation sans risque médical caractérisé	143	492
- Au moins 2 facteurs de risque associés	324	309
Risque médical calculé présent	246	167
Risque médical calculé absent	205	641

205 (46%) des **450 patients** mis sous HBPM ne présentent pas une situation de risque médical fort de MVTE, selon les consensus professionnels.

A l'inverse, **167 (21%)** des **808 patients** non traités présentent cette situation de risque fort.

Au total, nous avons relevé une certaine incohérence dans les prescriptions, dans tous les secteurs d'activité, avec un nombre élevé de patients traités à tort par HBPM, et d'autres non traités par HBPM, mais dont l'état de santé aurait pu éventuellement le justifier au regard des consensus cliniques existant au moment de l'étude.

	<u>Traitements "en trop"</u>	<u>Traitements "en moins"</u>
Risque chirurgical élevé	0	36
Risque chirurgical modéré	0	7
Risque chirurgical faible	101	0
Risque médical	205	167

Pour un total de **1.194 patients** mis sous HBPM.

Il apparaît ainsi que les stratégies de mise sous HBPM, hors du cadre de l'AMM, n'obéissent à aucune rationalité médicale, alors qu'existent des consensus d'experts.

2 - Adéquation du nombre des injections à la fréquence recommandée

(Renseignés : 1.121)

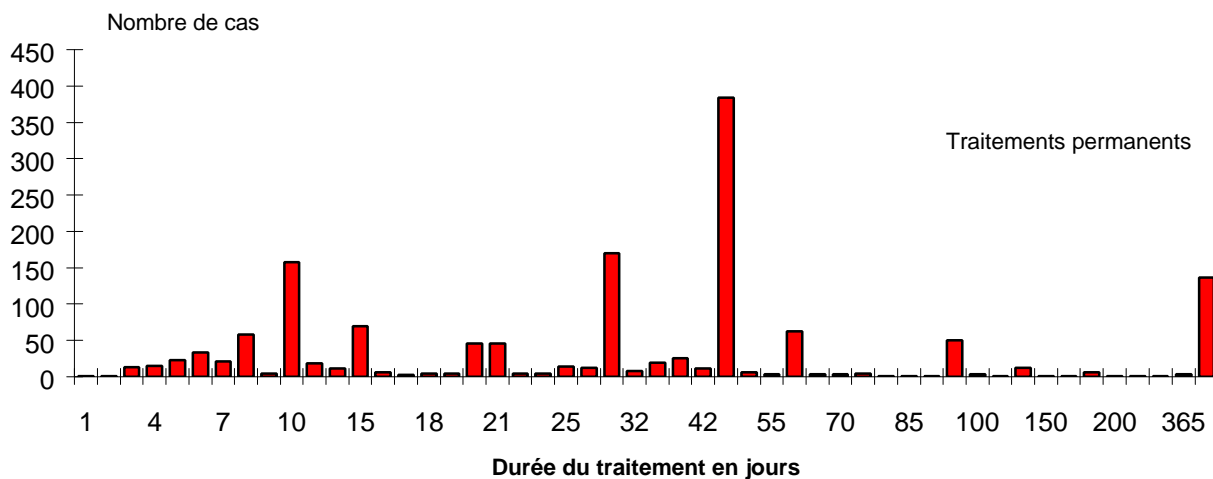
1 par jour :	1 059 (94,4%)
2 par jour :	62 (5,5%)
3 par jour :	1 (0,1%)

La fréquence d'une injection par jour est respectée dans **1.057 dossiers** sur **1.121**, soit dans **94,3% des cas**.

3 - Adéquation aux durées de traitement préconisées dans l'AMM

La durée de traitement recommandée par l'AMM ne doit pas excéder **10 jours**.

Le renseignement ne figure pas dans **15 questionnaires**.



La durée de traitement observée est conforme aux recommandations de l'AMM dans **303 dossiers sur 1.179**, soit **25,7% des cas**.

3.1 - Les traitements permanents

Nous avons défini les traitements permanents comme étant d'une durée au moins égale à 6 mois, et pour lesquels aucune fin de traitement n'est envisagée par le prescripteur.

Cette définition concerne **136 patients**, soit **11%** du total des patients sous HBPM. **57** de ces traitements permanents ont débuté avant 1998.

La moitié d'entre eux est prise en charge en ambulatoire, à domicile (**67**).

L'autre moitié dans l'un des secteurs d'hospitalisation :

S.S.R. :	29%	(40)
SCM :	12%	(16)
Soins de longue durée :	10%	(13)

Ils ont été répertoriés dans l'ensemble des CMR.

Le médecin prescripteur est un généraliste dans **80%** des cas (**108**), exerçant en milieu hospitalier pour **61%** des patients (**83**). Le traitement a été débuté en secteur hospitalier dans **80%** des cas (**109**).

La *pathologie* motivant la prise en charge médicale du malade est :

la grabatisation :	30%	(41)
une pathologie cardio-vasculaire :	22%	(30)
un cancer :	13%	(17)
une affection neurologique :	11%	(15)
une affection traumatique :	11%	(15)
autres :	13%	(18)

La *posologie* moyenne utilisée est de 3.300 U.I., la classe de posologie basse est utilisée dans **64 %** des cas, mais **4** des patients ont reçu une posologie au long cours de type curatif.

6 des patients ont 2 injections par jour au long cours.

La *numération des plaquettes* est réalisée dans 3/4 des cas, mais seul 1/4 des patients bénéficie d'une surveillance adéquate, pour ce qui est de la fréquence.

Les *facteurs de risque de MVTE* les plus fréquemment retrouvés :

alitement :	78%	(106)
varices :	28%	(38)
obésité :	23%	(31)
insuffisance cardiaque :	21%	(29)
antécédents thrombo-emboliques :	18%	(25)
cancer évolutif :	18%	(24)
AVC et paralysie des membres inférieurs :	18%	(24)

Traitement permanent par HBPM et contre-indications aux AVK :

Le texte de l'AMM suggère de prendre le relais des HBPM par un traitement oral d'AVK, mais celui-ci n'est pas toujours possible.

Nous avons comptabilisé seulement **7** contre-indications aux AVK parmi les **136** traitements permanents (**5%**) :

allergie aux AVK :	1
résistance aux AVK :	1
trouble du comportement :	1
lésion gastro-duodénale :	4

L'âge a souvent été évoqué comme contre-indication aux AVK, mais n'a pas été retenu car ce n'est pas une contre-indication validée.

Les contre-indications aux AVK ne sont donc qu'exceptionnellement un motif de mise sous HBPM au long cours.

3.2 - Les autres durées de traitement

En dehors de ces traitements permanents, nous n'avons pu dégager aucune systématisation liée au référentiel (AMM) dans la distribution des durées de traitement.

1 à 10 jours :	327 (28%)
11 à 45 jours :	557 (47%)
46 à 180 jours :	164 (14%)

La durée du traitement, ("traitements permanents" exclus), est **en moyenne de 32 jours** et ceci :

- quel que soit le secteur de prise en charge (ambulatoire ou hospitalier),
- quel que soit le lieu de résidence des patients (domicile, SSR, soins de longue durée, maison de retraite),
- que l'indication du traitement soit médicale ou chirurgicale.

4 - Adéquation aux conseils de surveillance

Du point de vue méthodologique, nous avons considéré que pour les 278 dossiers où cet item n'était pas renseigné la surveillance n'était pas effectuée.

Le taux d'adéquation de la surveillance à l'AMM (nature et périodicité) est de **47,5%** (567 dossiers).

↳ **nature :**

	Patients ambulatoires		Patients hospitalisés	
	Nombre	%	Nombre	%
Plaquettes	425	70%	449	78%
TCA	17	3%	15	3%
Activité anti-Xa	30	5%	17	3%
Nombre total de patients	609	100%	585	100%

La numération des plaquettes n'est effectuée que dans 73% des cas (874) :

- plus souvent dans les indications chirurgicales d'HBPM (**78 %**) que pour les indications médicales (**66%**),
- plus souvent si le risque chirurgical est plus fort,
- plus souvent pour les traitements à domicile ou en SSR (**77%**) que pour ceux en service de soins de longue durée et en S.C.M. (**62%**),
- moins souvent pour les traitements permanents (**71%**) ou pour les traitements liés à la grabatisation (**61%**).

Parmi les commentaires recueillis sur les questionnaires, des médecins ont justifié la non-surveillance des plaquettes par le fait que ce "dosage est inutile du fait que le traitement n'excède pas 10 jours en tout". Ceci n'est en rien conforme aux recommandations de l'AMM, les accidents de thrombopénie liés aux HBPM pouvant survenir à tout moment, et principalement au début du traitement.

