

DE LA PHLEBITE A LA THROMBOPHILIE

La recherche de la thrombophilie: pourquoi, qui, quand ...?

Dr L. GRUNEBAUM - Laboratoire d'hémostase – CHRU Hautepierre

Traitement de la TVP, de l'EP, de L'ACFA.

Dr S. BUFFLER – Cardiologie - CH Haguenau

TVP, les thromboses veineuses superficielles et inhabituelles, la contention:

Dr C. FORNECKER - Angiologue - CH Haguenau

Invitation téléphonique du Dr L. GRUNEBAUM



Dr Lélia GRUNEBAUM
Laboratoire d'hémostase – CHU Hautepierre
(Cliquez sur l'image)

Si vous ne pouvez entendre le message sonore, il
vous faut télécharger « VLC Média Player »



PC



MAC

La recherche de thrombophilie : pourquoi, qui, quand...?

L. GRUNEBAUM - Laboratoire d'hémostase Hte Pierre

Mécanismes des thromboses veineuses et artérielles

Interaction anormale entre :

- les éléments sanguins (cellules circulantes, protéines plasmatiques de l'hémostase)
- et - la paroi vasculaire



THROMBOSES VEINEUSES



THROMBOSES ARTERIELLES

Facteurs à l'origine du dysfonctionnement :

- facteurs hémodynamiques et rhéologiques (stase, turbulence)
- hypercoagulabilité sanguine
- lésion pariétale

Thrombose veineuse / thrombose artérielle



Lésion pariétale (dysfonctionnement de l'endothélium, Inflammation pariétale, athérosclérose...)



Thrombose artérielle



Stase et/ou hypercoagulabilité sanguine



Thrombose veineuse

Facteurs de prédisposition aux thromboses veineuses

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV)
affection complexe, multifactorielle et multigénique

Facteurs de risque

Circonstanciels ou acquis

- âge
- grossesse, traitement hormonaux, immobilisation prolongé
- chirurgie
- **SAPL**
- Hyperhomocystéinémie acquise
- certaines pathologies : cancer, syndrome myéloprolifératif, HNP

Thrombophilie constitutionnelles

- **Déficit en AT**
- **Déficit en PC**
- **Déficit en PS**
- **RPCa/F.V Leiden**
- **mutation du facteur II**
- augmentation du facteur VIII
- Hyperhomocystéinémie
- Mutation MTHFR-CBS
- Certaines dysfibrinogénémies
- Altération du plasminogène
- mutation de la thrombomoduline, TFPI...

↗ Plaquettes
↗ Fibrinogène
↗ Facteur VIII, IX, XI....

plasminogène

↘ tPA



hypofibrinolyse

hypercoagulation



Inhibiteurs de la coagulation

↘ ATIII
↘ PC
↘ PS

Inhibiteurs de fibrinolyse

↗ PAI
↗ TAFI

THROMBOPHILIE BIOLOGIQUE

définition

= prédisposition aux thromboses veineuses, regroupant les anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation

1965 : 1^{ère} anomalie biologique familiale prédisposant aux thromboses, le déficit en antithrombine

depuis

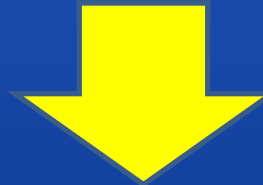
- progrès dans l'approche biologique des thromboses+++++



**Nouvelle stratégie d'exploration de la MTEV :
recherche de facteurs de risque biologiques**



- ★ La présence d'un (voire plusieurs) facteurs de thrombophilie biologique n'est pas une explication suffisante par elle-même pour le développement d'une MTEV
- ★ Aucune donnée actuellement ne permet d'identifier par la biologie les patients à très haut risque thromboembolique
- ★ Pas de donnée concernant la comparaison de différents schémas de prise en charge thérapeutique des patients en fonction des facteurs biologiques de risque



Intérêt de la recherche d'une thrombophilie biologique en pratique quotidienne reste incertain et discuté

Bilan de thrombophilie

chez qui est-il recommandé?

- 1^{er} épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) proximale et / ou d'EP non provoqué avant l'âge de 60 ans
- 1^{er} épisode de TVP proximale et /ou EP provoqué ou non chez les femmes en âge de procréer
- 1^{er} épisode de MTEV de site inhabituel (cérébral, mésentérique, porte, sus hépatique).
- toute récurrence de TVP et/ou EP provoquée ou non , dont le 1^{er} épisode est survenu avant 60 ans
- toute récurrence de TVP distale non provoquée dont le 1^{er} épisode est survenu avant 60 ans

Bilan de thrombophilie

chez qui est-il discutabile ou non recommandé?

- En cas de 1^{er} épisode de TVP distale et/ou TVS idiopathique, un bilan de thrombophilie n'est pas recommandé (à part APL/ACC chez patients lupiques)
- En cas de 1^{er} épisode de TVP proximale et/ou EP idiopathique après 60 ans un bilan de thrombophilie n'est pas recommandé
- En cas de 1^{er} épisode de TVP proximale et/ou EP avec facteur déclenchant, et en l'absence de famille informative, un bilan de thrombophilie ne doit pas être systématiquement effectué (sauf femme en âge de procréer)

Bilan de thrombophilie

chez qui ?

Enquêtes familiales

Pratiquer une étude familiale uniquement :

➔ chez les asymptomatiques de 1^{er} degré de moins de 60 ans

➔ en cas d'ATCD familiaux de MTEV associés à un déficit en AT, PC, PS, ou FV Leiden ou FII20210A homozygotes ou double hétérozygotes

Bilan de thrombophilie discutable, à envisager éventuellement chez les femmes en âge de procréer

➔ en cas d'ATCD familiaux de MTEV associés à des mutations (FV Leiden ou FII20210A) hétérozygotes



Avant toute recherche de facteurs de risque biologiques :
déterminer le caractère familiale ou non de la MTEV
déterminer le caractère provoqué ou non de la MTEV

Définition

des circonstances déclenchantes de la MTEV

Circonstances déclenchantes majeures :

- Immobilisation plâtrée ou fracture d'un membre inférieur
- Chirurgie sous anesthésie générale sup à 30 min.
- Alitement de + de 3 jours, survenu dans les 3 mois précédents
- Cancer actif dans les 2 ans précédents

Circonstances déclenchantes modérées ou mineures :

- Grossesse ou post-partum
- Contraception estroprogestatif
- Traitement hormonal substitutif de la ménopause pris dans l'année qui précède la MTEV
- Voyage d'une durée sup. à 6H

Le caractère strictement idiopathique est retenu en dehors de ces situations

Bilan de thrombophilie

quelles anomalies recherchées ?

rechercher tous les facteurs de risque établis

- Déficit en inhibiteur (AT, PC, PS)
- Etude de la résistance à la protéine C
- Mutation thrombogène G20210A du facteur II
- recherche d'APL

+

exploration globale de la coagulation :

- TCA, TQ, TT, fibrinogène = aide à l'interprétation

Bilan de thrombophilie

quelles anomalies recherchées ?

Anomalies dont la recherche systématique est discutable

Dysfibrinogénémie constitutionnelle

- généralement asymptomatique
- parfois maladie hémorragique
- 10% des cas , thromboses veineuses et/ou artérielles
- Biologie : ↘ TQ, ↘ fibrinogène, discordance entre différentes méthodes de dosage du fibrinogène

Déficits qualitatifs ou quantitatif en plasminogène

Mutations de la thrombomoduline, du TFPI

Anomalie du système fibrinolytique



Lien de cause à effet entre anomalie biologique et accident thrombotique difficile à prouver

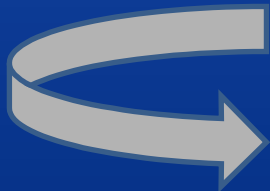
Bilan de thrombophilie

quelles anomalies recherchées ?

