



La Maladie Thrombo- Embolique Veineuse

AMMPPU - METZ

31 Mars 2009

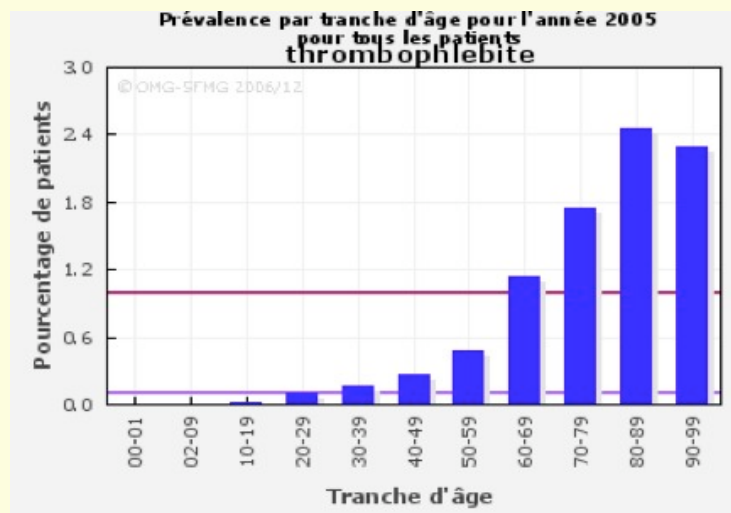
E.STEYER

Une histoire que vous avez déjà rencontré

- Après un trajet en bus, un peu long , un peu chaud, une douleur dans le mollet avec une jambe un peu plus grosse, mais pas nettement chez M. X, 63 ans, qui voudrait bien aller travailler dans son jardin
- Qu'en pensez-vous ?



Prévalence en Médecine générale de 0,3 à 0,4% des actes effectués = tableau de 'thrombophlébite'



L'embolie pulmonaire

● Grave

● Fréquente (plus en hiver) :

incidence annuelle 60 à 110/100 000 habitants

● ↗ avec l'âge : 500/100 000 >80 ans.

● 15 000 hospitalisations/an en France et 4000 décès

● 5% de la mortalité totale des adultes de plus de 50 ans

● Malgré le ttt, 10% de décès avant 1 mois, et 5% de récurrences à 1 an .

Revue Prescrire, idées forces n°289 nov 2007

Prescrire idées force n° 281 (mars 2007)

D'où vient l'embol ?

Origine le plus souvent thrombotique TVP

- d'une thrombose, symptomatique ou non, des veines profondes de mb inf après situations à risques
- Rarement d'une thrombose veineuse du bassin ou d'un membre supérieur (1 à 4 % des TVP => mais 12 % sont compliquées d'EP)
- EP complique 1 à 2 % des thromboses veineuses profondes symptomatiques malgré le ttt
- Complique exceptionnellement les thromboses veineuses superficielles ('paraphlébites') isolées

les méthodes diagnostiques (signification et validité)

Thromboses veineuses profondes

L'examen clinique n'est pas performant

Peu sensible pour dépister les TVP

- signes cliniques de TVP retrouvés dans < 50% des embolies pulmonaires,
- phlébographie systématique : TVP dans 70 à 93 %.

Peu spécifique :

la phlébographie a écarté le diagnostic de TVP chez 45 à 67 % des patients ayant des signes cliniques évocateurs

Signes cliniques évocateurs de TVP

- Sensibilité (spontanée ou provoquée) en regard du réseau veineux profond
- Œdème de la cuisse et du mollet
- Œdème du mollet: circonférence mesurée à 10 cm en dessous de la tubérosité tibiale > de 3cm/au côté opposé
- Œdème prenant le godet du côté symptomatique
- Dilatation non variqueuse des veines

Éléments entrant dans le score de Wells (avec ATCD et circonstances à risques)

Facteurs favorisant la thrombose veineuse

- ATCD personnel ou familial de TVP ou d'EP
- Âge avancé, obésité,
- Thrombophilie héréditaire ou acquise (la plus fréquente : mutation Leiden du facteur V de la coagulation)
- Médicaments : Contraceptifs oraux, THS, Danazol, anti oestrogènes, EPO, neuroleptiques...

