

**FMC DINAN**

**LA MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE**

**« NEWS »**



**Dinan Port – Lanvallay  
Jeudi 21 mai 2015**

**Professeur Patrick Jégo  
Service de Médecine Interne**

**LA PRISE EN CHARGE INITIALE**

**L'ENQUETE ETIOLOGIQUE**

**LE TRAITEMENT**

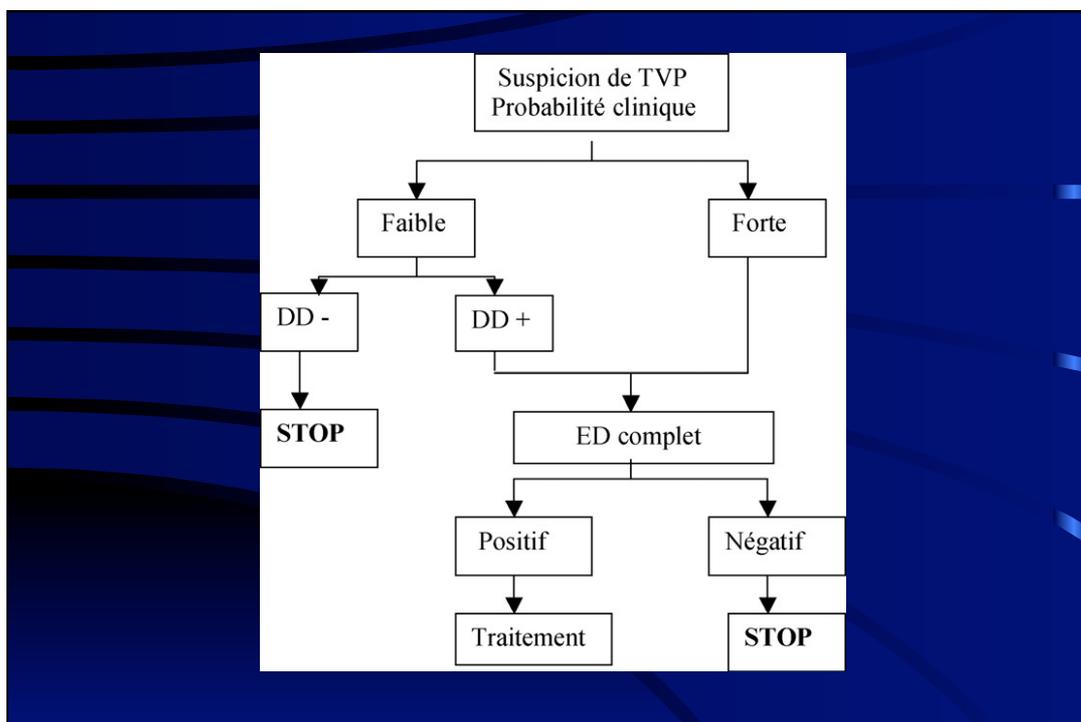
# **LA PRISE EN CHARGE INITIALE**

**L'ENQUETE ETIOLOGIQUE**

**LE TRAITEMENT**

**Indispensable**

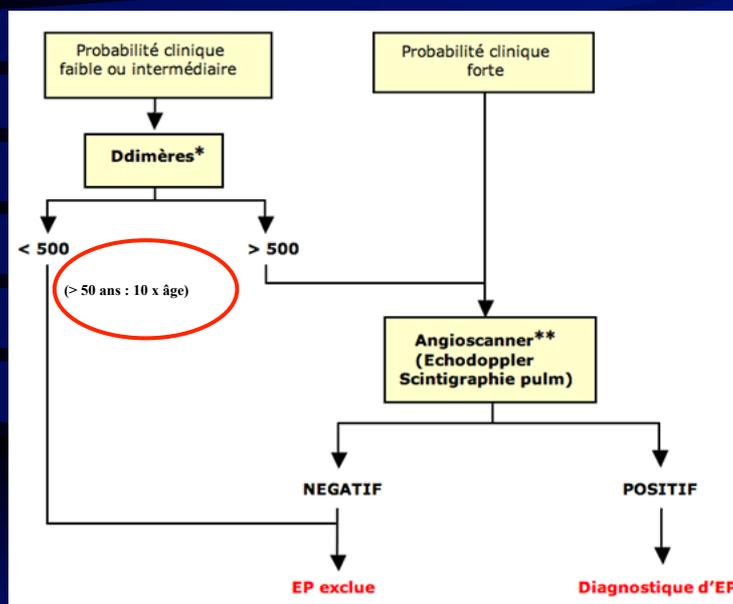
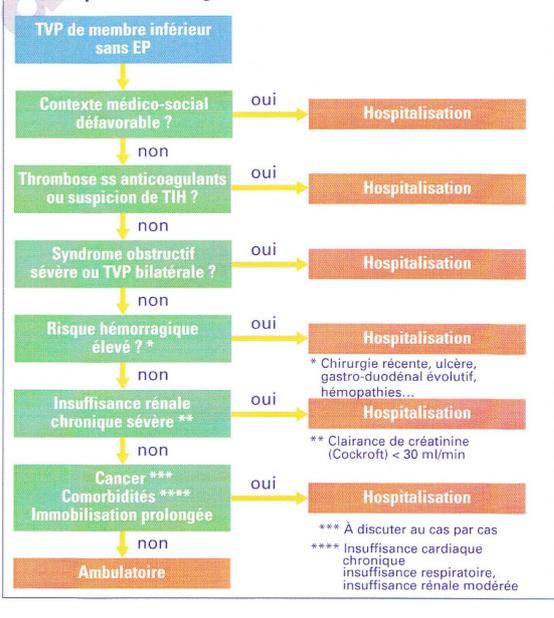
**Diagnostic de certitude dans les 24 heures**



SCORES DE WELLS POUR L'ÉVALUATION DE LA PROBABILITÉ CLINIQUE			
Score de Wells en 3 classes		Score de Wells en 2 classes	
Caractéristiques cliniques	points	Caractéristiques cliniques	points
Néoplasie active (traitement en cours ou dans les six derniers mois ou palliatif)	+1	Néoplasie active (traitement en cours ou dans les six derniers mois ou palliatif)	+1
Paralysie, parésie ou immobilisation plâtrée récente des membres inférieurs	+1		
Alitement récent de plus de 3 jours, ou chirurgie majeure dans les 4 semaines	+1	Alitement récent de plus de 3 jours, ou chirurgie majeure dans les 12 semaines	+1
Douleur localisée au niveau d'un trajet veineux profond	+1	Douleur localisée au niveau d'un trajet veineux profond	+1
Augmentation de volume diffuse d'un membre inférieur	+1	Augmentation de volume diffuse d'un membre inférieur	+1
Augmentation de volume d'un mollet (diamètre mesuré 10 cm sous la protubérance tibiale supérieure de plus de 3 cm par rapport au mollet controlatéral)	+1	Augmentation de volume d'un mollet (diamètre mesuré 10 cm sous la protubérance tibiale supérieure de plus de 3 cm par rapport au mollet controlatéral)	+1
(Edème prenant le godet (prédominant au niveau du membre symptomatique)	+1	(Edème prenant le godet (prédominant au niveau du membre symptomatique)	+1
Présence d'une circulation veineuse collatérale (non variqueuse)	+1	Présence d'une circulation veineuse collatérale (non variqueuse)	+1
		Antécédent de TVP	+1
Diagnostic alternatif au moins aussi probable que celui de TVP	-2	Diagnostic alternatif au moins aussi probable que celui de TVP	-2
<b>Probabilité clinique</b>		<b>Probabilité clinique</b>	
<i>Faible</i>	< 1	<i>Improbable</i>	< 2
<i>Intermédiaire</i>	1-2	<i>Probable</i>	≥ 2
<i>Haute</i>	≥ 2		