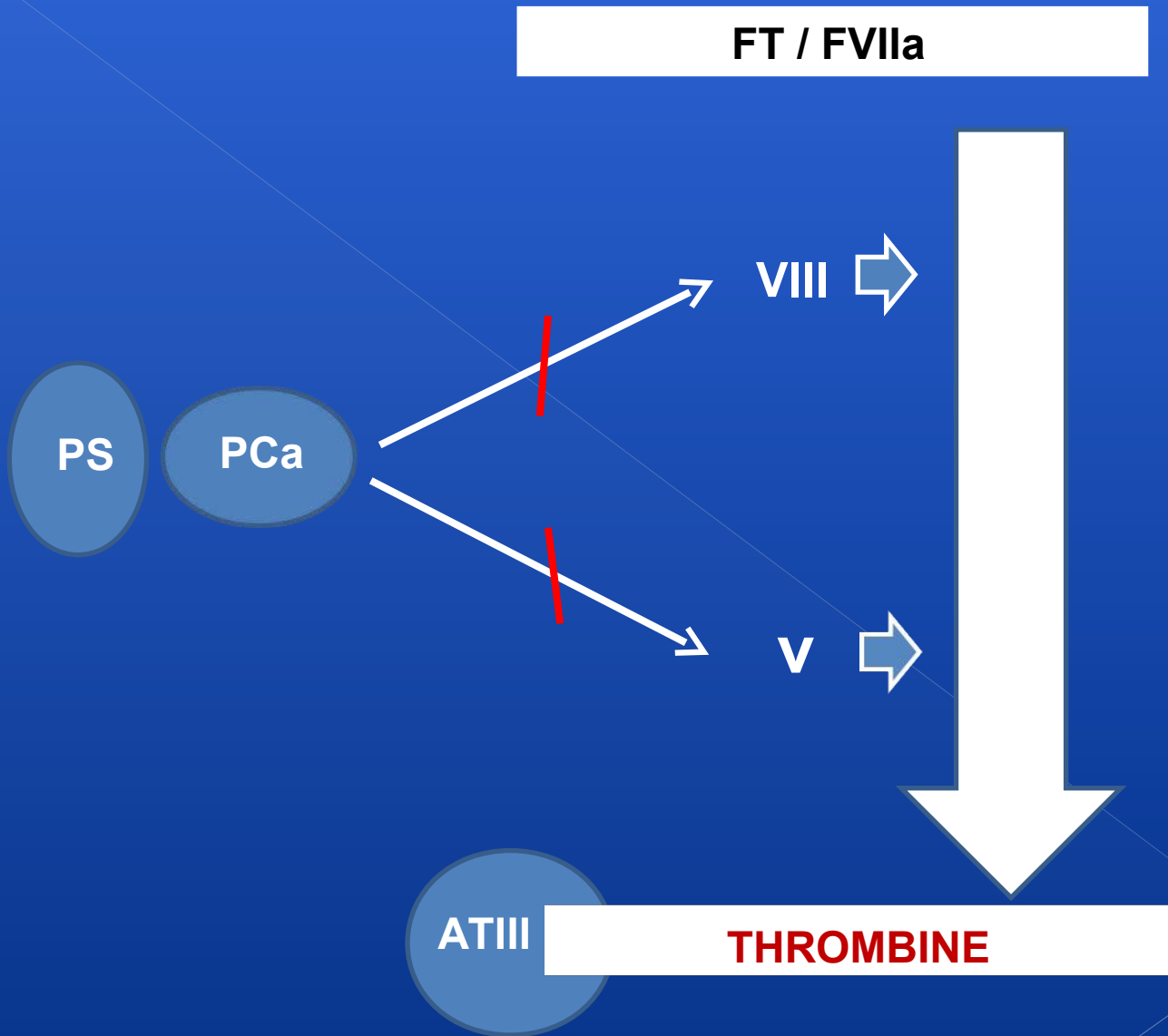
Anomalies dont la recherche systématique est discutable

- **Augmentation du facteur VIII :**
 - pas de valeur seuil au-delà de laquelle on peut considérer qu'il s'agit d'un facteur de risque
 - aucune mutation associée à un taux élevé en facteur VIII
 - absence d'impact claire sur la prise en charge du patient
- **Hyperhomocystéinémie**
 - absence d'impact claire sur la prise en charge du patient
- **Augmentation du facteur IX, XI,**
- **Mutation V34L du FXIII,**
- **Polymorphisme du gène du PAI**

Données peu nombreuses
ou hétérogènes



Dépistage non indiqué en 1ère intention



Les anomalies génétiques

Les déficits héréditaires en inhibiteurs de la coagulation

L'antithrombine III

- glycoprotéine de 432 acides aminés, synthétisée par l'hépatocyte
- famille des serpines , avec une activité inhibitrice irréversible envers les facteurs activés de la coagulation
- dans les conditions physiologiques : action progressive
- en présence d'héparine, action puissante et immédiate (accélération d'un facteur 2000)

Le déficit héréditaire en ATIII

- 1-2% des sujets de MTEV récidivantes
- prévalence asymptomatique : 1/2000 et 1/5000
- transmission autosomale dominante à pénétrance variable
- manifestations cliniques : TVP et EP spontanées ou dans des situations à risques de thrombose chez l'adulte jeune
- *plusieurs types* :
 - quantitatif (type I)
 - qualitatif (type II) : IIRS (atteinte du site actif d'inhibition des protéases)
IIHBS (atteinte du site de liaison à l'héparine)
- Risque thrombotique : type I ++++
type IIRS ++++
type HBS +

Le dosage de l'antithrombine III

En première intention, il faut utiliser la méthode la plus pertinente
Pour dépister tous les types d'anomalies



Mesure de l'activité cofacteur de l'héparine
(méthode sensible si temps d'incubation < 2 min)

	Activité cofacteur de l'héparine (%)	Activité progressive (%)	Dosage de la protéine (%)
Type I : déficit quantitatif hétérozygote	< 80%	< 80%	< 80%
Type II : déficit qualitatif			
- anomalie du site actif : RS	< 80%	< 80%	80-120
- anomalie de la liaison à l'héparine: HBS	< 80%	80-120	80-120
- anomalie de la liaison et du site actif	< 80%	< 80%	60-80

Causes d'anomalies acquises en ATIII

- Valeurs normales et variations physiologiques (âge, grossesse...), syndrome néphrotique, thromboses étendues et CIVD
- HNF
- Contraceptifs oraux contenant plus de 30µg d'éthinylestradiol
- L- asparaginase



Contrôle à réaliser

- après 2 cycles d'arrêt du traitement pour les contraceptifs oraux
- 5-10 jours d'arrêt pour les héparines

La protéine C

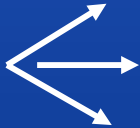
- protéine vitamine K dépendante
- circule sous forme de précurseur inactif dans le plasma

Son activation

- n'est activée que lorsque de la thrombine a été produite
- se fait par scission d'une seule liaison peptidique (Arg12-Leu) sur la chaîne lourde, puis libération d'un peptide d'activation

Son action

- protéolyse des cofacteurs Va et VIIIa

- réaction nécessitant 
 - calcium
 - phospholipides chargés négativement
 - cofacteur : la protéine S

Sa régulation

- assurée par 2 serpins : PCI et α 1 antitrypsine

Le déficit héréditaire en protéine C

- **3 % des patients atteints de MTEV récidivantes**
- **prévalence du déficit asymptomatique : 1/200 à 1/700**
- **expression variable et très hétérogène sur le plan clinique et biologique**
- **déficit homozygote associé à un purpura fulminans ou à un syndrome thrombotique sévère**
- **2 types de déficit :**

Le dosage de la protéine C

Technique conseillée :

Mesure de l'activité anticoagulante de la protéine C par méthode amidolytique

Interprétation :

