

Thérapeutique

EFFICACITE CLINIQUE ET TOLERANCE DE L'ENOXAPARINE 40 MG DANS LA PREVENTION DES TROMBOSES VEINEUSES PROFONDES : ETUDE MULTICENTRIQUE PORTANT SUR 140 PATIENTS EN CHIRURGIE TRAUMATO-ORTHOPEDIQUE

BANA A.¹, BADIANE C.², SEYE S.³

RESUME

Les auteurs publient les résultats d'une étude multicentrique réalisée dans les 3 centres hospitaliers africains à Dakar et à Abidjan, sur la tolérance et l'efficacité de l'utilisation de l'Enoxaparine en traumatologie orthopédie à titre préventif.

Il s'agit d'une étude non comparative ouverte qui compte 140 patients devant bénéficier d'un acte de chirurgie orthopédique ou traumatologique majeur.

Les résultats confirment l'efficacité et la bonne tolérance d'Enoxaparine dans cette indication.

INTRODUCTION

De janvier 1998 à mai 1999 nous avons réalisé une étude prospective multicentrique (Unité d'orthopédie de la Polyclinique Sainte Anne Marie d'Abidjan, service d'orthopédie du CHU Le Dantec à Dakar, service d'orthopédie de l'Hôpital Principal de Dakar).

Le but de cette étude était d'apprécier la tolérance et l'efficacité de l'Enoxaparine administrée à la dose quotidienne de 40 mg sous cutanée à titre préventif chez des patients devant subir un acte de chirurgie majeure de traumatologie ou d'orthopédie aux membres inférieurs.

L'étude s'est déroulée simultanément dans les trois centres.

L'analyse des résultats confirment la bonne tolérance et l'efficacité du produit dans cette indication.

I - PRESENTATION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude non comparative ouverte par groupe unique réalisée sur 3 sites au lieu de 4 comme initialement prévu.

140 malades ont été inclus dans cette étude. Ils ont

tous reçu 40 mg d'Enoxaparine en sous-cutanée pendant minimum 7 jours. La première injection a été systématiquement faite 12 heures avant l'acte chirurgical.

1.1. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- malade des 2 sexes,
- âgés de 18 à 80 ans,
- chez qui l'indication de l'acte chirurgical d'orthopédie traumatologie à haut risque thrombogène a été posée, opéré sous anesthésie générale,
- ayant donné son consentement éclairé signé et cautionné par un témoin,
- et ayant accepté de se conformer aux procédures de l'étude.

1.2. Les critères d'exclusion :

- patient de moins de 18 ans et de plus de 80 ans recevant un traitement anticoagulant et plaquettaire durant les deux dernières semaines avant l'intervention,
- présentant des anomalies sanguines ou plasmatiques documentées,
- ayant une thrombopénie inférieure à 100.000 plaquettes/mm³,
- présentant un saignement aigu ou une hémorragie récente documentée depuis moins de 6 semaines, sauf si cette hémorragie doit être traitée par l'acte chirurgical,

1. Service de chirurgie orthopédique CHU COCODY Abidjan

2. Service de chirurgie orthopédique Hôpital Principal Dakar

3. Service de chirurgie orthopédique CHU Le Dantec Dakar.

Efficacité clinique...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (4)

- ayant une hypertension artérielle grave à pression diastolique supérieure à 120 mg d'Hg,
- un antécédent d'accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois,
- une paralysie des membres inférieurs,
- une endocardite infectieuse maligne lente,
- une thrombose veineuse profonde aiguë récente,
- une embolie pulmonaire récente,
- une insuffisance rénale récente,
- une hépatite sévère,
- des désordres pancréatiques,
- une hypersensibilité connue à l'héparine ou au méta bisulfite,
- une grossesse évolutive,
- devant subir une anesthésie locale ou loco-régionale,
- des troubles mentaux,
- une implication dans une étude de même type depuis moins de 30 jours,
- la prise d'un médicament non autorisé,

- ne fournissant pas son consentement,
- étant hospitalisé moins de 7 jours.

1.3. Les critères de sortie d'étude :

- violation du protocole,
- toute modification d'un critère d'éligibilité,
- manque d'efficacité de l'énoxaparine,
- saignement important, ré-intervention pour autre raison,
- signes cliniques de thrombose veineuse profonde ou d'embolie nécessitant un traitement curatif,
- transfert vers une unité de soins intensifs,
- apparition d'un événement entraînant l'arrêt du traitement ou majorant le risque pour le patient,
- à la demande du malade.