(Au-delà de 75 ans, la probabilité faible « n'existe pas »)

Figure 2 : Proposition d'algorithme pour une hospitalisation ou prise en charge ambulatoire d'une TVP isolée



### Score révisé simplifié de Genève

Âge > 65 ans	+1
ATCD de TVP et/ou EP	+1
Immobilisation ou chirurgie < 4 sem	+1
Cancer actif (actif ou résolu <1 an)	+1
Douleur jambe unilatérale	+1
Hémoptysies	+1
Rythme cardiaque 75-94 bpm	+1
Rythme cardiaque $\geq$ 95 bpm	+2
Douleur à la palpation et œdème unilatéral de jambe	+1
< 2 : PC faible, 2-4 : PC modérée, $\geq$ 5: PC élevée	

### Gravité clinique des EP : score de PESI simplifié

Cancer	1
Insuf. cardiaque/respiratoire	1
âge > <b>80</b> ans	1
SpO <sub>2</sub> < <b>90</b> %	1
TAS < <b>100</b> mmHg	1
FC > <b>110</b> bpm	1

Mortalité à J30

PESIs = <b>0</b>	1.0 % [0.0 ; 2.1]	EP non grave
PESIs $\geq$ <b>1</b>	10.9 % [8.5 ; 13.2]	

**Le score simplifié de PESI (sPESI) s'interprète de la manière suivante :**

- score de sPESI = 0 => EP non grave
- score de sPESI  $\geq$  1 => EP de gravité intermédiaire

D'après Jimenez et al. Arch Intern Med 2010;170:1393-9

**Diagnostic positif :**

**Evaluation probabilité clinique**

**si TVP      D-dimères  
                 Echo-doppler**

**si EP      D-dimères  
                 Angio-scanner thoracique  
                 +/- écho-doppler**

**LA PRISE EN CHARGE INITIALE**

**L'ENQUETE ETIOLOGIQUE**

**LE TRAITEMENT**

## DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DE LA MVTE

*Absolue nécessité*

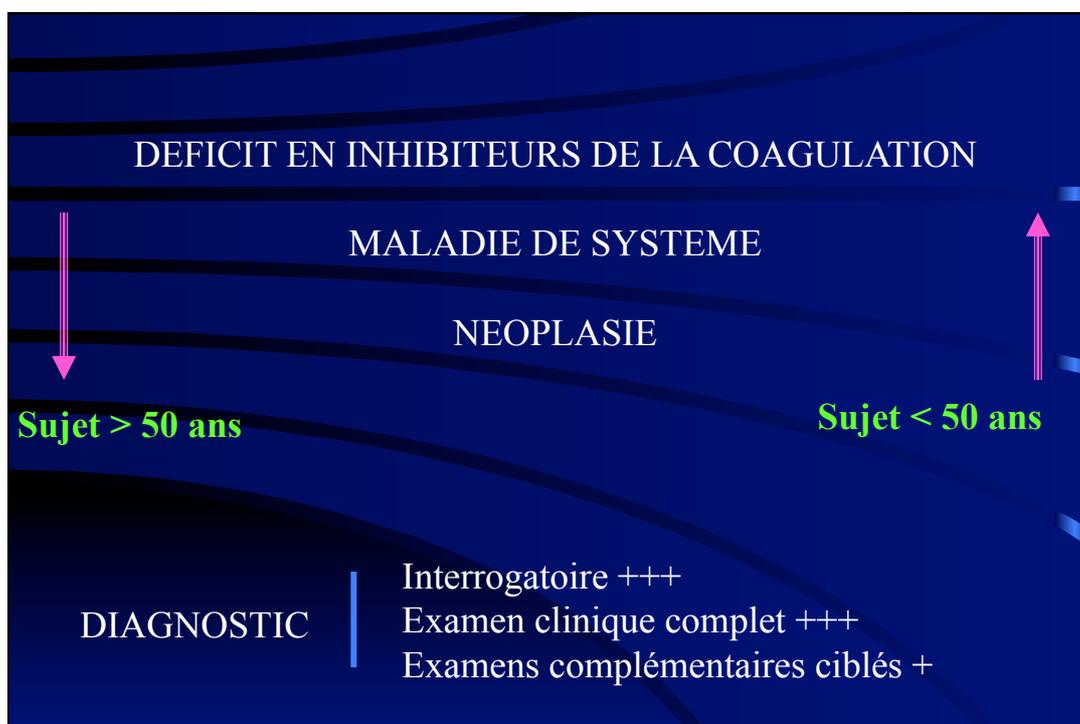
## ETIOLOGIE INCONNUE

50 %

- **Indispensable et obligatoire dans le raisonnement médical**
- **Adaptée au malade et à son environnement**
- **Ne signifie pas hospitalisation**
- **Ne signifie pas bilan exhaustif**