- valeurs normales : 70-130 %
- chez le nouveau – né : taux bas
- chez la femme enceinte : PC significativement augmenté à partir de la 18 ème semaine
- Dépistage des déficits congénitaux

	Activité anti-coagulante (%)	Activité amidolytique (%)	Dosage de la protéine(%)
Type I : déficit quantitatif hétérozygote	< 70%	< 70%	< 70%
Type II : déficit qualitatif			
- II AC	< 70%	70-130	70-120
- II AM	< 70%	< 70%	70-120

mais

risque de thrombose : pas de différence entre les déficits en PC de type I et II

Causes d'anomalies acquises en protéine C

- **Insufisance hépatocellulaire**
- **Hypovitaminose K**
- **Thromboses étendues**
- **CIVD**
- **Présence d'auto-anticorps anti-PC**
- **Traitement par AVK** (délai de 10 j
recommandé avant un contrôle)

La protéine S

- Protéine vitamine K dépendante
- synthétisée dans le parenchyme hépatique, la cellule endothéliale et le mégacaryocyte
- cofacteur de l'activité anticoagulante de la protéine C activée (APC)
- - 40 % sous forme libre
 - 60 % sous forme liée à la C4b-bp
- seule la fraction libre est active comme cofacteur de l'APC

Déficit héréditaire en protéine S

- 2-3 % des patients thrombophiliques
- 0.05 - 0.10 dans la population générale
- nombre important de mutation identifié, mutations dites « privées », sans association claire entre mutations et pénétrance clinique
- 3 types de déficits :

	PS totale	PS libre	PS libre (activité)
Déficit quantitatif	↓	↓	↓
	N	↓	↓
Déficit qualitatif	N	N	↓

Valeurs normales en protéine S

- Hommes > 60%
- femme ménauposée : > 55-60%
- femme jeune : > 50-55 %

Variations physiologiques

- à la naissance : 12 à 60%, atteinte du taux basal à l'âge de 6 mois
- diminution précoce de la PS au cours de la grossesse

Causes d'anomalies acquises en protéine S

- Hépatopathie
- Hypovitaminose K
- CIVD
- Auto-anticorps anti PS
- Traitement par AVK
- Traitement par L-asparaginase
- Traitement contraceptif oraux (3G)
- Traitement hormonaux substitutifs de la ménopause par voie orale
- Grossesse et post-partum

Si traitement ou grossesse



Contrôle programmé à envisager 4-6 semaines après arrêt de ces traitements, ou après accouchement

Résistance à la protéine C activée

- reflète dans 90-95% , une mutation sur le gène codant pour le facteur V
- mutation = remplacement en position 506 d'une arginine par une glutamine,
affectant un des sites de clivage du facteur V par la PCa.
↳ Inactivation du Va moins efficace
- Autres mutations : affectant le site de clivage 306
mutation Hong Kong sans effet sur la RPCA
mutation Cambridge associée à une résistance accrue

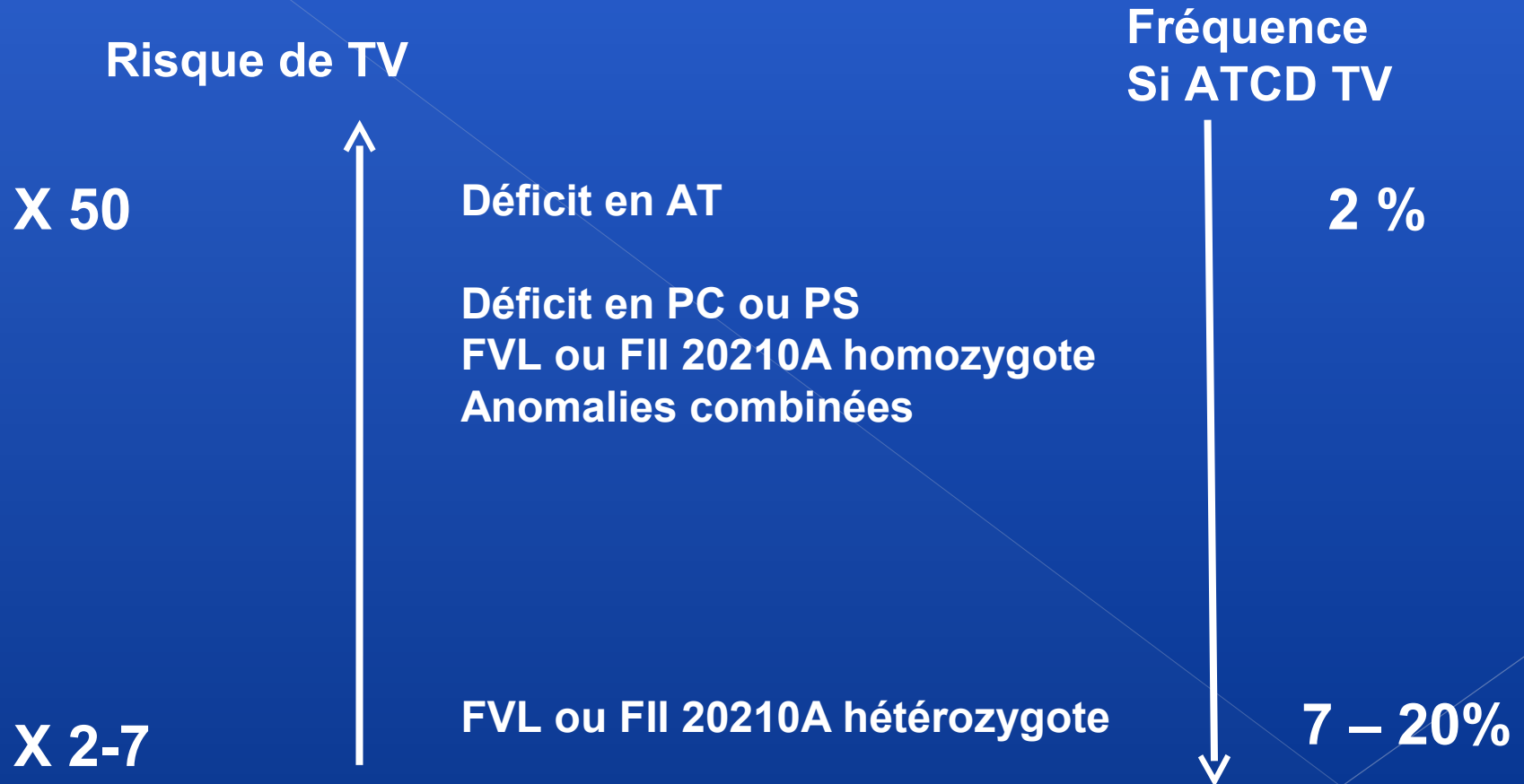
Mutation Leiden du facteur V

- 10-20 % des patients ayant des antécédents personnels de thrombose veineuse
- en moyenne 5% dans la population générale, avec des différences notables selon les régions
- risque relatif thrombotique
 - état hétérozygote : x 3-5
 - état homozygote : x 20

La mutation 20210 A du facteur II

- retrouvée chez 6-10% des patients ayant fait un 1^{er} épisode de TVP
- retrouvée chez 0.35-2% des individus dans la population générale
- risque relatif de thrombose veineuse : x 2-7, fonction de la présence ou non d'autres facteurs de risque
- favorise la survenue d'accidents thromboemboliques artériels
- inconstamment associée à une élévation du taux de facteur II
- pas de test de dépistage
- analyse de cette mutation uniquement par biologie moléculaire

Différence de risque et de fréquence des thrombophilies



Le syndrome des antiphospholipides

- Cause la plus fréquente de thrombophilie acquise
- Syndrome hétérogène sur le plan clinique et biologique

Critères cliniques :

- thromboses veineuses, artérielles, ou microcirculatoires
- fausses couches (≥ 3), ou perte fœtale (≥ 1) au-delà 10 SA, ou prématurité (< 34 SA) = éclampsie sans anomalie morphologique, hormonal ou chromosomique

Critères biologiques : présence durable (6 à 8 semaines)

- antiprothrombinase (anticoagulant circulant de type lupique =LA)
- anticardiolipides à un taux significatif

Le syndrome des antiphospholipides

Diagnostic positif :

au moins 1 critère clinique

+ 1 critère biologique

Primaire

- Sujet jeune
- Recul de 5 sans signe de connectivite associé
- APL détectés chez 1 à 4 % des sujets sains

Secondaire

- Maladies auto-immunes (LED+++ , Gougerot, sclerodermie.....
- Infections : VIH, hépatites, varicelle, lyme, BK, salmonellose, paludisme, pneumocystose
- Autres : Hémopathies, cancer, hémodialyse chronique
- iatrogène : phénothiazine, quinidine, beta bloquants, interféron.....

