

**DOULEUR THORACIQUE D'ORIGINE PLEURO-
PULMONAIRE ET
MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE**

Cas clinique

Un patient âgé de 19 ans vous consulte pour une douleur thoracique antérieure gauche apparue la veille de sa consultation.

Installation brutale de la douleur associée à une dyspnée au moindre effort et une toux sèche.

Douleur déclenchée par les changements de position, mais prédominant en décubitus latéral gauche.

Pas de douleur au repos en décubitus dorsal.

Pas d'irradiation de la douleur.

ATCD: aucune, pas de tabagisme.

Taille 183 cm

Poids 56 Kg

Fréquence cardiaque : 98 /mn

Température : 36° 1

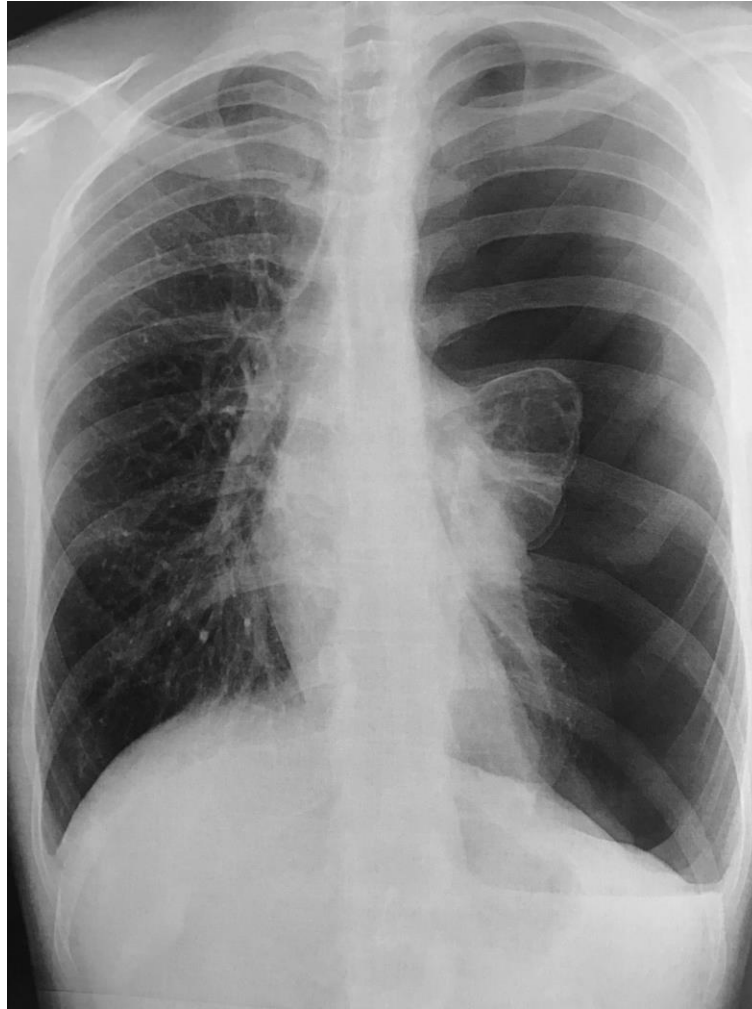
EN : 8

Saturation en oxygène : 97 % en air ambiant

Bruits du cœur : diminution des bruits du coeur côté gauche

Examen pulmonaire : diminution du murmure vésiculaire plage pulmonaire gauche, diminution des vibrations vocale à la palpation du côté gauche, augmentation légère du tympanisme côté gauche à la percussion

Cas clinique



Cas clinique

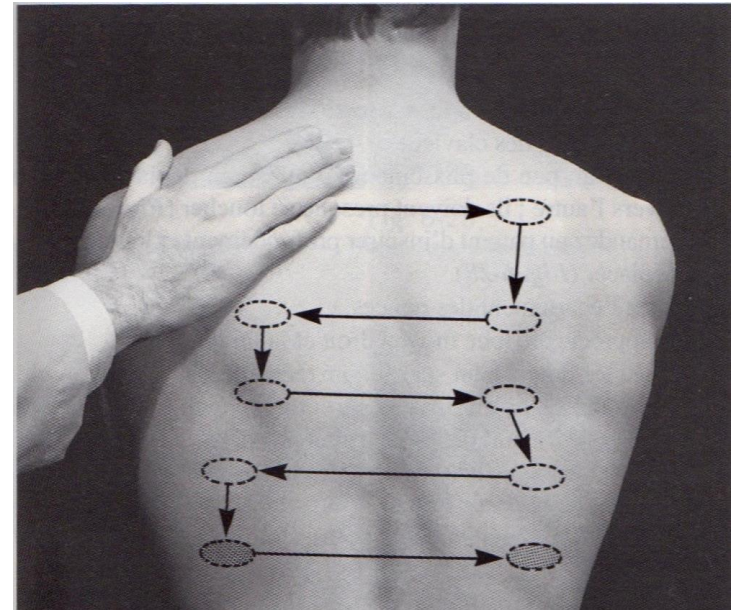
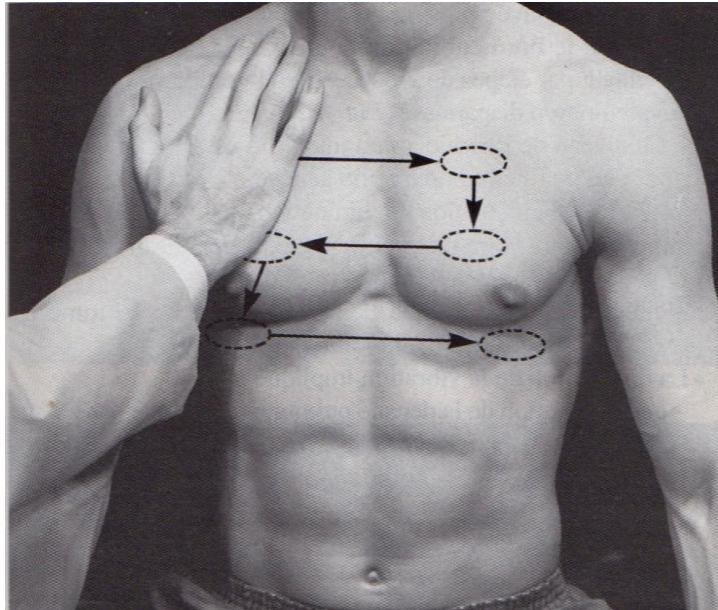


Douleurs pulmonaires

- ❑ Elles représentent entre 5 et 10% des causes de douleur thoracique en médecine générale.
- ❑ Les signes cliniques évocateurs orientant vers une origine pulmonaire de la douleur thoracique sont les suivants:
 - des signes infectieux comme la fièvre,
 - des signes respiratoires comme la toux, les expectorations purulentes ou l'hémoptysie, une dyspnée et des anomalies auscultatoires,
 - une DT typique comme des brûlures rétrosternales lors d'atteinte bronchique et une douleur latéralisée, positionnelle et augmentée par les mouvements respiratoires lors de pathologies pleuropulmonaire.

Douleurs pulmonaires: examen clinique – palpation

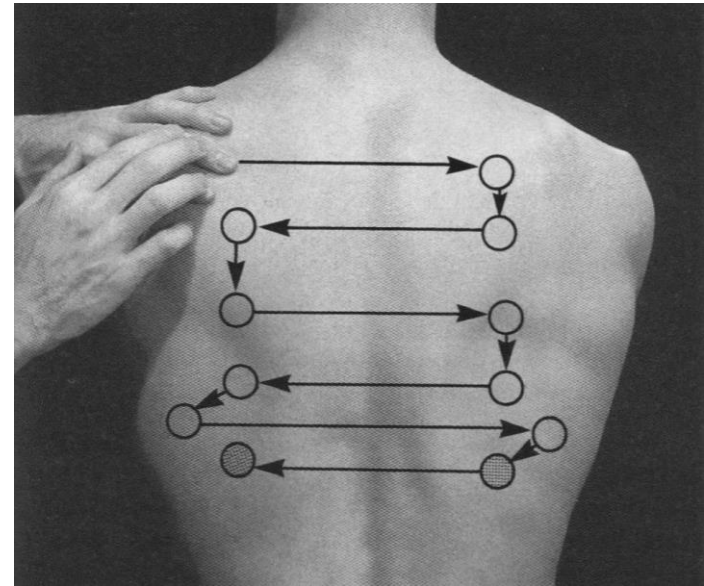
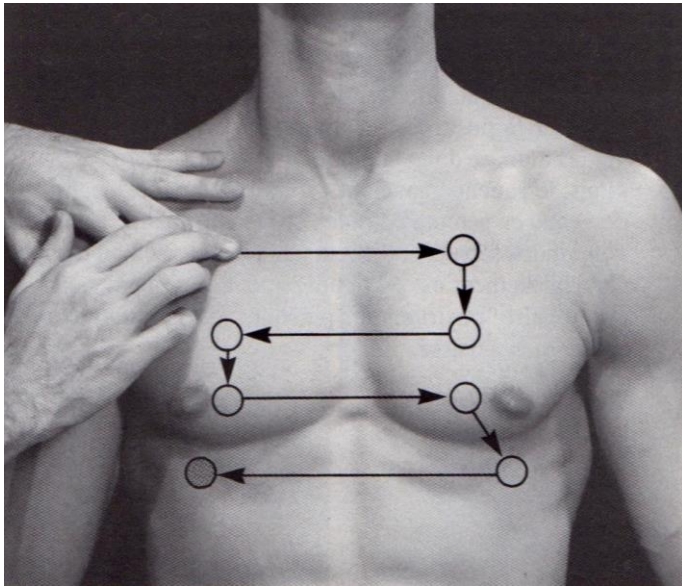
Reconnaissance des modifications des vibrations vocales



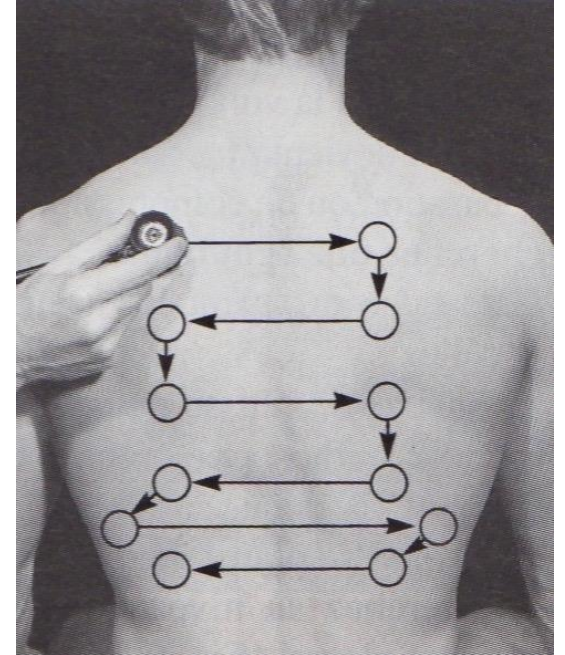
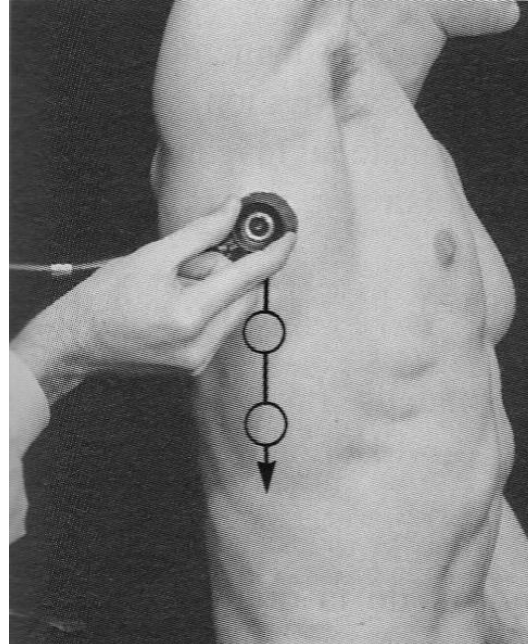
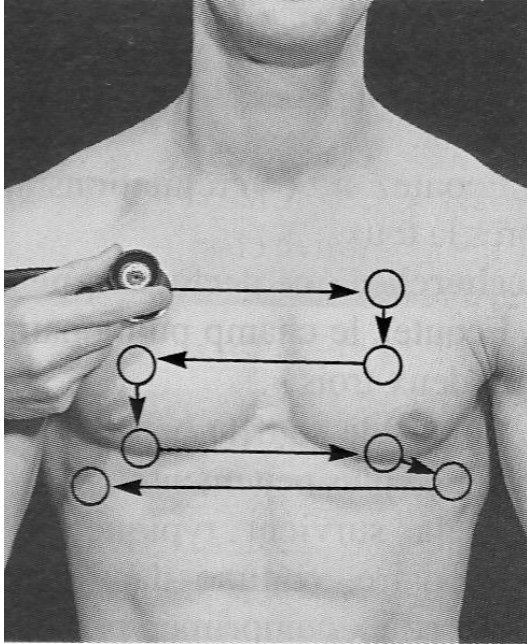
Les vibrations peuvent être augmentées ou diminuées :

- augmentation : quand il y a plus de liquide autour des bronches (pneumonie : condensation pulmonaire avec densification du parenchyme)
- diminution (ou abolition) :
 - Epanchement pleural
 - Pneumothorax

Douleurs pulmonaires: examen clinique – percussion



Douleurs pulmonaires: examen clinique – auscultation



Douleurs pulmonaires: douleur pleurétique

- ❑ Elle se caractérise par une douleur thoracique, soudaine et intense, aiguë, lancinante ou à type de brûlure lors de l'inspiration et de l'expiration.
- ❑ Elle est exacerbée par la respiration profonde, la toux, les éternuements ou les rires.
- ❑ Quand l'inflammation pleurétique se produit près du diaphragme, la douleur peut irradier au cou ou à l'épaule.

Douleur pleurétique: les causes

- ❑ Pathologie pleuro-pulmonaire: embolie pulmonaire, pneumopathie, pleurésie, cancer.
- ❑ Causes extra-pulmonaires: péricardite, dissection aortique, infarctus du myocarde, pathologie musculo-squelettique (costochondrite, syndrome de Tietze, douleur costo-vertébrale).

Douleur d'origine pleurale: épanchement pleural

- ❑ La douleur pleurale est due à l'irritation des fibres sensibles de la plèvre pariétale et elle est typiquement produite ou accentuée lors de l'inspiration profonde, de la toux ou d'autres mouvements du thorax.
- ❑ Souvent unilatérale, aiguë et dépasse à la région atteinte.
- ❑ Peut irradier à l'épaule, au cou ou à l'abdomen.
- ❑ L'inflammation pleurale est souvent accompagnée d'un frottement pleural, un son rugueux entendu à l'auscultation, en regard de la surface atteinte, tant à l'inspiration qu'à l'expiration.
- ❑ Les frottements pleuraux sont souvent transitoires et disparaissent quand le liquide s'accumule dans l'espace pleural.

Douleurs pulmonaires: épanchement pleural

- ❑ Les signes physiques de l'épanchement pleural associent:
 - Diminution de l'ampliation thoracique au niveau de l'épanchement (quand il est abondant).
 - Diminution des vibrations vocales.
 - Matité à la percussion.
 - Diminution ou une disparition du murmure vésiculaire en regard de l'épanchement.

Douleur d'origine pleurale: pneumothorax

- Douleur aigue violente brutale.
- Décrite comme un coup de poignard.
- Au cours d'un effort.
- Chez un sujet jeune sans antécédent, longiligne.
- Douleur pleurale et dyspnée varient considérablement selon les individus.

Douleur d'origine pleurale: pneumothorax

- ❑ Douleur pleurale et dyspnée varient considérablement selon les individus.

- ❑ Examen clinique plus subtil qu'avec l'épanchement pleural liquidien.

- ❑ Les signes physiques de pneumothorax:
 - Diminution de l'ampliation thoracique au niveau de l'épanchement (quand il est abondant).
 - Diminution des vibrations vocales.
 - Tympanisme à la percussion.
 - Diminution des vibrations vocales.

Infection respiratoire basse

- ❑ Elle est définie par une atteinte infectieuse sous-glottique, associée ou non à une infection respiratoire haute.
- ❑ Les IRB sont d'une grande fréquence dans l'exercice des médecins généralistes, qui, en France, assurent leur prise en charge dans 96 à 98 % des cas (4 à 5 % des consultations).
- ❑ Les infections respiratoires basses aiguës peuvent être schématiquement divisées en:
 - Infection bronchique dite « de surface » (bronchite), le plus souvent d'origine virale, ne relevant pas d'une antibiothérapie;
 - infection pulmonaire dite « profonde » (pneumonie), le plus souvent d'origine bactérienne, relevant d'une antibiothérapie;
 - infection bronchopulmonaire « de surface et profonde » (bronchopneumonie), le plus souvent d'origine bactérienne, relevant d'une antibiothérapie.

Infection respiratoire basse: bronchite aiguë

- ❑ Le plus souvent de nature virale, survenant en contexte épidémique.
- ❑ Classiquement évolue en 2 phase chez l'adulte sain :
 - phase sèche avec atteinte ORL précessive (coryza, pharyngite...), hyperthermie rarement supérieure à 38 ° C, toux sèche, quinteuse, rauque, épuisante, invalidante, non productive, douleurs rétrosternales à type de brûlure, majorées par la toux.
 - puis, apparaît la phase humide : toux productive muqueuse, mucopurulente (la purulence n'est pas un signe de surinfection bactérienne, mais un signe de nécrose épithéliale). Auscultation souvent normale ; parfois existent des ronchus, des sibilances.
- ❑ Evolution habituellement favorable en quelques jours, avec régression plus tardive de la toux en 2 à 3 semaines, persistant parfois pendant plusieurs mois.

La distinction entre pneumonie (rare) et bronchite (fréquente) peut être cliniquement difficile, mais elle est capitale compte tenu du pronostic et du traitement, très différents.

Infection respiratoire basse: pneumonie aiguë

- ❑ C'est une infection du parenchyme pulmonaire.
- ❑ On parle de pneumonie aiguë communautaire (PAC) quand elle survient en milieu extra-hospitalier ou dans les 48 premières heures d'un séjour hospitalier.
- ❑ Elles sont un véritable défi pour le praticien :
 - il doit éviter l'erreur par défaut qui consiste à méconnaître la pneumonie et à omettre ou retarder l'antibiothérapie,
 - il doit éviter les erreurs par excès, c'est-à-dire démarrer une antibiothérapie devant toute infection respiratoire basse (au cas où il s'agirait d'une pneumonie...), mais il contribue ainsi au développement des résistances aux antibiotiques de référence au sein des bactéries communautaires.

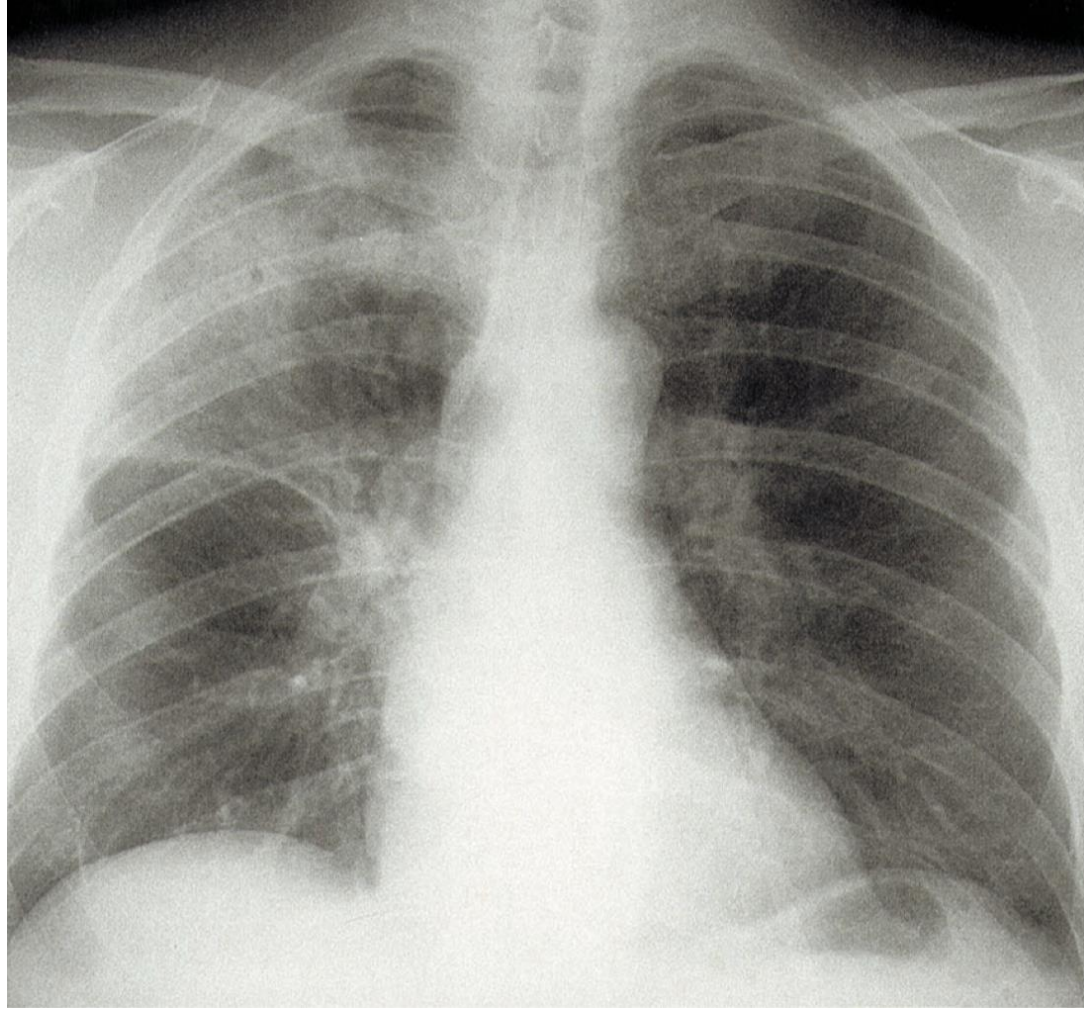
Pneumonie aiguë communautaire

- ❑ L'agent causal des pneumonies aiguës communautaires est méconnu le plus souvent en pratique de ville, et dans environ 50 % des cas en hospitalisation
- ❑ *Streptococcus pneumoniae*, bactérie le plus fréquemment en cause, est suivie par les virus (20 à 25 % des cas documentés), les intracellulaires et apparentés (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *L. pneumophila*) et les bacilles à Gram négatif.
- ❑ *M. pneumoniae* est plus fréquemment isolée chez les enfants et les adultes jeunes.
- ❑ Personnes très âgées, dépendantes, institutionnalisées, *Staphylococcus aureus* et entérobactéries peuvent être en cause.
- ❑ *L. pneumophila*, deuxième agent isolé en cas de pneumonie sévère, et *S. pneumoniae* sont responsables de la majorité des décès.