**Une thrombose veineuse n'est jamais monofactorielle**

**Ne pas confondre la cause et la circonstance favorisante**



**Déficit en inhibiteurs de la coagulation**

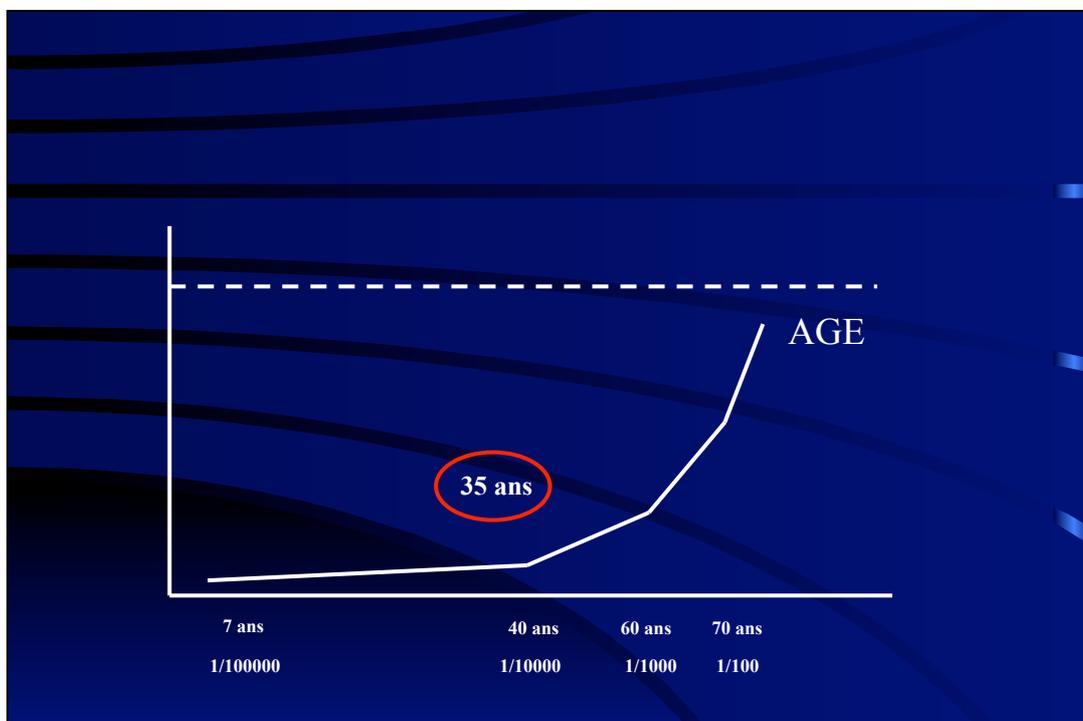
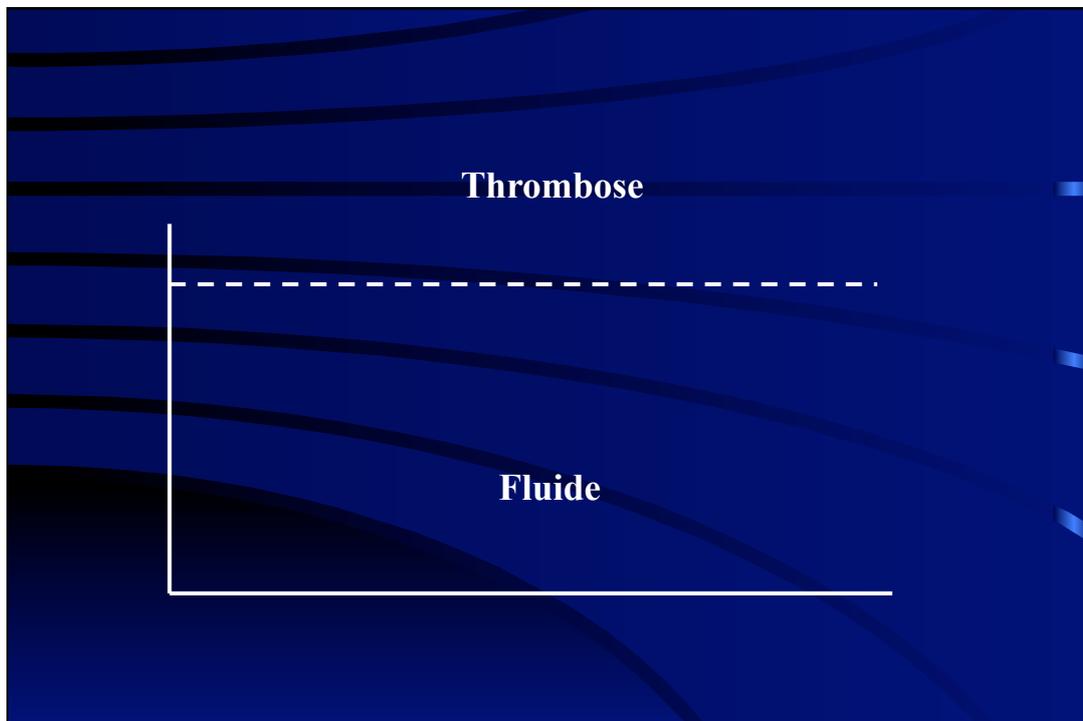
Déficit en Anti-Thrombine, Protéine C et Protéine S  
Mutation du Facteur V Leiden et du Facteur II 20210 G->A

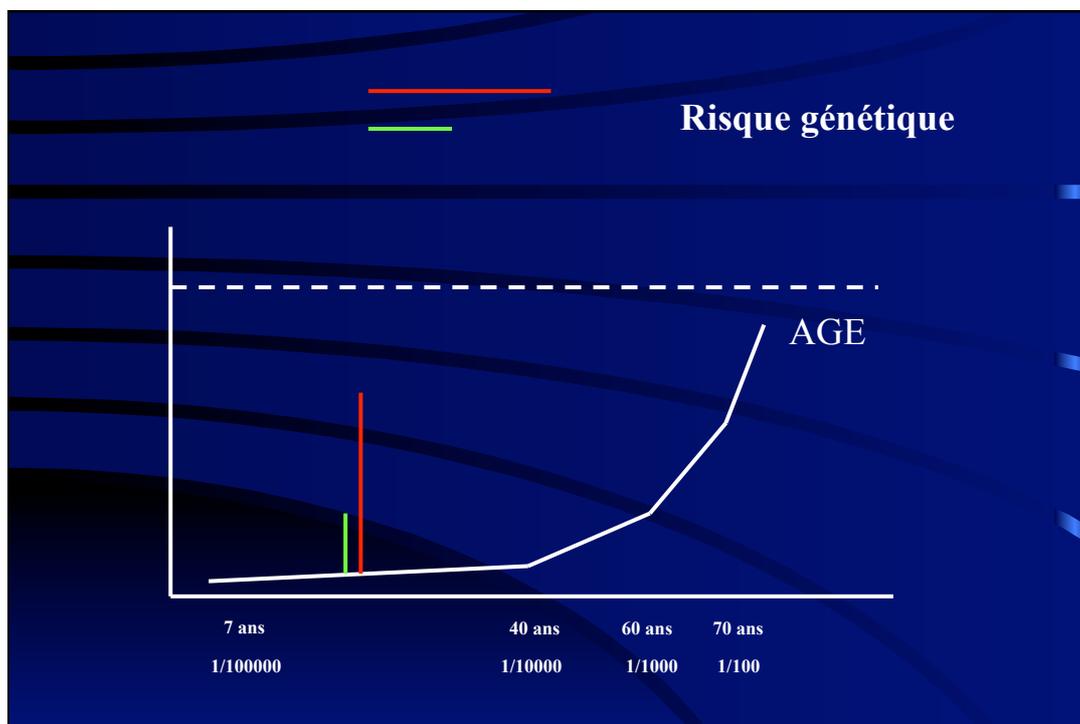
Antécédents familiaux : transmission autosomique dominante

80 % des événements thrombotiques surviennent avant 30 ans

Attention aux pièges : grossesse, contraception, AVK, phase aiguë, ...

**Mutation hétérozygote du Facteur V Leiden : 5 à 7 %**





Comment évaluer le risque génétique ?

Les tests génétiques ?

L'interrogatoire ?