Quand rechercher un SAPL ?

- **Accidents thrombotiques artériels ou veineux, siège inhabituel, sujet jeune, récidivants**
- **Troubles de la microcirculation**
- **Avortements spontanés précoces récidivants**
- **Thrombopénie durable inexpliquée**
- **Connectivite dont LED**
- **TCA augmenté**

Stratégie diagnostique (1)

But du bilan : rechercher tous les facteurs de risque établis

Quel bilan de dépistage ?

Examens à faire :

- dosage des inhibiteurs de la coagulation par les technique qui ont le spectre le pus large
- recherche d'ACC, d'anticorps aPL , et anti – béta 2 GPI
- recherche de la RPCA/ FV Leiden
- recherche de la mutation 20210 G du gène du facteur II

Examens à associer pour aider à l'interprétation :

- TQ pour s'assurer de la qualité du prélèvement, et comme contrôle de l'état hépatique
- VII : aide à l'interprétation du taux de la protéine C
- fibrinogène : recherche d'un syndrome inflammatoire, et un temps de thrombine pour rechercher une dysfibrinogénémie

Quand faire ce bilan de dépistage ?

Idéalement ,

- à distance des épisodes aigus
- à distance de tout traitement anticoagulant

mais aussi

- à la phase aigue de la thrombose
- avant le début du traitement anticoagulant



Impact sur la prise en charge thérapeutique du patient

Stratégie diagnostique (2)

- **Contrôler la permanence de l'anomalie à distance de l'accident thrombotique à distance de traitement anticoagulant même , en l'absence de causes d'anomalies acquises, un contrôle doit être systématiquement demandé**

Bilan de contrôle :

Pourquoi ?

Vérification de la permanence de l'anomalie

Quand ?

- **Si 1^{er} bilan effectué au moment du diagnostic de thrombose :**
contrôle de la PC et PS à distance de l'évènement et du traitement anticoagulant
- **Si anomalie d'un test ,en l'absence de causes acquises,**
contrôle systématiquement demandé à distance du 1^{er} examen
- **Si recherche d'APL positive**
suivre l'évolution par un contrôle 2 mois après le 1^{er} prélèvement

Thrombophilie biologique

quelles conséquences ?

- Le traitement à la phase aigue de la thrombose n'est pas différent sauf s'il existe un déficit en ATIII (addition éventuelle de concentrés en ATIII)
- La durés du traitement est mal définie, à étudier au cas par cas (caractère familiale, provoqué ?) : la présence d'une FRB peut renforcer la décision d'un traitement de longue durée dès le premier épisode de MTEV idiopathique
- Surveillance du traitement anticoagulant :
 - pas de surveillance spécifique sauf dans le cas d'un SAPL avec allongement du TCA (ajustement du traitement en fonction de l'héparinémie

CONCLUSION (1)

Un bilan de thrombophilie

- Ne doit pas être systématique
- peut être utile dans certaines situations pour optimiser la durée du traitement et/ ou la prévention de MTEV lors de situation à risque.
- doit être complet du fait des anomalies combinées qui augmentent de manière synergique le niveau de risque .
- comprend la recherche :
 - de déficit en inhibiteurs : AT, PC, PS
 - de polymorphisme génétique (FVL, FIIG20210A)
 - de SAPL

CONCLUSION (2)

Grande hétérogénéité du phénotype clinique des thrombophilies biologiques, et donc du risque de récurrence à prendre en compte dans la décision d'arrêt ou non du traitement anticoagulant.

Détermination du caractère provoquée ou non d'une MTEV est fondamentale dans l'appréciation du risque de récurrence, en dehors de toute connaissance d'une éventuelle thrombophilie biologique → Interrogatoire ++++++

« De la phlébite à la thrombophilie »

FMC de Haguenau
18 Mai 2011

cardiologie,

S. Buffler
service

CH Haguenau

Le défi :

3 questions = 15 minutes ...

- ⊙ **Traitement de la TVP** : modalités, molécules, durée.
- ⊙ **L'embolie pulmonaire** : diagnostic, traitement
- ⊙ **Acfa** : quel traitement anti-coagulant ?

TVP : modalités

- Ambulatoire : pour tous ? 80 %
Intérêt patient et coût
- Conditions : diagnostic de certitude, topographie (distales, VFC), pas d'EP, Ø CI HBPM, Ø I rénale, Ø risque hémorragique, Ø grossesse, Ø TVP récidivantes, possibilité suivi (entourage, éloignement, biologie), accord du patient

TVP : traitement

- Molécules : 6 HBPM / AMM (efficacité équivalente)
- mono injection : Tinzaparine (Innohep) et Nadroparine (Fraxodi)
- CI : insuffisance rénale
- Fondaparinux : inhibiteur selectif Xa
- Durée 5 à 10 jours
- Relai AVK précoce (2 INR cible), carnet de surveillance
- Bas de contention classe 3
- NFS / Plaquettes J0, bi-hebdomadaire
- Anti Xa

TVP : durée

- TVP distales symptomatiques avec facteur déclenchant évident et en l'absence de facteurs de risque persistant: 6 semaines

La prolongation du traitement à 3 mois au moins est suggérée (Accord professionnel) en cas de TVP distale symptomatique :

- idiopathique,
- ou associée à un facteur de risque persistant,
- ou récidivante,
- ou survenant dans un contexte de cancer évolutif.

- TVP proximales et EP : selon circonstances de survenue

Nouveaux anticoagulants

- Rivaroxaban (étude Einstein-DVT): inhibiteur direct fact Xa voie orale , pas de surveillance, pas d'adaptation (âge, sexe, poids)

L'embolie pulmonaire (guidelines ESC 2008)

- Fréquente mortelle et trompeuse: incidence MTE en France 183 / 100 000 (123 TVP/ EP). 10 000 décès / an .
- Y penser et encore y penser !
- Moyens diagnostiques :
 - Scores cliniques de probabilité (Genève, Wells)
 - D-dimères, échodoppler veineux, angioscanner, scintigraphie V/P

Estimation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire selon les scores de prédiction clinique de Genève modifié

- Age > 65 ans 1
- TVP ou Emb. Pulm. Antérieure 3
- Chirurgie (sous anesth. générale) ou fracture m.inf, dans le mois 2
- Affection maligne, solide ou hématologique, active ou guérie il y a < 1 an 2
- Douleur unilatérale m.inférieur 3
- Hémoptysie 2
- Douleur à la palpation veineuse profonde du m. inf. et œdème unilatéral 4
- Rythme cardiaque /min moins de 75-94 0 à 5
- TOTAL PROBABILITE faible / intermédiaire / élevée

Prise en charge spécifique

- Hospitalière généralement
- Type de traitement médicamenteux selon gravité (clinique, échocardiographique et imagerie)
 - HBPM (tinzaparine, enoxaparine)
- Fondaparinux
 - Héparinothérapie
 - Thrombolyse
 - Embolectomie, filtre cave