Pneumonie franche lobaire aiguë

- ❑ Surtout rencontrée avec *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*. Atteint un lobe dans sa totalité (parfois un segment ou plusieurs lobes).
- ❑ Début aigu, brutal, horaire avec fièvre de 39 à 40 ° C et frisson « intense et solennel », douleur basi-thoracique aiguë, en coup de poignard, limitant l'inspiration profonde, toux sèche initiale devenant rouillée et productive.
- ❑ L'examen clinique retrouve un syndrome alvéolaire en foyer:
 - un souffle tubaire entouré d'une couronne de râles crépitants, secs et fins,
 - une matité et un souffle pleurétique ou un frottement pleural, témoins d'une pleurésie métapneumonique fréquemment retrouvés.
- ❑ Rx thorax: montre typiquement opacité alvéolaire, dense, homogène, systématisée, avec bronchogramme aérique, non rétractile.

Pneumonie franche lobaire aiguë



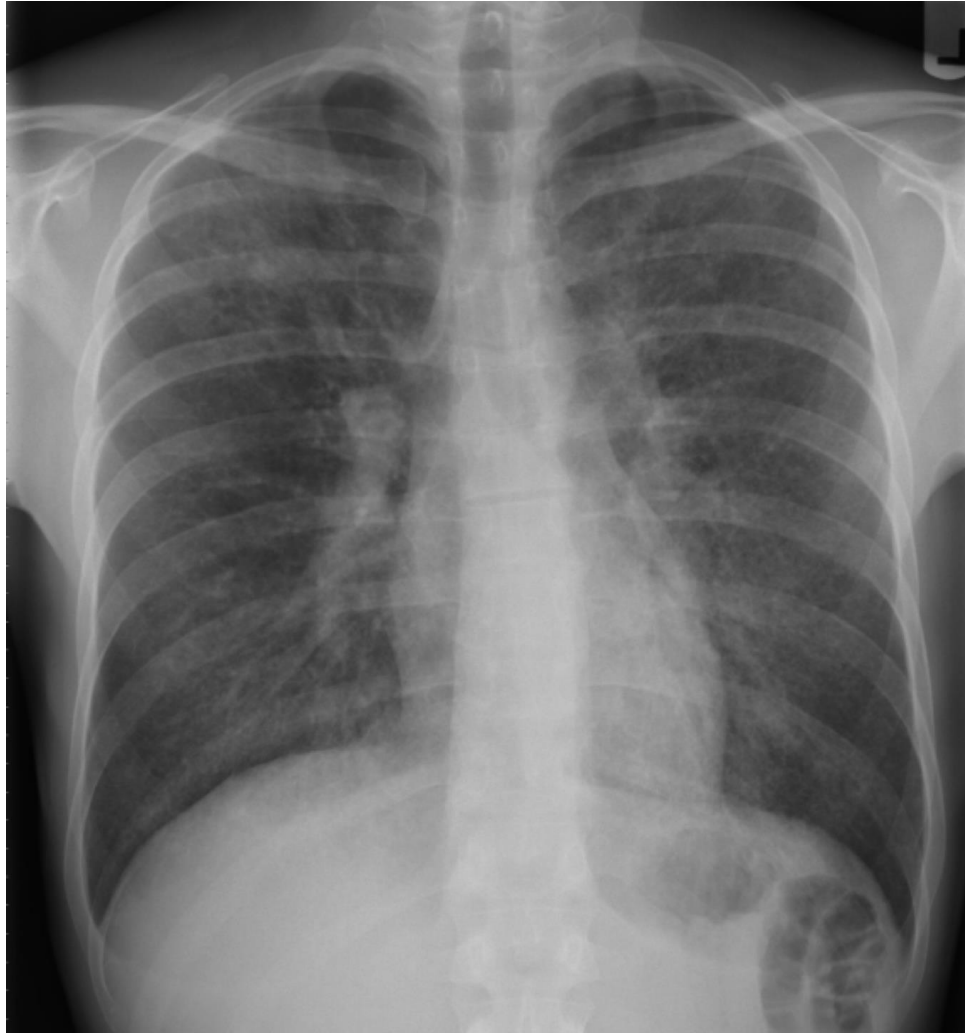
Bronchopneumonie

- ❑ Survient sur un terrain fragilisé (enfant, vieillard, adulte débilité).
- ❑ Les germes rencontrés sont *S. aureus*, les bacilles à Gram négatif, *L. pneumophila*, *H. influenzae*, plus rarement le pneumocoque.
- ❑ L'atteinte est plurifocale, bilatérale, homogène, prédominant aux bases. Les lésions sont nodulaires (1 à 3 cm de diamètre), en mottes disséminées ou confluentes. L'épithélium bronchique est souvent atteint.
- ❑ Début brutal avec une fièvre 39 ° C, malaise général, expectoration rapidement purulente.
- ❑ L'examen clinique montre des zones de sub-matité associées à des râles bronchiques et sous-crépitants.
- ❑ Rx thorax: pneumopathie multifocale, avec des nodules mal limités, parfois confluentes.

Pneumopathie interstitielle ou atypique

- ❑ Rencontré avec les virus
- ❑ Le début est progressif, des signes ORL sont souvent précessifs.
- ❑ Les signes fonctionnels sont riches: toux sèche, rauque, quinteuse, non productive.
- ❑ Auscultation normale ou quelques ronchus épars.
- ❑ Le cliché thoracique retrouve des opacités interstitielles hilifuges, hilobasales ou opacités micronodulaires éparses, diffuses aux 2 champs pulmonaires.
- ❑ La leucopénie est fréquente, le syndrome inflammatoire constant.

Pneumopathie interstitielle ou atypique



Pneumopathie à Legionelle Pneumophila

- ❑ Germe intracellulaire à Gram négatif prolifère dans les milieux hydriques (circuits de climatisation, sources thermales).
- ❑ Il donne un tableau composite de pneumonie franche lobaire aiguë et de pneumonie atypique (le syndrome alvéolaire radiologique est fréquent).
- ❑ Sont fréquemment associés aux signes respiratoires :
 - des signes neurologiques: céphalées, confusion,
 - Digestifs: nausées, vomissements, douleurs abdominales,
 - Biologiques: hyponatrémie, hypophosphorémie, parfois insuffisance rénale, hématurie microscopique, cytolyse hépatique.

Pneumopathie à germes apparentés

- ❑ *Coxiella burnettii*, agent de la fièvre Q, est responsable d'un tableau de pneumopathie bénigne, non systématisée dans un contexte pseudogrippal. Le contexte environnemental est évocateur (insectes, rongeurs, animaux domestiques).
- ❑ *Mycoplasma pneumoniae* est responsable d'épidémies de pneumonies atypiques (avec parfois un tableau de pneumonie lobaire) chez l'enfant et l'adulte jeune. La biologie peut montrer une discrète atteinte hépatique, une polynucléose neutrophile plutôt qu'une leucopénie.
- ❑ *Chlamydia pneumoniae* et *Chlamydia psittaci* donnent un tableau de pneumopathie atypique, mais il y a aussi des formes systématisées et étendues.

Profil clinique

	Bactérienne (pneumocoque, Legionella)	Virales ou bactéries « atypiques »
Début	brutal	progressif
Fièvre	> 39° C	< 39° C
Etat général	Altéré	Conservé
Symptômes respiratoires	Polypnée, douleur thoracique, condensation pulmonaire	Rhino-pharyngite Toux Syndrome bronchique
Symptômes extra-respiratoire	Syndrome méningé, confusion, douleurs abdominales	Conjonctivite Exanthème Arthro-myalgies
Radiographie thoracique	Opacité alvéolaire systématisée+/- épanchement pleural	Opacité alvéolo-interstitielle Infiltrat inhomogène
NFS	Polynucléaires neutrophiles	Peu ou pas modifiés
Protéine C réactive	Elevée à très élevée	Peu ou pas élevée

Pneumonie aiguë communautaire: diagnostic le plus souvent difficile

- ❑ Manque de spécificité des symptômes ou signes associés, en particulier ceux des comorbidités associées ;
 - inconstance de la toux,
 - limites de l'examen clinique (interrogatoire et examen physique) : variabilité des signes cliniques, absence de signe clinique individuel ou de combinaison de signes, suffisamment prédictifs du diagnostic de pneumonie.
- ❑ La symptomatologie peut être limitée souvent à une toux fébrile avec ou sans expectoration purulente, une fièvre isolée, ou à la décompensation d'une pathologie sous-jacente.
- ❑ Intérêt du recours à l'imagerie médicale.

Pneumonie aiguë communautaire: prise en charge sujet âgé

- ❑ Le diagnostic est évoqué devant une fièvre: moins élevée que chez l'adulte plus jeune, par exemple 38 ° C, et parfois absente.
- ❑ Toux absente chez 60 % des patients âgés.
- ❑ Présence souvent de signes extrathoraciques, tels que confusion mentale, troubles de l'équilibre avec ou sans chute, signes digestifs: anorexie, vomissements, douleurs abdominales.
- ❑ Décompensation d'une comorbidité, notamment cardiaque.
- ❑ L'auscultation pulmonaire recherche des anomalies presque toujours unilatérales, à type de râles crépitants (bonne valeur prédictive positive).

Pneumonie aiguë communautaire: bactérien ou viral ?

- ❑ Bilan biologique en urgences comprenant: hémogramme, dosage de la protéine C-réactive (CRP), dosage de procalcitonine, ionogramme, créatininémie, glycémie
- ❑ De façon habituelle, la CRP élevée et l'hyperleucocytose franche sont en faveur d'une infection bactérienne.
- ❑ L'augmentation de la procalcitonine au-dessus du seuil de 0,5 ng/mL permet d'affirmer le caractère à la fois bactérien et parenchymateux. Sa spécificité est bonne, permettant, en cas de positivité, de démarrer d'emblée l'antibiothérapie, mais sa sensibilité est insuffisante, nécessitant éventuellement un nouveau dosage en l'absence d'amélioration clinique.

Pneumonie aiguë communautaire: imagerie

- ❑ La radiographie thoracique de face et de profil est l'examen clé qui doit être réalisé en cas d'incertitude diagnostique, en ambulatoire comme en hospitalisation.
- ❑ Il ne permet pas d'identifier l'agent responsable, mais de différencier schématiquement la pneumonie alvéolaire (souvent lobaire), la pneumonie interstitielle et la bronchopneumonie.
- ❑ La tomodensitométrie, plus sensible, peut être utile lorsque la radiographie thoracique est d'interprétation difficile, mais surtout en cas d'absence de réponse au traitement adéquat pour rechercher une embolie pulmonaire ou abcès pulmonaire.

Prise en charge en ambulatoire ou à l'hôpital des pneumonies communautaires

Recherche de signes de gravité :

- atteinte des fonctions supérieures (altération de la conscience),
 - atteinte des fonctions vitales :
 - PA systolique < 90 mmHg,
 - fréquence cardiaque > 120 /min,
 - fréquence respiratoire > 30 / min
 - température < 35° C ou ≥ 40° C
 - néoplasie associée (cancer actif ou diagnostiqué dans l'année, autre que baso-cellulaire),
 - pneumonie d'inhalation ou sur obstacle trachéo-bronchique connu ou suspecté.
- ou de situations particulières :**
- complication de la pneumonie (notamment suspicion d'épanchement pleural ou d'abcédation)
 - conditions socio-économiques défavorables
 - inobservance thérapeutique prévisible
 - isolement social, notamment chez les personnes âgées



Oui
Hospitalisation



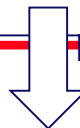
Non

Recherche de facteurs de risque de mortalité:

- atteinte des fonctions supérieures (altération de la conscience),
- âge > 65 ans
- insuffisance cardiaque congestive,
- maladie cérébro-vasculaire (antécédents d'accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire),
- maladie rénale (insuffisance rénale chronique ou élévation de la créatininémie),
- maladie hépatique (cirrhose hépatique ou autre hépatopathie chronique),
- BPCO,
- immunodépression (corticothérapie par voie générale ou traitement immunosuppresseur dans les 6 mois, splénectomie, chimiothérapie dans les 6 mois, SIDA, cachexie ...),
- drépanocytose homozygote,
- antécédent de pneumonie bactérienne,
- hospitalisation dans l'année,
- vie en institution.



Hospitalisation
si
deux facteurs
de risque
Ou
un facteur de
risque et âge >
65 ans



Non

Ambulatoire: Âge ≤ 65 ans et un facteur de risque ou âge > 65 ans sans facteur de risque

Pneumonie aiguë communautaire: quand hospitalisé ?

- ❑ Le « bon sens clinique » du praticien qui connaît son malade doit primer. En particulier, l'âge physiologique, plus que l'âge civil, est à prendre en considération.
- ❑ Les scores de gravité constituent une aide à la décision : le score CRB65 est le plus simple et ne nécessite pas de résultats d'explorations complémentaires.

Critères justifiant une hospitalisation d'un adulte atteint de pneumonie : CRB65 (score simplifié)

C	Confusion	
R	Respiratory rate (fréquence respiratoire)	> 30 cycles/min
B	Blood pressure (pression artérielle)	Systolique < 90 mmHg Diastolique < 60 mmHg
65	Âge	> 65ans

0 critère : traitement ambulatoire possible

1 critère : évaluation à l'hôpital

Pneumonie aiguë communautaire: traitement

	Premier choix <i>privilégier le traitement efficace sur S.pneumoniae</i>	Echec à 48 h
Sujet présumé sain, sans signe de gravité		
<i>Suspicion de pneumocoque (début brutal)</i>	Amoxicilline	Macrolide ou FQAP (lévofloxacine) ¹ ou pristinamycine ou télithromycine ² Hospitalisation si deuxième échec
<i>Doute entre pneumocoque et bactéries « atypiques »³</i>	Amoxicilline ou pristinamycine ou télithromycine ²	FQAP (lévofloxacine) ¹ ou pristinamycine ou télithromycine ² Hospitalisation si deuxième échec
<i>Suspicion de bactéries « atypiques »³</i>	Macrolide	Amoxicilline ou FQAP (lévofloxacine) ¹ ou pristinamycine ou télithromycine ² Hospitalisation si deuxième échec
Sujet avec co-morbidité(s) ou sujet âgé ambulatoire (hors institution) sans signe de gravité [sujet âgé en institution cf .Tableau 4]	Amoxicilline / acide clavulanique ou FQAP (lévofloxacine) ¹ ou ceftriaxone*	Hospitalisation

* IV, IM ou SC, si voie orale impossible

** Hospitalisation : la pristinamycine et la télithromycine étant actives sur le pneumocoque et les bactéries atypiques, leur échec doit conduire à une réévaluation diagnostique et thérapeutique

Pneumonie aiguë communautaire: traitement contexte grippal

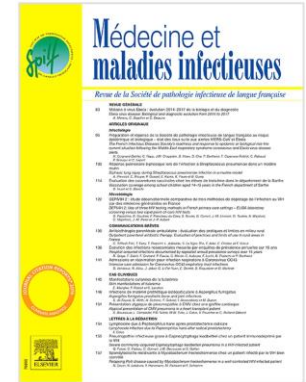
	<u>Premier choix</u>	<u>Second choix</u>
Pas d'orientation		
<i>Patient ambulatoire</i>	Amoxicilline / acide clavulanique	Pristinamycine ou télithromycine ⁴
<i>Hospitalisation</i> <i>Sujet jeune</i>	Amoxicilline / acide clavulanique	Pristinamycine ou télithromycine ⁸
<i>Hospitalisation</i> <i>Sujet âgé</i> <i>Co-morbidité(s)</i>	Amoxicilline / acide clavulanique ou C3G* (céfotaxime, ceftriaxone)	FQAP (lévofloxacine) ¹
Dans tous les cas, si <i>S. pneumoniae</i> fortement suspecté ou documenté⁵	Amoxicilline**	

* C3G (céphalosporines de 3^{ème} génération): le céfotaxime est à utiliser préférentiellement en raison d'une meilleure activité intrinsèque sur *Staphylococcus*

** Si allergie vraie contre indiquant les Bêta-lactamines : Sujet jeune : pristinamycine ou télithromycine
Co-morbidité(s), forme grave, sujet âgé : FQAP

Pneumonie aiguë communautaire: durée du traitement

Propositions 2017 de la **SPILF** pour des antibiothérapies plus courtes.



Infections respiratoires basses.

- **5 jours:** - Exacerbations de BPCO
 - Pneumonies communautaires de l'enfant
- **7 jours:** Pneumonies communautaires de l'adulte.

Une évolution clinique et/ou biologique favorable pourrait permettre de réduire la durée de traitement (**3-5 jours**), cependant les données de la littérature restent encore insuffisantes. Des études sont en cours.

Pneumonie aiguë communautaire: conclusion

- ❑ Le diagnostic clinique de pneumonie est loin d'être toujours aisé, chez le sujet âgé notamment.
- ❑ Les méthodes de diagnostic microbiologique fiables et utiles ne sont pas disponibles en ville.
- ❑ La mise en route d'une antibiothérapie est une urgence s'il existe un signe de gravité justifiant l'hospitalisation.
- ❑ Le choix initial de l'antibiothérapie ne peut être que probabiliste.

Cas clinique

Un patient âgé de 62 ans vous consulte pour un essoufflement apparu il y a 3 jours.

Il vous apprend qu'il revient du Pakistan après un voyage en avion.

Il a fait un épisode infectieux digestif, le médecin au Pakistan lui a conseillé un alitement de 4 jours.

A l'interrogatoire il présente une douleur thoracique rythmée par les efforts associée à une dyspnée stade 2 de la NYHA .

A l'examen clinique

Tension artérielle : 160/90 mmHg

Température : 37°

Bruits du cœur : Normaux et réguliers

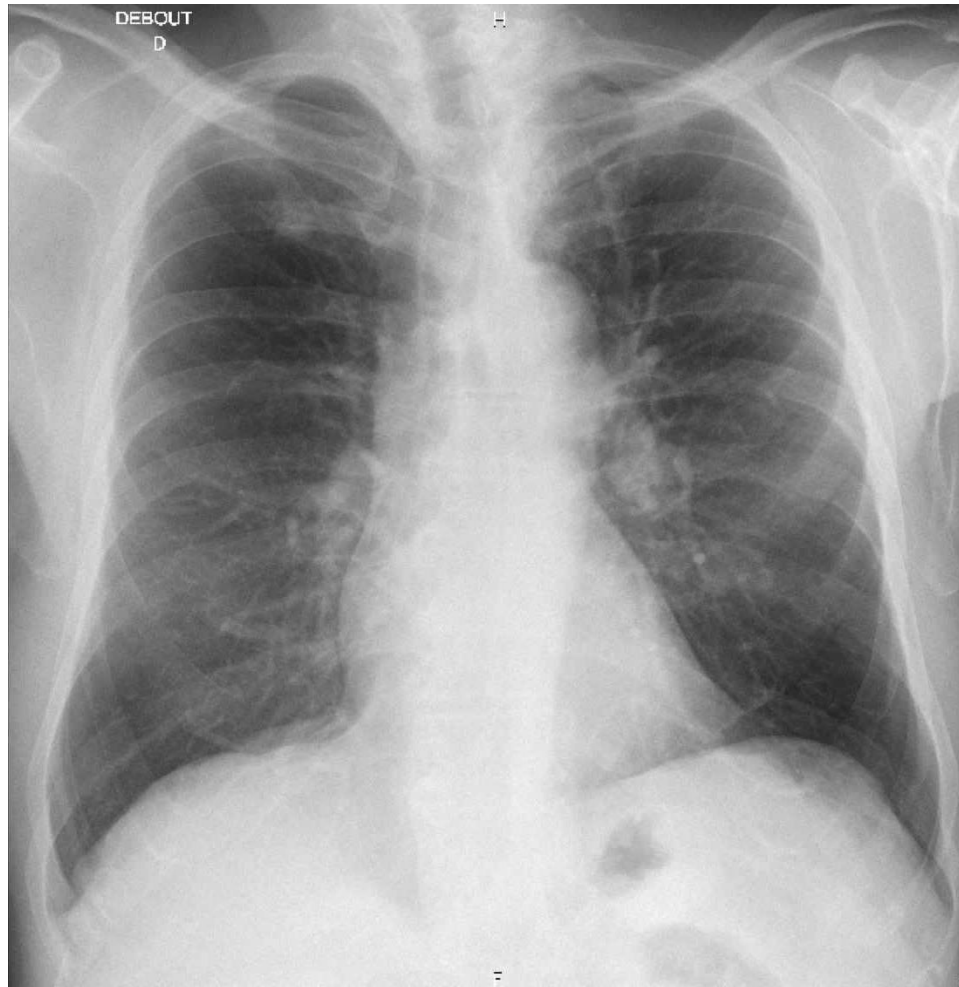
Examen pulmonaire : Normal

Antécédents:

Tabagisme actif

Traitement: aucun

Cas clinique



Cas clinique



Cas clinique



Embolie pulmonaire

- ❑ Diagnostic difficile puisque les signes cliniques et les symptômes ne sont pas spécifiques
- ❑ Chez la plupart des patients, l'EP est suspectée sur la base d'une dyspnée, d'une douleur thoracique, d'une pré-syncope ou d'une syncope et/ou d'une hémoptysie.
- ❑ L'hypotension artérielle et le choc sont des présentations cliniques rares mais importantes témoins d'une réserve hémodynamique sévèrement réduite.
- ❑ Elle peut-être complètement asymptomatique et être découverte accidentellement au cours du diagnostic d'une autre maladie.