**Melle V fait une thrombose deux mois après le début d'une contraception  
Elle est porteuse de la mutation du Facteur V Leiden à l'état hétérozygote.  
On a donc l'explication !**

**Mais sa mère, ses deux sœurs ont la même mutation. Elles ont toutes eu des enfants.  
Elles ont toutes pris la pilule. Aucune n'a fait de thromboses.**

**Quel est le rôle exact de la mutation dans cette famille ?**

**Melle V veut une contraception oestro-progestative. Toute sa famille a fait des phlébites.  
Toutes vos prises de sang sont normales. Le bilan est négatif.**

**Vous prescrivez une pilule oestro-progestative ?**

**Melle V fait une thrombose deux mois après le début d'une contraception  
Elle est porteuse de la mutation du Facteur V Leiden à l'état hétérozygote.  
Ni son père, ni sa mère n'est porteur de la mutation.**

**Quelle est votre conclusion ?**

**Les tests génétiques :**

**Ne sont pas suffisants à eux seuls pour apprécier un risque**

Bilan de thrombophilie non systématique  
Ne modifie pratiquement jamais la décision thérapeutique

Bilan faussement rassurant  
Conséquences sociales

AT III chez les jeunes ayant un antécédent familial jeune au 1<sup>er</sup> degré

Bilan chez les femmes en âge de procréer ?

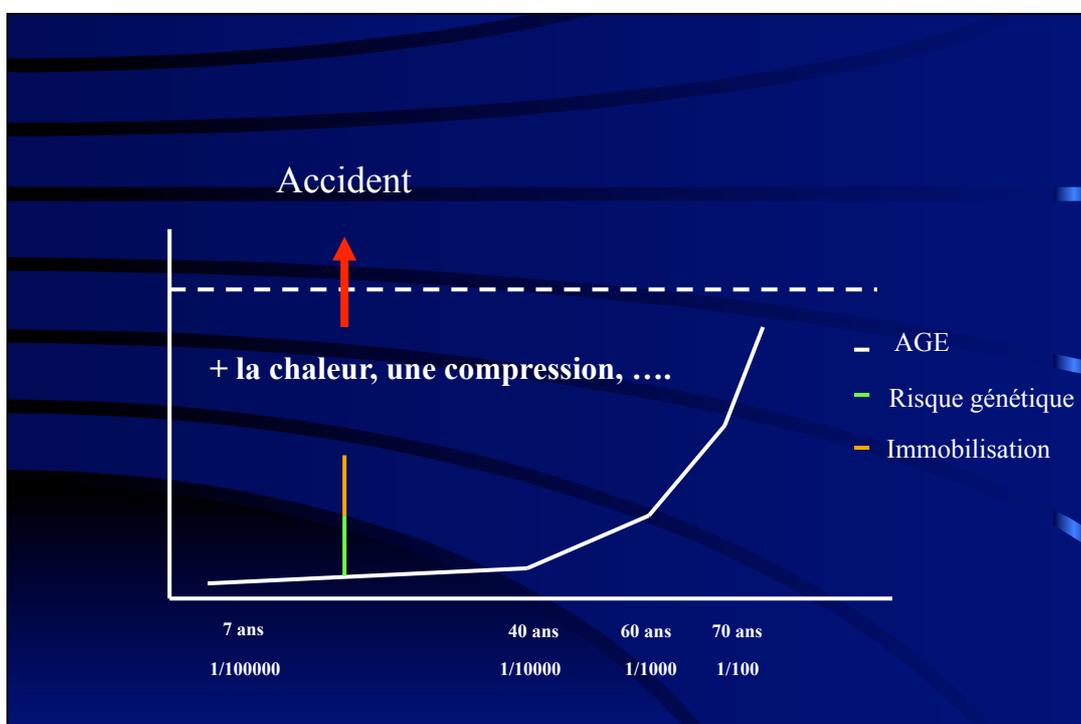
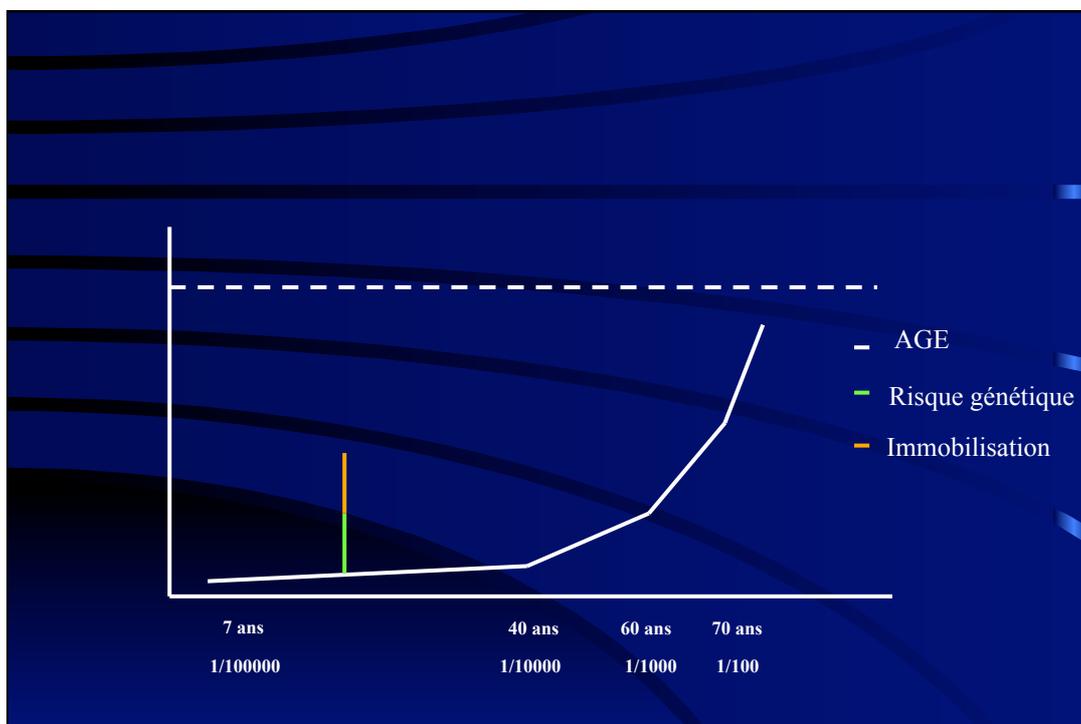
**L'interrogatoire est essentiel ... avec toutes ses difficultés**

**Antécédents familiaux de thromboses veineuses**

- à quel âge ?
- diagnostic certain ?
- dans quelles circonstances ?

**Antécédents personnels**

- la patiente a-t-elle déjà été exposée au risque ?



## Maladies de système

Maladie de Behçet      aphtose bi-polaire  
atteintes oculaires, cutanées, ...