Durée traitement

	Facteurs	Risque / an récidive après 3 mois de traitement	Durée traitement recommandée	Grade recommandatio n
MTEV + facteur déclenchant majeur transitoire	Chir, immobilisation sup 3 jours, fracture membre TH	3 %	3 mois	Grade A
MTEV avec facteur risque persistant majeur	Cancer en cours SAPL	9 %	≥ 6 mois, prolongée tant que facteur persistant	Accord professionnel
MTEV idiopathique		9 %	≥ 6 mois (6-12)	Grade B

Durée du traitement

- Facteurs de modulation pour un allongement de la durée de traitement

Il est suggéré d'allonger la durée de traitement en cas de :

- thrombophilie majeure connue (Grade C) ;
- récurrence de TVP proximale ou embolie pulmonaire (Grade C) ;
- filtre cave permanent (Grade C) ;
- syndrome obstructif post-thrombotique symptomatique sévère (Accord professionnel) ;
- HTAP (Grade C) ;
- embolie pulmonaire et état de choc (Accord professionnel) ;
- préférence du patient (en fonction de la perception que le patient a du risque et en l'absence de consensus sur la durée optimale de traitement).

Durée de traitement

En présence d'un des facteurs la durée totale du traitement recommandée est :

- - MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire : 6 mois (Accord professionnel)
- - premier épisode de MTEV idiopathique : 1 à 2 ans (Accord professionnel) ; rapport bénéfice risque inconnu au delà de 2 ans, en cours d'évaluation.
- - MTEV idiopathique récidivante, rapport bénéfice risque d'un traitement d'une durée non limitée est favorable (Grade B).

Remarques

- Facteur modulation pour un allègement (âge, AVC, OH, diabète, INR, hémorragie, traitement)
- la recherche systématique d'une thrombophilie ne doit pas être proposée au décours d'une MTEV
- ne pas doser les D-Dimères en fin de traitement
- ne pas réaliser un écho-doppler en fin de traitement
- après 3 à 6 mois de traitement, un INR cible plus bas, entre 1.5 et 2 peut être envisagé, notamment chez des patients à risque hémorragique
- En cas de cancer le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant que le cancer est présent ou traité (chimiothérapie, hormonothérapie) (Accord professionnel).
- Scintigraphie contrôle à 3 mois

Acfa : quel traitement anti-thrombotique ?

- ◉ Recommandations ESC 2010
- ◉ Le diagnostic de FA = documentation ECG
- ◉ Fa paroxystique versus persistante même combat
- AVC/FA: + fréquent avec âge, plus grave, plus mortel. Lien démence , Alzheimer

● Score Chads-vasc : +++

● Score risque hémorragique (Hasbled)

Score Chads-vasc

Facteur de risque	Score
Insuff cardiaque congestive/dysfonction VG	1
HTA	1
Âge > 75 ans	2
diabète	1
AVC/AIT/évènements thromboemboliques	2
Maladie vasculaire	1
Âge 65-75 ans	1
Sexe féminin	1
SCORE MAXIMAL	9

Corrélation score Chads-vasc / % AVC /an

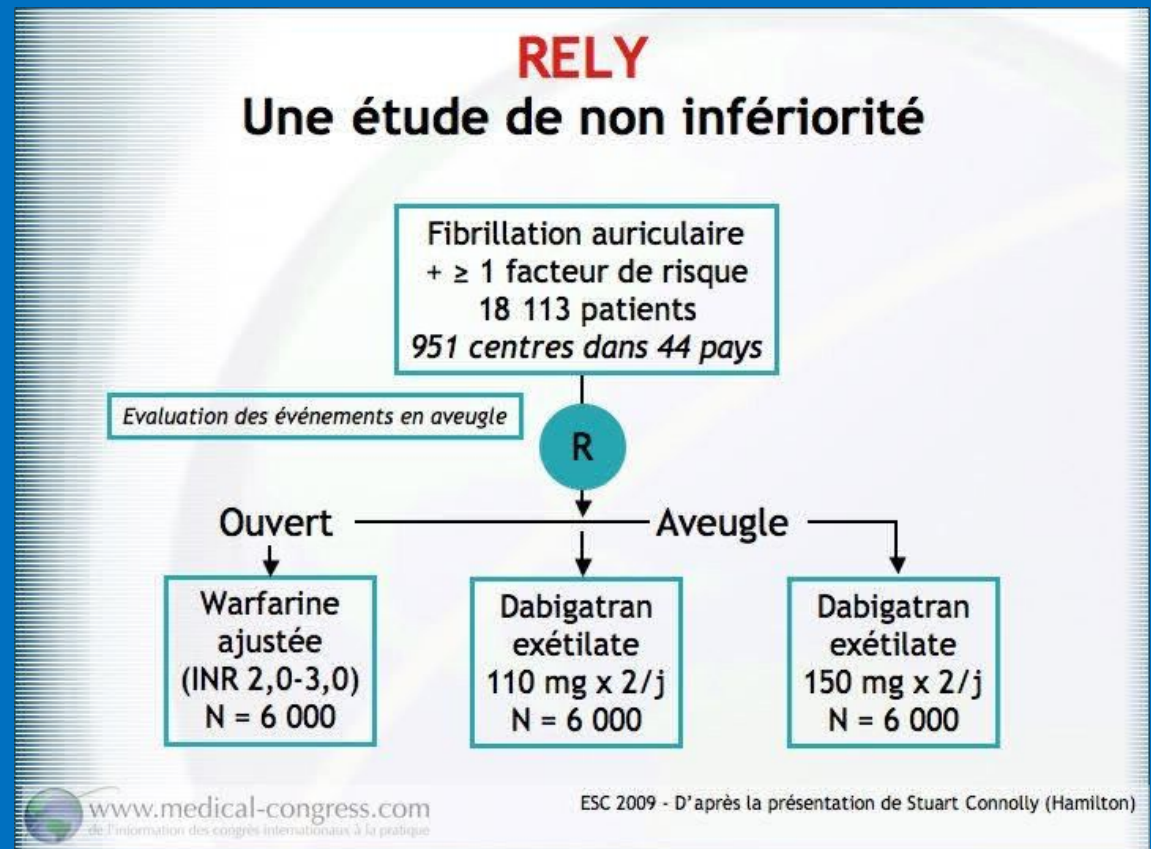
Score Chads-vasc	Risque AVC (%/an)
0	0 %
1	1,3 %
2	2,2 %
3	3,2 %
4	4 %
5	6,7 %
6	9,8 %
7	9,6 %
8	6,7 %
9	15,2 %

Choix traitement antithrombotique

Score Chads-vasc	Traitement antithrombotique recommandé
0	aucun
1	AVK ou aspirine (préférence AVK)
≥ 2	AVK

Nouveaux antithrombotiques

- Dabigatran (étude Rely) : inhibiteur direct de la thrombine voie orale



- 2 dosages 110 et 150 mg x 2 /j
- Moins AVC hém / AVK
- Moins AVC isch et tolérance idem (150mg)
- AVC isch idem et meilleure tolérance (110mg)
- Dyspepsies : 11 %

FMC - HAGUENAU

- ◎ « DE LA PHLEBITE A LA
- ◎ THROMBOPHILIE »

- ◎ 18 mai 2011

- ◎ C. FORNECKER

Thrombose veineuse profonde

- Diagnostic
- Explorations
- Intérêt du suivi

Thrombose veineuse profonde

Diagnostic clinique

- ⊙ **Les performances du diagnostic clinique doivent être considérées globalement comme médiocres.**
- ⊙ Il faut prendre en compte:
 - ⊙ - l'anamnèse personnelle et familiale
 - ⊙ - les facteurs de risque
 - ⊙ - l'examen physique
 - ⊙ - le degré de vraisemblance d'un diagnostic alternatif