↳ **Fréquence de la surveillance des plaquettes :**

Cet item n'est renseigné que pour **801 patients**.

Classes de fréquence de surveillance :

< 1 fois par semaine	185 cas	23,1%
1 fois par semaine	446 cas	55,7%
> 1 fois par semaine	170 cas	21,2%

La fréquence de cette numération est de moins d'1 fois par semaine pour $\frac{1}{4}$ des patients bénéficiant de cette exploration.

Ceci est particulièrement vrai pour les traitements dits "permanents" où nous avons relevé des fréquences trimestrielles de surveillance, voire plus espacées encore.

↳ **Dosages inutiles :**

La surveillance du TCA (3% des cas) ou de l'Activité antiXa (4% des cas) est inutile pour surveiller les traitements préventifs par HBPM (AMM), et génère, de plus, un surcoût pour l'Assurance Maladie.

V - DISCUSSION

A – ÉVALUATION DE LA MÉTHODE

1 – Période d’inclusion

La période d’inclusion ayant été choisie de façon aléatoire, il n’y a pas de biais de sélection lié à la période d’étude.

2 – Choix des CMR

Les Caisses Maladies Régionales participant à l’enquête ont été volontaires. Le nombre total de CMR est identique à celui prévu initialement, même s’il y a eu échange de CMR pour des raisons pratiques (la CMR des Professions Libérales Province prévue initialement dans le protocole a été remplacée par la CMR Antilles-Guyane). La représentation des professions libérales par rapport aux artisans et commerçants inclus dans l’enquête a ainsi été modifiée, mais nous n’avions pas prévu d’analyser les résultats au regard de ce critère. Nous n’avions pas non plus centré notre travail sur la recherche de disparités régionales.

3 – Exhaustivité

L’étude n’est pas exhaustive car nous nous sommes heurtés à quelques difficultés de recueil en hospitalisation (en ambulatoire, un nombre donné de dossiers était demandé à chaque Organisme Conventionné, et a été fourni) :

- les procédures d’enregistrement des patients sont variables selon les CMR. Aussi, le service médical de certaines caisses n’a-t-il obtenu de celles-ci qu’une partie des “Informations Médicales d’Admission”, et ceci, quelle que soit la structure, Soins de Suite et Réadaptation, Section de Cure médicale des Maisons de Retraite, ou soins de longue durée (par exemple, absence d’actualisation des fichiers "budget global" et "informed" pour les soins de longue durée, absence de suivi des attestations d’admission en section de cure des maisons de retraite). Il est donc indispensable d’améliorer les conditions d’enregistrement des patients pris en charge en service de Séjour de Longue Durée et en Section de Cure Médicale des maisons de retraite. En effet, ces fichiers sont inexploitable dans certaines CMR et ceci nuit à l’homogénéité de nos résultats.
- l’absence d’identification de certains prescripteurs (illisible ou non indiqué) en SCM, SSR et soins de longue durée diminue les chances de réponses.

4 – Les limites de notre enquête

- La **posologie** d’HBPM est exprimée en Unités Internationales, pour permettre une comparaison entre les différentes molécules. Nous avons enregistré **73** modifications de posologie (**6%**) en cours de traitement, mais n’avons pas exploité cet item plus avant, ne disposant que d’un seul chiffre de posologie, le plus souvent. Nous n’avons pas, non plus, exploité le changement de molécule d’HBPM en cours de traitement.

- **La surveillance biologique des plaquettes avant la mise en route du traitement par HBPM** n'a pas été prise en compte. L'appréciation de l'adéquation aux conditions de surveillance prévues à l'AMM ne peut donc qu'être optimisée.
- L'unité d'analyse de notre étude est la prescription ou le patient, nous n'avons pu identifier des prescripteurs à prescriptions déviantes du fait de leur dispersion. Il serait donc particulièrement intéressant d'envisager un travail de ce type en **inter-régimes d'assurance maladie**.

5 – La méthode d'enquête (déclarative) par questionnaire

- Pour obtenir une meilleure adhésion des prescripteurs à l'enquête, nous avons été amenés à construire volontairement un **questionnaire court** (1 page). Les questions ont été aussi courtes et aussi fermées que possible. Nous avons néanmoins eu des réponses imprécises.
- Notre enquête est une observation des pratiques de prescription d'HBPM dans leurs indications préventives. Les résultats purement descriptifs ont été obtenus à partir de **données déclaratives**, avec les limites que comporte le déclaratif. Les études antérieures ont toujours montré que le déclaratif tend à optimiser les réponses.

En particulier, l'alitement est probablement apprécié de façon différente par les prescripteurs : est-il total ou non ? est-il temporaire ou permanent ? il est souvent confondu avec la diminution de la mobilité ; nous avons tenté de bien le différencier de la grabatisation, qui est notre seul objet d'évaluation.

Les qualificatifs : "sévère, décompensé, récent, majeur, aigu, évolutif" de l'infection, l'insuffisance respiratoire, la déshydratation, le syndrome inflammatoire, le cancer, sont essentiels dans toutes les recommandations de prescription des HBPM hors contexte chirurgical. Du fait du déclaratif dans notre enquête, il est possible que les médecins remplissant les questionnaires les aient "négligés" pour justifier leurs prescriptions hors AMM.

- La **durée prévisible de traitement** a été appréciée avec le plus grand soin, en fonction des réponses des médecins remplissant le questionnaire. Notre projet était d'évaluer la durée totale de la prescription d'HBPM, la plupart des études antérieures n'appréciant que la durée d'une prescription (1 ordonnance). Bien que cette durée de prescription soit très différente de celle préconisée par l'AMM, le taux de réponses à cette question est élevé.

Au total, le fait que notre enquête soit déclarative, avec un risque d'optimisation des réponses par les médecins dans le but de justifier leurs prescriptions, n'est pas pénalisant au niveau des résultats qui sont, en effet, très loin des référentiels de l'AMM et des référentiels professionnels.

B – DISCUSSION DES RÉSULTATS

En prévention de la MVTE, les indications des HBPM retenues par l'AMM concernent exclusivement la période **post-opératoire** immédiate : **dans notre étude, l'indication du traitement retenue par l'AMM n'est respectée que dans 52,6% des cas.**

1 - Les indications des HBPM retenues par l'AMM sont opposables aux prescripteurs.

- **Le domaine chirurgical** fait l'objet d'un consensus le plus souvent respecté (11, 15, 17, 23, 38, 40, 47).

L'enquête a tout de même mis en évidence :

- * **101 prescriptions** faites hors AMM pour la chirurgie à risque faible de MVTE, (prescriptions "en trop"),
- * **43 absences de prescriptions** pour la chirurgie à risque global postopératoire modéré ou élevé, (prescriptions "en moins").

Ces anomalies de prescription ne sont pas cohérentes, et sont de plus dangereuses.

- **Dans le domaine médical (hors AMM)**, les prescripteurs ont pris l'habitude (avant la modification du texte de l'AMM, en 1995), d'utiliser les HBPM par assimilation à ce qui se fait en milieu chirurgical (24, 47). Leurs habitudes ne sont pas perdues, bien qu'aucune publication ne puisse conclure de façon formelle au bénéfice à retirer de cette utilisation (18, 35, 60).

Nous constatons que **46% des patients sous HBPM ne présentent pas de facteur de risque médical calculé selon le consensus professionnel** (cf. Annexe 3) et ne justifient en aucun cas cette prescription.

A l'opposé, parmi les patients sans HBPM, **21%** présentent un facteur de risque médical calculé selon le même consensus et pourraient, dans la même logique, justifier un traitement préventif de MVTE par HBPM.

Le nombre de patients traités "en trop" reste supérieur à celui des patients traités "en moins".

- **Grabatisation et alitement** sont souvent confondus par les prescripteurs.

Il apparaît, d'après les différents contacts téléphoniques que nous avons eus avec les prescripteurs au cours de cette enquête, que la décision de traiter ou pas soit plutôt une habitude prise par un service d'hospitalisation ou un prescripteur. Dans certains services de médecine, notamment de moyenne ou de longue durée, tous les patients grabataires sont systématiquement mis sous HBPM, alors que dans d'autres, la justification médicale de ce traitement est évaluée au cas par cas.

Le réflexe thérapeutique " alitement = HBPM" joue toujours (47).