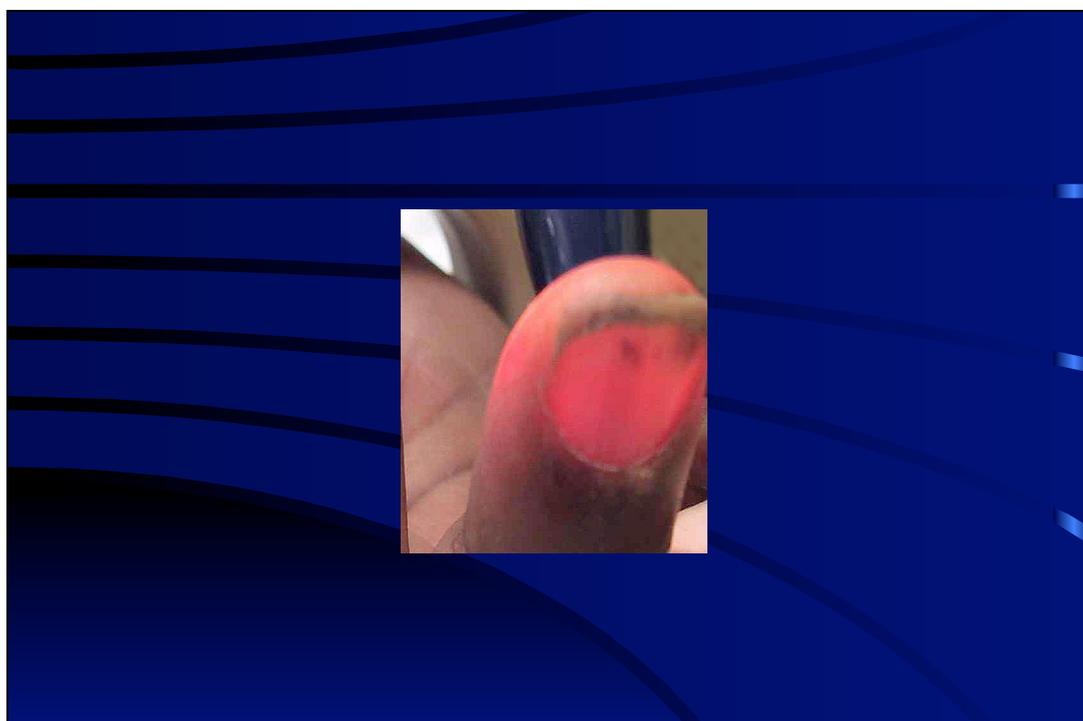
Maladie de Buerger      sujet jeune, tabac ou cannabis  
TVS, Raynaud, artérite distale

Hyperhomocystéinémie ?      (facteur de risque mineur OR < 2)

## LE SYNDROME DES ANTICORPS ANTI-PHOSPHOLIPIDES

Manifestation initiale : 17,5 %







## QUELS TESTS DEMANDER ?

Fausse sérologie syphilitique positive

TPHA – VDRL +

ALLONGEMENT SPONTANE DU TCA

METHODE ELISA

VERIFIER LA PERSISTANCE DES ANTICORPS

Face à un événement thromboembolique :

Faut-il rechercher un cancer ?  
Selon quelle stratégie ?

Tous les cancers

**Il n'est pas démontré que la recherche extensive d'un cancer dans une MTEV améliore le pronostic**

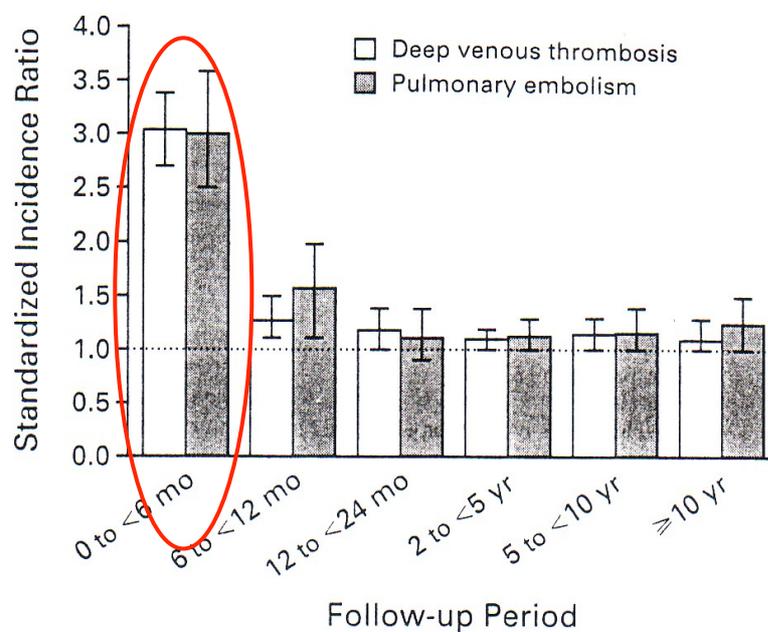
La MVTE est un marqueur diagnostique de cancer

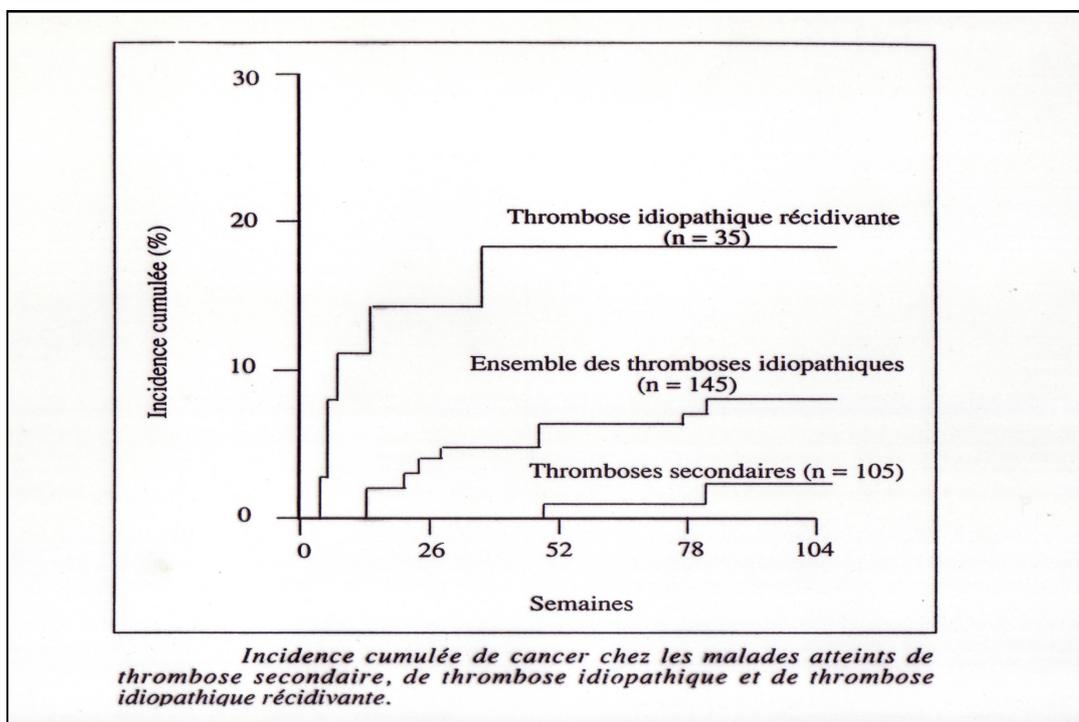
Rechercher le cancer occulte

surtout si entre 50 et 65 ans  
 surtout si TVP idiopathique, récidivante, bilatérale  
 surtout dans les six premiers mois  
 surtout si récidive sous AVK

Pancréas, ovaires, foie, cerveau, ...