Thrombose veineuse profonde

Diagnostic clinique

● Score de probabilité clinique (d'après Wells et al., 1997)

Caractéristique clinique	Score
Cancer actif (traitement en cours ou dans les 6 mois précédents, ou traitement palliatif)	1
Paralysie, parésie ou immobilisation plâtrée des membres inférieurs	1
Immobilisation récente de plus de 3 jours ou chirurgie majeure dans les 4 semaines précédentes	1
Tension localisée le long d'un trajet veineux profond	1
Tuméfaction de toute la jambe	1
Tuméfaction du mollet avec différence de périmètre de plus de 3 cm entre les deux jambes	1
Oedème prenant le godet	1
Circulation veineuse collatérale	1
Diagnostic alternatif de probabilité égale ou supérieure à celui de TVP	-2
Probabilité élevée (prévalence effective de la TVP : 75 %)	>3
Probabilité intermédiaire (prévalence effective de la TVP : 17 %)	1 – 2
Probabilité faible (prévalence effective de la TVP : 3 %)	(-2) - 0

Thrombose veineuse profonde

Diagnostic paraclinique et explorations

- ① 1. L'échographie-doppler:
- ② = 1ère technique diagnostique en présence d'une suspicion de TVP.
- ③ Sensibilité de l'ordre de 95 % et spécificité de 97 %.
- ④ La détection des thromboses veineuses jambières strictes est beaucoup moins performante.

Thrombose veineuse profonde

Diagnostic paraclinique et explorations

- ⊙ 2. Dosage des D-dimères:
- ⊙ = auxiliaire diagnostique utile en présence d'une suspicion de MTEV.
- ⊙ Valeur prédictive négative supérieure à 98 %
- ⊙ Pb des faux positifs: spécificité de 40 %
- ⊙ Peut être utilisé comme première étape diagnostique

Thrombose veineuse profonde

Diagnostic paraclinique et explorations

- ⊙ 3. La phlébographie:
- ⊙ Offre une documentation claire et complète.
- ⊙ Examen invasif, désagréable, coûteux et non dépourvu d'effets secondaires.
- ⊙ Très largement supplanté par l'ED.
- ⊙ Actuellement indiqué en cas de thrombose de localisation atypique ou si examen ED non contributif ou non réalisable.

Thrombose veineuse profonde

Diagnostic paraclinique et explorations

- ⊙ 4. Angioscanner et Angio-IRM:
- ⊙ Essentiellement réservés à l'étude des thromboses des axes veineux thoraciques, abdominaux et intra-crâniens (= thromboses difficilement accessibles en ED). Permettent également l'étude des tissus mous. Sensibilité et spécificité élevées.
- ⊙ Inconvénients: pas de données hémodynamiques, techniques invasives, coût ...

Thrombose veineuse profonde

Intérêt du suivi

- Suivi clinique:
 - Rétrocession des signes cliniques
 - Dépister des signes de complications (EP...)
 - Tolérance et adaptation du traitement anticoagulant
 - Bilan de thrombophilie selon le contexte clinique, bilan étiologique...

Thrombose veineuse profonde

Intérêt du suivi

- Suivi clinique: intérêt d'un suivi au « long cours » et d'un bilan étiologique:
 - 10% des patients qui présentent une TVP idiopathique sont porteurs d'un cancer qui sera diagnostiqué dans les 12 mois.
 - le cancer multiplie par 7 le risque de développer une MTEV.
 - Cancers les plus souvent incriminés: ovaire, tumeurs cérébrales, pancréas, lymphomes, leucémies, colon, sein, poumon...

Thrombose veineuse profonde

Intérêt du suivi

○ Suivi clinique: en pratique:

- Le mode de présentation de la MTEV doit faire penser au cancer.
- Chez les sujets de plus de 50 ans, la recherche d'un cancer est justifiée d'autant que la MTEV est idiopathique ou récidivante ou bien s'il existe des signes d'orientation clinique.
- Surveillance clinique à 3, 12 et 24 mois
- Bilan étiologique: bilan biologique standard + EPPS, PSA, radiographie thoracique, échographie abdomino-pelvienne, recherche de sang dans les selles (+/- gastroscopie et coloscopie), bilan gynécologique (+/- mammographie).

Thrombose veineuse profonde

Intérêt du suivi

- Suivi échographique:
 - Contrôle ED précoce (J10 – J14): recherche une extension du thrombus par rapport au bilan initial, parfois début de reperméabilisation visible.
 - Contrôle ED à 3 mois: recherche d'éventuelles séquelles (= syndrome post-thrombotique).
 - A tout moment si l'évolution clinique le nécessite.

Thrombose veineuse superficielle

- Diagnostic
- Explorations
- Traitement

Thrombose veineuse superficielle

Diagnostic

- Rappel: prévalence
 - Les TVS sont au moins aussi fréquentes que les TVP
 - Environ 25 % des TVS sont associées à une TVP
 - La plupart des TVS surviennent sur veines variqueuses
 - Les taux d'évènements symptomatiques à 3 mois sont élevés (8 % dans l'étude POST) ... malgré un traitement anticoagulant dont les modalités sont très diverses....

Thrombose veineuse superficielle

Diagnostic

	OPTIMEV (Total TVS = 788)	POST (Total TVS = 844)
% Femmes et âge médian (TVS isolées)	66%, 63 ans	65%, 61 ans
TVS isolées	556 (71%)	634 (75%)
TVS associées à une TVP/EP	227 (29%)	210 (25%)
Varices	506 (65%)	690 (82%)
Traitement anticoagulant des TVS isolées	381/499 (76%)	540/597 (90%)
Complications thromboemboliques veineuses symptomatiques à 3 mois après épisode de TVS isolée	15/499 (3%) dont TVP : 3/499 (0,6%) dont EP : 3/499 (0,6%)	46/586 (8%) dont TVP : 15 (2,8%) dont EP : 3 (0,5%)

Thrombose veineuse superficielle

Diagnostic

- **Distinguer TVS sur veines « saines » et TVS survenant sur veines variqueuses:**
- - TVS sur veines « saines »: seraient le plus souvent symptomatiques d'une affection sous-jacente, d'autant qu'il s'agit de thromboses récidivantes ou migratrices. Elles révèlent un cancer ou une hémopathie dans 3 à 15 % des cas.
- - TVS sur veines variqueuses: représentent le plus souvent une complication évolutive d'une varice... mais ce dogme est loin d'être toujours vérifié et il n'est pas exceptionnel qu'elles soient révélatrices d'un cancer (poumon, colon, pancréas, prostate...)
- **Intérêt du bilan étiologique +++**
- - Les TVS sont au moins aussi fréquentes que les TVP
- - Environ 25 % des TVS sont associées à une TVP
- - La plupart des TVS surviennent sur veines variqueuses
- - Les taux d'évènements symptomatiques à 3 mois sont élevés (8 % dans l'étude POST) ... malgré un traitement anticoagulant dont les modalités sont très diverses....

Thrombose veineuse superficielle

Diagnostic

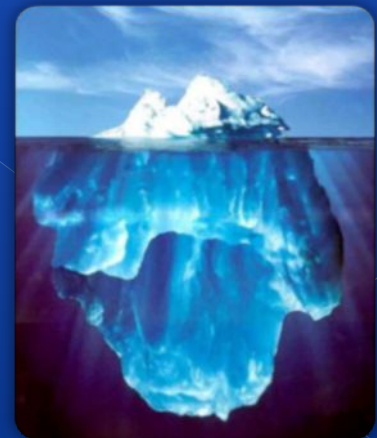
- ⦿ Diagnostic essentiellement clinique:
- ⦿ - Cordon rouge, chaud et sensible à la palpation sur le trajet d'une veine superficielle.
- ⦿ - Douleur, érythème, oedème autour d'une veine superficielle indurée.