- **L'âge élevé des patients** n'est pas un facteur de risque de MVTE, justifiant, à lui seul, la mise sous HBPM (3, 47, 51).

En milieu chirurgical, "le facteur de risque âge supérieur à 40 ans ne doit pas être pris en compte pour évaluer le risque thrombo-embolique dans la chirurgie mineure", d'après les Recommandations de l'AP-HP (23).

En milieu médical, 60 ans est l'âge limite retenu par le consensus DELPHI comme facteur de risque adjuvant de MVTE (cf. Annexe 4).

L'enquête met en évidence plusieurs faits :

- * les patients mis sous HBPM pour raisons médicales (82 ans) sont plus âgés que ceux pris en charge en post-opératoire (71 ans) ;
- * en post-opératoire, la population étudiée comporte peu de sujets de moins de 60 ans. Est-ce lié à la structure de population couverte par le régime AMPI, ou au fait que les patients jeunes auraient un traitement court donc non repérable par notre méthodologie ?

Le facteur âge semble considéré par les prescripteurs comme l'un des motifs majeurs de leur décision de mise sous HBPM, et non pas comme un simple facteur de risque adjuvant.

La relation considérée par les prescripteurs serait donc : "âge élevé = HBPM".

2 – La posologie d'HBPM inscrite dans l'AMM n'est pas un élément opposable aux prescripteurs.

- **La posologie moyenne** utilisée dans les différents secteurs de l'enquête apparaît assez standardisée.

En post-opératoire, l'enquête révèle que la durée du traitement est significativement corrélée avec le niveau de risque global de MVTE (risque lié à l'acte chirurgical + risque lié au patient), alors que la posologie ne l'est pas, contrairement aux recommandations de l'AMM.

<u>Niveau de risque post-opératoire</u>	<u>Posologie moyenne</u>	<u>Durée de traitement</u>
- Faible	4.060 U.I.	14,07 jours
- Modéré	3.250 U.I.	23,69 jours
- Elevé	4.000 U.I.	42,74 jours

En contexte médical, les posologies faibles, utilisées dans plus de la moitié des cas semblent être insuffisantes (66). Et les posologies de type curatif (**1 cas sur 10**) sont inutiles et dangereuses.

- **Le nombre d'injections** d'HBPM relevé par patient est dans la majorité des cas d'1 par jour. Cependant, nous avons relevé **62 patients** bénéficiant de 2 injections quotidiennes, en préventif, alors que le grand avantage des HBPM sur les Héparines Non Fractionnées réside précisément dans cette réduction du nombre d'injections quotidiennes nécessaires.

3 - La durée officiellement recommandée par l'AMM est de 10 jours, excepté pour les PTH, où une prolongation de traitement est actuellement possible pendant 35 à 45 jours. **Ce n'est pas non plus un critère opposable aux prescripteurs (39, 47).**

- **Cette période de 10 jours ne devrait-elle pas être redéfinie ?**

Correspond-elle à la crainte de la survenue de thrombocytopenie sous HBPM, ou bien à la période où persiste le risque de MVTE ("absence de mobilisation"), ou encore au délai acceptable pour équilibrer un traitement anticoagulant oral de relais, ou à une durée moyenne d'hospitalisation en secteur chirurgical ?

Toutes ces interrogations peuvent être argumentées :

- * Il n'y a pas de relation entre la fréquence de survenue de thrombocytopénie et la durée du traitement, (23) ;
- * Le risque de MVTE est bien souvent supérieur à cette durée de 10 jours (pour preuve, allongement du traitement par HBPM pour certaines chirurgies hautement thrombogènes), (64) ;
- * En dehors des risques hémorragiques particuliers de certaines chirurgies ou de certains terrains, le relais par AVK peut être entrepris en même temps que les HBPM et équilibré en quelques jours, (39, 47) ;
- * Si la durée moyenne d'hospitalisation a tenu un rôle, comment intégrer les durées d'hospitalisation actuelles qui sont très raccourcies, même en cas de chirurgie lourde ;
- * Dans le même ordre d'idées, la mobilisation active des opérés, aidée de moyens de contention des membres inférieurs est de plus en plus répandue en secteur chirurgical, (25).

Sans doute conviendrait-il que des études complémentaires soient menées afin d'aboutir à l'établissement d'un référentiel opposable sur la durée optimale du traitement.

- **La notion de "traitement permanent"** mérite également discussion. En effet, si un risque de MVTE peut persister de façon prolongée, la prescription au long cours d'HBPM n'en est pas pour autant justifiée (23), et ceci pour plusieurs raisons :
 - * Absence fréquente d'indication médicale à un traitement préventif prolongé (60, 62, 63, 65) ;
 - * Absence complète de référentiel concernant un traitement au long cours par HBPM ;
 - * Absence d'évaluation du rapport bénéfice-risque du traitement au long cours ;
 - * En général, absence de contre-indications aux AVK permettant de justifier une substitution par les HBPM.
Par ailleurs, la posologie utilisée semble en général insuffisante, si l'on se réfère à une étude récente, en milieu médical, publiée le 9 septembre 1999 dans le New England Journal of Medicine (66). Celle-ci montre que les patients recevant une faible dose (2.000 U.I./jour) d'énoxaparine ne sont pas plus protégés contre le risque de MVTE que les patients sous placebo ; alors que ceux qui reçoivent une dose plus élevée (4.000 U.I./jour) connaissent une réduction significative de l'incidence des accidents thrombo-emboliques.
- On ne trouve pas de différence significative de durée de traitement entre les patients pour lesquels un **relais** est prévu (**31 jours** en moyenne) et les autres (**32 jours**). Il n'y a aucune cohérence entre la décision de relais thérapeutique et la durée de traitement par HBPM.

Si un relais par AVK est effectivement prévu, pourquoi ne pas le mettre en oeuvre précocément ?

4 – L'insuffisance de surveillance du traitement par HBPM est dangereuse. Et il nous semble particulièrement contradictoire d'instituer un traitement préventif sans en assurer une surveillance correcte (47, 48, 51, 54, 55, 61).

- 1/4 des patients de l'enquête ne bénéficie pas de surveillance plaquettaire.
- Parmi les patients qui bénéficient d'une surveillance plaquettaire, cette surveillance est trop espacée dans 1/4 des cas, et en particulier dans les traitements dits permanents.

Au total, moins d'1 patient sur 2 bénéficie d'une surveillance biologique du traitement par HBPM conforme aux recommandations de l'AMM.

Par ailleurs, les dosages inutiles du TCA et de l'activité anti-Xa semblent être prescrits par méconnaissance des règles de surveillance des HBPM, ou confusion avec d'autres molécules.

CONCLUSIONS

Les HBPM sont des médicaments efficaces, irremplaçables dans la prévention de la MVTE, mais pourtant encore bien mal utilisés, en particulier au regard des référentiels existants (AMM).

Notre travail a porté sur les prescriptions d'HBPM en ambulatoire et en hospitalisation de type moyen et long séjour (populations habituellement peu étudiées).

Il a porté sur un grand nombre de patients (**1.194**).

Il a permis de dégager des résultats très tranchés : les HBPM sont dans l'ensemble très mal prescrites, du fait :

- de la méconnaissance des référentiels,
- d'une AMM qui semble actuellement inadaptée,
- de la méconnaissance des dangers inhérents à leur prescription.

L'adéquation à l'ensemble des 4 critères retenus par l'AMM (indications, durée de traitement, nombre d'injections, surveillance du traitement) est beaucoup trop rarement observée : pour l'ensemble de l'étude, le taux brut d'adéquation est de 5,2 %.

L'adéquation aux indications de l'AMM est respectée dans 52,6% des cas. Les non-respects concernent le risque médical, la chirurgie à risque faible et les bottes plâtrées.

L'adéquation au nombre d'injections recommandé par l'AMM est respectée dans 94,3% des cas.

L'adéquation à la durée de traitement préconisée par l'AMM (10 jours) est respectée dans 25,7% des cas. Sur l'ensemble de l'enquête, 11% des traitements sont permanents.

L'adéquation à la surveillance recommandée par l'AMM est respectée dans 47,5% des cas. Si la numération des plaquettes est effectuée chez les 3/4 des patients, la périodicité de ce dosage n'est pas toujours respectée, en particulier pour les traitements les plus prolongés.

Les HBPM semblent considérées par les prescripteurs comme un traitement anticoagulant type, préféré aux autres pour leur simplicité d'emploi. En particulier, elles sont souvent confondues avec les Héparines Non Fractionnées, bien que ces traitements aient des indications différentes.