Maladie de Vaquez et/ou Thrombocytémie essentielle





Devant une TVP idiopathique :

Examen clinique dont TR et TV  
 Radiographie pulmonaire  
 Hémogramme, ferritine, bilan hépatique  
 Suivi régulier les 6 premiers mois (clinique et NFS)

Mise à jour du suivi habituel de la population générale

Compléter par un scanner 4 étages si : point d'appel clinique  
 bilatérale  
 récidivante (sous ttt)

## **NE PAS RATER UN SYNDROME MYELOPROLIFERATIF**

**Maladie de Vaquez  
Thrombocytémie Essentielle**

**Prurit aquagénique  
Erythermalgie**

**Splénomégalie**

**Hémogramme : avant, au moment et après**

**Piège : Hypertension Portale (hypersplénisme)**

**LE DIAGNOSTIC POSITIF**

**L'ENQUETE ETIOLOGIQUE**

**LE TRAITEMENT**

## Traitement initial de la Thrombose Veineuse Profonde

si clairance  $> 30$  ml/mn

HBPM, Fondaparinux, AOD

si clairance  $< 30$  ml/mn

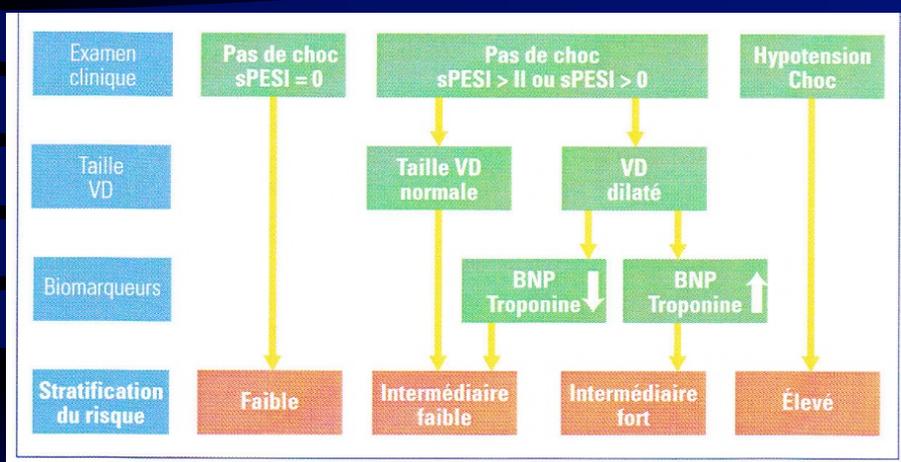
HNF

## Traitement initial de l'embolie pulmonaire

le plus souvent, à l'hôpital mais on commence

à faire des hospitalisations de 24 heures voire

à proposer un traitement ambulatoire



### 3. ORIENTATION / LIEU DE PRISE EN CHARGE

Cette stratification selon la gravité potentielle de l'EP présente l'avantage de rationaliser l'orientation des patients pour une prise en charge optimale des patients.

EP NON GRAVE	EP DE GRAVITÉ INTERMÉDIAIRE FAIBLE	EP DE GRAVITÉ INTERMÉDIAIRE ÉLEVÉE	EP GRAVE
- ambulatoire - hôpital de jour - hospitalisation courte durée	- hospitalisation complète	- hospitalisation soins continus - hospitalisation complète spécialisée	Soins continus ou réanimation

**Traitement initial de l'EP : clairance créatinine  $\geq$  30 ml/min**

	EP NON GRAVE	EP DE GRAVITÉ INTERMÉDIAIRE FAIBLE	EP DE GRAVITÉ INTERMÉDIAIRE ÉLEVÉE	EP GRAVE
Thrombolyse	NON		NON	OUI
HNF	NON en 1 <sup>ère</sup> intention		OUI	OUI
HBPM fondaparinux	OUI	OUI	OUI	NON
relais AVK	précoce dès J1		différé*	différé*
Switch AOD	OUI	OUI	OUI	différé*
AOD d'emblée	OUI	OUI	OUI **	NON

\* différé après stabilisation clinique ; \*\* en fonction de l'AMM

**Pour quelle durée ?**

**Tableau 1 - Facteurs déclenchants transitoires de MTEV**

Chirurgie récente	Ex. : Orthopédie (PTH, PTG, fracture de hanche) Neurochirurgie ; Abdominale lourde ; carcinologique
Traumatologie	Fractures des membres inférieurs < 3 mois, immobilisation prolongée (plâtre, attelle)
Immobilisation pour cause médicale	≥ 3j (AVC, Insuffisance cardiaque aiguë, décompensation respiratoire aiguë, sepsis...)
Obstétrique	Grossesse, postpartum,
Gynécologie	CO œstroprogestative, THS oral
Voyage	Prolongé (avion > 6 h)

**Traitement court :****3 à 6 mois****Pas de bilan étiologique****Tableau 2 : Facteurs étiologiques permanents de la maladie thrombo-embolique veineuse liés au sujet**

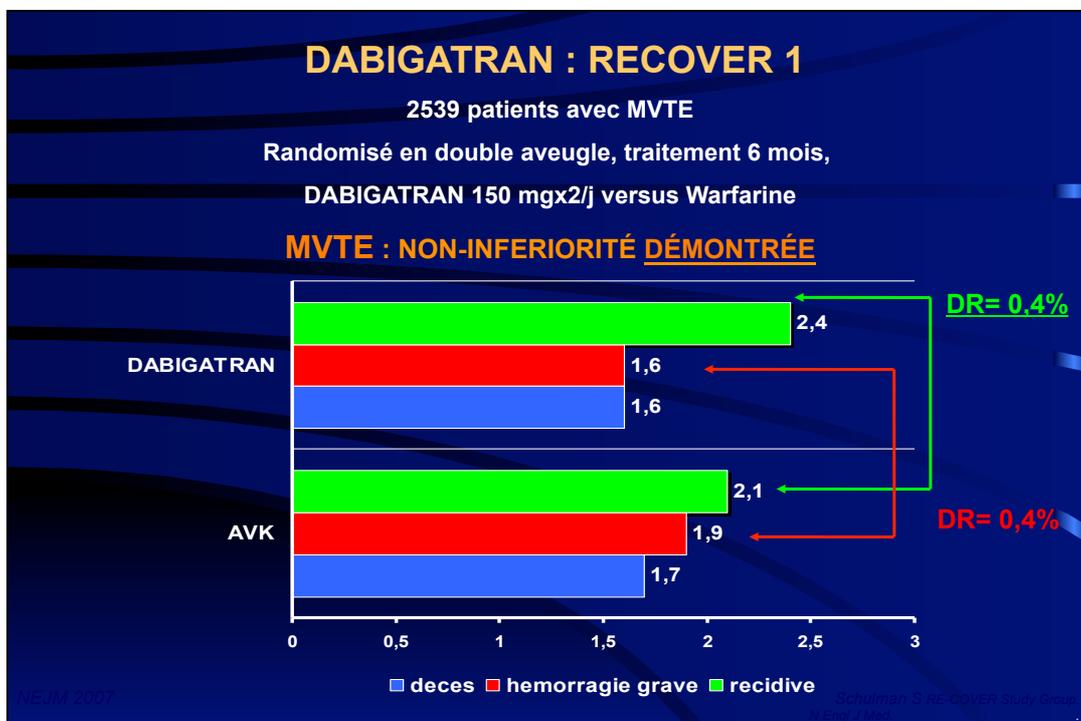
Antécédent personnel de MTEV	
Antécédent familial de premier degré de MTEV	
Pathologie néoplasique	Cancers Syndromes myéloprolifératifs Dysglobulinémie
Maladies inflammatoires	Infections chroniques Entéropathies inflammatoires Behçet – Lupus - Buerger
Pathologies chroniques	Insuffisance cardiaque Cœur pulmonaire chronique Syndrome néphrotique Décompensation de BPCO
Compression veineuse	Syndrome de Cockett
Obésité (IMC > 30)	
Médicaments	Traitements hormonaux du cancer Chimiothérapies, anti-angiogéniques