Embolie pulmonaire: présentation clinique

- ❑ La douleur thoracique est un symptôme fréquent de l'EP et est généralement causée par une irritation pleurale provoquée par un infarctus pulmonaire, cette douleur de type pleural est:
 - \pm augmentée à l'inspiration profonde, à la percussion ou à la pression des côtes,
 - expectorations hémoptoïques (modérées) sombres, parfois accompagnées de fièvre (souvent modérée mais pouvant atteindre 39°).
- ❑ Dans l'EP « centrale », la douleur thoracique peut avoir un angor typique, reflétant peut-être une ischémie du VD et nécessitant un diagnostic différentiel avec syndrome coronarien aigu ou la dissection aortique.
- ❑ Elle peut-être complètement asymptomatique et être découverte accidentellement au cours du diagnostic d'une autre maladie.

Suspicion d'embolie pulmonaire

Nous suspectons une embolie pulmonaire devant:

**un patient qui présente une douleur thoracique,
ou un patient qui présente une dyspnée,
sans autre diagnostic évident.**

Embolie pulmonaire: présentation clinique

- ❑ La dyspnée peut être aiguë et grave dans l'EP centrale (proximale).
- ❑ Dyspnée légère et transitoire de les EP périphériques (distales).
- ❑ Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque préexistante ou une maladie pulmonaire, l'aggravation de la dyspnée peut être le seul symptôme révélateur de l'EP.

Embolie pulmonaire: caractéristiques cliniques

Caractéristiques cliniques des patients suspects d'EP dans le service des urgences (adapté de Pollack et al (2011)).

Symptômes	EP confirmée (n = 1880)	EP non confirmée (n= 528)
Dyspnée	50%	51%
Douleur thoracique pleurale	39%	28%
Toux	23%	23%
Douleur thoracique rétro-sternale	15%	17%
Fièvre	10%	10%
Hémoptysie	8%	4%
Syncope	6%	6%
Douleur de jambe unilatérale	6%	5%
Signe de thrombose veineuse profonde (œdème unilatéral)	24%	18%

Embolie pulmonaire: Douleur à la palpation ?

Prévalence de l'embolie pulmonaire en fonction de la présence de douleurs thoraciques reproductibles à la palpation thoracique

Prevalence of pulmonary embolism according to the presence of reproducible chest pain

	Pulmonary embolism (n=222)	No pulmonary embolism (n=743)
Chest pain reproduced by palpation (n=191)	38	153
No chest pain reproduced by palpation (n=774)	184	590

La prévalence n'était pas significativement plus faible chez les patients présentant une douleur reproduite par la palpation.

Scores de probabilité clinique embolie pulmonaire: score de Genève modifié

Éléments cliniques	Score
Facteurs de risque	
Âge > 65 ans	1
Antécédent thromboembolique veineux	3
Chirurgie ou fracture de moins de 1 mois	2
Cancer traité depuis moins de 1 an	2
Symptômes	
Hémoptysie	2
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	3
Signes d'examen	
Fréquence cardiaque > 74/min et < 95/min	3
Fréquence cardiaque > 95/min	5
Oedème unilatéral douloureux d'un membre inférieur	4
La probabilité clinique est faible quand le score total est compris entre 1 et 3.	
La probabilité clinique est intermédiaire quand le score est compris entre 4 et 10.	
La probabilité clinique est forte quand le score est 11.	

Embolie pulmonaire: nouvelle règle diagnostique

- ❑ Les manifestations cliniques manquent de spécificités.
- ❑ Le dosage des D-dimères (DD) est le test initial chez 80-90% des patients dont la probabilité clinique prétest est faible ou intermédiaire.
- ❑ La faible spécificité des DD résulte en un pourcentage élevé de résultats faussement positifs, amenant à la réalisation inutile d'angio-scanner.
- ❑ Une nouvelle règle dite Pulmonary Embolism Rule-out criteria (PERC) vise à identifier les patients chez qui une EP peut être exclue sans dosage de DD.

Embolie pulmonaire: Pulmonary Embolism Rule-out criteria (PERC)

Si 8 critères négatifs, risque d'EP très faible < 2% (0,6 -1,6) Etats Unis

Règle de PERC
Age <50 ans
FC < 100/min
Saturation O2 > 94%
Pas de gonflement unilatéral MI
Pas hémoptysie
Pas chirurgie ou trauma. <4 sem.
Pas antécédents de MTE
Pas de traitement hormonal PO

Cette règle a été validée dans plusieurs études aux États-Unis, démontrant un risque d'erreur < 2 %, semblable à celui d'une angiographie pulmonaire négative

Embolie pulmonaire: Pulmonary Embolism Rule-out criteria (PERC)

Règle de PERC	
	Age <50 ans
	FC < 100/min
	Saturation O2 > 94%
	Pas de gonflement unilatéral MI
	Pas hémoptysie
	Pas chirurgie ou trauma. <4 sem.
	Pas antécédents de MTE
	Pas de traitement hormonal PO

> 6% Europe

L'évaluation rétrospective de la règle de PERC n'a pas été concluante dans des populations européennes. Le nombre de faux négatif y était supérieur à 6 %, que le PERC soit utilisé seul ou associé à une faible probabilité clinique évaluée par le score révisé de Genève
Mais réalisé en prospectif...

Etude PROSPER

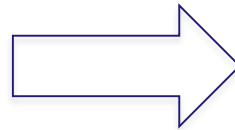
- ❑ Diagnostic aux urgences des embolies pulmonaires pour des patients à faible risque - Etude prospective – Utilisation règle clinique PERC – Suivi 3 mois.
- ❑ 1916 patients inclus à probabilité clinique faible.
- ❑ Groupe contrôle 954 patients (D-Dimères –angioscanner) – groupe PERC 962 patients.
- ❑ 1 EP ratée en PERC versus 0 EP raté en standard.
- ❑ Réduction de 10% angioscanner pulmonaire
- ❑ Les résultats montrent la non-infériorité de la règle PERC, par rapport à la stratégie « classique », le taux d'évènements thrombo-emboliques non diagnostiqués avec la stratégie PERC était de 0,1%.

Attention à la dérive des scores

- ❑ Les scores ne prennent pas en compte des facteurs de risques de maladie-thrombo-embolique.

Risque de démarche inadéquate

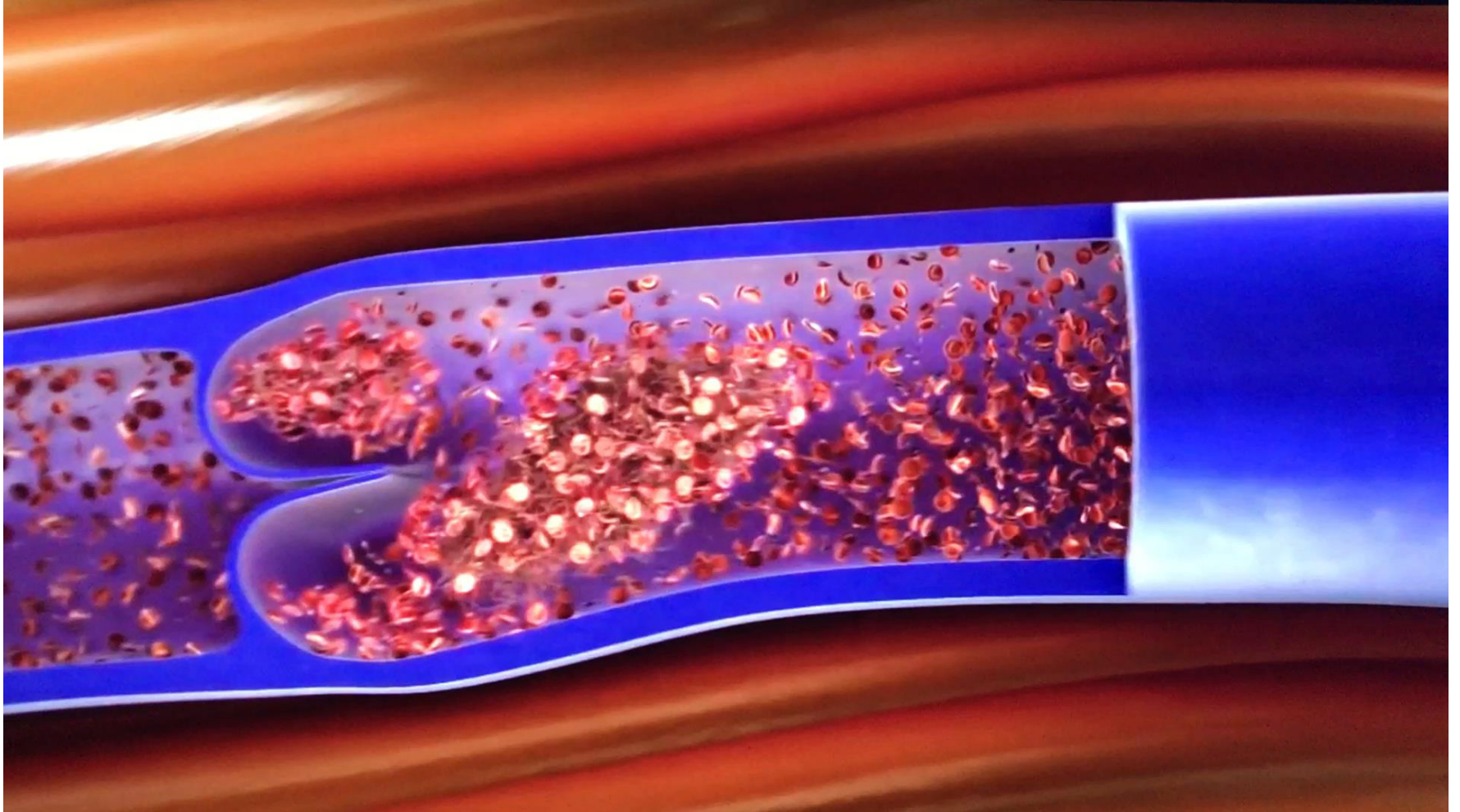
- Age > 75 ans
- Insuffisance rénale
- Insuffisance cardiaque
- Pathologie respiratoire
- Grossesse et post-partum

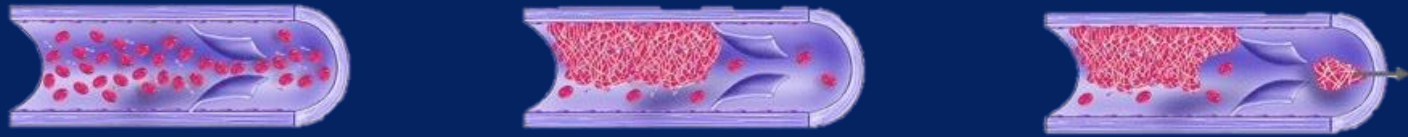


**Risque d'accident
thromboembolique et mort
subite inexpliquée x 6**

- ❑ Pas de démarche fiable chez des patients à risque élevé.

La maladie thromboembolique veineuse en 2018





**Physiopathologie, épidémiologie et diagnostic de
la maladie
thromboembolique veineuse**

Introduction

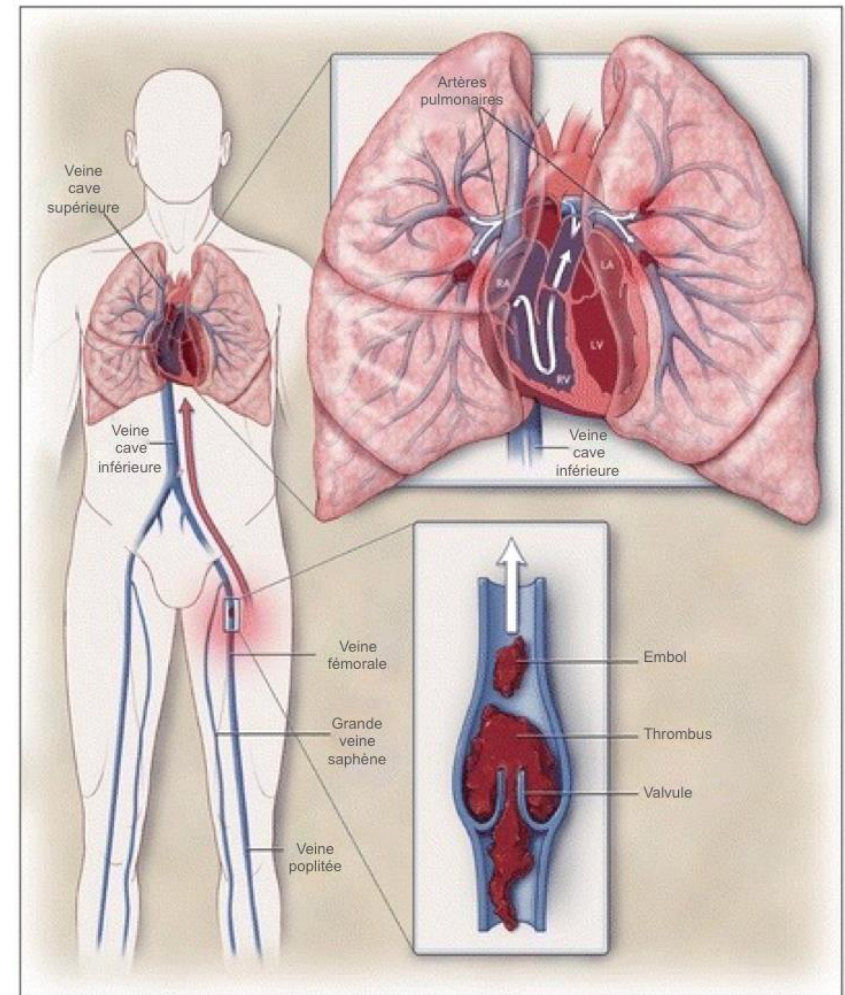
- ❑ La thrombose veineuse est une pathologie dont l'importance clinique est liée à sa complication majeure : embolie pulmonaire
- ❑ Thrombose veineuse et embolie pulmonaire ne sont en fait que 2 aspects cliniques, souvent associés, de la maladie veineuse thromboembolique. Leur liaison doit toujours être présente à l'esprit.
- ❑ Le diagnostic de ces affections doit toujours être confirmé avec certitude par un ou plusieurs examens complémentaires.
- ❑ Le traitement curatif est bien codifié.

Introduction

- ❑ Les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire sont principalement secondaires à des facteurs prédisposants fréquents.
- ❑ Les TVP distales (sous le genou) sont plus souvent associées à des situations transitoires alors que les TVP proximales sont plus souvent associées à des affections chroniques.
- ❑ Dans 25 à 50% des premiers épisodes de TVP, aucun facteur prédisposant n'est identifié.

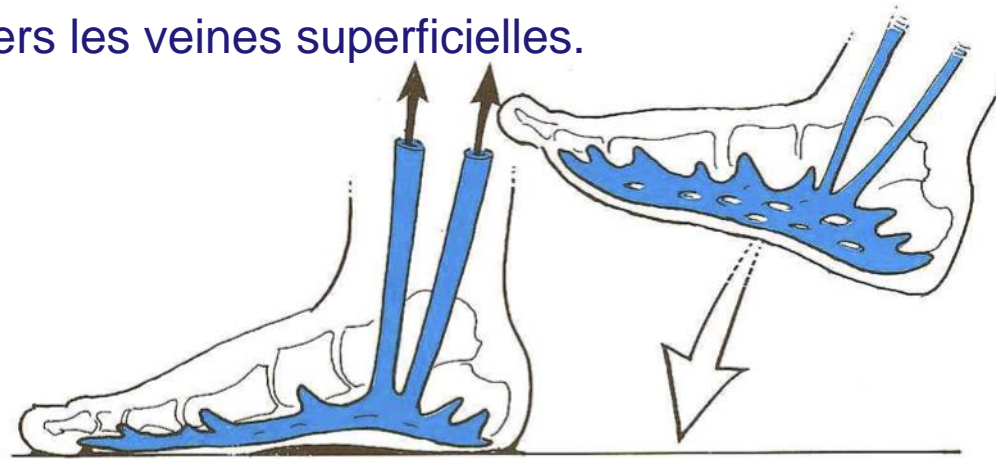
Définitions

- ❑ On appelle thrombose veineuse profonde (TVP) la présence de caillots dans les veines collectrices profondes d'un membre.
- ❑ L'embolie pulmonaire (EP) est l'obstruction d'une ou plusieurs artères pulmonaires.
- ❑ La TVP se complique d'une EP dans 40-50% des cas, souvent sans manifestations cliniques.



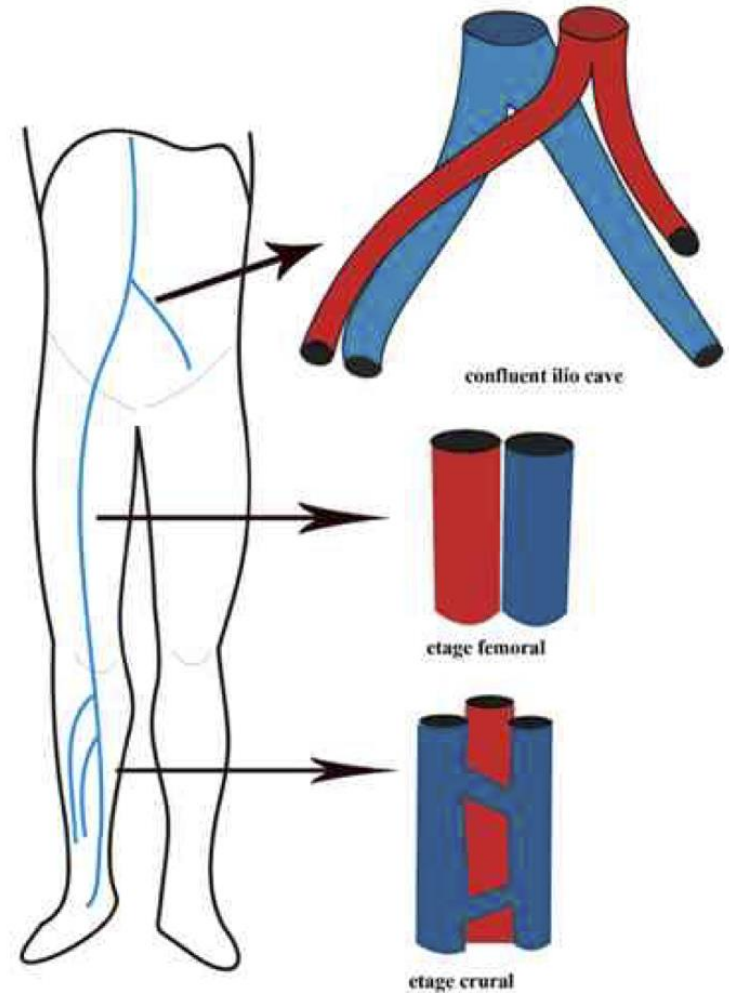
Le système veineux

- ❑ Le système veineux se répartit au niveau du membre en deux réseaux juxtaposés et connectés:
 - un réseau profond cheminant au contact des artères,
 - un réseau superficiel, sous cutané
- ❑ L'origine de ces deux réseaux se fait au niveau de la plante du pied dans un ensemble de lacs veineux que certains auteurs décrivent sous le nom de semelle veineuse plantaire. De là le sang se dirige soit vers les veines profondes, soit vers les veines superficielles.

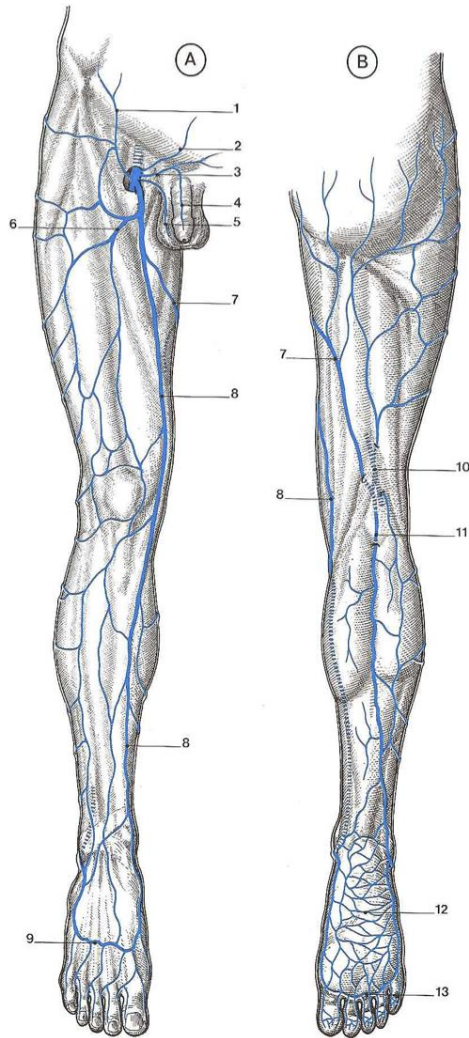


Le système veineux: réseau veineux profond

- ❑ Le réseau veineux profond suit le trajet des artères, depuis le pied jusqu'au l'aine. Elles portent le même nom que l'artère qu'elles accompagnent, sont dédoublées de la cheville au genou puis le plus souvent uniques de la poplitée au confluent ilio-cave.
- ❑ Ce réseau aboutit à la veine cave inférieure qui remonte vers le coeur en cheminant à droite de l'aorte.



Le système veineux: réseau veineux superficiel



❑ La grande veine saphène: entièrement sous cutanée, chemine à la jambe le long du bord médial du tibia, puis sur le versant médial de la cuisse, rejoint la région de l'aîne en se jetant dans la veine fémorale commune par une crosse.

■ Collatérales dans son trajet:

■ veine saphène antérieure et la veine intersaphénienne, anastomosée avec la petite veine saphène.

❑ La petite veine saphène: naît du versant latéral de l'arcade dorsale du pied, monte en position médiane à la face dorsale du mollet, se termine en se jetant dans la veine poplitée par une crosse.