La durée totale de prescription d'HBPM n'obéit à aucune rationalité. La prolongation du traitement aussi longtemps que persiste le risque thrombo-embolique résulte plus d'une non-décision que d'un choix pesé.

Une certaine standardisation des doses utilisées est observée puisque les posologies journalières moyennes utilisées dans les différentes catégories de l'enquête varient peu. Et pourtant, l'utilité des posologies basses doit être reconsidérée à la lumière des publications récentes (66).

Les résultats de notre enquête pourront être rapprochés de ceux de la Mutualité Sociale Agricole dont les conclusions vont dans le même sens que les nôtres.

Quelques propositions peuvent être faites :

Il semble urgent que la prescription des HBPM en France évolue, tant sur le plan de la rigueur de l'utilisation de ces molécules (formation des prescripteurs), que sur le plan de la réglementation. Celle-ci doit, en effet, prendre en compte le plus rapidement possible les travaux scientifiques les plus récemment publiés qui laissent à penser que les HBPM doivent être utilisées dans le domaine médical, dans des circonstances bien précises, et d'autre part suivre l'évolution des pratiques cliniques à défaut de les précéder.

Des études scientifiques rigoureuses sont indispensables, dans tous les domaines de la prescription, notamment en milieu médical et **en milieu gériatrique**. Ces études doivent comparer les HBPM avec les autres traitements médicamenteux préventifs, en particulier anti-agrégants plaquettaires, AVK, aspirine et avec les moyens mécaniques de prévention de la thrombose (port de bas de contention et marche assistée) qui sont insuffisamment considérés en France.

Une **RMO**, portant en particulier sur la durée et la surveillance du traitement, permettrait probablement d'améliorer notablement l'adéquation des règles de prescription avec la pratique observée.

Suite à l'enquête MEDENOX, parue dans le New England Journal of Medicine le 9 Septembre 1999 (66), **une extension de l'AMM de l'Enoxaparine au domaine médical vient d'intervenir :**

Traitement prophylactique pour les patients alités pour une affection médicale aiguë :

- insuffisance cardiaque de type III ou IV de la NYHA,

- insuffisance respiratoire aiguë,

- épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë associé à au moins 1 autre facteur de risque thrombo-embolique veineux.

Ce traitement ne peut être recommandé chez les personnes de plus de 80 ans et d'un poids inférieur à 40 kg.

La posologie est de 4 000 U.I. à raison d'1 injection sous-cutanée par jour.

La durée de traitement est comprise entre 6 et 14 jours.

Cette nouvelle indication préventive des HBPM est restreinte et ne remet pas en cause les conclusions de notre travail. En effet :

- les affections retenues par l'AMM ne représentent qu'une petite part de celles que nous avons retenues pour le calcul du risque médical ;

- les indications médicales des HBPM dans notre enquête s'observent généralement chez des patients de plus de 80 ans ;

- la durée de traitement dans notre enquête est généralement bien supérieure à 14 jours ;

- la posologie utilisée dans notre enquête est insuffisante dans 2/3 des cas.

Pour notre part, nous suggérerons à notre Caisse Nationale d'Assurance Maladie une action nationale de contrôle en direction des traitements permanents par HBPM dont la justification médicale n'est pas prouvée et qui, de plus, sont souvent mal surveillés sur le plan biologique.

ANNEXES

- 1** - Liste des personnalités consultées
- 2** - Glossaire
- 3** - Utilisation des HBPM en médecine (indications hors AMM)
- 4** - Indications proposées en médecine : consensus DELPHI
- 5** - Répartition des dossiers par région et par catégorie dans l'enquête
- 6** - Questionnaire d'enquête
- 7** - Classification des actes chirurgicaux
- 8** - Codage des pathologies motivant la mise sous HBPM
- 9** - Répartition des populations d'enquête selon le sexe et l'âge
- 10** - Tableau d'équivalence des volumes et des posologies en U.I. des différents produits
- 11** - Autres facteurs de risque de MVTE signalés par les prescripteurs
- 12** - Nature des actes chirurgicaux rencontrés
- 13** - HBPM prescrites hors AMM
- 14** - Patients grabataires
- 15** - Patients alités
- 16** - Bibliographie

ANNEXE 1

LISTE DES PERSONNALITES CONSULTEES

Nous avons questionné de nombreuses personnalités, que nous tenons à remercier ici pour l'intérêt et l'aide qu'elles ont apportée à notre travail :

Agence du médicament :

Frédéric FLEURETTE (Directeur des Etudes et de l'Evaluation)
Delphine HOUZELOT (Unité de la Transparence, groupe Thrombose)
Martine PIGEON (Unité Observatoire et Etudes Economiques)

Assistance Publique des Hôpitaux de Paris :

Professeur Jean-François BERGMANN (Médecine Interne, Hôpital Lariboisière)
Monsieur Christian DOREAU (Service d'Information et d'Etudes Médico-Pharmaceutiques)
Docteur Pierre DURIEUX (Département de Santé Publique, Faculté de Médecine Broussais-Hôtel-Dieu)
Docteur Alain FONTAINE (Département de l'Evaluation Médicale, Hôpital Louis Mourier à Colombes)
Docteur Philippe RAVAUD (Département de l'Evaluation Médicale, Hôpital Cochin)
Professeur Meyer-Michel SAMAMA (Laboratoire d'Hématologie, Hôtel-Dieu)
Docteur Bertrand THELOT (Direction de la Politique Médicale)
Professeur Philippe VINCENEUX (Médecine Interne, Hôpital Louis Mourier)
Docteur Sébastien WEILL-ENGERER (Gériatrie, Hôpital Charles Foix à Ivry sur Seine)

Laboratoire RHONE-POULENC RORER :

Gérard BOUSQUET (Directeur partenaires industriels)
Docteur Anne PELLERIN (Unité Thérapeutique Cardio-vasculaire)

Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole :

Docteur Benoît CROCHET

Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes :

Professeur Bernard PLANCHON (Médecine Interne)

Centre Hospitalo-Universitaire de Rennes :

Loïc JAVAUDIN (Pharmacien Chef de Service)

ANNEXE 2

GLOSSAIRE

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AVK	Anti-Vitamines K, anticoagulants oraux
CMR	Caisse Maladie Régionale
HBPM	Héparines de Bas Poids Moléculaire
HNF	Héparines Non Fractionnées
MVTE	Maladie Veineuse Thrombo-Embolique
RPC	Recommandations pour la Pratique Clinique
SCM	Section de Cure Médicale des maisons de retraite
SSR	Soins de Suite et Réadaptation fonctionnelle
TCA	Temps de Céphaline avec Activateur
TVP	Thrombose Veineuse Profonde

ANNEXE 3

UTILISATION DES HBPM EN MEDECINE (INDICATIONS HORS AMM)

SITUATIONS PERMETTANT A ELLES SEULES UNE MISE SOUS HBPM

Item	32	Insuffisance cardiaque
	33	Post-Infarctus récent
	34	AVC ischémique
	36	Paralysie des membres inférieurs
	38	Cancer évolutif
	39	Sd myélo-prolifératif évolutif

SITUATIONS PERMETTANT UNE MISE SOUS HBPM EN CAS DE FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES (AU MOINS 2 FACTEURS ASSOCIES)

Item	30	Infection sévère
	31	Insuffisance respiratoire décompensée
	37	Syndrome inflammatoire aigu
	40	Syndrome néphrotique
	35	Déshydratation majeure
	41	Hyper coagulabilité

FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES

Item	23	Age > 60 ans
	24	Alitement
	25	Varices
	26	Obésité
	27	Grossesse
	28	Contraception orale
	29	Traitement hormonal de la ménopause
	43	Antécédents thrombo-emboliques personnels

ANNEXE 4

INDICATIONS PROPOSEES EN MEDECINE : CONSENSUS DELPHI

Groupe de travail multicentrique, AP-HP, octobre 1998

HBPM indiquées s'il existe au moins :

- une situation à risque de type A
- ou • deux situations à risque de type B
- ou • une situation à risque de type B1
et deux facteurs aggravants B2

Situations à risque (de type A)

post-infarctus du myocarde récent (moins de 5 jours)
déficit moteur récent de(s) membre(s) inférieur(s) (moins de 7 jours)
insuffisance cardiaque décompensée
cancer évolutif (notamment pelvien, abdominal ou métastatique)
polyglobulie ou syndrome d'hyper viscosité sanguine
antécédent d'accident thrombo-embolique veineux
hyper coagulabilité par anomalie de l'hémostase connue (même sans antécédent thrombo-embolique veineux)

Situations à risque (de type B1)

syndrome néphrotique (albuminémie < 20g/l)
pathologie inflammatoire intestinale (évolutive)
pathologie infectieuse grave
insuffisance respiratoire grave (évolutive)
hyperstimulation ovarienne

Facteurs aggravants (B2)

immobilisation (alitement total)
déshydratation grave
obésité (BMI > 30)
insuffisance veineuse, varices
âge > 60 ans
grossesse
post-partum (< 6 semaines)
toute contraception orale oestro-progestative
cathéter veineux central
voyage prolongé

Hors situations A ou B, les HBPM ne sont habituellement pas justifiées.