Thrombose veineuse superficielle

Diagnostic

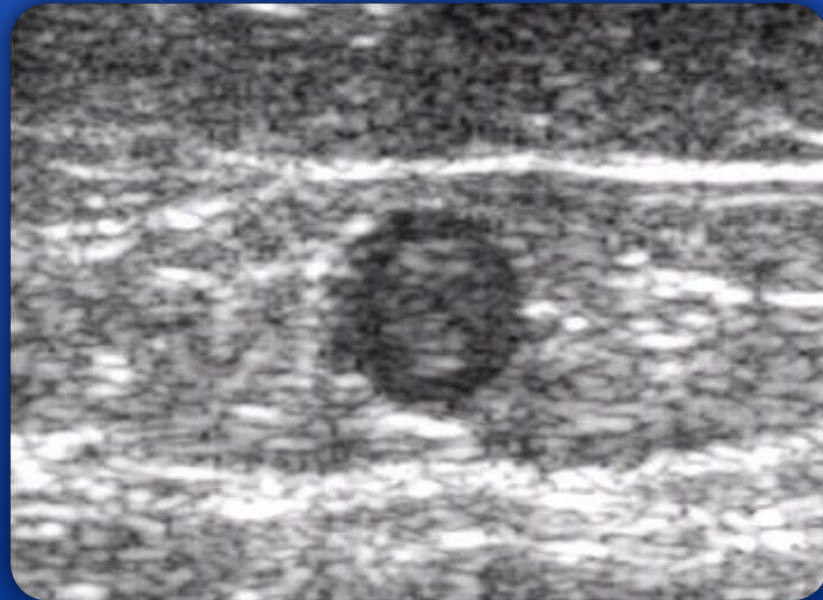
- Limites de la clinique...
 - - Face à une TVS symptomatique, l'examen clinique est le plus souvent incapable de suspecter une TVP associée.
 - - Une TVS symptomatique isolée sur un membre inférieur peut être associée à une TVP asymptomatique sur le membre inférieur controlatéral.
 - - L'examen clinique seul est relativement peu performant pour distinguer TVS sur veine variqueuse et TVS sur veine saine.



Thrombose veineuse superficielle

Explorations

- ⦿ Quand réaliser l'écho-doppler:
- ⦿ **... dès que possible**



Thrombose veineuse superficielle

Explorations

- **Par la suite...**
- - Bilan écho-doppler préconisé en fin de traitement
- - Pas d'examen écho-doppler systématique en cours de traitement en l'absence d'aggravation clinique ou d'apparition de nouveaux symptômes
- - En cas d'évolution non conforme, la qualité de l'examen ultrasonographique initial est primordiale pour préciser l'évolution de la TVS: extension de la TVS, nouvelle TVS sur la même veine (si 10 cm de segment normal entre 2 TVS), TVS sur veine controlatérale, apparition d'une TVP ...

Thrombose veineuse superficielle

Traitement

- ⊙ Compression élastique +++
- ⊙ AINS locaux parfois
- ⊙ Faut-il anticoaguler ou non ? Dose curative ou préventive ? Durée du traitement ?

Thrombose veineuse superficielle

Traitement

- Recommandations de l'AFSSAPS 2009:
 - Les AINS administrés par voie générale ne sont pas recommandés en 1ère intention (et n'ont qu'un effet antalgique par voie locale) pour prévenir les complications thromboemboliques des TVS (grade C)
 - Les anticoagulants à dose curative ne sont pas recommandés en 1ère intention pour le traitement des TVS (grade C)
 - La chirurgie n'est pas recommandée en 1ère intention dans le traitement des TVS n'atteignant pas la jonction saphéno-fémorale (grade C)

Thrombose veineuse superficielle

Traitement

- Recommandations de l'AFSSAPS 2009:
 - La prescription d'une compression élastique est recommandée à la phase aiguë d'une TVS en l'absence de contre-indication (accord professionnel)
 - Les TVS étendues à la jonction saphéno-fémorales peuvent relever d'un traitement anticoagulant à dose curative ou d'un traitement chirurgical (accord professionnel)
 - les HBPM à dose prophylactique sont suggérées dans le traitement des TVS pour prévenir le risque de complications thromboemboliques (grade C)
 - Si un traitement anticoagulant est instauré, il est suggéré de traiter 7 à 30 jours, seules durées évaluées dans les essais (accord professionnel)

Thrombose veineuse superficielle

Traitement

● Recommandations de l'AFSSAPS 2009:

Au total:

- Les anticoagulants à dose curative ne sont pas recommandés en 1ère intention.
- L'utilisation d'HBPM à dose prophylactique est possible pour prévenir le risque de complications thromboemboliques.
- Il est suggéré de traiter de 7 à ... 30 jours.

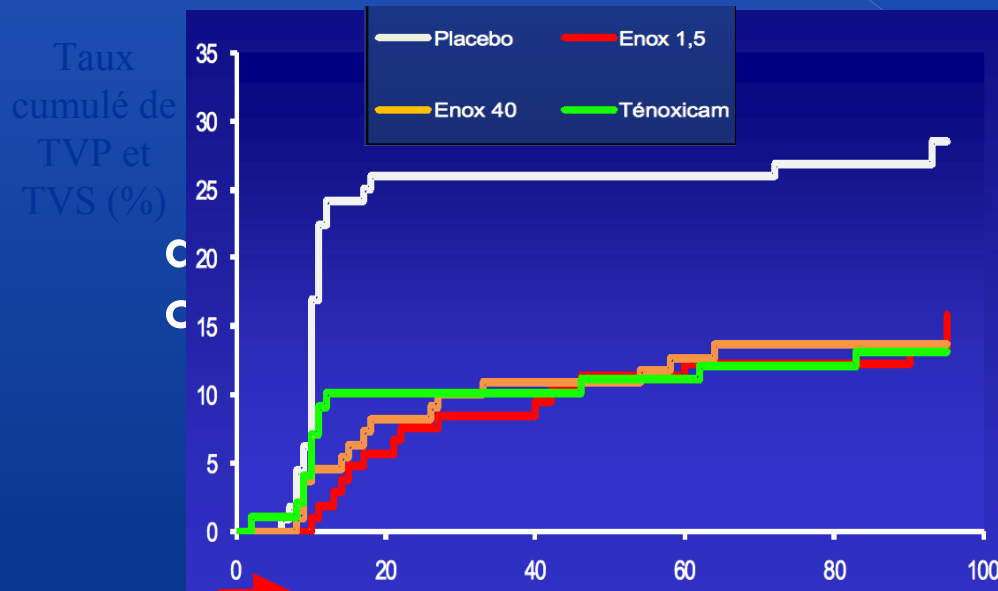
NB: L'ACCP 2008 (American College of Chest Physicians) suggère une anticoagulation à doses prophylactiques ou intermédiaires pendant au moins 4 semaines (grade 2B)

Thrombose veineuse superficielle

Traitement

- Durée du traitement anticoagulant: données des principales études:

Etude STENOX (*Archives of Internal Medicine*. 2003;163:1657-1663)



Un traitement est trop

J10 ± 2 : arrêt du traitement

Thrombose veineuse superficielle

Traitement

- Durée du traitement anticoagulant: données des principales études:

Etude VERSALIO (*Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3: 1152-7)

164 patients avec une TVS isolée de la GVS traités par Nadroparine. Suivi ED à 3, 7, 30 et 90 jours.