Collatérales = veines drainant le sang des plans cutanés et anastomose avec la grande veine saphène (v communicante intersaphène)

Veines du membre inférieur

A - Vue antérieure

B - Vue postérieure

1 - v. circonflexe iliaque superficielle

2 - v. épigastrique superficielle

3 - vv. honteuses externes

4 - v. dorsale superficielle du pénis

5 - v. scrotale

6 - v. saphène accessoire

7 - v. anastomotique entre la grande

et la petite v. saphène

8 - grande v. saphène

9 - arcade veineuse dorsale du pied

10 - v. poplitée

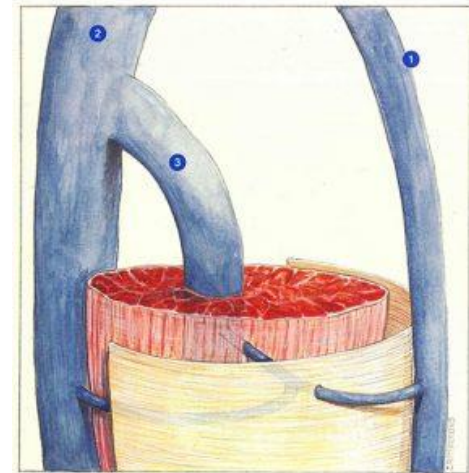
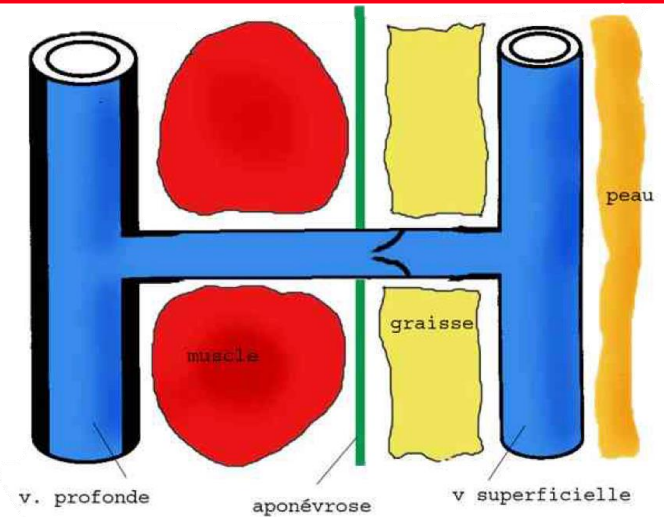
11 - petite v. saphène

12 - réseau veineux plantaire

13 - arcade veineuse plantaire

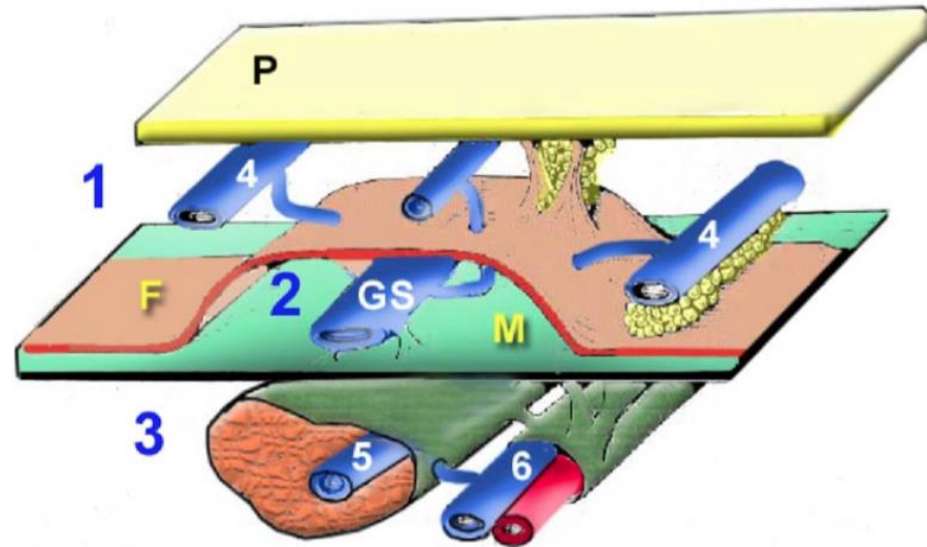
Le système veineux: réseau veineux superficiel

- ❑ Les veines superficielles sont connectées au réseau profond par un ensemble de veines perforantes qui traversent les aponévroses de jambe ou de cuisse pour rejoindre les voies veineuses profondes : les veines perforantes sont munies de valvules orientées de façon à n'autoriser le passage du sang que de la superficie vers la profondeur.



Le système veineux: réseau veineux superficiel

- Les 3 compartiments du système veineux du membre inférieur, séparés par 3 couches:
 - La peau en superficie (P), Le fascia saphène (F), Le fascia musculaire ou aponévrose en profondeur (M)
 - Sous le fascia musculaire se situe le système veineux profond: troncs profonds (6) et veines musculaires (5) dans les muscles.
 - Entre les 2 couches du fascia, se situent les troncs saphènes (GS). Sous la peau, on trouve les collatérales des veines saphènes (4).



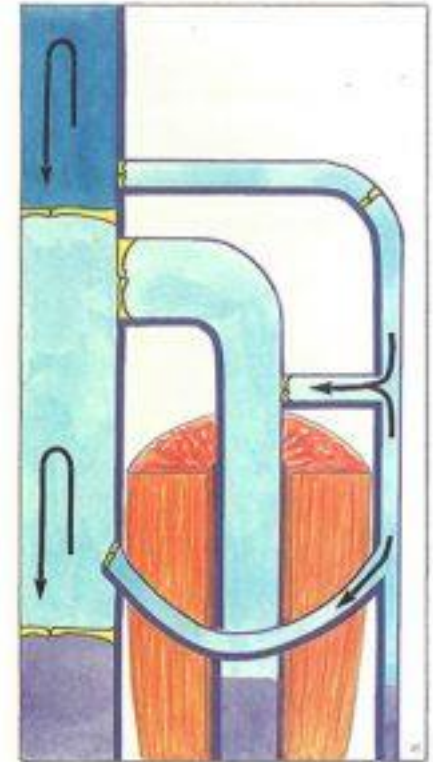
Le système veineux: hémodynamique



Le système veineux au repos.

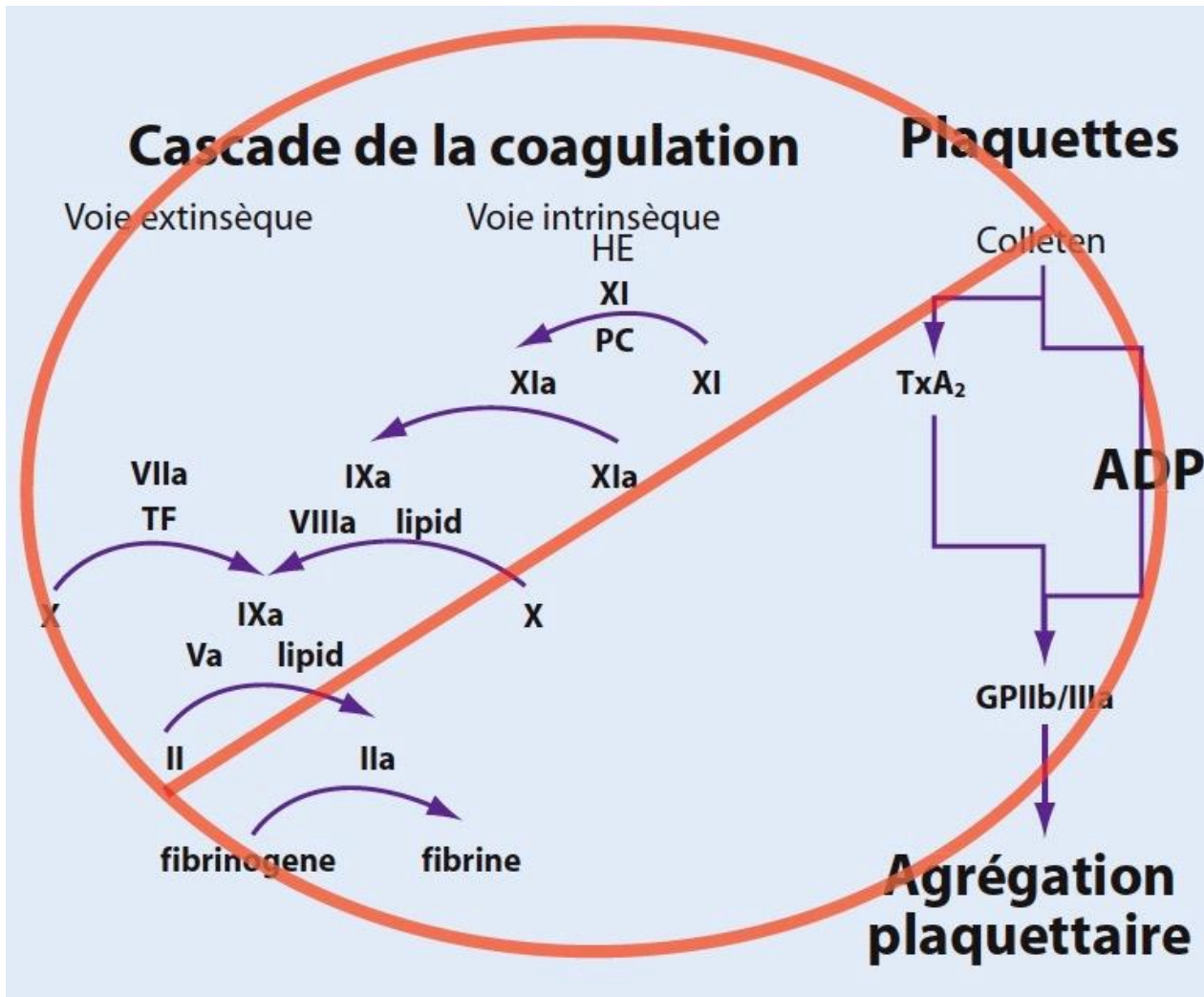


Le retour veineux physiologique lors de la contraction musculaire.



Le retour veineux physiologique lors du relâchement musculaire.

La coagulation



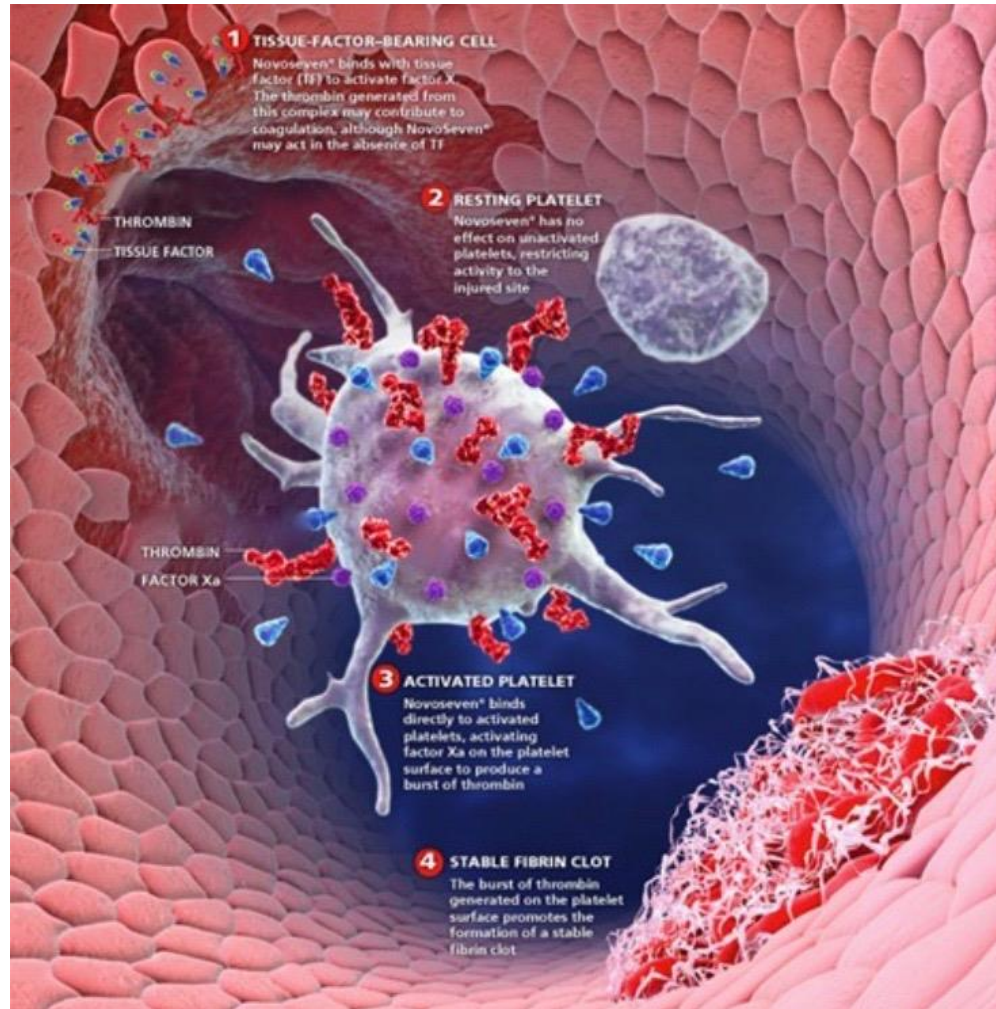
1964

Robert Gwyn Macfarlane



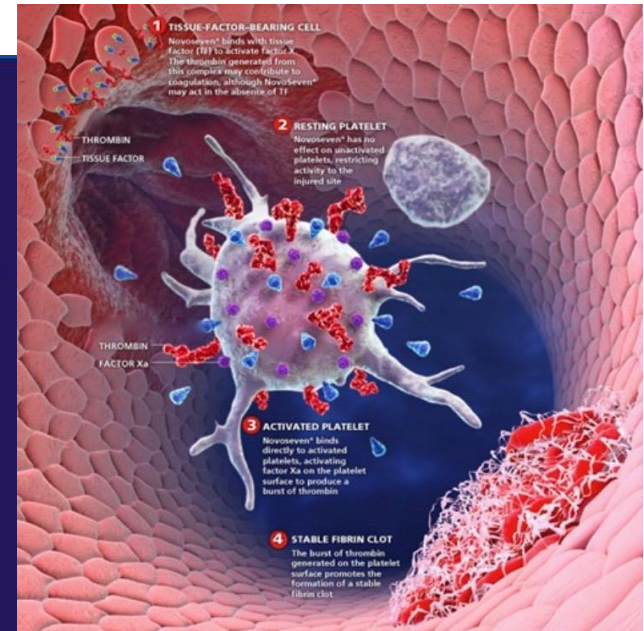
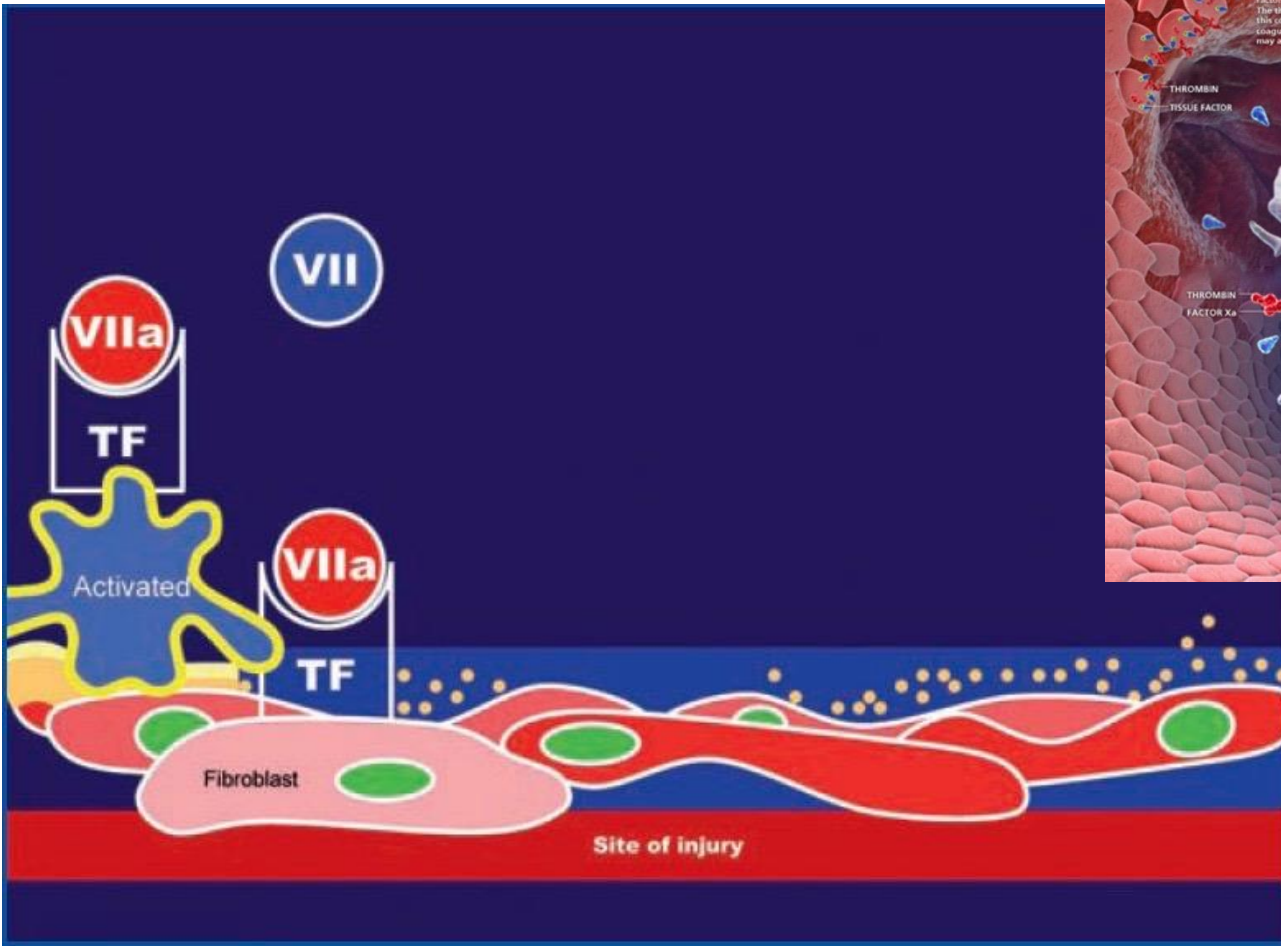
Macfarlane RG. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier. *Nature*, 1964; 202(4931): 498-499.

La coagulation

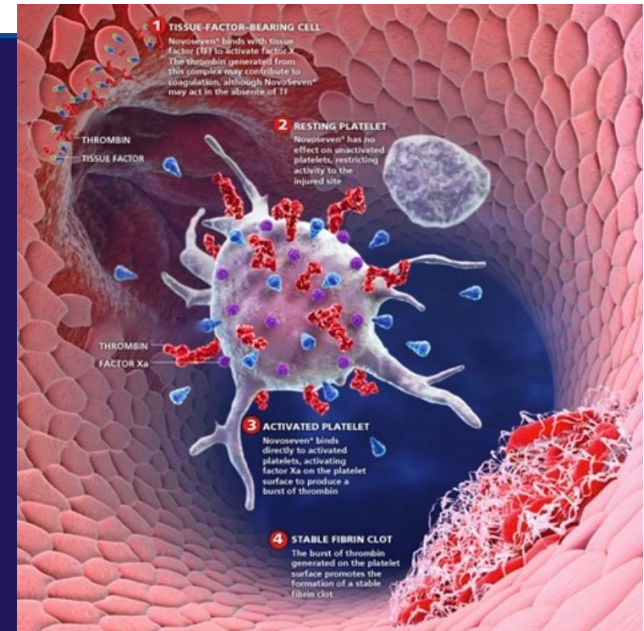
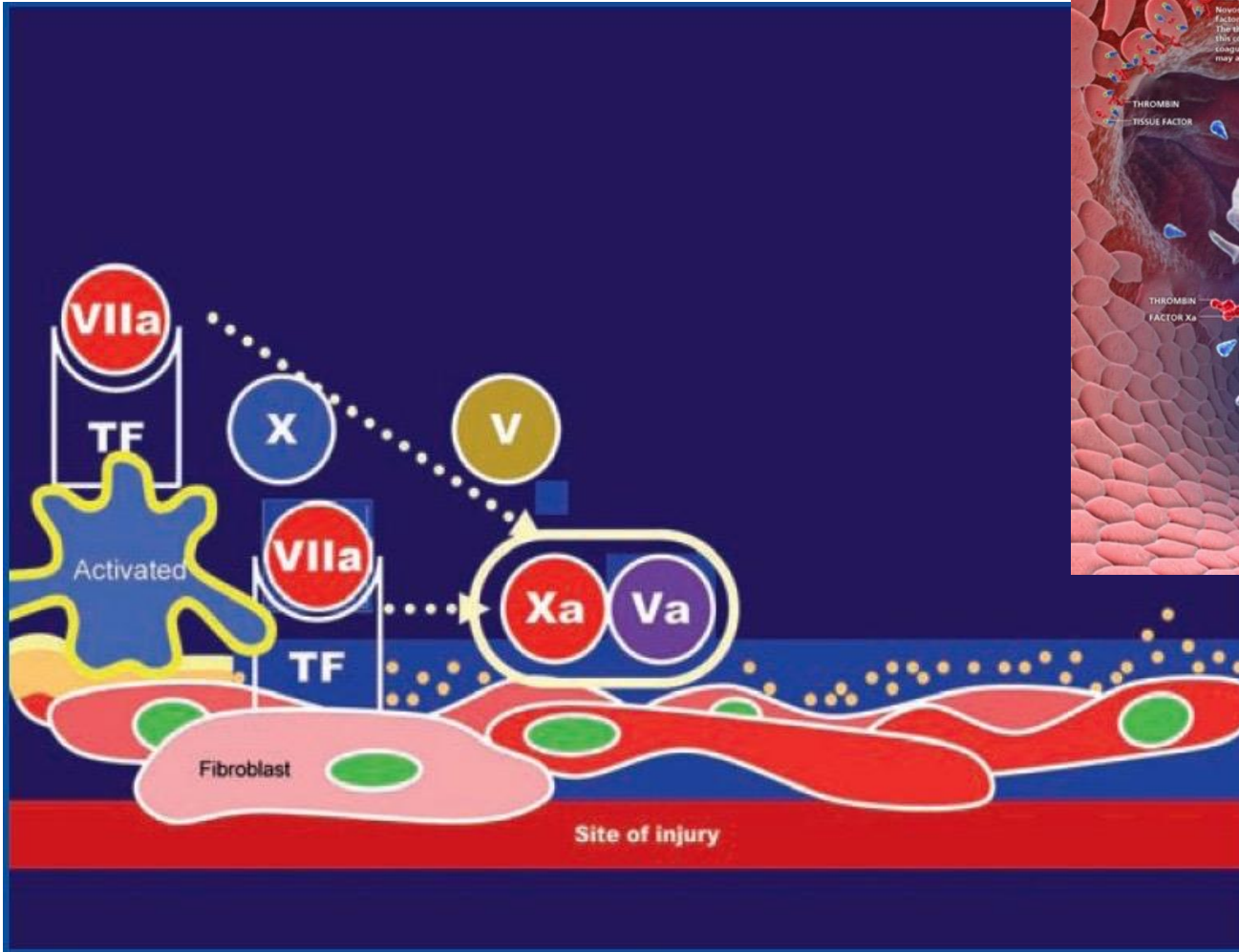