ANNEXE 5

REPARTITION DES DOSSIERS PAR REGION ET PAR CATEGORIE DANS L'ENQUETE

Répartition des patients sous HBPM par CMR

(renseignés : 1.194)

N°	CMR	NOMBRE	% du total
11	Bretagne	311	26%
19	Franche Comté	65	5%
33	Nord	85	7%
37	Pays de la Loire	155	13%
	Ile de France	567	48%
47	Dont : Paris Commerçants	270	23%
50	Paris artisans	140	12%
53	Paris professions libérales	146	12%
55	Batellerie	11	1%
58	Antilles Guyane	11	1%
	France entière	1 194	100 %

Répartition par catégorie dans l'enquête

(renseignés : 2.115)

N°	CMR	Nombre De Fiches Exploi-Tables	Catégorie dans l'enquête		
			Ambulatoire	Hospitalisation avec HBPM	Hospitalisation sans HBPM
			<i>Nombre</i>	<i>Nombre</i>	<i>Nombre</i>
11	Bretagne	802	81	230	491
19	Franche Comté	135	36	29	70
33	Nord	115	41	44	30
37	Pays de la Loire	232	82	73	77
47	Paris commerçants	418	144	126	148
50	Paris artisans	193	91	49	53
53	Paris professions libérales	195	126	20	49
55	Batellerie	14	3	8	3
58	Antilles Guyane	11	5	6	0
	France	2115	609	585	921
			1.194 (56,4%)		43,6%

ANNEXE 6

QUESTIONNAIRE PRESCRIPTIONS HEPARINE BAS POIDS MOLECULAIRE

PRESCRIPTEUR

NOM :

SPECIALITE : omnipraticien spécialiste

LIEU D'EXERCICE : secteur hospitalier activité libérale

BENEFICIAIRE

NOM:.....PRENOM:.....

N° INSEE:

LIEU DE RESIDENCE ACTUEL : domicile maison de retraite

 soins de suite et réadaptation long séjour

DEPARTEMENT DE RESIDENCE :(en chiffres)

PRESCRIPTION

❶ **MOTIF DE LA PRESCRIPTION :** préventif curatif

Intervention chirurgicale NON OUI Dans ce cas, préciser la date d'intervention, le diagnostic
de l'intervention, joindre si possible le compte rendu opératoire :

.....

Préciser la pathologie motivant la prescription d'HBPM :

.....

Y a-t-il eu un saignement anormal post-opératoire ? : OUI NON

Y a-t-il eu une infection post-opératoire ? : OUI NON

❷ **FACTEURS DE RISQUE LIES AU PATIENT :**

âge alitement varices obésité grossesse contraception orale

tt hormonal de la ménopause infection sévère insuffisance respiratoire décompensée

insuffisance cardiaque post-infarctus récent accident vasculaire cérébral ischémique

déshydratation majeure paralysie des membres inférieurs syndrome inflammatoire aigu

cancer évolutif syndrome myélo-prolifératif évolutif syndrome néphrotique

hypercoagulabilité autres (en clair) :

antécédents thrombo-emboliques : personnels familiaux documentés ? non documentés

❸ **HEPARINE UTILISEE :**

Clivarine Fragmine Fraxiparine Innohep Lovenox

❹ **INITIATION DU TRAITEMENT :** en hôpital en ville

par vous-même par un autre médecin

❺ **MODALITES DE LA PRESCRIPTION :**

initiale prolongation

en externe en hospitalisation en sortie d'hospitalisation

date de début de traitement pour le malade :

❻ **POSOLOGIE ACTUELLE PAR JOUR :**(en U.I.)

en une injection en deux injections

cette posologie a-t-elle été modifiée depuis le début du traitement ? oui non

❼ **DUREE TOTALE PREVISIBLE DU TRAITEMENT EN JOURS :**

❽ **RELAIS PREVISIBLE AVEC :** AVK antiagrégant aspirine

présence d'une contre-indication aux anticoagulants : OUI NON laquelle ? (en clair) :

❾ **MODALITES ACTUELLES DE SURVEILLANCE :**

numération plaquettaire : OUI NON périodicité :

TCA : OUI NON périodicité :

activité anti-Xa : OUI NON périodicité :

Date de remplissage du questionnaire : cases réservées à l'Assurance-Maladie

① ② ③ ④

ANNEXE 7

CLASSIFICATION DES ACTES CHIRURGICAUX

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

- 1 RISQUE FAIBLE : pas d'HBPM
 - * membre supérieur
 - * arthroscopie diagnostique
 - * avant-pied
 - * ablation de matériel d'ostéosynthèse
 - * hernie discale
- 2 RISQUE MODERE : HBPM à doses faibles
 - * chirurgie du membre inférieur avec plâtre
 - * rachis sans trouble neurologique
 - * arthroscopie thérapeutique
- 3 RISQUE ELEVE : HBPM à doses élevées
 - * rachis avec trouble neurologique
 - * bassin, hanche, prothèses totales du membre inférieur

CHIRURGIE GENERALE ET DIGESTIVE. Les dissections étendues et/ou hémorragiques et/ou de durée anormalement prolongée font passer dans le niveau de risque supérieur.

- 4 RISQUE FAIBLE : pas d'HBPM. Chirurgie non néoplasique, par exemple :
 - * appendicectomie simple
 - * cure de hernie inguinale et crurale
 - * oesophage : mégaoesophage, diverticule...
 - * chirurgie pariétale
 - * proctologie
 - * cholécystectomie
 - * hernie hiatale
 - * chirurgie du cou
 - * chirurgie O.R.L.
 - * chirurgie Ophtalmologique
 - * extractions dentaires (en cas de relais pour les AVK, la prescription d'HBPM est une inadéquation, il faudrait utiliser une Héparine Non Fractionnée, type CALCIPARINE, dont on maîtrise mieux l'effet sur la coagulation)
 - * chirurgie des parties molles
- 5 RISQUE MODERE : HBPM à doses faibles
 - * appendicectomie compliquée
 - * chirurgie des maladies inflammatoires ou infectieuses du grêle ou du colon
- 6 RISQUE ELEVE : HBPM à doses élevées :
 - * chirurgie néoplasique sauf sein

CHIRURGIE GYNECOLOGIQUE. Les dissections étendues et/ou hémorragiques et/ou de durée anormalement prolongée font passer dans le niveau de risque supérieur.

- 7 RISQUE FAIBLE : pas d'HBPM
 - * curetage
 - * hystéroscopie
 - * coelioscopie diagnostique
 - * chirurgie bénigne du sein
 - * cure de bartholinite
 - * ponction d'ovocyte sous échographie
 - * tumorectomie pour K du sein avec curage axillaire

- 8 RISQUE MODERE : HBPM à doses faibles
- * hystérectomie (voie haute ou basse)
 - * myomectomie, annexectomie
 - * prolapsus voie basse
 - * plastie tubaire
 - * césarienne

- 9 RISQUE ELEVE : HBPM à doses élevées
- * plastie utérine
 - * prolapsus voies combinées
 - * K sphère génitale (sauf sein)

CHIRURGIE UROLOGIQUE. Les dissections étendues et/ou hémorragiques et/ou de durée anormalement prolongées font passer dans le niveau de risque supérieur.