TVP et EP : Événements déclenchants (1)

- **Chirurgie récente (15 à 30 % des EP) surtt :**
 - fracture du col du fémur, prothèse de hanche ou de genou
 - traumatisme rachidien avec immobilisation, polytraumatisme,
 - Chirurgie digestive , gynécologique ou urologique > 40 ans)

- **Cancers en cours de traitement (15 à 30% des EP)**
 - surtt après chirurgie ou en cours de chimiothérapie
 - sous ttt par anti-oestrogènes

- **Contention plâtrée ou traumatisme (10% des EP)**

- **AVC ou autre paralysie, infarctus, I. cardiaque,
Infections, alitement ou immobilisation, hospitalisation réa (10%)**

Prescrire idées force n° 281 (mars 2007)

TVP et EP : Événements déclenchants (2)

• Causes plus rares :

- cathéter veineux central, stimulateur cardiaque
- Effort musculaire violent
- Voyage en avion : vol > 9h, risque de TVP ↗ pendant 1 mois

Score de wells pour évaluer la probabilité clinique d'une thrombose veineuse d'un membre

Cancer au cours de ttt ou traité au cours des 6 derniers mois	1
Paralysie ou parésie ou récente immobilisation d'un mb inférieur	1
Alitement depuis 3 jours ou plus ou chirurgie majeure dans les 12 semaines précédentes	1
Sensibilité (spontanée ou provoquée) en regard du réseau veineux profond	1
Œdème de la cuisse et du mollet	1
Œdème du mollet (circonférence mesurée à 10cm en dessous de la tubérosité tibiale > de 3cm/au côté opposé)	1
Œdème prenant le godet du côté symptomatique	1
Dilatation non variqueuse des veines	1
Antécédent de phlébite	1
Autre diagnostic au moins aussi probable que TVP	-2
forte si le score 3; intermédiaire si 1 ou 2; faible en cas de score 0	

Affirmer le diagnostic de la TVP : la phlébographie

- examen de référence pour les études sur les TVP
- examen douloureux et invasif, comportant des risques d'irritation cutanée, d'allergie et d'insuffisance rénale.
- résultat est difficile à interpréter dans 5 à 15 % des cas.
- dans 2 à 3 % des cas, elle provoque une TVP

Affirmer le diagnostic de la TVP L'échographie-doppler

- **performante chez les patients symptomatiques:** pour les TVP proximales:
 - sensibilité et spécificité > 95 % / phlébographie

- **Moins sensible pour dépister les thromboses latentes proximales** (≈ 60%) , mais reste spécifique (≈ 95%)
- Performances moins bonnes pour le dépistage des TVP latentes du mollet

- Performances dépendantes de l'opérateur

Affirmer le diagnostic de la TVP Les D-dimères ?

- Produits de dégradation de la fibrine
- Techniques de dosages variables (ELISA : réponse en moins de 4h)
- examen sensible mais peu spécifique pour le diagnostic des TVP et des embolies pulmonaires
- souvent élevé après intervention chirurgicale, en oncologie, grossesse, IDM, infections. et chez le sujet âgé. = risque de faux positif
- Ne peut être utilisé pour le dépistage des TVP

latentes

E.STEYER 2009

15

LAREVUEPRESCRIREJUN2002/TOME22 N°229 •PAGE445

LAREVUEPRESCRIREFÉVRIER2007/TOME27 N°280 PAGE129

Wells PS et coll. "Does this patient have deep vein thrombosis?" JAMA2006 ; 295 : 199-207.

"Suspicion d'embolie pul- monaire: place des D-dimères" Rev Prescrire 2006; 26(276):685-692.

Les D-dimères : pour éliminer le diagnostic de TVP si la probabilité est faible

lorsque l'on craint une phlébite, si la probabilité clinique est faible, doser les D-dimères est utile :

Si probabilité forte = D dimères inutiles - imagerie nécessaire (échodoppler, échocardi, scinti pulm, angioscan spiralé..)

Si probabilité intermédiaire ou faible : D-dimères

- Négatifs (< 0,5mg/l) = exclusion du diagnostic
- Positifs : indication d'imagerie

peu utiles chez les femmes enceintes et les plus de 60 ans

E.STEYER 2009

Prescrire octobre 2006, 26, n°276

LAREVUEPRESCRIREJUN2002/TOME22 N°229 •PAGE445

LAREVUEPRESCRIREFÉVRIER2007/TOME27 N°280 PAGE129

Wells PS et coll. "Does this patient have deep vein thrombosis?" JAMA2006 ; 295 : 199-207.

"Suspicion d'embolie pul- monaire: place des D-dimères" Rev Prescrire 2006; 26(276):685-692.

Embolie pulmonaire ?

devant une dyspnée ou une douleur thoracique,
Score de wells pour évaluer la probabilité clinique d'une embolie pulmonaire (1998)

faible <2 (<5%); intermédiaire 2 à 6(20 à 30%) ; forte>6 (=>60%)

Symptômes et/ou signes cliniques de TVP	3
Autres diagnostics envisagés <u>moins</u> probables que celui d'embolie pulmonaire	3
Fréquence cardiaque > 100/mn	1,5
Immobilisation ou chirurgie dans les 4 dernières semaines	1,5
Antécédent thrombo-embolique	1,5
hémoptysie	1
Cancer en traitement ou traité dans les 6 derniers mois	1

affirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire

- Angio-Scanner spirale multibarrettes (bonne spécificité)
- Scintigraphie de ventilation - perfusion si CI scanner
- Echodoppler veineux (orientation étiologique)
- Échocardiographie pour apprécier le retentissement cardiaque
- Recherche d'une hypoxie (oxymètre)

Quel délai pour réaliser les examens ?