Caillot : transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, grâce à une enzyme la thrombine (facteur IIa)

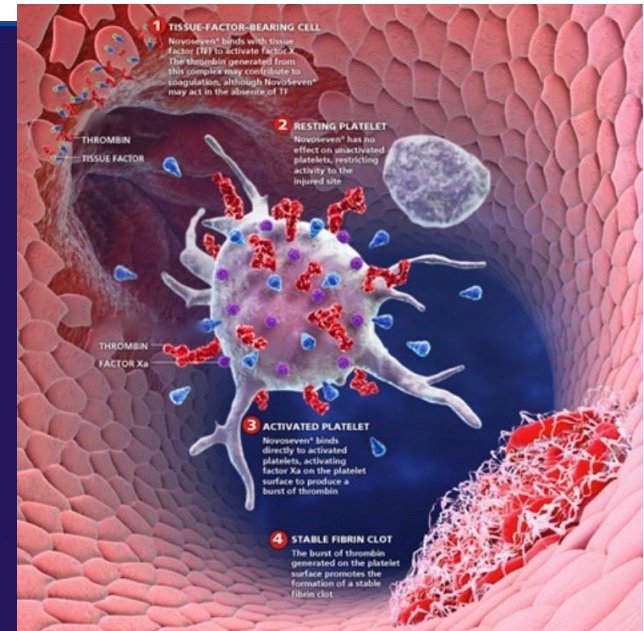
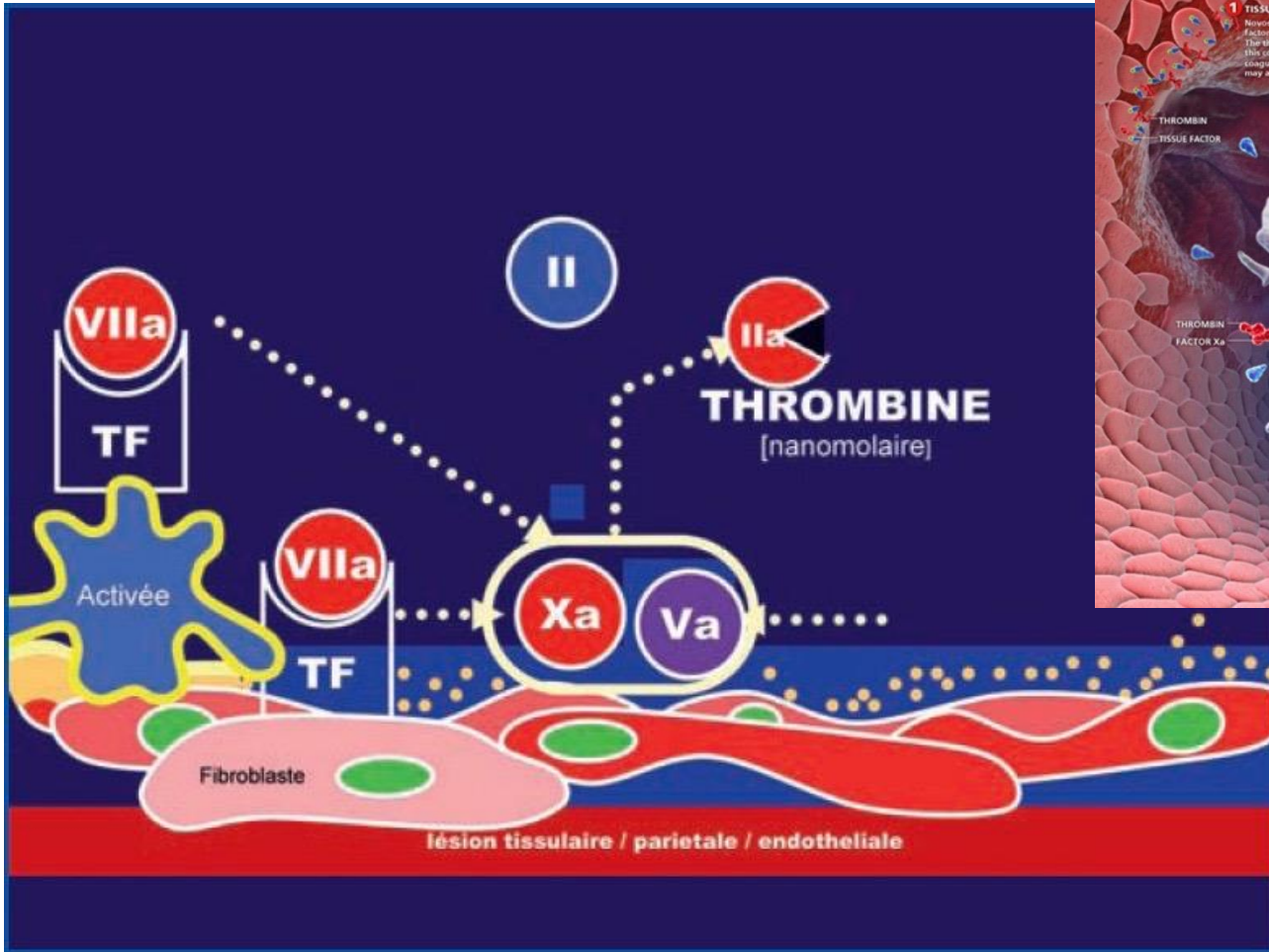
La coagulation