- 10 RISQUE FAIBLE : pas d'HBPM
- * testicule, verge, urètre
 - * endo-urologie (RTU vessie, prostate, urétéroscopie, néphrolithotomie percutanée)
 - * lithotritie extracorporelle

- 11 RISQUE MODERE : HBPM à doses faibles
- * adénomectomie transvésicale
 - * rein, urètre
 - * vessie (en dehors du K)
 - * incontinence urinaire chez la femme
 - * curage ganglionnaire rétropéritonéal
 - * transplantation rénale

- 12 RISQUE ELEVE : HBPM à doses élevées
- * cystectomie totale
 - * prostatectomie radicale
 - * risques de Maladie Thrombo-Emboliques liés à la chirurgie à l'exclusion des risques liés au malade lui-même d'après : recommandations pour la pratique clinique (AP-HP)

Par extension :

CHIRURGIE CARDIO - VASCULAIRE

- 13 RISQUE FAIBLE
- * pose de pace-maker (en cas de relais pour les AVK, la prescription d'HBPM est une inadéquation, il faudrait utiliser une Héparine Non Fractionnée, type CALCIPARINE, dont on maîtrise mieux l'effet sur la coagulation)

- 14 RISQUE MODERE
- * chirurgie des varices

- 15 RISQUE ELEVE
- * pontages
 - * chirurgie cardiaque

- 16 **NEUROCHIRURGIE CEREBRALE**

ANNEXE 8

CODAGE DES PATHOLOGIES MOTIVANT LA MISE SOUS HBPM

- 1** Traumatologie (dont brûlures)
- 2** Cœur, Vaisseaux
- 3** Neurologie, Neuro-Chirurgie
- 4** Uro-Néphrologie
- 5** Gynécologie, Obstétrique
- 6** Pneumologie (dont infections-broncho-pulmonaires)
- 7** Rhumatologie (ce chapitre comprend toutes les interventions chirurgicales pour arthrose...)
- 8** Digestif, Hépto-Biliaire
- 9** Endocrinologie ou Diabète
- 10** Maladies Infectieuses générales, SIDA
- 11** Ophtalmologie, O.R.L., Stomatologie, Dermatologie
- 12** Psychiatrie
- 13** Cancers, Maladies Hématologiques
- 14** Dialyses
- 15** Grabatisation

ANNEXE 9

REPARTITION DES POPULATIONS D'ENQUETE SELON LE SEXE ET L'AGE

(renseignés : 1.192)

Classes d'âge	Patients ambulatoires			% du total
	Hommes	Femmes	Total	
1 à 19 ans	0	5	5	0,8%
20 à 49 ans	68	59	127	20,9%
50 à 59 ans	56	37	93	15,3%
60 à 69 ans	69	33	102	16,8%
70 à 79 ans	86	57	143	23,5%
80 à 89 ans	33	54	87	14,3%
> 90 ans	11	40	51	8,4%
TOTAL	323	285	608	

Classes d'âge	PATIENTS HOSPITALISES			% du total
	HOMMES	FEMMES	TOTAL	
1 à 19 ans	1	0	1	0,2%
20 à 49 ans	15	11	26	4,5%
50 à 59 ans	11	6	17	2,9%
60 à 69 ans	19	28	47	8,0%
70 à 79 ans	58	89	147	25,2%
80 à 89 ans	50	148	198	33,9%
> 90 ans	30	118	148	25,3%
TOTAL	184	400	584	

AGE MOYEN				
Sexe	AMBULATOIRE		HOSPITALISATION	
	Hommes	64 ans (nb : 322)	(21-99)	76 ans (nb : 185)
Femmes	67 ans (nb : 286)	(14-103)	83 ans (nb : 400)	(30-104)
Moyenne	65 ans	(nb : 608)	80 ans	(nb : 585)

(renseignés : 1.193)

ANNEXE 10

TABLEAU D'EQUIVALENCE DES VOLUMES ET DES POSOLOGIES EN UNITES INTERNATIONALES DES DIFFERENTS PRODUITS

PRODUIT	PRESENTATION	EQUIVALENCE	DATE DE COMMERCIALISATION
CLIVARINE	0,25 ml	1 750	1992
	0,6 ml	4 200	
FRAGMINE	0,2 ml	2 500	1987
	0,2 ml	5 000	
	0,75 ml	7 500	
	1 ml	10 000	
FRAXIPARINE	0,2 ml	1 900	1985
	0,3 ml	2 850	
	0,4 ml	3 800	
	0,6 ml	5 700	
	0,8 ml	7 600	
	1 ml	9 500	
INNOHEP CURATIF	0,5 ml	10 000	1995
	0,7 ml	14 000	
	0,9 ml	18 000	
INNOHEP PREVENTIF	0,25 ml	2 500	1991
	0,35 ml	3 500	
	0,45 ml	4 500	
LOVENOX	0,2 ml	2 000	1987
	0,4 ml	4 000	
	0,6 ml	6 000	
	0,8 ml	8 000	
	1 ml	10 000	

ANNEXE 11

AUTRES FACTEURS DE RISQUE DE MVTE SIGNALÉS PAR LES PRESCRIPTEURS COMME JUSTIFIANT LA PRESCRIPTION D'HBPM

- Pathologies cardio-vasculaires

troubles du rythme cardiaque	38
pathologie artérielle	
artérite isolée.....	9
avec FA.....	2
avec angor.....	1
avec amputation	2
avec prothèses vasculaires.....	1
avec diabète.....	4
diabète	
seul.....	8
avec HTA	1
HTA isolée.....	1
insuffisance coronarienne	4
rétrécissement aortique	2
thrombose aiguë.....	4
thrombose de l'oreillette.....	1
ulcères artériels.....	2
relais des AVK	
seul.....	20
avec FA	6
avec chirurgie artérielle ou cardiaque	15
avec antécédents de CIVD	1
ulcères variqueux	7

- Neurologie

maladie de Parkinson	6
démence sénile	19

- Médecine interne

insuffisance rénale aiguë.....	4
dialyse.....	2
polyarthrite rhumatoïde.....	4
lupus	1
SIDA	2
alcoolisme chronique.....	3
hématome extra dural	1
traumatisme crânien.....	1
insuffisance surrénale.....	1
asthme	1

- Autres situations

dénutrition	1
escarres	2
précordialgies atypiques	1
trajet en avion	2
bourdonnements d'oreille.....	1
hypercholestérolémie	1
tabac	2

TOTAL.....	184
-------------------	------------

ANNEXE 12

NATURE DES ACTES CHIRURGICAUX RENCONTRES

chirurgie orthopédique et traumatologie (474)

à risque faible:	39
à risque modéré:	101
à risque élevé:	334

chirurgie générale et digestive (127)

à risque faible:	74
à risque modéré:	27
à risque élevé:	26

chirurgie cardio-vasculaire et thoracique (89)

à risque faible:	5
à risque modéré:	50
à risque élevé:	34

chirurgie urologique (24)

à risque faible :	10
à risque modéré :	6
à risque élevé :	8

chirurgie gynécologique et obstétricale (26)

à risque faible:	4
à risque modéré:	20
à risque élevé:	2

neurochirurgie cérébrale (3) risque élevé3

ANNEXE 13

HBPM PRESCRITES HORS AMM

	<i>Domicile</i>	<i>Soins de Suite</i>	<i>Soins de longue durée</i>
Nombre de patients	211	122	117
Médecin prescripteur généraliste	67%	66%	95%
Début du traitement en hôpital	50%	96%	70%
Age moyen	70 ans	81 ans	88 ans
âge > 60 ans	72%	92%	99%
Facteurs de risque :			
Alitement	45%	85%	80%
Insuffisance cardiaque	18%	32%	30%
Infection sévère	6%	13%	20%
Posologie moyenne	4.750 U.I.	3.100 U.I.	3.550 U.I.
Posologie faible	46%	65%	69%
Durée moyenne de traitement	29 jours	35 jours	24 jours
Traitement permanent	27%	20%	23%
Pathologie principale			
Grabatisation	18%	25%	44%
cardio-vasculaire	37%	18%	29%

ANNEXE 14

PATIENTS GRABATAIRES

	<i>avec HBPM</i>	<i>sans HBPM</i>
Nombre de patients	112	44
âge > 60 ans	99 %	100 %
Varices	28 %	5 %
Obésité	24 %	5 %
Infection	12 %	5 %
Insuffisance cardiaque	30 %	11 %
AVC ou paralysie des membres inférieurs	22 %	9 %
Antécédents thrombo-emboliques	19 %	0 %
Posologie moyenne	2.950 U.I.	
Pourcentage de posologies faibles	74 %	
Durée moyenne de traitement	30 jours	
Relais prévu	26 %	

calcul du risque médical :

	<i>avec HBPM</i>	<i>sans HBPM</i>
Nombre de patients	112	44
Situation à risque médical fort	23	7
Situation à risque médical moyen	50	9
Situation sans risque médical caractérisé	39	28
Au moins 2 facteurs de risque associés	110	35
Risque médical calculé présent	73	16
Risque médical calculé absent	39	28