Objectif primaire: TVP/EP asymptomatiques et symptomatiques + extension de TVS à 3 mois

Ccl: 1 mois de traitement apparemment trop court

Thrombose veineuse superficielle

Traitement

- Durée du traitement anticoagulant: données des principales études:

Etude CALISTO (*New England Journal of Medicine*. 2010;363: 1222-32)

- Etude comparative Fondaparinux 2,5 mg/j versus placebo dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle

- Conclusion:

- Le fondaparinux 2,5 mg/jour pendant 45 jours est efficace (réduction des événements cliniques de 85 % versus placebo) et présente un bon profil de tolérance pour le traitement des patients ayant une TVS symptomatique isolée d'un membre inférieur

- Ce bénéfice persiste à l'arrêt du traitement

Thrombose veineuse superficielle

Traitement (synthèse)

- ⦿ Anticoagulation à dose préventive
- ⦿ Durée assez longue, entre 30 et 45 jours
- ⦿ Le fondaparinux 2,5 mg est le seul anticoagulant ayant une AMM dans le traitement de la TVS spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte, sans thrombose veineuse associée.

Thromboses veineuses inhabituelles

- Thrombose des membres supérieurs
- Thrombose jugulaire
- Thrombose cave
- Thrombose pelvienne

Thromboses veineuses inhabituelles

Thrombose des membres supérieurs

- Thrombose veineuse superficielle:
 - Fréquente, surtout en milieu hospitalier (cathéter veineux, ponction veineuses itératives...). Affecte aussi les toxicomanes (injections itératives septiques)
 - Clinique souvent évocatrice.
 - Principale complication = extension au réseau veineux profond (risque embolique)
 - Traitement: priorité au traitement local (pansements alcoolisés, AINS...)
 - Un nodule phlébitique peut persister pendant plusieurs mois. Les séquelles peuvent entraver durablement les ponctions ultérieures.

Thromboses veineuses inhabituelles

Thrombose des membres supérieurs

- ◎ Thrombose veineuse profonde:
 - Souvent méconnue (confondue avec une thrombose superficielle). 1 à 4 % des TVP
 - Se complique dans 10 à 15 % des cas d'une EP.
 - Clinique: empâtement de l'avant-bras ou du bras, signes inflammatoires locaux, douleur diffuse.
 - Intérêt de l'examen écho-doppler (cf. MI)
 - Etiologies:
 - TVP iatrogène: ponction veineuse centrale, immobilisation du MS ...

Thromboses veineuses inhabituelles

Thrombose des membres supérieurs

- Thrombose veineuse superficielle:
 - Etiologies (suite):
 - Thrombose d'effort: affecte habituellement le membre dominant, plus fréquemment les hommes jeunes. Diagnostic souvent tardif compte tenu du terrain.
 - Thrombose par compression: survient dans le cadre d'un syndrome du défilé thoraco-brachial ou d'une compression par une tumeur.
 - Thrombose par posture déclenchante: elle peut survenir après une immobilisation (ivresse, examen médical...). Diagnostic souvent tardif. Un syndrome du défilé thoraco-brachial est souvent retrouvé.

Thromboses veineuses inhabituelles

Thrombose des membres supérieurs

- ◎ Thrombose veineuse superficielle:
 - Etiologies (suite):
 - Thrombose révélatrice d'une maladie systémique ou para-néoplasique:
 - Traitement: idem que pour une TVP des MI.
 - Evolution: récurrences fréquentes si persistance d'une compression (syndrome du défilé thoraco-brachial)

Thromboses veineuses inhabituelles

Thrombose jugulaire

- Clinique: oedème, tuméfaction, douleurs cervicales et/ou sus-claviculaires. Parfois aucun signe.
- Principales étiologies:
 - Cathéter central +++, chambres implantables
 - Infections profondes (espace pharyngo-maxillaire): amygdale, pharynx, parotide, abcès dentaire...
 - Maladies inflammatoires: Behcet ...
 - Compressions vasculaires extrinsèques
 - Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Thromboses veineuses inhabituelles

Thrombose jugulaire

- Traitement:

- Traitement de la cause dans la mesure du possible (retrait du cathéter, traitement de l'infection...)

- Traitement anticoagulant: attitude très variable en fonction du contexte

- ex. mise en évidence d'une thrombose après ablation d'un cathéter d'hémodialyse: pas de TTT

- ex: thrombose sur chambre implantable: TTT idem que pour une TVP dans un contexte néoplasique (HBPM à dose curative)

Thromboses veineuses inhabituelles

Thrombose de la veine cave inférieure

- Clinique: se traduit classiquement par des signes bilatéraux qui surviennent en 1 ou 2 temps (= thrombose à bascule). Souvent non obstructive, elle ne se traduit par aucun signe spécifique.
- Etiologies:
 - Thrombose « spontanée » ou extension d'une TVP d'un MI
 - Atteinte compressive: fibrose rétro-péritonéale, anévrisme de l'aorte abdominale, kyste de l'ovaire
 - Affections malignes: hépatocarcinome +++

Thromboses veineuses inhabituelles

Thrombose de la veine cave inférieure

- Etiologies (suite):
 - Troubles de l'hémostase
 - Affections générales: maladie de Behcet, SAPL, RCUH, Crohn
 - Tumeurs vasculaires primitives: leïomyosarcome
 - Tumeurs extra-vasculaires à dvpt intra-veineux: tumeur de Wilms, carcinome urothélial du rein, lymphomes, phéochromocytome...
- Traitement: Idem TVP + traitement de la cause

Thromboses veineuses inhabituelles

Thrombose de la veine cave supérieure

- Clinique peu spécifique: dyspnée, toux, turgescence des jugulaires, oedème en pélerine, oedème de la glotte, céphalées, somnolence, troubles visuels...
 - diagnostic souvent tardif
- Etiologies:
 - Néoplasies profondes: cancer du poumon = 75 % des thromboses de la VCS
 - Thrombose sur cathéter ou sur sonde de stimulation.
 - Extension d'une TVP d'un membre supérieur

Thromboses veineuses inhabituelles

Thrombose de la veine cave supérieure

- Etiologies (suite):
 - Maladies de systèmes ou thrombophilie.
 - Compression par un anévrisme de l'aorte thoracique
 - Goître plongeant....
- Traitement: idem TVP + traitement de la cause

Thromboses veineuses inhabituelles

Thrombose pelvienne

- Clinique: symptômes abdominaux ou pelviens non spécifiques: douleurs, vomissements, signes urinaires (dysurie, pollakiurie, rétention aiguë d'urine).
- Etiologies:
 - Extension d'une TVP d'un MI +++
 - Grossesse, post-partum, chirurgie pelvienne, traumatisme.
 - Thrombose pelvienne septique du post-partum: T°, utérus douloureux, endométrite. Risque d'embolies pulmonaires septiques.

Compression élastique dans les thromboses veineuses

- Intérêt de la compression:

- Réduction de la douleur et de l'oedème

Prévention du syndrome post-thrombotique: diminue l'incidence du SPT de moitié en contrôlant l'hémodynamique veineuse pathologique.

- Adjuvant à la dégradation du thrombus par des contraintes de cisaillement et une augmentation du flux (hypothèse).

Actuellement aucune étude clinique prouvant le bénéfice de la compression au stade initial de la TVP !

Compression élastique dans les thromboses veineuses

○ Contre-indications:

- Artériopathie oblitérante des MI non compensée (si doute, mesure de l'IPS: CI si $IPS < 0,5$)
- Micro-angiopathie diabétique évoluée
- Neuropathies et troubles de la sensibilité périphériques
- Phlébites septiques
- Insuffisance cardiaque décompensée

Attention aux patients incapables de se plaindre !!

Compression élastique dans les thromboses veineuses

- Quel type de compression prescrire ?
 - Si œdème important en phase aiguë, préférer les bandes élastiques de type BIFLEX. A repositionner plusieurs fois par jour.
 - Dès que possible, bas de compression. Classe 2 au minimum, classe 3 au mieux. Compression dégressive et plus constante.
 -
 - Contention par bandes inélastiques parfois indiquée dans les TVS pour réduire