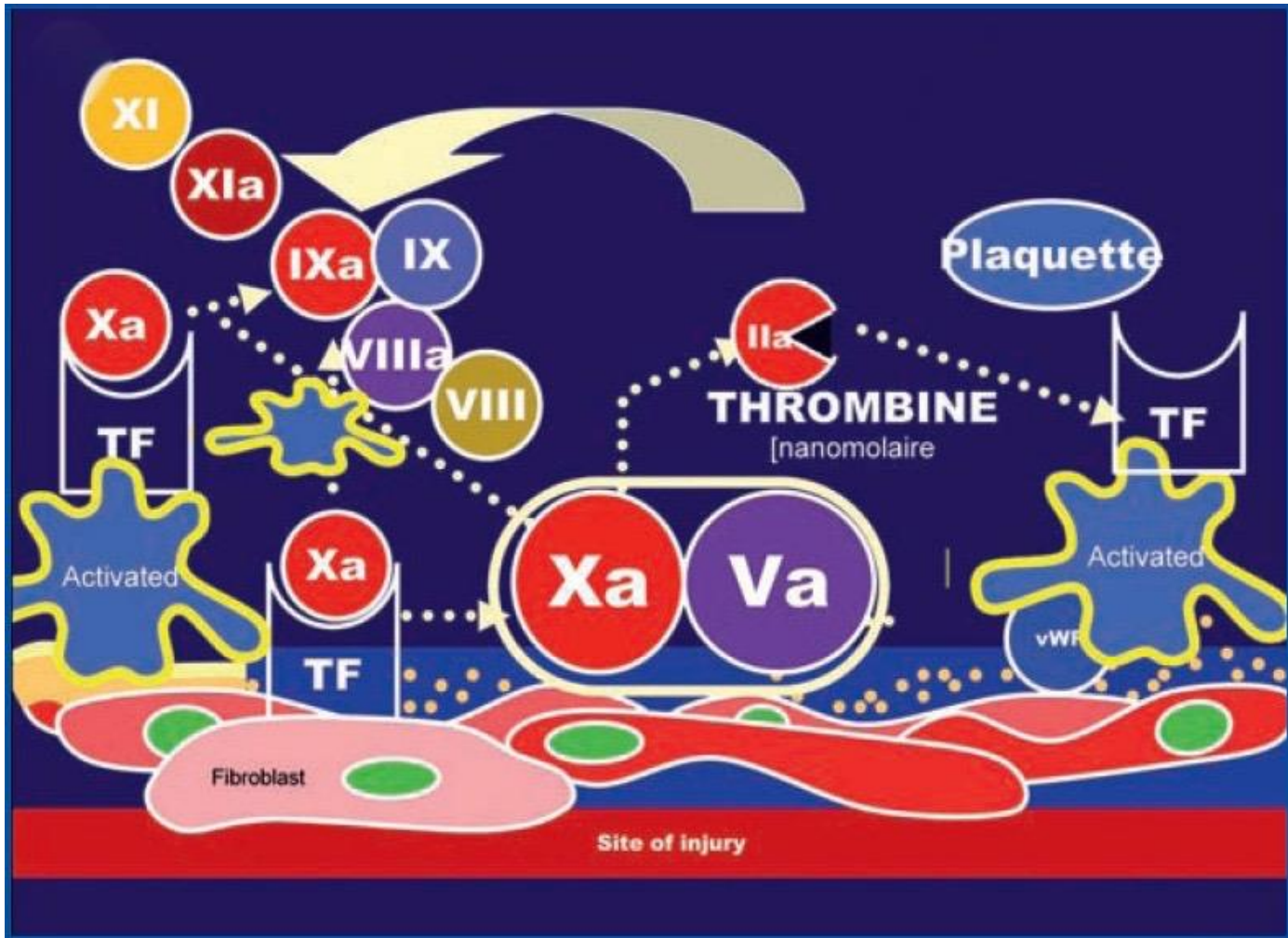
La coagulation



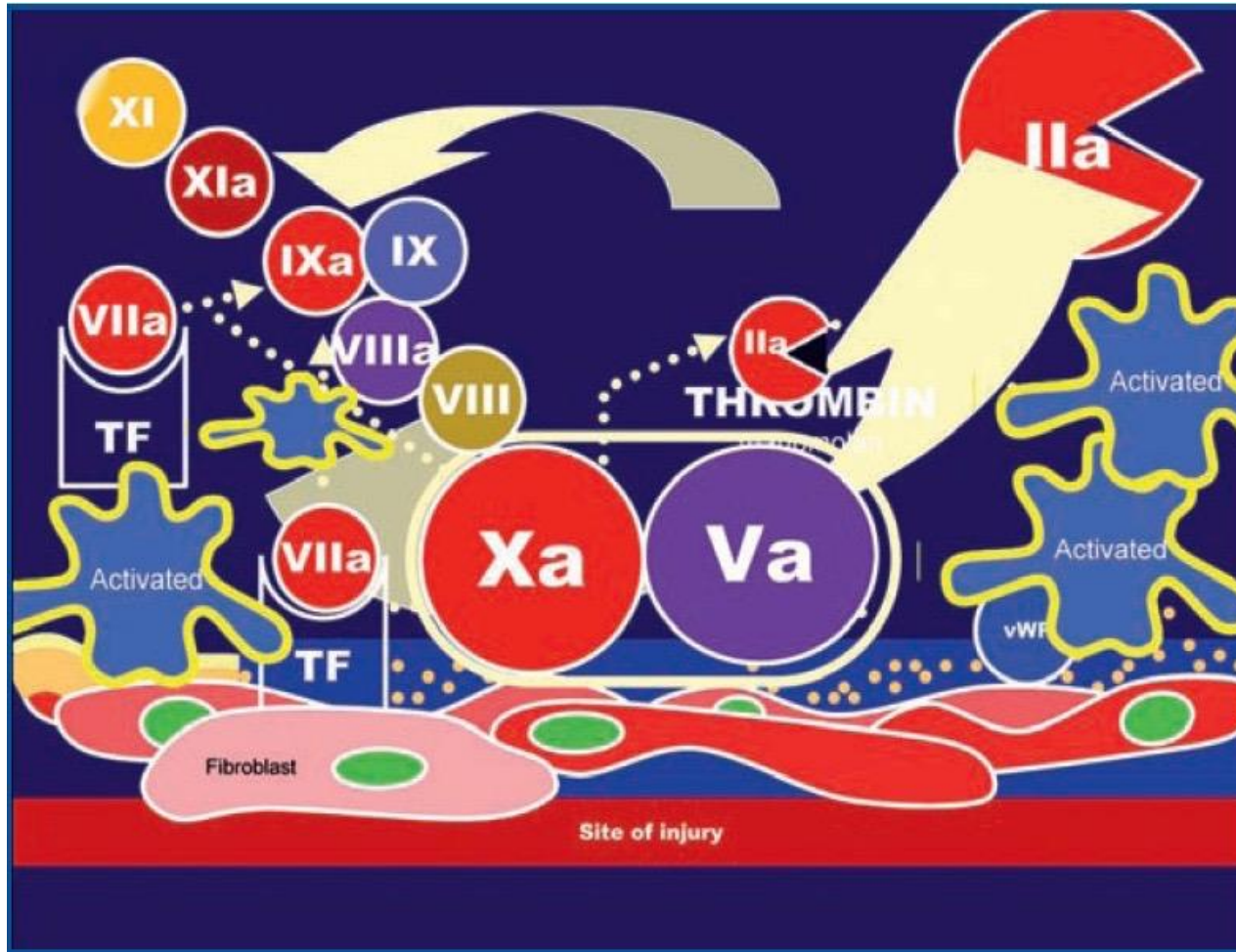
La coagulation



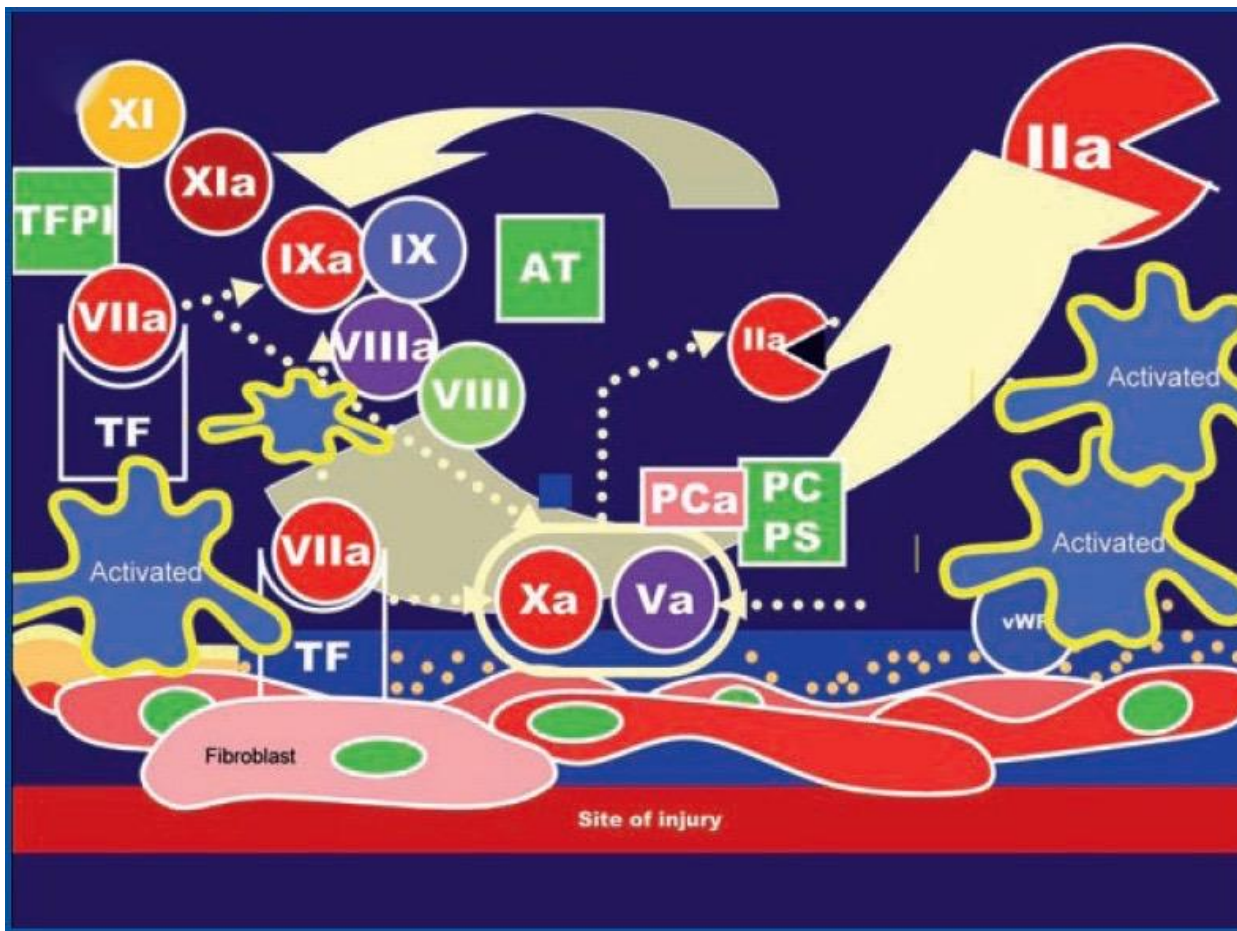
La coagulation



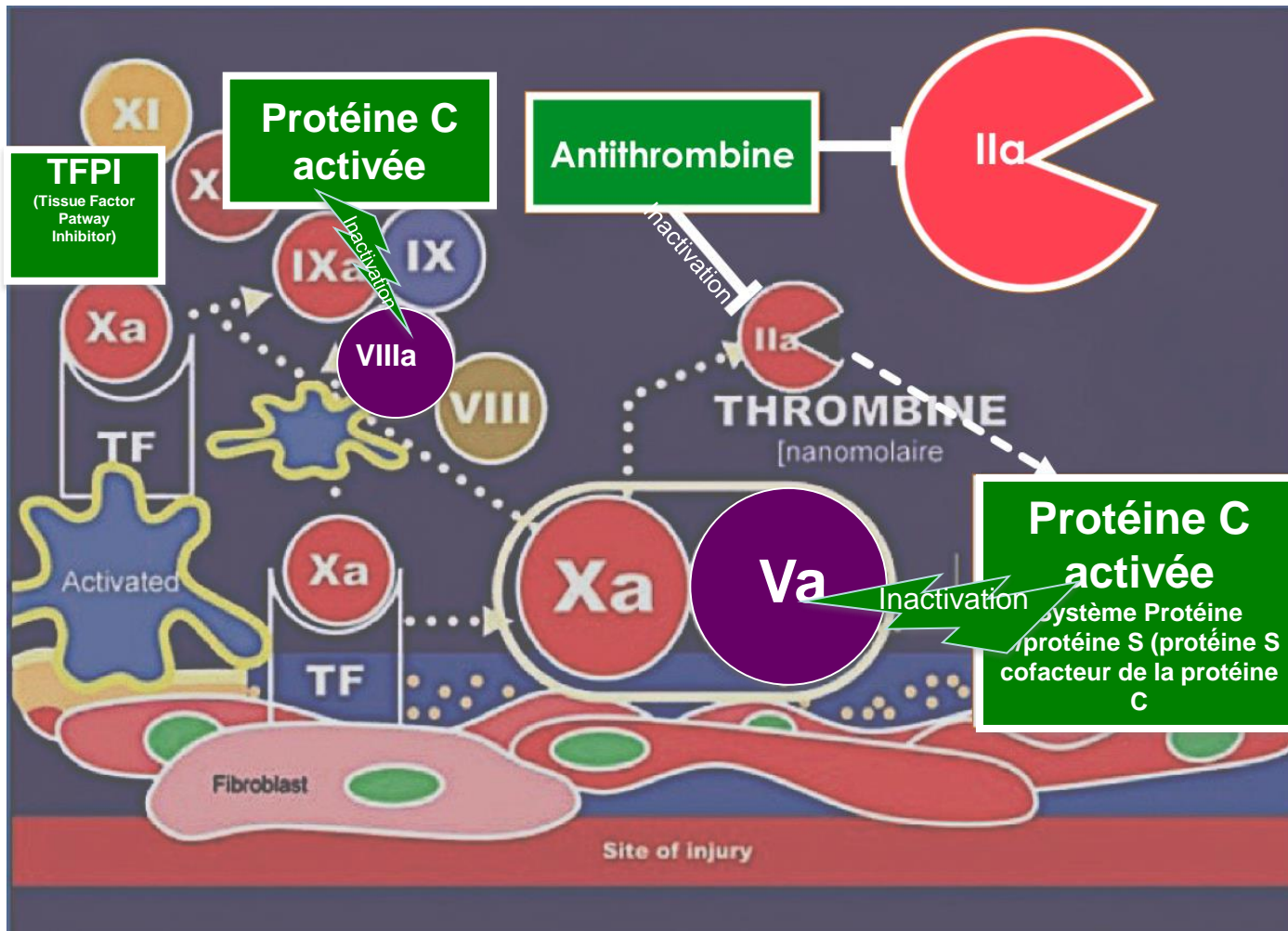
La coagulation



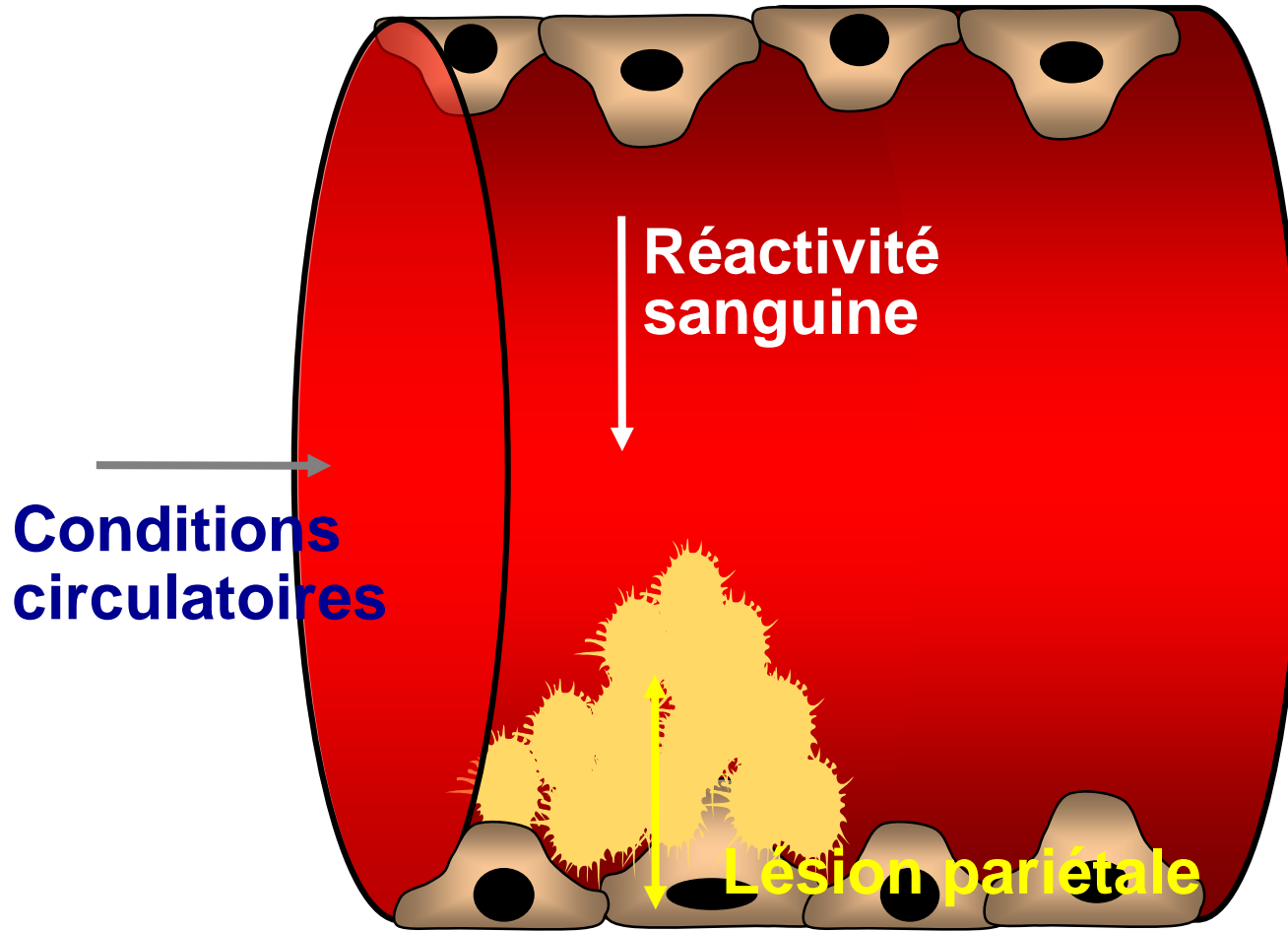
Le système inhibiteur de la coagulation



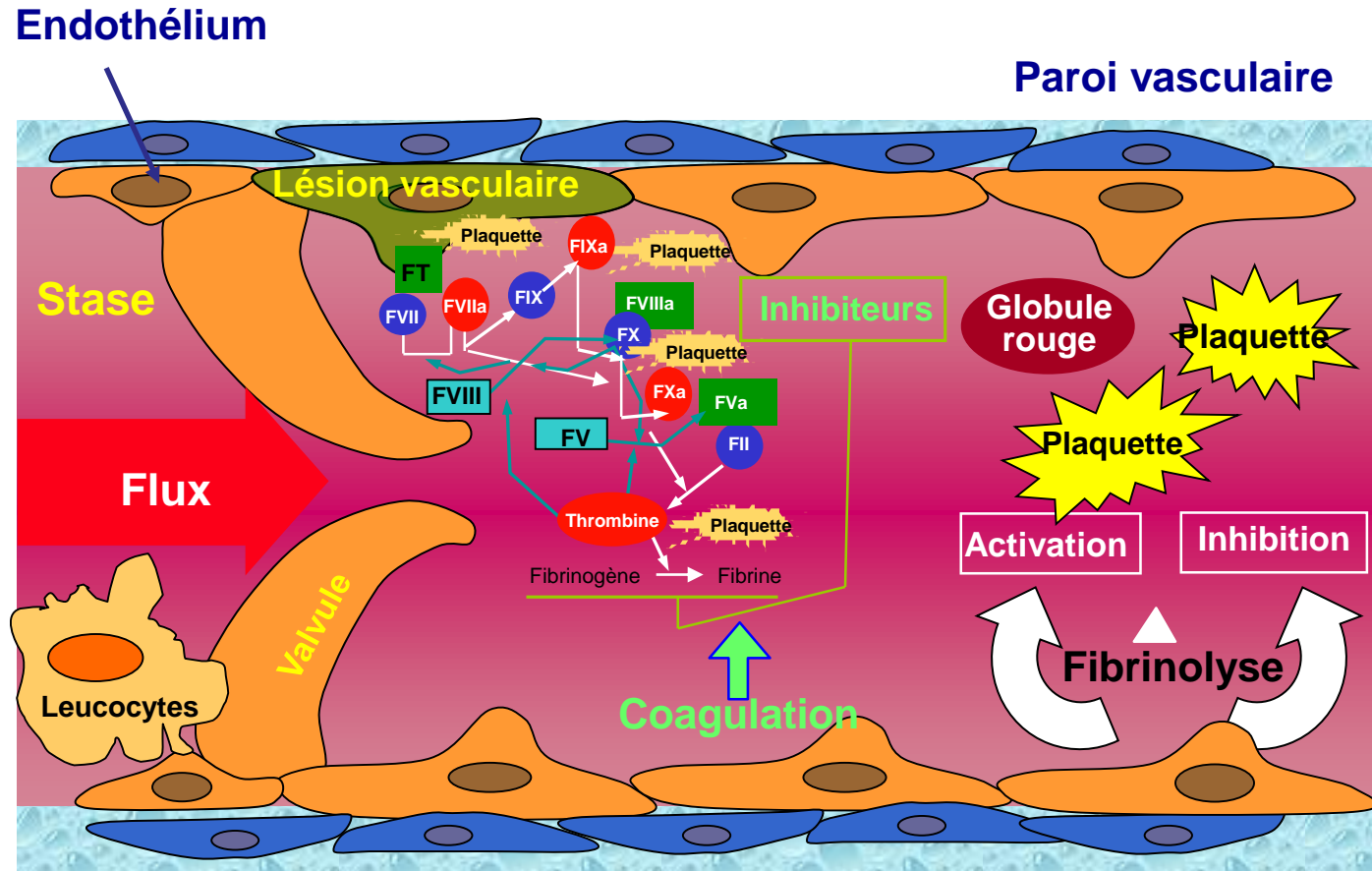
Le système inhibiteur de la coagulation



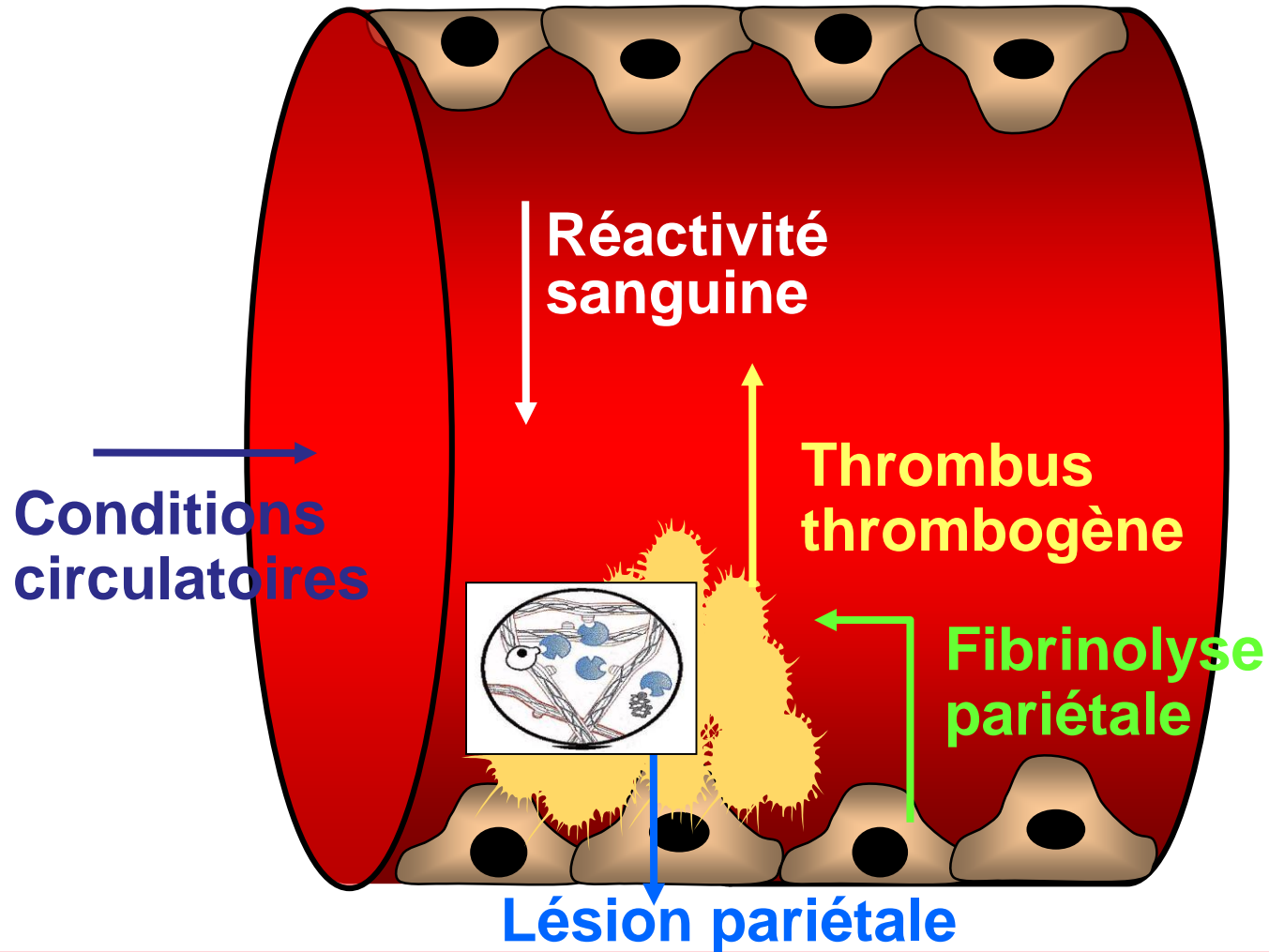
Triade de Virchow



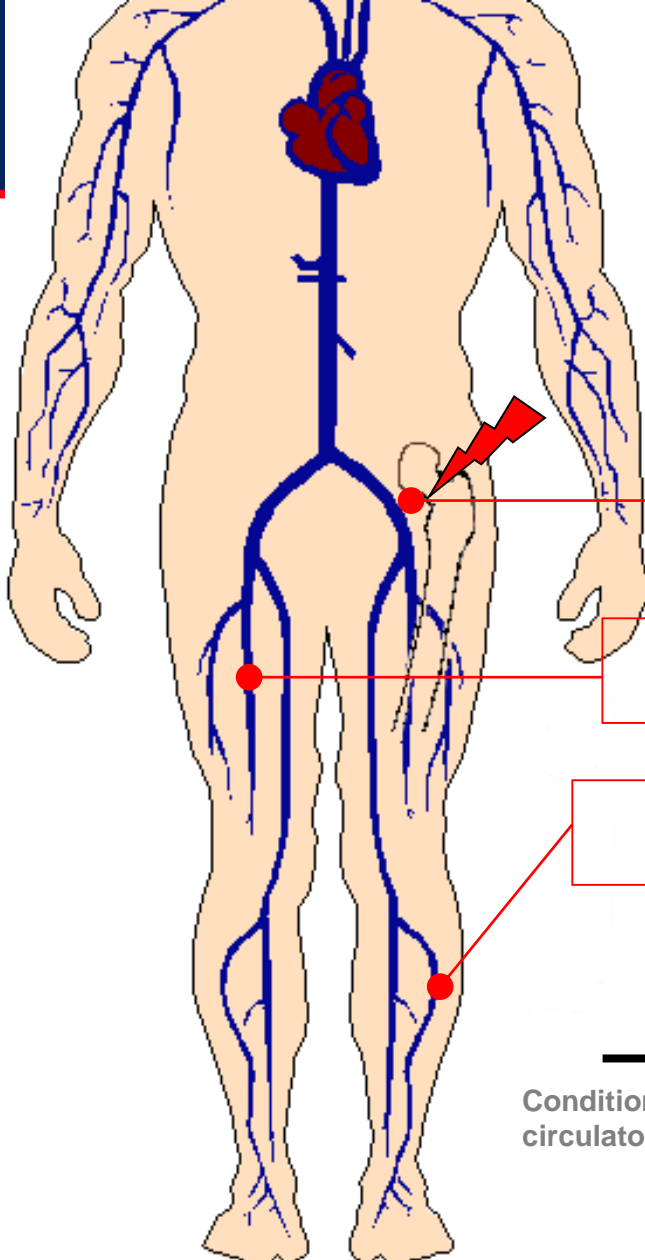
Physiopathologie des thromboses veineuses profondes



La triade de Virchow modernisée



Différentes physiopathologies pour une même pathologie dans le même contexte médico-chirurgical : exemple de la PTH



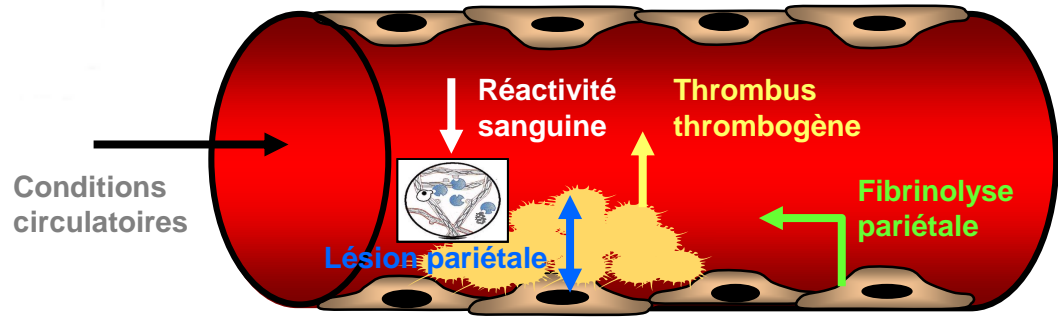
**Thrombose homolatérale
(de lésion / stase / hypercoagulabilité)**

Début per/post opératoire
Accrétion progressive sur thrombus thrombogène

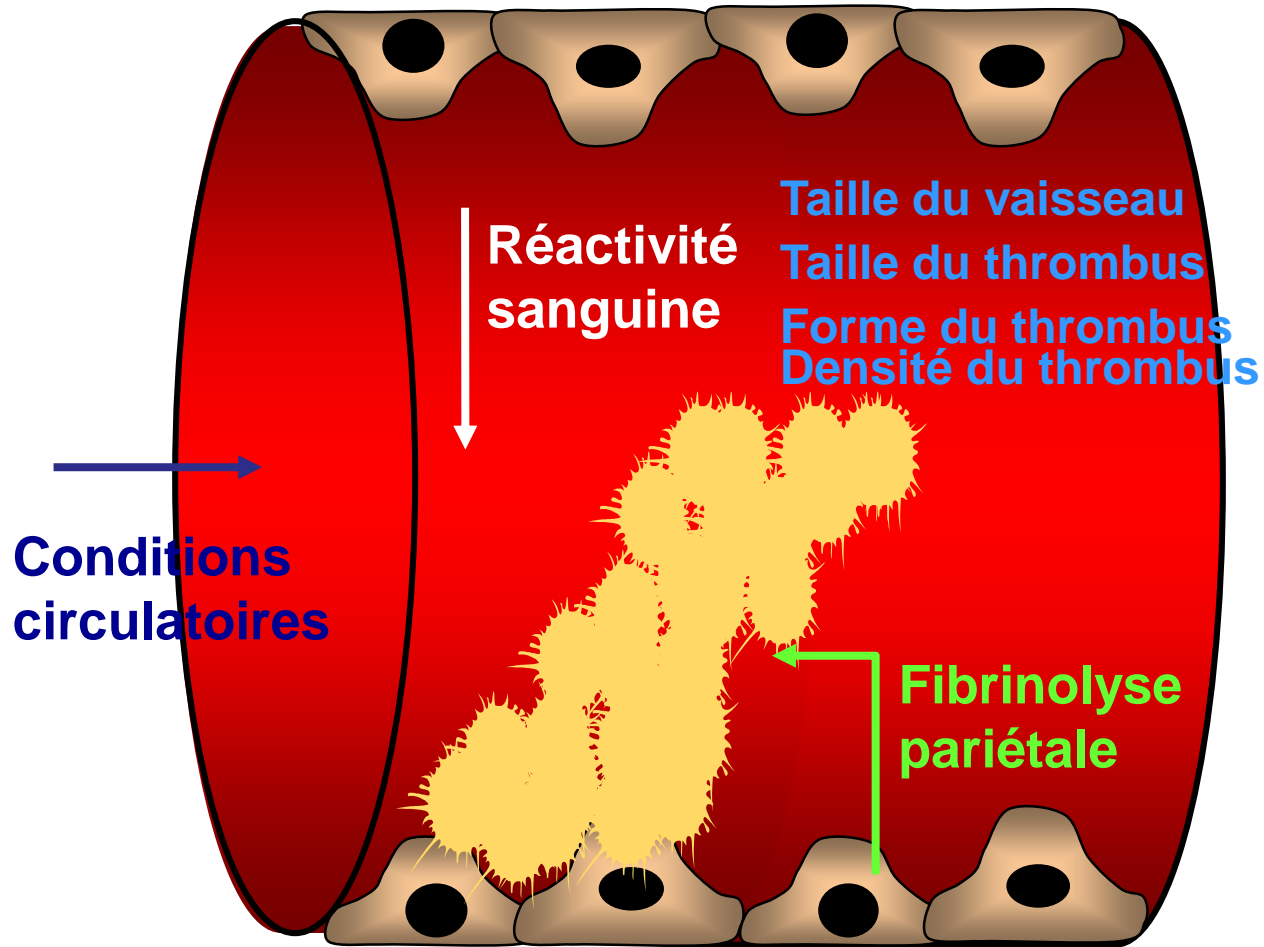
**Thrombose controlatérale
(de stase / hypercoagulabilité)**

Début pré/per/post-opératoire
Accrétion fonction de la stase et de l'hypercoagulabilité

**Thrombose distale
(de stase / hypercoagulabilité)**

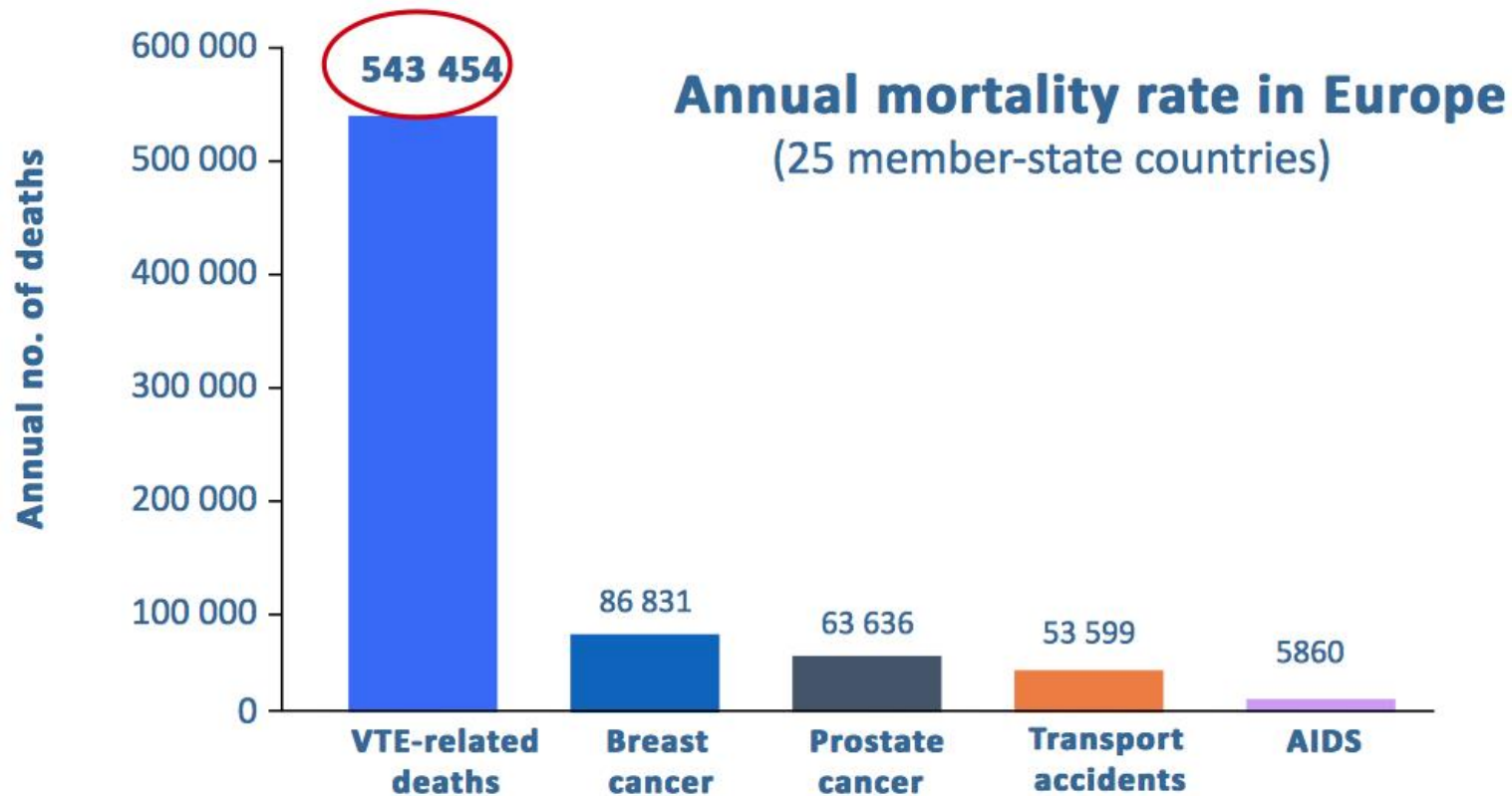


Physiopathologie des embolies pulmonaires



Un maladie grave

- ❑ 1 millions de patients / an en Europe
- ❑ Mortalité 7-10%.