ANNEXE 15

PATIENTS ALITES

	<i>avec HBPM</i>	<i>sans HBPM</i>
Nombre de patients	293	259
âge > 60 ans	93%	98%
Varices	24%	7%
Obésité	20%	6%
Infection	14%	6%
Insuffisance cardiaque	28%	17%
AVC ou paralysie des membres inférieurs	24%	20%
Cancer évolutif	14%	9%
Antécédents thrombo-emboliques	17%	7%
Posologie moyenne	3.400 U.I.	
Pourcentage de posologies faibles	67%	
Durée moyenne de traitement relais prévu	37jours	
	27%	

calcul du risque médical :

	<i>avec HBPM</i>	<i>sans HBPM</i>
Nombre de patients	293	259
Situation à risque médical fort	108	84
Situation à risque médical moyen	116	55
Situation sans risque médical caractérisé	69	120
au moins 2 facteurs de risque associés	279	255
Risque médical calculé présent	215	137
Risque médical calculé absent	78	122

ANNEXE 16

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Dictionnaire VIDAL et fiche de transparence
- 2 - Notes d'intérêt thérapeutique sur la fraxiparine
- 3 - DAHAN R; HOULBERT D; CAULIN C; CUZIN E; VILTART C; WOLER C; SEGRESTAA J.M;
Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low-molecular-weight heparin a randomized double-blind trial (ENG)
Haemostasis, 1986, 16 (2) 159-164 21 REF
- 4 - FONTAN B.
Le risque thrombotique en médecine interne
Le concours médical, 16 juin 1990, 112-21
- 5 - KHER A.
Les traitements anticoagulants chez le sujet âgé
La lettre du pharmacologue, février 1991
- 6 - Prophylaxie des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires (chirurgie générale, gynécologique et orthopédique)
Conférence de consensus, 8 mars 1991
- 7 - SAMAMA M.M et GEROTZIAFAS G.T
Low-Molecular-Weight Heparins for prevention of venous thromboembolism in medical patients
Hôtel-Dieu, Paris
- 8 - LEIZOROVICZ A; HAUGH M.C; CHAPUIS F-R; SAMAMA M.M; BOISSEL J.P
Low-Molecular-Weight Heparin in prevention of perioperative thrombosis.
BMJ, Volume 305, 17 october 1992, 567-74
- 9 - BERGMANN J.F
Prophylaxis in medical geriatric patients (ENG).
Rhône-Poulenc rorer satellite symposium, the clinical management of deep vein thrombosis - Evolution and consensus, 16th world congress of international union of angiology, Paris, 13-18/09/92
- 10 - HIRSH J. et LEVINE M.
Low-molecular-weight Heparin
Blood 1992, vol. 79, N°1
- 11 - PLANES A; VOCELLE N.
Maladie thrombo-embolique périopératoire.
Anesthésie-Réanimation Pitié-Salpêtrière, J/EPU 1992 Arnette
- 12 - WEINGARDEN S. I.
Deep venous thrombosis in spinal cord injury. Overview of the problem.
Chest 1992 ; 636s-639s.
- 13 - MOTTIER D.
Prophylaxis of deep venous thrombosis in medical geriatric patients (ENG)
Thromb Haesmot, 1993, 69 (6) 1115 AB : 2045
- 14 - BERGMANN J.F; NEUHART E.
A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionned heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in patients bedridden for an acute medical illness.
Thrombosis and Haemostasis Congress New-York 1993

- 15 - GAZZANIGA G.M; ANGELINI G; PASTORINO G, SANTORO E; LUCCHINI L; DAL PRAL M.L;
Enoxaparin in the prevention of deep venous thrombosis after major surgery : multicentric study *ENG INT SURG* 1993, 78, 271-275
- 16 - MANCIET F., VERGNES C., LOUVET M.J., BOURDEL-MARCHASSON I., DECAMPS A., EMERIAU J.P., GALLEY P., BOISSEAU M.R.
Epidémiologie de la maladie veineuse thrombo-embolique en milieu gériatrique.
Rev. Gériatrie. 1993; 18 : 113-125.
- 17 - MOHR D.N; SILVERSTEIN M.D; MURTAUGH A; HARRISON J.M
Prophylactic agents for venous thrombosis in elective hip surgery Meta-analysis of studies using venographic assesment
Arch. intern. med. vol. 153, 1993 oct. 11
- 18 - ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION.
Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. III : Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients.
BMJ 1994. 308 : 235 -46.
- 19 - Le relais précoce des HBPM par les antivitamines K est-il scientifiquement justifié ou simplement plus économique ?
Concours médical 1994, 116
- 20 - BENOIST M; BARRELIER M.T; GAUTIER P; HODARA M. ALIX M;
La maladie thrombo-embolique veineuse en milieu gériatrique - Intérêt de son dépistage et de son traitement.
Journal des maladies vasculaires - Masson 1994, 289-293
- 21 - PINI M; AIELLO S; MANOTTI C; PATTACINI C; QUINTAVALLA R; POLI T; TAGLIAFERRI A;
Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis (ENG)
Thromb Haemost, 1994, 72 (2) 191-197, 29 REF
- 22 - BERGMANN J.F
Prevention of venous thromboembolism in elderly medical in-patients : a double blind comparative study of unfractionned heparin (2 x 5000 IU) and enoxaparin (20 mg) (ENG)
Ann Hematol, 1994, 68 (suppl II) A 90 AB : 183
- 23 - Prophylaxie des thromboses veineuses post-opératoires
Recommandations de l'Assistance-Publique des Hôpitaux de Paris ; février 1995 ; extrait de Sang thrombose vaisseaux
- 24 - BERGMANN J.F
Prévention de la thrombose veineuse en milieu médical : plaidoyer pour des essais cliniques qui font cruellement défaut.
Sang - thrombose vaisseaux 1995 , 7, 655-7
- 25 - CLERGUE F; SAMAMA CM; BARRE J; SAMII K; MONTEFIORE A
Low molecular-weight heparin versus placebo associated with elastic stocking and spinal anaesthesia in total hip replacement surgery : a double-blind randomized study
Br J Anaesth 1995, 74
- 26 - Enquête DEPAGE 1995 - résultats épidémiologiques - AP – HP
Document de la Direction de la Prospective et de l'Information Médicale de l'AP-HP, Paris Service d'Epidémiologie
- 27 - BULLINGHAM A; STRUNIN L.
Prevention of postoperative venous thromboembolism
British Journal of Anaesthesia 1995, 75, 622-630

- 28 -** LEPAUX D. J.
Use of low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism : science and consensus.
Pharm World Sc 1995 ; 17 (3 ; Supl E) : 4.
- 29 -** NINET J; COPPERE B.
Maladie thrombo-embolique veineuse
Collection Masson - 1995
- 30 -** ROSTOKER G; DURAND-ZALESKI I; PETIT-PHAR M; BEN-MAADI A; JAZAERLI N; RADIER C; RAHMOUNI A; MATHIEU D; VASILE N; ROSSO J; MEIGNAN M; REMY P; LANG P; WEIL B.
Prevention of thrombotic complications of nephrotic syndrome by the low-molecular weight heparin enoxaparin (ENG)
Nephron, 1995, 69 (1) 20-28, 38 REF
- 31 -** LECHLER E; SCHRAMM W; FLOSBACH CW; THE PRIME Study Group
The venous thrombotic risk in non-surgical patients : epidemiological date and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin)
Haemostasis 1996, 26, 49-56
- 32 -** LECLERC J.R; GEERTS W.H; DESJARDINS L; LAFLAMME G.H; L'ESPERANCE B; DEMERS C; KASSIS J; CRUICKSHANK M; WHITMAN L; DELORME F.
Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin
Ann Intern méd. 1996, 124, 619-626
- 33 -** HULL R.D; PINEO G.F; VALENTINE K.A; STAGG V; BRANT R.F.
Preoperative low-molecular-weight heparin is more effective than postoperative LMWH in the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing total hip replacement : a pooled analysis.
Blood 1996, 88, 168
- 34 -** MANCIET F., RICHARD S., ALBERT D., VERGNES C., EMERIAU J.P., BOISSEAU M.R.
Indication des héparines de bas poids moléculaire chez les personnes âgées.
Revue de Gériatrie 1996. : 21 : 459-468.
- 35 -** GARDLUND B. , for the Heparin Prophylaxis Study Group.
Randomised controlled-trial of low-dose heparin for prevention of fatal embolism in patients with infectious diseases.
Lancet 1996. 347 : 1357-61.
- 36 -** SAMAMA M. M.
Maladie veineuse thrombo-embolique
Revue du praticien, mai 1996, tome 46
- 37 -** PLANES A; VOCHELLE N; DARMON J-Y; FAGOLA M; BELLAUD M; HUET Y.
Risque de thrombose veineuse profonde après sortie d'hôpital chez des patients ayant subi une intervention pour mise en place d'une prothèse totale de hanche
The Lancet ; july 1996, vol. 348, n° 9022
- 38 -** BERQVIST D; BENONI G; BJORGELL O.
HBPM (enoxaparine) en prévention de la maladie thromboembolique veineuse après arthroplastie totale de hanche
New England Journal of medicine ; 5 sept. 1996, 334 : 696-701
- 39 -** Etude de la CPAM de Sélestat.Héparine de bas poids moléculaire -Evaluation de la prescription.
Revue médicale de l'Assurance-Maladie ; n° 3-1996
- 40 -** Fiche de transparence . HBPM oct. 1996