**Traitement « prolongé »****SAPL****Cancer en traitement  
(HBPM +++)****Déficit constitutionnel**

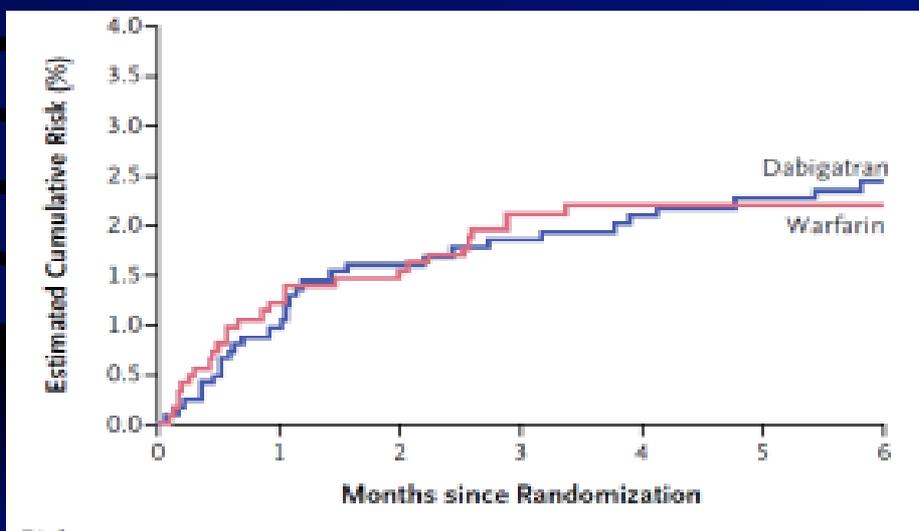
**Traitement au long cours**

**HBPM relais AVK**

**AOD**

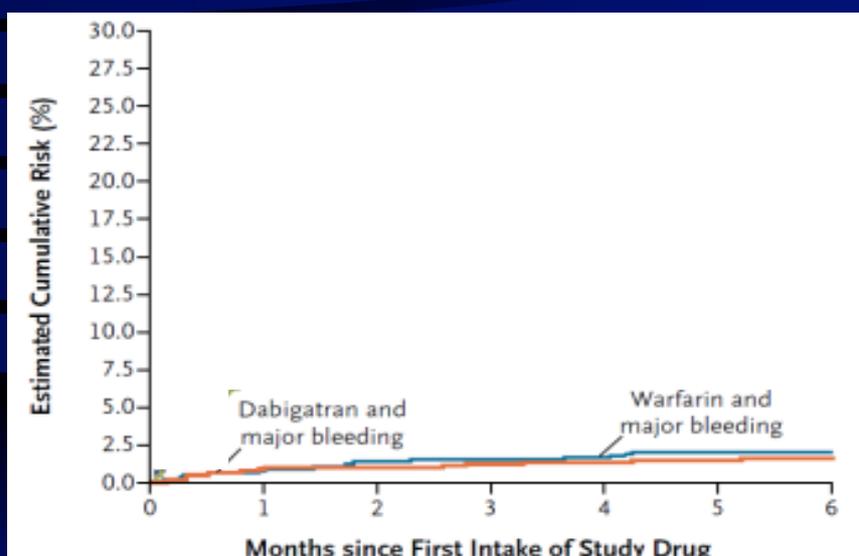


## Récidives TEV : NON INFÉRIEUR

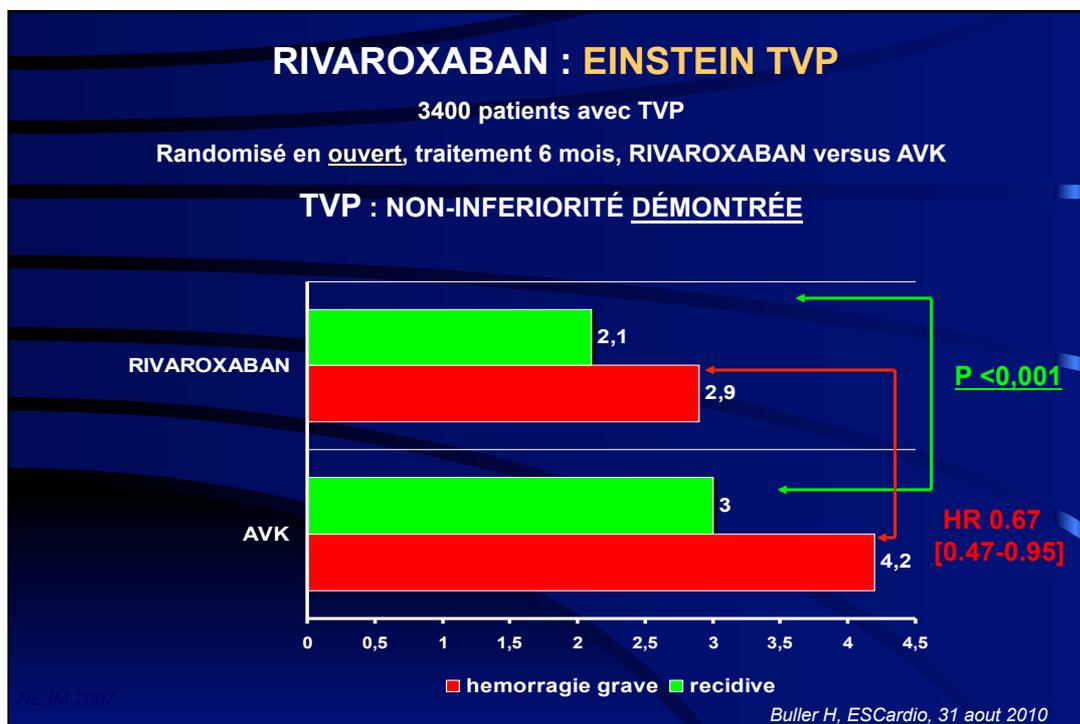


Schulman S NEJM Ven Study Group  
W Eng J Med

## Saignement grave : NON INFÉRIEUR



Schulman S NEJM Ven Study Group  
W Eng J Med



### Durée de traitement de la MVTE idiopathique ?

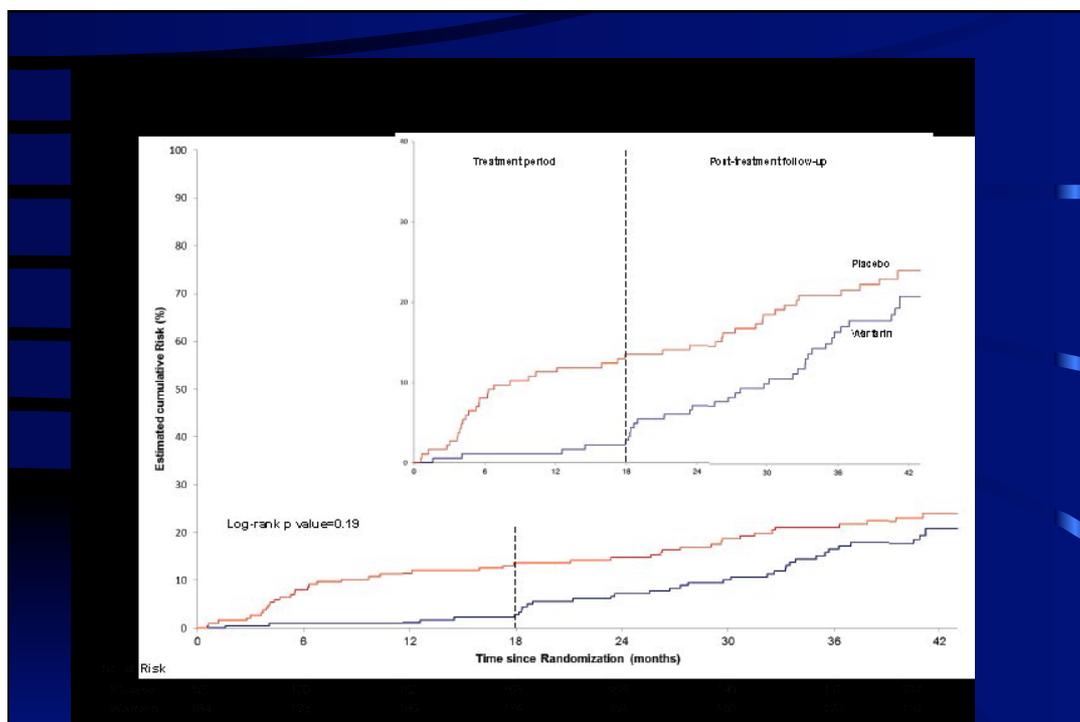
9 % de récurrence la première année (mortalité 5 % et 12 %)

3 % de risque hémorragique par an (mortalité 20 %)

minimum : 6 mois

6 mois, 12 mois, deux ans, à vie ?

Rapport Bénéfice / Risque



## DABIGATRAN : Anti-IIa interactions

Interaction avec l'alimentation et d'autres médicaments

- **L'alimentation retarde de 2 à 4 heures l'absorption**
- Interactions médicamenteuses / drogues qui agissent sur la glycoprotéine P
  - vérapamil,
  - **MACROLIDES : baisse AUC**
  - **AMIODARONE : augmentation AUC.**
  - Quinidine contre indiquée.
  - Pantoprazole réduit l'AUC de 30 %.

## RIVAROXABAN (anti Xa) APIXABAN

**Pas ou peu d'interaction significative avec :**

**Sexe, Age, Poids, Alimentation,  
Insuffisance rénale légère/modérée**

**Interaction médicamenteuse :**

**Inhibiteurs du cytochrome P450 3A4** (azolés type kétoconazole, Inhibiteurs de protéases type ritonavir)

Dépêches APM en date de 27 novembre 2013

La Cnamts identifie des prescriptions inappropriées

Les données de pharmacovigilance montrent que :

- les effets indésirables dont les décès
- sont dans les valeurs attendues

HAS, ANSM, Cnamts : ambiance de préoccupation, pas d'alerte

Mme Evelyne Falip : directrice de la surveillance de l'ANSM

Pas de situation alarmante : c'est le profil de risque attendu