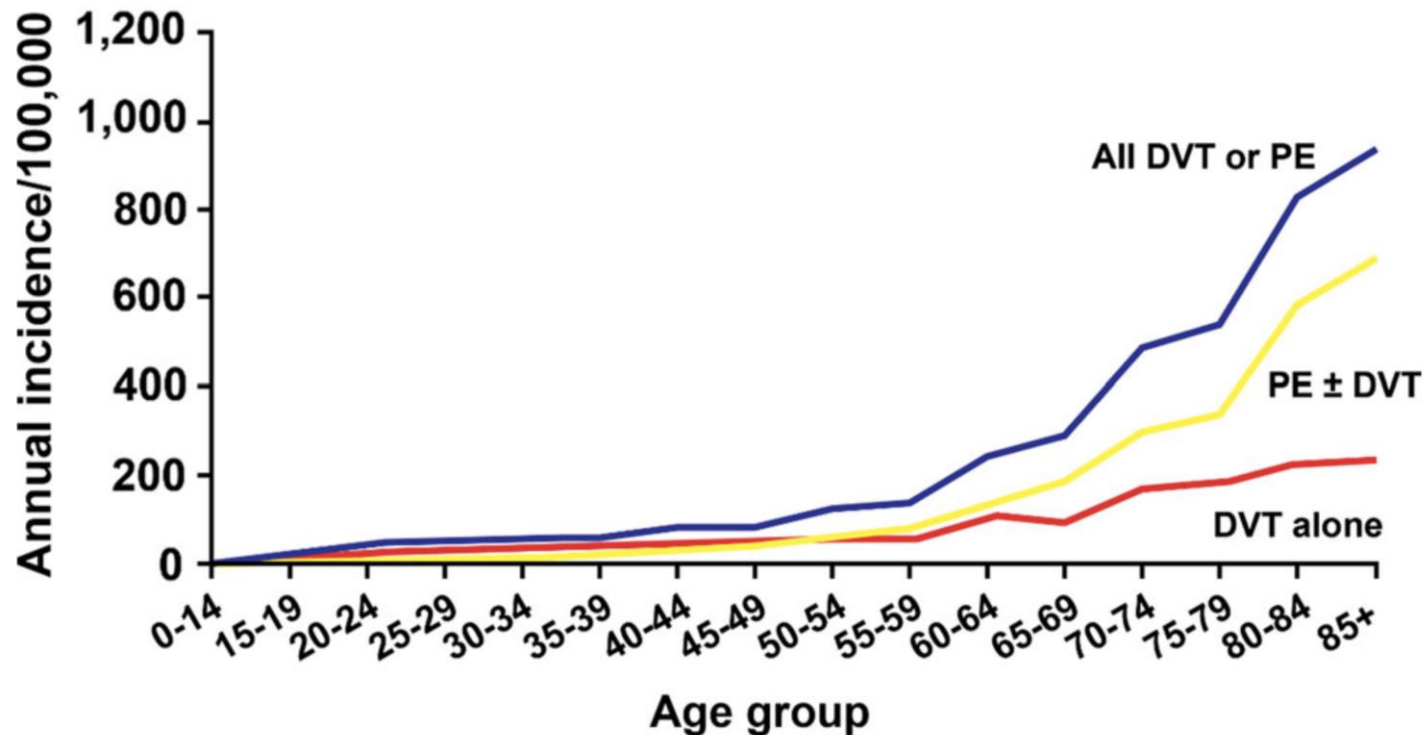


Adapted from Cohen et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality - Thromb Haemost. 2007

**La maladie thromboembolique
veineuse (MTEV) est fréquente,
grave et récidivante**

Incidence annuelle de la MTEV

- L'incidence de la maladie thromboembolique (MTE) augmente fortement avec l'âge et semble régulière au cours des 25 dernières années, malgré les stratégies préventives.



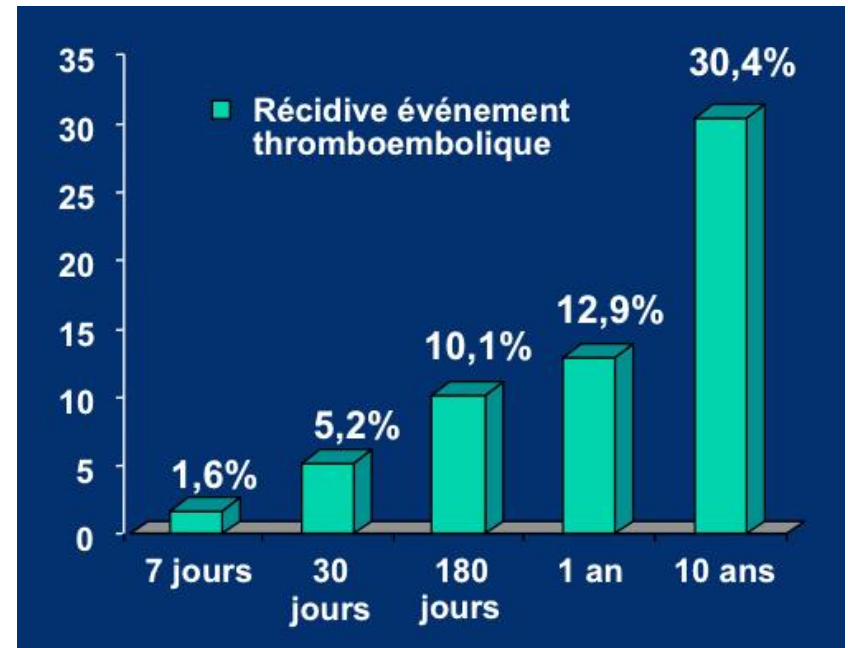
Incidence annuelle de la MTEV

- ❑ Près des deux tiers des cas de TV sont des thromboses veineuses profondes isolées, et 80% sont thromboses proximales.
- ❑ Des études récentes sur la population européenne ont rapporté une incidence de TVP de 70 à 140 cas / 100 000 personnes/an.

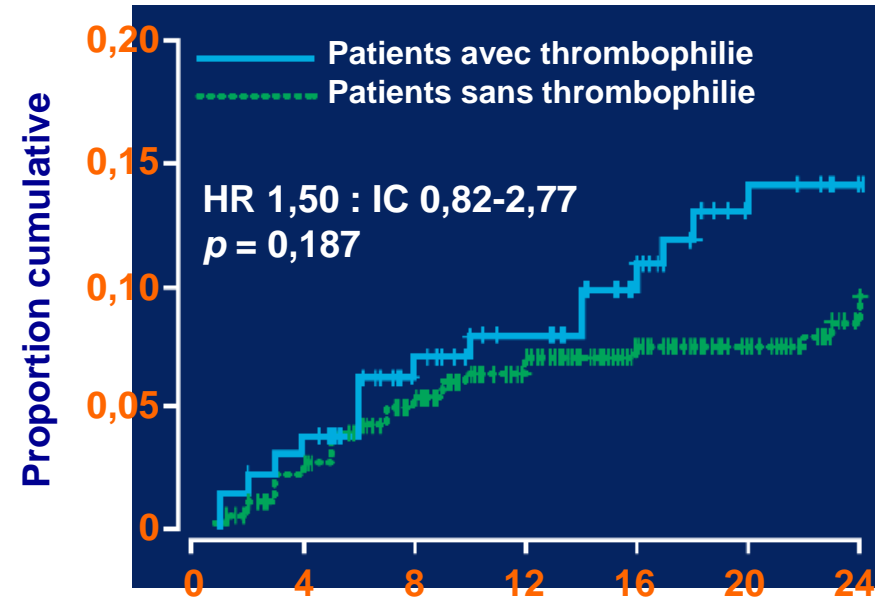
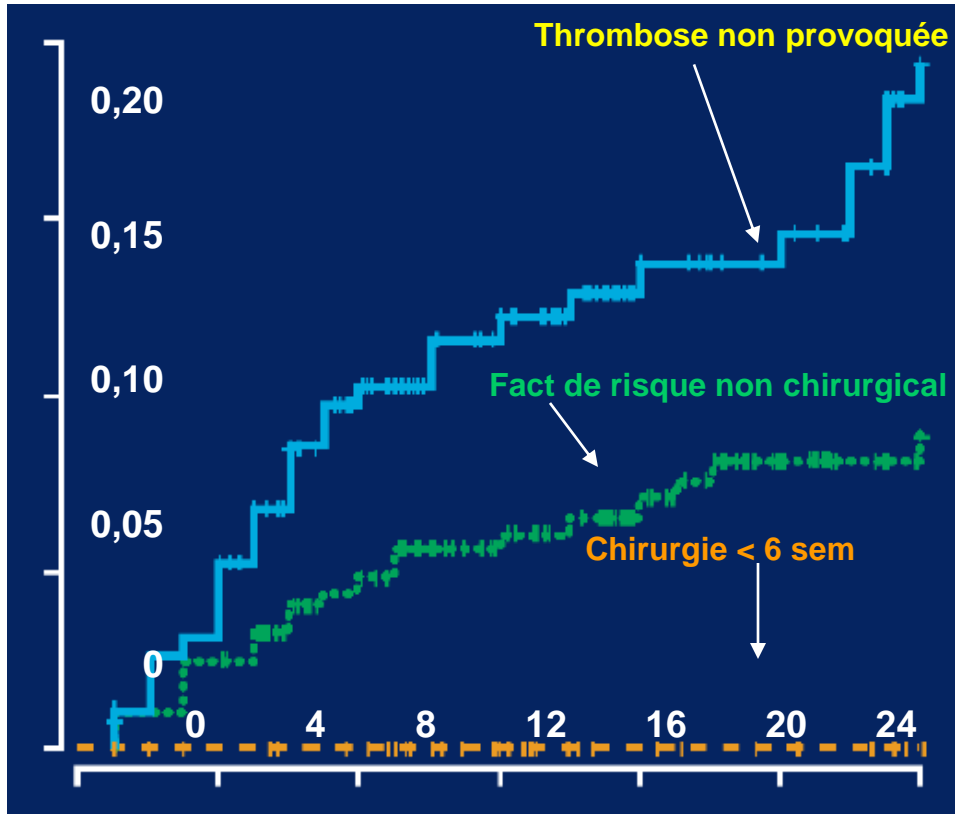
Une maladie récidivante

□ En cas d'embolie pulmonaire ou de TVP proximale non provoquée, le risque de récurrence est élevé :

- 13% à 1 an,
- 23% à 5 ans et
- 30% à 10 ans (Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. Am J Hematol 2012)

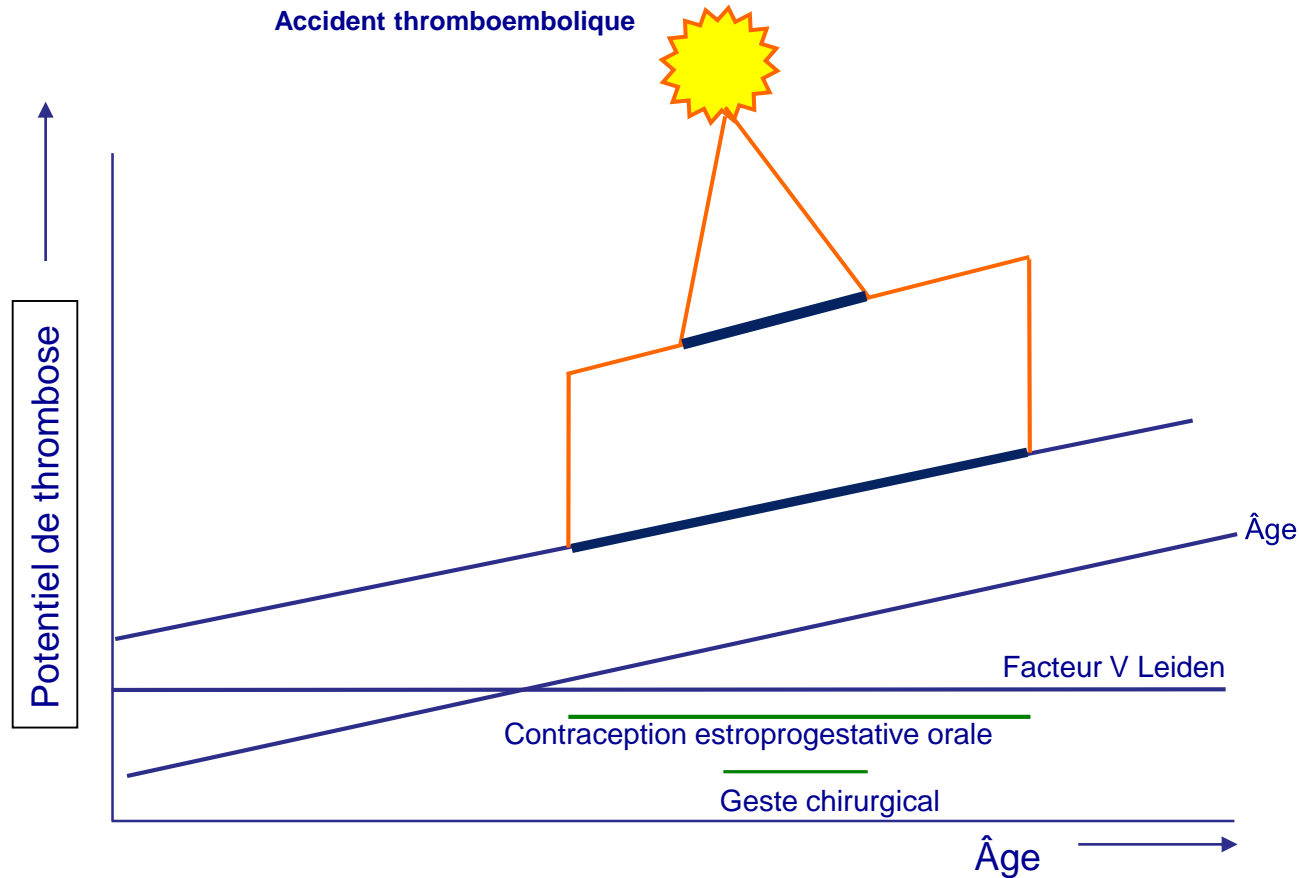


Risque de récurrence et thrombophilies



Pathologie thromboembolique veineuse : pathologie multifactorielle

Effets supra-additifs



Causes héréditaires de pathologie thromboembolique veineuse

☐ Sûrement héréditaires

■ fréquentes

- G1691A FV Leiden
- G20210A FII Leiden
- C677T MTHFR

■ rare

- anti-thrombine (ATIII), protéine C (PC), protéine S (PS)

■ exceptionnelles

- dysfibrinogénémie
- homocystinurie homozygote

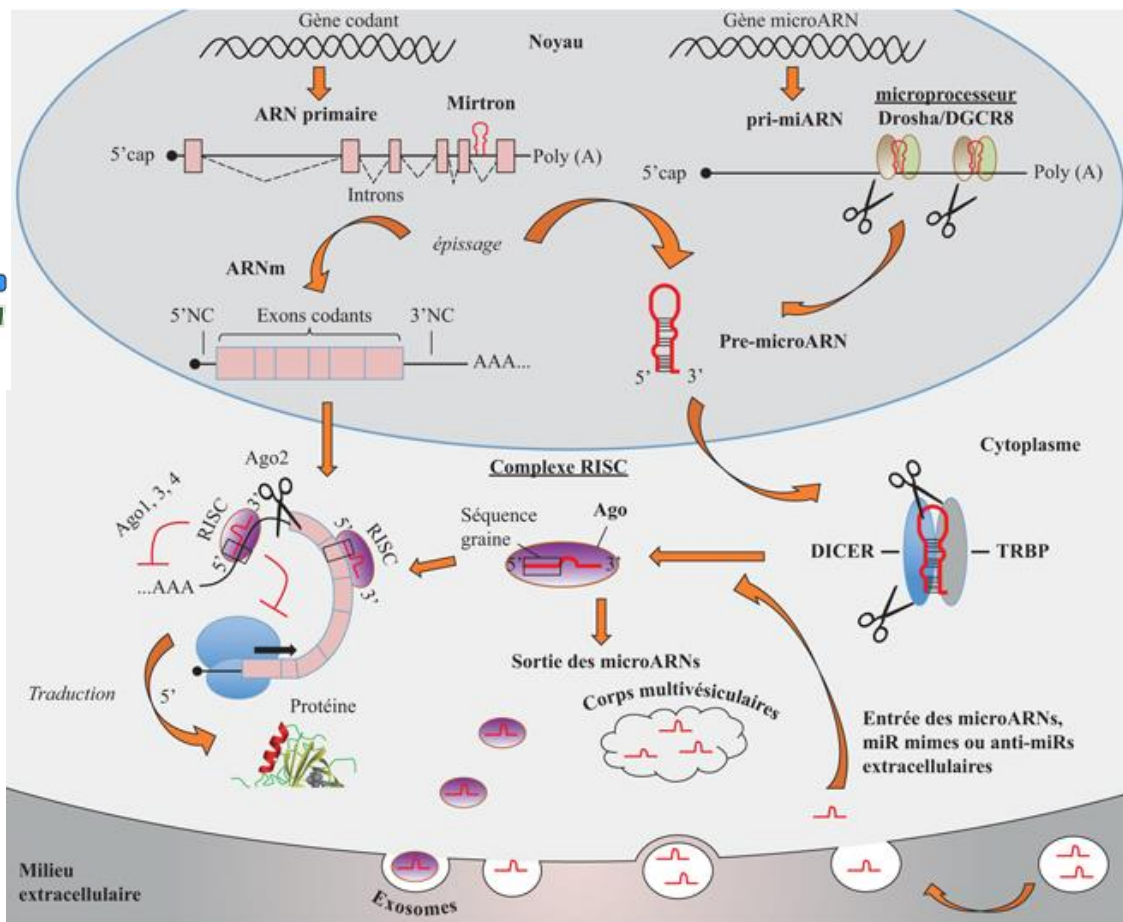
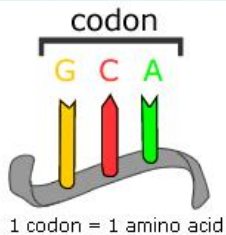
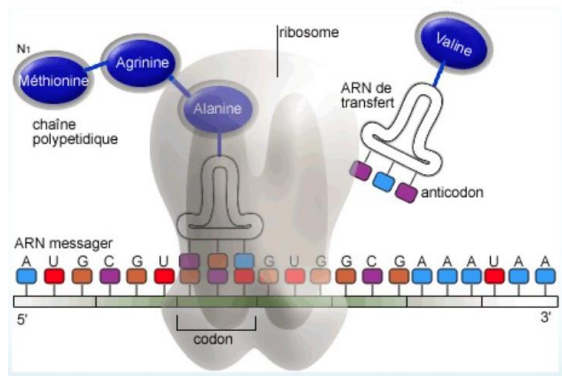
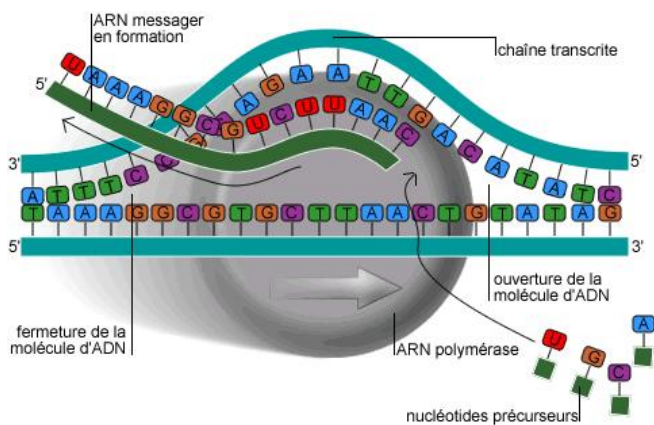
☐ Probablement héréditaires

- élévation FVIII, FIX, FXI, FI

Le système inhibiteur de la coagulation

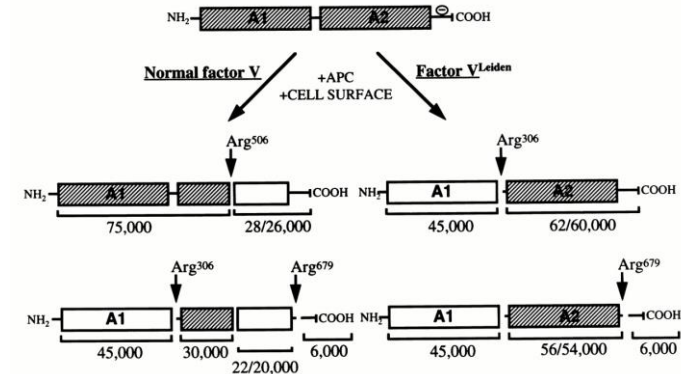
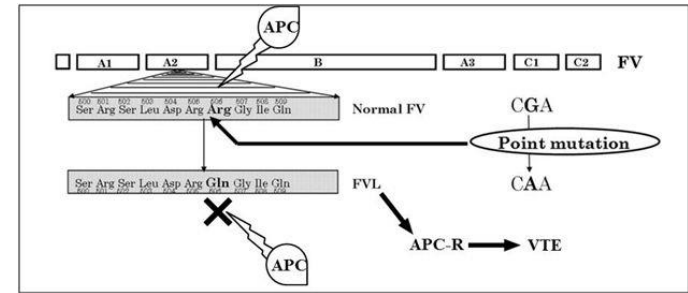
- 3 systèmes inhibiteurs principaux de la coagulation:
 - Système Protéine C – Protéine S
 - Système Antithrombine.
 - Voie de l'inhibiteur du facteur tissulaire.