- 41 -** FIESSINGER J N; CHATELLIER G.
Evaluation d'une intervention sur la prescription et la surveillance biologique des héparines de bas poids moléculaire en médecine
La Presse Médicale - 23 novembre 1996, 25, n° 36
- 42 -** BERGMANN J F; ELKHARRAT D.
Prevention of venous thromboembolic risk in non-surgical patients
Haemostasis 1996, 26, 16-23
- 43 -** Prescriptions des héparines de bas poids moléculaire en médecine/préventif
Recommandations aux prescripteurs du G.H. Lariboisière - F. Widal St-Lazare - juin 1997
- 44 -** NILSSON P.E; FREDIN H; BERQVIST D; HEDLUND U; BENONI G; NICOLAS S; BJORGELL O; NYLANDER G.
The post discharge prophylactic management of the orthopedic patient with low-molecular-weight heparin : enoxaparin
Orthopedics 1997, 20, 22-25
- 45 -** LEVESQUE H; COURTOIS H.
Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse en milieu médical.
Sang - thrombose - vaisseaux 1997, 9, 15-21
- 46 -** BELMIN J; LUTZLER P; TRIVALLE C.
Utilisation des héparines en hôpital gériatrique : évolution et perspectives
La revue de gériatrie - Tome 22 N° 2 février 1997
- 47 -** Prévenir la thrombose veineuse : données actuelles et évaluation des pratiques
a) Le risque thrombo-embolique est-il surestimé ? (p. 5)
b) Evaluation du risque thrombo-embolique veineux en milieu médical (p. 11)
c) Synthèse : certitudes, incertitudes pour la prévention de la thrombose veineuse en médecine (p.15)
d) Comment faciliter la prévention de la maladie thrombo-embolique en milieu médical ? (p.20)
e) Evaluation de la prescription des héparines de bas poids moléculaire au Centre Hospitalier Intercommunal de CRETEIL (p. 23)
f) Essai d'évaluation de l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire dans un Centre Hospitalier (p. 26)
g) Amélioration de la prévention thrombo-embolique veineuse en milieu médical hospitalier (p.34)
h) Prophylaxie de la maladie thrombo-embolique post-opératoire : évaluation de l'application des recommandations de l'AP-HP en CHU (p. 36)
i) Audit thérapeutique des héparines de bas poids moléculaire en médecine (p. 37)
j) Audit de la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse en milieu chirurgical (p.40)
k) Bilan de deux enquêtes de prescription des héparines dans un Centre Hospitalier Général (p.41)
l) La prescription en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché des HBPM en milieu hospitalier : importance et recherche des facteurs explicatifs (p. 42)
m) Enquête européenne sur l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire en médecine (p.44)
Congrès de NANCY, 28 novembre 1997 - Annales médicales de NANCY et de l'Est 1997
- 48 -** Notes de lecture : pas d'héparine préventive chez les patients hospitalisés pour infections
Revue Prescrire ; décembre 1997, tome 17 N° 179
- 49 -** BONIFACJ C; QUERE I; DUPUY C; JANBON C; DAURES J.P.
Etude cas-témoins des facteurs de risque des thromboses veineuses profondes dans une population adulte hospitalisée en médecine interne
Rev., Epidem. et Santé publique 1997, 45, 465-473

- 50 -** POTTIER P; BLANCHON B; TRUCHAUD F; PISTORIUS L.A; FRESSINAUD E; FURIC I.
Incidence et facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique en milieu médical polyvalent hospitalier : Etude prospective sur 24 497 patients
Service de médecine interne - service d'hématologie biologique - pharmacie centrale - CHR NANTES 1994-1997
- 51 -** BERGMANN J.-F.
Prévention de la thrombose veineuse en milieu médical.
La Revue du Praticien. 1997. 47. 1399-1401.(51)
- 52 -** SIMIAND E., BORNET G., FONTAN B., DURAND M.C., ALBAREDE J.L..
Etude pharmaco-économique de la prescription d'héparine de bas poids moléculaire dans un service de gériatrie clinique.
La Revue de Gériatrie. Tome 22. N° 2 Février 1997. 85-88.
- 53 -** DAN HUNT
Low-molecular-weight Heparins in clinical practice
Southern medical journal, January 1998, vol. 01 N° 1
- 54 -** LEPAUX D.J; WAHL D; SCHUMACHER H; NACE L; ANGIOI M; BRIANCON S; DELORME N; LAURAIN M.C; MAURER P; PINELLI C; LECOMPTE T.
Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse
Enquête sur les pratiques en milieu médical hospitalier
La presse médicale janvier 1998, 27
- 55 -** Maladie thrombo-embolique veineuse du sujet âgé : conduite à tenir
Le Quotidien du Médecin N° 6200 du 14 janvier 1998
- 56 -** SAMAMA M; LANGERON O.
La prévention du risque thrombotique en chirurgie orthopédique est indispensable.
Revue du praticien-médecine générale ; tome 12 N° 409 du 9 février 1998
- 57 -** DIVET C.
Utilisation des anticoagulants chez les personnes âgées
Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en pharmacie - Université Rennes I - 1998
- 58 -** WEILL-ENGERER S; MEAUME S; SALVATORE R; PIAU A; LAMBERT C; LETTRE M.J; CLAIR A; MOULIAS R.
Enquête sur l'évaluation par les gériatres hospitaliers des situations à risque de thrombose veineuse profonde.
La revue de gériatrie - tome 23 N° 3 - mars 1998
- 59 -** BERGMANN J.F.
Prévention de la thrombose veineuse profonde : Homans, le retour ?
Sang - thrombose - vaisseaux N° 4 volume 10 - avril 1998
- 60 -** WEILL-ENGERER S; TISSANDIER O; PIETTE F.
Gériatrie : la prévention médicamenteuse des thromboses veineuses n'a pas encore été validée.
La revue de praticien - médecine générale - tome 12 N° 422 du 18 mai 1998
- 61 -** SANDIER H.
Evaluation des pratiques de prescription des héparines de bas poids moléculaire dans un service de long et moyen séjour de l'AP - HP
Thèse pour le doctorat en médecine Université Descartes-Faculté de médecine Necker-enfants malades 7 juillet 1998
- 62 -** LEDERLE F A.
Heparin prophylaxis for medical patients ?
Ann Intern Med. 1998, 128, 768-770

- 63 -** JEUNEHOMME P., ROGER P., PARJOIE R., VINOT M., APICELLA C., BERTRAND C., PRIEUR J.P.
Les traitements médicamenteux chez les personnes âgées hébergées en institution. Etude dans 17 établissements de la Marne.
La Revue de gériatrie. Tome 28. N° Avril 1998. 287-302.
- 64 -** DETOURNAY B., PLANES A., VOCHELLE N., FAGNANI F.
Analyse coût-efficacité d'une héparine de bas poids moléculaire dans la prophylaxie prolongée des thromboses veineuses profondes après prothèse totale de hanche .
Pharmacoeconomics 1998. Jan : 13. 81-89.
- 65 -** CLAGETT G.P., ANDERSON F.A., GEERTS W., HEIT J.A., KNUDSON M., LIEBERMAN J.R., MERLI G.J., WHEELER H.B.
Prevention of Venous Thromboembolism
Chest 1998. 114. 5 November 1998. 531S-560S.
- 66 -** SAMAMA M.-M., COHEN A.-T., DARMON J.-Y., DESJARDINS L., ELDOR A., JANBON C., LEIZOROVICZ A., NGUYEN H., OLSSON C.-G., TURPIE A.G., WEISSLINGER N.
A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients.
The New England Journal of Medicine. Vol 341. 9 September 1999. 793-800.