- Le risque est l'embolie pulmonaire
 - Elle existe souvent avant les signes cliniques
 - Elle récidive facilement sans ttt AC
 - Son risque est diminué par le traitement anticoagulant (\approx divisé par 4)
-
- confirmer dès que possible
 - si forte probabilité clinique, démarrer le traitement avant la confirmation
 - hospitaliser si retentissement hémodynamique

La marche augmente-t-elle le risque d'embolie ?

- Y a-t-il une indication de transformer ce patient qui vient vous consulter en ambulatoire en patient alité brancardé ?

« L'accouchée se lève, pousse un cri et meurt »

- Etude canadienne : pas de différence significative dans le taux d'EP post TVP entre un groupe «repos au lit » et un groupe « pouvant circuler »

2 objectifs pour le traitement de la TVP

- Prévenir l'embolie pulmonaire et l'extension de la thrombose
- Prévenir le syndrome post-phlébitique

2 moyens essentiels

- Ttt anticoagulant immédiat (héparines et héparinoïdes) et prolongé (AVK)

Héparines de bas poids moléculaires (HBPM)

4 héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en ville et à l'hôpital

- la daltéparine (Fragmine°),
- l'énoxaparine (Lovenox°),
- La nadroparine (Fraxiparine°, Fraxodi°),
- la tinzaparine (Innohep°)

• par voie sous cutanée à la posologie de 70 à 100 UI/kg/12h selon les spécialités.

• une seule injection par jour avec certaines HBPM .

• risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. surtt chez le sujet âgé.

- Si DFG < 30 ml/min, l'HBPM est contre-indiquée. (HNF)

E.STEYER 2009

• Pas de CI chez la femme enceinte

HBPM : une ou deux injections SC/ 24h ?

- **résultats équivalents.**
 - 2 inj. par jour, dose entre 70 et 100 U anti-Xa/kg/12h
 - 1 injection par jour, dose double : 175 à 180 U anti-Xa/kg/24h. (Innohep® et Fraxodi®= AMM pour une injection/j)
- **des arguments 2/1** : schéma à 2 injections par jour diminue l'amplitude des variations de l'héparinémie au cours du nyctémère → diminue le risque hémorragique

Comment surveiller un ttt par HBPM

- DFG au début du traitement
- plaquettes 2 fois par semaine jusqu'au 21ème jour si le traitement est prolongé. (Risques de Thrombopénie induite par l'héparine, entraînant un risque majeur de thromboses diffuses)
- Si risque de surdosage
 - détermination de l'activité anti-facteur Xa circulante au début des traitements curatifs si fonction rénale limite
 - 1er dosage à **48ème heure** (3 à 5 heures après la 2ème (1/24h) ou la 4ème injection (2/24h),
 - au pic de l'activité anti-facteur Xa,
 - 3 à 4 h, après l'injection sous-cutanée si deux injections /j,
 - 4 à 5 h après si une injection/j (Innohep®, Fraxodi®).
 - Inutile si doses faibles et pas de risques de surdosage (risque surtout lié à l'insuffisance rénale)

HNF sous-cutanée, une alternative en cas d'insuffisance rénale

- **héparine, non fractionnée par voie sous cutanée** (Calciparine[®])
- dose initiale = 0.1ml (=2500UI) /10 kg de poids 2 fois/j.

- Adaptation par le TCA (**temps de céphaline avec activateur**) réalisé 6h après (objectif 2 à 3xTémoin)
- pas + de 0.6ml par injection - 3 injections/j
- Un bolus (dose de charge) initial par voie intraveineuse directe est recommandé.

- Le TCA (et l'activité anti Xa) sont mesurés au milieu de l'intervalle entre deux injections.

Fondaparinux ARIXTRA®

- pentasaccharide ayant une activité anti-Xa pure,
- Indications (AMM européenne 2006) : prévention et traitement des TVP aiguës et des embolies pulmonaires aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.
- 7,5mg/jour entre 50 et 100 Kg (5mg si <50kg et 10 mg si >100kg)
- contre-indication si DFG < 30ml/min
- Pas de surveillance plaquettaire (pas de risque de TIH)

Héparine non fractionnée en IV parfois

- **début** par un bolus intraveineux de 100 UI/kg
- Puis IV continu au pousse-seringue (500 UI/kg/j adaptée / TCA 2 à 4 h après le début du traitement, puis 1/j (TCA : 2 fois le témoin).
- utile pour pouvoir interrompre en urgence le traitement anticoagulant (ponction, chirurgie...) : HNF demi-vie = 2 heures.
- Antidote : protamine