1624 notifications d'événements indésirables pour Pradaxa (175 décès)  
1564 avec Xarelto dont 127 décès.

Hémorragies digestives (50 % des notifications, 66 % des décès)  
Liées à l'âge, non contrôle de la clairance, interaction

Thromboses : 22 et 21 % des cas -> sous-dosage

Situations évitables : 25 % des cas (rein, AAP, AINS; amiodarone)

Proposition d'un plan d'action.

63

## Caractéristique des nouveaux anticoagulants

	Dabigatran	Rivaroxaban	apixaban
cible	Inhibiteur direct thrombine	Inhibiteur direct Xa	Inhibiteur direct Xa
prodrogue	oui	non	non
biodisponibilité	6,5%	80%	50%
Tmax	2h	3h	3h
Demi-vie	14-17h	7-11h	9-14h
interact med	Inhibiteur Pgp	Inhibiteur CYP3A4 et Pgp	Inhibiteur CYP3A4 et Pgp
excrétion	80% rein	33% rein 66% bile	25% rein 75% bile
antidote	non	non	non
dialysable	oui	non	non

## Tests globaux de la coagulation

	Dabigatran	Rivaroxaban
TP	↘	↘ ↘
TCA	↗ ↗	↗
temps de thrombine	—	
fibrinogène	N	N ou ↘

Modification des tests classiques ne permettent pas de différencier surdosage/taux thérapeutiques

## Suivi biologique

- Fonction rénale +++

### Clearance de la créatinine selon Cockcroft et Gault:

au moins 1 fois / an voire  
2 ou 3 si clearance entre 30 et 50 ml / mn  
dans les situations à risque

- NFS

## LES RELAIS

### Relais AVK => nouveaux anticoagulants

- Dabigatran dès que  $INR < 2$
- Rivaroxaban dès que  $INR < 2,5$

## Relais nouveaux anticoagulants => AVK

Débuter AVK avant l'arrêt dabigatran/rivaroxaban

- chevauchement jusqu' à INR à 2
- relais intermédiaire par héparine éventuel si insuffisance rénale
- influence du rivaroxaban sur l'INR

## Relais héparine HBPM <=> nouveaux anticoagulants oraux

Pas de chevauchement

**Conclusion**

**Diagnostic positif obligatoire**

**Enquête étiologique indispensable**

**Traitement :**

**quelle molécule ?**

**quelle durée ?**