1.4. Le déroulement de l'étude :

Le déroulement est résumé dans le tableau suivant :

Tableau 1

	Visite initiale	Visite intermédiaire	Visite finale
Période de traitement	Evaluation avant traitement	Evaluation post-opératoire	Dernier jour du traitement
Jour	D-1	Chaque jour	Après J7
Consentement en connaissance de cause	•		
Identification du malade	•		
Critères d'inclusion	•		
Histoire de la maladie	•		
Evaluation des symptômes	•	•	•
Thérapie associée	•	•	•
Evènements défavorables		•	
Prélèvements sanguins (plaquettes)	•	•	Deux fois par semaine
Evaluation de l'efficacité par investiateur			•
Délivrance du traitement	•	•	•
Contrôles du traitement	•	•	•
Compliance			

La numération sanguine doit être effectuée selon le résumé des caractéristiques du produit (normalement deux fois par semaine).

Efficacité clinique...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (4)

II - PATIENTS ET METHODE

140 patients ont été inclus dans l'étude :

- 40 à la Polyclinique Internationale Sainte Anne Marie d'Abidjan,
- 40 à l'Hôpital Principal de Dakar,
- 60 au CHU Le Dantec à Dakar.
- Il s'agissait de 92 hommes et 48 femmes dont la moyenne d'âge était de 45 ans, le poids moyen de 69,5 pour une taille moyenne de 170,9 cm,
- 1 patient de la série avait un antécédent de fracture du membre inférieur 5 ans auparavant,
- 31 patients étaient immobilisés au lit depuis plus de 72 heures avant intervention,
- les actes chirurgicaux chez ces 140 patients se répartissaient de la façon suivante :
 - fracture de la hanche..... 42
 - prothèse totale de hanche..... 12
 - fractures du genou + ligamentoplastie..... 49
 - fracture du bassin..... 2
 - polytraumatisme..... 1
 - autre (diaphyses)..... 34
- la durée moyenne d'hospitalisation était de 15 jours avec des extrêmes à 8 et 38 jours,
- la durée moyenne de la prophylaxie à l'énoxaparine était de 10 jours. 80 % des patients ont eu moins de 10 jours de traitement.

Tableau 2

Nombre de jour	Nombre de malades
8	80
7	14
10	10
9	7
11	6
13	5
16	4
12	2
14	2
15	2
17	2
25	2
21	1
29	1
35	1
44	1
Total	140

III - RESULTATS

La tolérance et l'efficacité ont été appréciées sur les critères suivants :

Tolérance

- saignement majeur,
- intolérance ou hématome au site d'injection,
- thrombocytopénie <100.000 à J5,
- perte sanguine (hématocrite, taux hémoglobine).

Efficacité

- pourcentage de patients ayant présenté des signes cliniques de thromboses veineuses profondes,
- pourcentage de patient ayant présenté des signes cliniques d'embolie pulmonaire,
- signes cliniques de thrombose veineuse profonde et ou d'embolie nécessitant un traitement curatif,
- signes cliniques.

3.1. Evaluation de la tolérance

Les taux d'hématocrite, d'hémoglobine, et de plaquettes ont été mesurés à J-1, J5, J7 et plus pour les patients encore hospitalisés.

3.1.1. Taux d'hématocrite

Hématocrite	J-1	J5	J7 et plus
Taux < 25%	4	9	4
Taux > 25%	136	131	132
ND	0	0	4
Total	140	140	140
Valeur moyenne	36,7	33,19	33,02

3.1.2. Taux d'hémoglobine

Hémoglobine	J-1	J5	J7 et plus
< 8 g/dl	3	13	9
> 8 g/dl	137	127	87
ND	0	0	4
Total	140	140	140
Valeur moyenne	12,2 g/dl	10,6	10,8

Efficacité clinique...

Médecine d'Afrique Noire 2001 - 48 (4)

3.1.3. Taux de plaquettes

Plaquettes	J-1	J5	J7 et plus
< 100.000	0	0	0
> 100.000	140	140	108
ND	0	0	32
Total	140	140	140
Valeur moyenne	255.403	252.190	293.695

3.2. Evaluation de la tolérance clinique

- nous avons noté un hématome au point d'injection,
- un hématome inhabituel du site opératoire,
- une hémorragie importante ayant contraint à reprendre le patient,
- six hémorragies mineures (redons).

3.3. Evaluation de l'efficacité

- aucune thrombophlébite n'a été observée,
- aucune embolie pulmonaire non plus,
- aucun patient n'est sorti de l'étude.

IV. ANALYSE

Cette étude multicentrique sur deux villes africaines nous a permis d'apprécier la tolérance de l'efficacité de l'énoxaparine en milieu orthopédique et en traumatologie.

IV.1. Au plan épidémiologique

C'est une série de patients jeunes essentiellement des hommes sans antécédent particulier, ni facteur de risque important ; il s'agit là des caractéristiques classiques de la population recrutée en Afrique dans les services de traumatologie orthopédie.

12 patients relativement jeunes ont eu une prothèse totale de hanche, il s'agit dans la majorité des cas de patients drépanocytaires.