Le relais : Antivitamines K

- commencés dès les premiers jours de traitement en relais de l'héparinothérapie (qui dure 5 à 10j max sauf exceptions)
- Après introduction de l'AVK , poursuivre l'héparinothérapie à doses efficaces
 - jusqu'à INR entre 2 et 3,
 - à 2 contrôles successifs à au moins 24 heures d'intervalle.
- Période à risque thrombotique et hémorragique = surveillance clinique et biologique
- AVK de demi-vie longue recommandés (warfarine, fluindanédione)

Mise en route du traitement

- **Pas de dose de charge**

5mg pour COUMADINE®5mg, 20mg pour le PREVISCAN® ,
4mg pour le SINTROM®

- **Prise unique** (plutôt le soir pour adaptation des doses après INR le matin)

- **1/2 dose chez le sujet âgé**

- **Dépistage d'une hypersensibilité à l'AVK par INR**
48h (+/-12h) après le début / 12 heures après la 2ème prise

Adaptation posologique

contrôler l'INR tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation sur 2
contrôles successifs : efficacité en 4 jours au plus tôt

● **si l'INR cible n'est pas atteint :**

- ajustement de la dose par paliers de 1/4 à 1/5° de la dose initiale
- contrôle de l'INR tous les 2 à 4 jours jusqu'à obtention de l'INR cible

● **quand l'INR cible est atteint et stabilisé:**

- maintien de la dose
- espacement progressif des contrôles en quelques semaines jusqu'à un intervalle maximal d'un mois.

La sensibilité aux AVK varie



- régime riche en vitamine K (choux, foie, abats, avocat, brocolis, carottes, épinard, fenouil, laitue, tomate...)
- alcool : augmentation de la dégradation des AVK



- jeûne ou carence alimentaire
- malabsorption (diarrhée, obstruction biliaire) : Baisse d'absorption de vitamine K,
- insuffisance hépatocellulaire

Des interactions médicamenteuses multiples

↗ l'effet des AVK

- Aspirine (même à faibles doses), AINS, anti-comitiaux, antibiotiques, IRS, produits de contraste, tramadol, antifongiques azolés, interféron, métronidazole, sulfamides hypoglycémiants, hypolipémiants, tamoxifène....millepertuis,canneberge)

↘ l'effet des AVK

- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoines,, rifampicine, antirétroviraux)...

↗ ou ↘ l'effet : corticoïdes, oestroprogestatifs

vérifier INR 48h après l'introduction ou l'arrêt d'un

Contention élastique

- Favorise une amélioration rapide des symptômes
- limite le risque de maladie post-thrombotique.
- bandes élastiques (plus facile à adapter en cas d'œdème initial) ou bas de classe 2 ou 3
- 24 h sur 24 pendant les premiers jours puis dans la journée.
- Doit être poursuivie au moins 3 mois (études montrent un bénéfice pour contention prolongée 2 ans)

Mobilisation précoce

- Il faut inciter le patient à déambuler dès que possible avec contention.
- L'alitement n'a plus de place dans le traitement de la thrombose veineuse profonde.
- Rééducation vasculaire : elle a pour objectif d'améliorer le fonctionnement de la pompe musculo-veineuse du mollet

Hospitalisation ou ambulatoire ?

En dehors de l'embolie pulmonaire avec signes de gravité hémodynamique ou respiratoire, la question peut se poser

- Les moyens techniques permettent le traitement à domicile
- Mais l'embolie pulmonaire est souvent peu symptomatique
- L'aggravation brutale de la situation est possible dans les premiers jours
- Il faut bien peser ce risque / risque de l'hospitalisation

Les thromboses veineuses superficielles

- Dans tous les cas, nécessité d'un échodoppler pour vérifier l'absence de TVP associée
- Traitement anti-inflammatoire local ou général si la thrombose est distale
- Cas particulier des thromboses veineuses superficielles rapidement extensives : indication d'une thrombectomie en urgence

Les situations particulières

- Femme enceinte : pas d'antivitamine K
- Post-partum (allaitement) : CI relative à l'AVK
(possibilité/ Warfarine : Vit K chez le nourrisson)
- Sujet âgé et /ou Insuffisant rénal
 - Surveillance particulière de la fonction rénale et recherche d'un surdosage par accumulation

Durée du traitement AVK

- Traitement des TVP et prévention de leur récurrence
- cible 2.5 ; INR 2 à 3 3 mois (parfois 6 mois*)
- Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique
 - certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation,
 - thromboses récidivantes,
 - cancer en évolution (HBPM au long cours)

Arrêt du traitement AVK

- Pas de preuve de l'intérêt d'une décroissance
- Le plus souvent arrêt franc