IV.2. Au plan de la tolérance biologique

Nous n'avons noté aucune thrombopénie sévère et la moyenne de la mesure des taux d'hématocrite montre une légère baisse au J5, baisse qui est corrigée au-delà du 7ème jour.

Le taux d'hémoglobine moyen en préopératoire est de 12,2 g avec cependant quelques patients présentant

des taux inférieurs à 8 g/dl. Il s'agit essentiellement de drépanocytaire chez qui il est pratiqué une compensation par culot globulaire en préopératoire.

Le taux d'hématocrite est lui aussi apparu normal au cours de cette étude.

IV.3. Au plan de la tolérance clinique

Nous avons déploré un hématome de 2 cm au site d'injection une fois chez une patiente de race blanche, chez 8 patients nous avons noté une hémorragie qualifiée de moyenne dans les bouteilles de drainage, hémorragie n'ayant pas nécessité des gestes compensatoires.

Une hémorragie importante en post opératoire nous a obligé à reprendre le malade pour parfaire l'hémostase et compenser la perte sanguine par transfusion Iso Groupe Iso rhésus.

Cette hémorragie n'a pas entraîné l'arrêt de l'héparinothérapie préventive.

IV.4. Au plan de l'efficacité

Nous n'avons observé aucun événement obligeant à sortir de l'étude notamment aucune manifestation clinique de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire.

CONCLUSION

Cette petite étude multicentrique nous a permis de justifier la bonne tolérance et l'efficacité de l'énoxaparine dans la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.

Elle nous renforce dans notre idée de promouvoir cette prophylaxie même chez le sujet de race noire chez qui à tort il a été souvent dit et écrit qu'il n'existait pas ou peu de maladie thromboembolique.

Remerciements

Ce travail a été soutenu par les laboratoires Aventis Afrique Francophone.

Les auteurs vous en remercient vivement.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - THROMBOEMBOLIC RISK FACTORS (THRIFT) CONSENSUS GROUP.
Risk of antithrombotic prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients.
- 2 - BERGQVIST D., BENONI G., BJORGELL O., FREDIN H., HEDLUNDH U., NICOLAS S., NILSSON P., NYLANDER G.
Low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement.
N. Engl. J. Med., 1996, 335 : 696-700.
- 3 - PLANES A., VOCHELLEN, DARMON J.Y., FAGOLA M., BELLAUD M., HUET Y.
Risk of deep venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement : double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo.
Lancet, 1996, 348 : 224-28.
- 4 - COLLINS R. ET AL.
Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by peri-operative administration of subcutaneous heparin.
N. Engl. J. Med, 1988, 318(18) : 1162-1173.
- 5 - HIRS J., LEVINE M.N.
Low molecular weight heparin.
Blood, 1992, 79 : 1-17.
- 6 - WARKENTIN T.E., LEVINE M.N., HIRSH J., HORSEWOOD P., ROBERTS R.S., TECH M., GENT M., KELTON J.G.
Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin.
N. Engl. J., 1995, 332 : 1330-1335.
- 7 - PLANES A., VOCHELLE N., MAZAS F., ZUCKMAN J., LANDAIS A., PASCARIELLO J.C., WEILL D., BUTEL J.
Prevention of postoperative venous thrombosis : a randomised trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement.
Thromb Haemost., 1988, 60 (3) : 407-410.
- 8 - SAMAMA M., BERNARD P., BONNARDOT J.P., COMBE-TAZALIS, LANSON Y., TISSOT E.
Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis.
B.J. surg. 1988, 75(2) : 128-31.
- 9 - LEIZOROVICZ A., HAUGH M.C., CHAPUIS F.R., SAMAMA M., BOISSEL J.P.
Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis.
B. Med. J. 1992, 305 : 913-920.
- 10 - NURMOHAMED M.T., ROSENDAAL F.R., BULLER H.R., DEKKER E., HOMMES D.W., VANDENBROUCKE J.P., BRIET E.
Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopedic surgery : a meta-analysis
Lancet, 1992, 340 : 152-156.
- 11 - CLAGETT G.P., ANDERSON F.A., HEIT J., LEVINE M.N., SALZMAN E.W., WHEELER H.B.
Prevention of venous thromboembolism.
Chest, 1995, 108,(4 Supp) : 3312 S-334S.
- 12 - NOCOLAIDES A.N.
Prevention of venous thromboembolism.
European consensus statement.
International Angiol, 1992, 11 (2) : 151-159.
- 13 - PLANES A, VOCHELLE N., MAZAS F., MANSAT C., ZUCKMAN G., LANDAIS A., WEILL D., PASCARIEL J.C., BUTEL J.
Etude comparative en double aveugle randomisée de l'Enoxaparine standard dans la prévention de la maladie thromboembolique lors de la mise en place d'une prothèse totale de la hanche.
La revue de Médecine Interne. 1998, 9 : 327-333.