Biosynthèse facteur coagulation



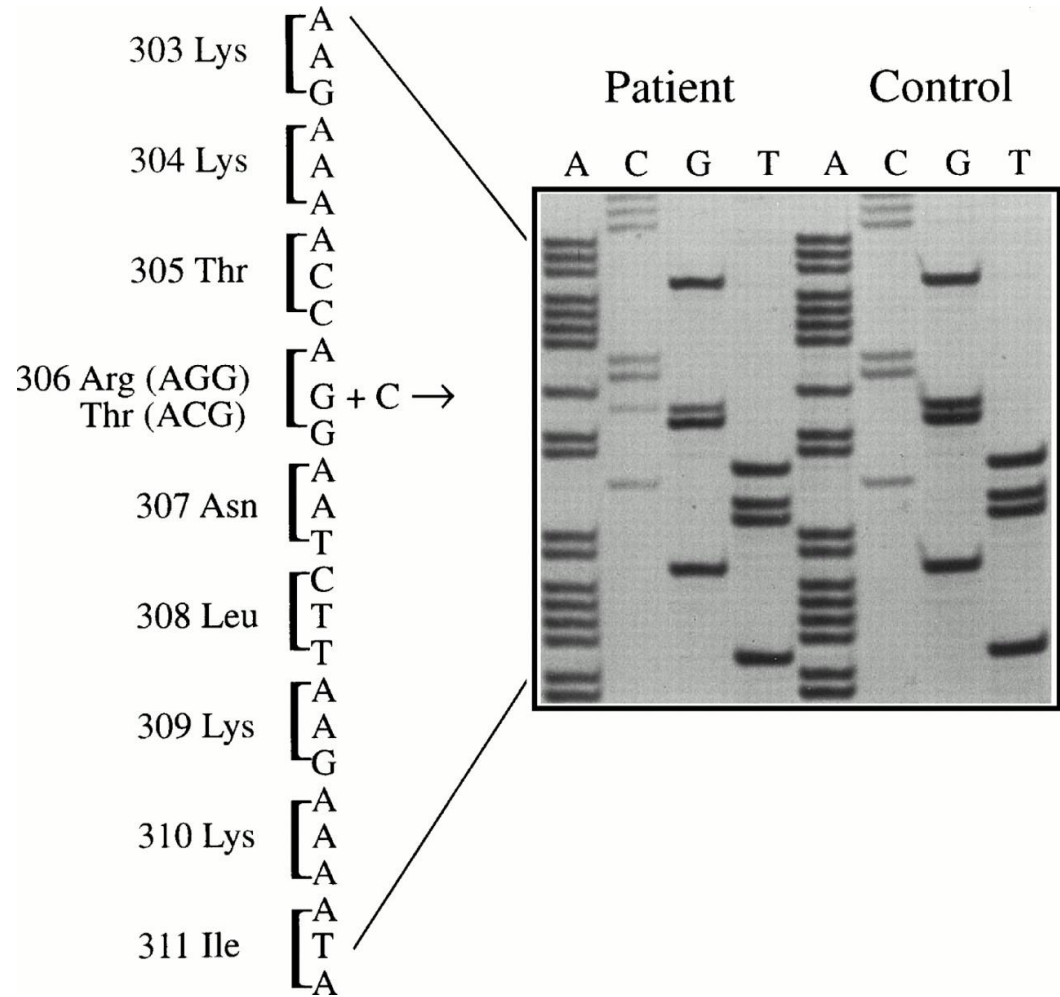
Mutation facteur V

- ❑ Le facteur V des sujets atteints a une glutamine sur le codon 506, à la place d'une arginine.
- ❑ Il devient le facteur V Leiden, devient résistant au clivage par la protéine C activée.
- ❑ Retrouvé chez 5 à 10% des caucasiens.
- ❑ Hétérozygote: risque de thrombose x 5 à 10.
- ❑ Homozygote: risque de thrombose x 50 à 100.

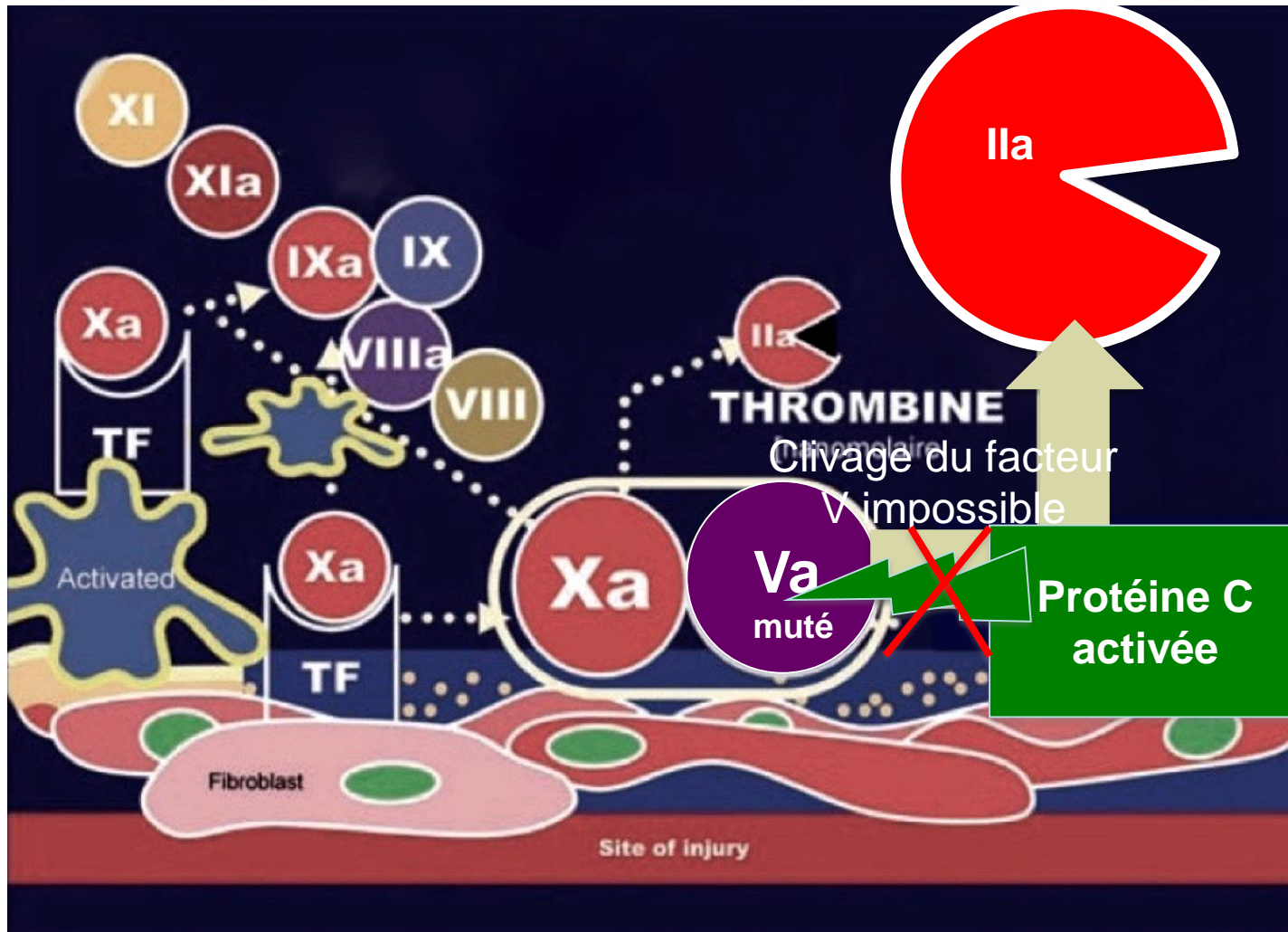


Mutation facteur V

Sequencing of amplified factor V exon 7 DNA from the patient and a normal control.



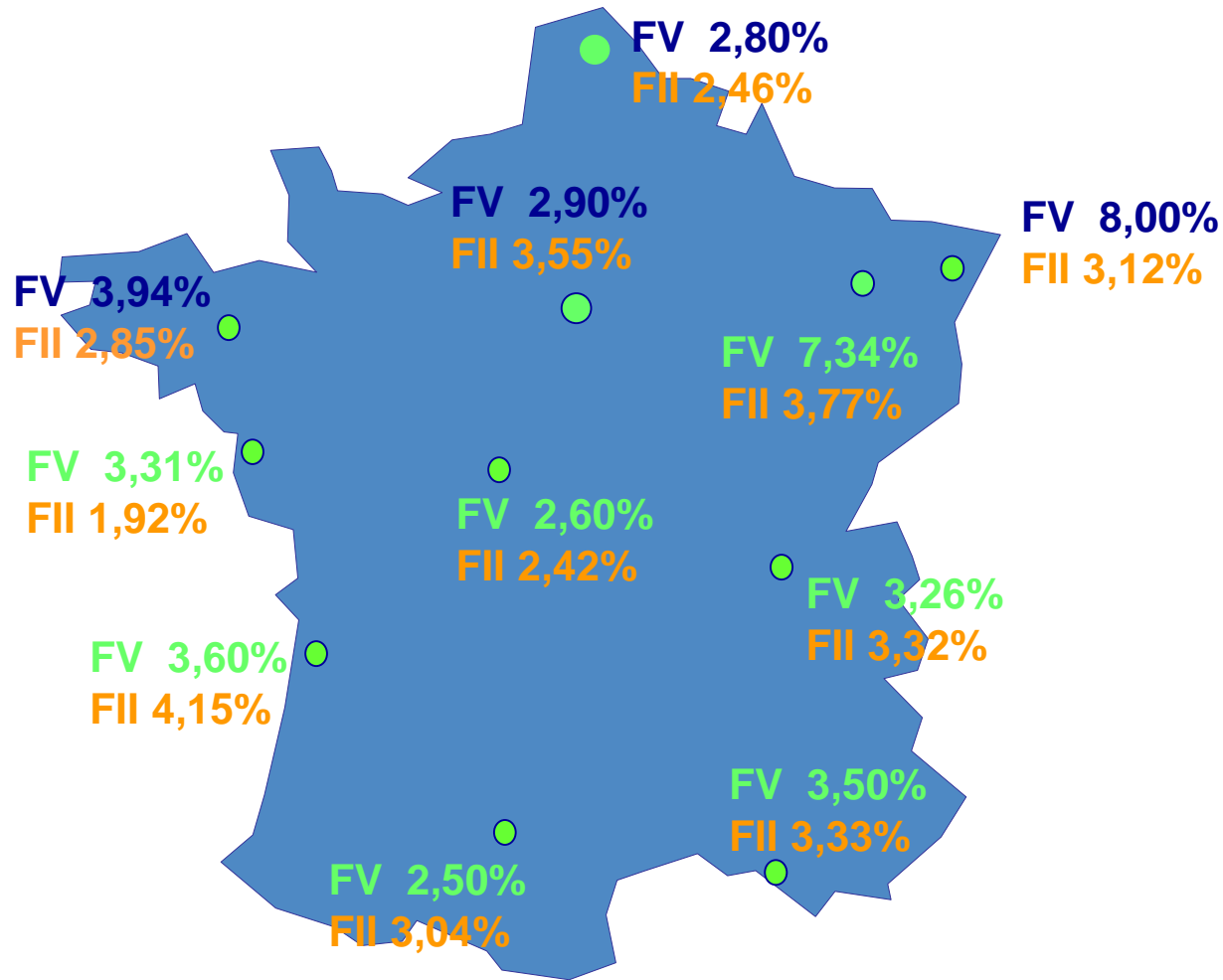
Mutation facteur V



Mutation G20210A du gène du facteur II

- ❑ La mutation G/A augmente l'efficacité du clivage et de la maturation de l'ARNm → une accumulation d'ARNm mature dans le cytoplasme, une augmentation de la synthèse protéique et donc de la concentration de prothrombine.
- ❑ Cette mutation est associée à des taux de facteur II, en moyenne plus élevés que chez les sujets non porteurs de la mutation.
- ❑ Sa prévalence en Europe est aux alentours de 2 à 4 %.
- ❑ Hétérozygote: risque de thrombose x 3 à 5.

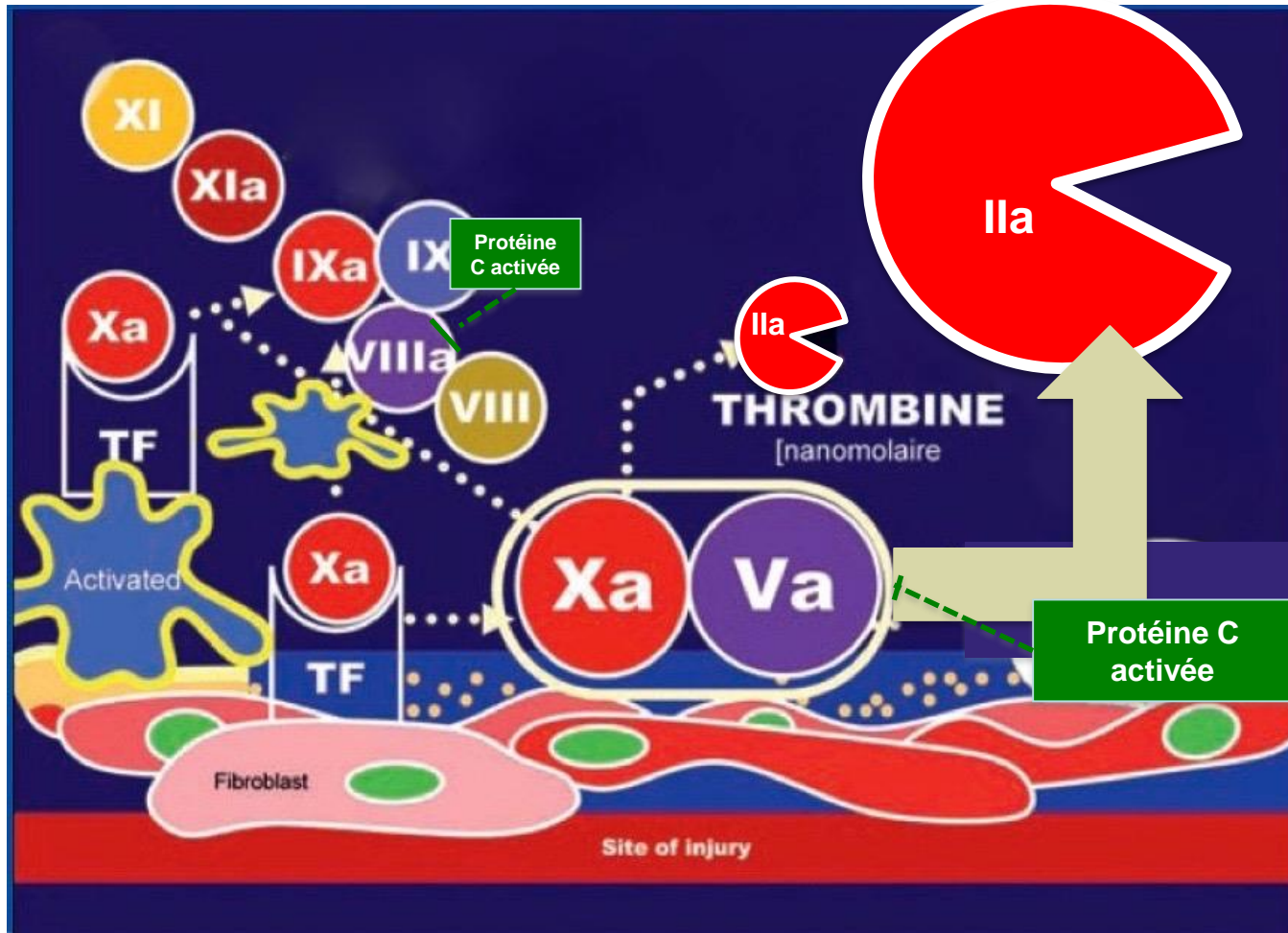
Prévalence des mutations Leiden sur les gènes des facteurs V et II



Déficit en protéine C et S

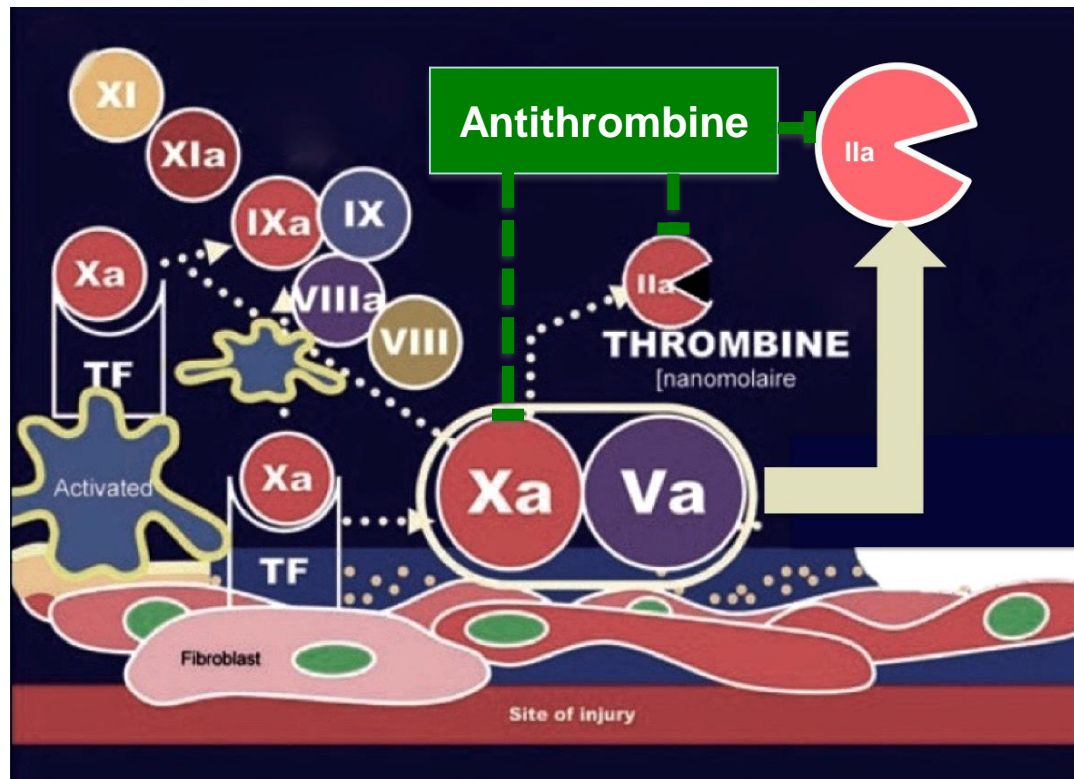
- ❑ Les protéines C et S sont des facteurs vitamine K-dépendant, inhibiteurs physiologiques de la coagulation.
- ❑ La protéine C, après activation par la thrombine et en présence de thrombomoduline, agit comme un inactivateur des facteurs Va et VIIIa.
- ❑ Ces déficits constitutionnels sont liés à des mutations variées dans le gène de la protéine C ou S situés respectivement sur les chromosomes 2 et 3.

Déficit en protéine C et S



Déficit en antithrombine

- ❑ L'antithrombine est le principal inhibiteur physiologique de la coagulation.
- ❑ Elle inhibe la thrombine et le facteur X activé mais aussi les autres facteurs de la cascade de la coagulation. Son action inhibitrice est accélérée par l'héparine, dont elle est le cofacteur.



Elévation de l'homocystéine

- ❑ Mutation C677T sur le gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR), enzyme qui intervient sur le métabolisme de l'homocystéine.
- ❑ Quand une personne possède deux copies de l'allèle muté du gène de la MTHFR C677T (homozygote), il existe une diminution de l'activité de l'enzyme MTHFR ce qui ralentit la métabolisation de l'homocystéine en méthionine et peut conduire à l'accumulation sanguine d'homocystéine.
- ❑ L'augmentation de l'homocystéine est souvent légère ou modérée.
- ❑ L'augmentation de la concentration sanguine en homocystéine est aggravée en cas de déficit en folates.

Chez quels patients rechercher une thrombophilie

- ❑ En cas de premier épisode de MTEV :
 - non provoquée survenue avant 50/60 ans,
 - chez les femmes en âge de procréer, que l'épisode soit provoqué ou non ;
- ❑ En cas de récurrence de MTEV :
 - toute récurrence de TVP proximale et/ou EP, dont le premier épisode est survenu avant 50/60 ans ;
 - toute récurrence de TVP distale non provoquée ;
 - TVP proximale et/ou EP ou de TVP distale non provoquée, dont le premier épisode est survenu avant 50/60 ans ;
- ❑ En présence d'antécédents personnels de MTEV ou ayant des antécédents familiaux de MTEV chez la femme enceinte.

Chez quels patients ne pas rechercher une thrombophilie

- ❑ 1er épisode de TVP proximale ou embolie pulmonaire > 60 ans.
- ❑ Thrombose veineuse superficielle isolée.
- ❑ TVP distale, sauf si SAPL (syndrome des antiphospholipides).
- ❑ 1er épisode MTEV < 60 ans chez l'homme avec caractère provoqué et en l'absence de famille informative.

Quels tests biologique à la recherche d'une thrombophilie

- ❑ Chez tous les patients ayant une MTEV : NFS, plaquettes, TP, TCA, fibrinogène
- ❑ Facteurs biologiques de risque :
 - Antithrombine (activé).
 - Protéine C (activité).
 - Protéine S
 - Test de résistance à la protéine C activée et/ou Mutation Facteur V Leiden.
 - Mutation G20210A du gène de la prothrombine (Facteur II).
 - Recherche de syndrome des antiphospholipides : TCA et dRVVT (test de venin de vipère dilué), recherche d'anticorps anti-anticardiolipine et anti B2GP1.

Le dosage de l'homocystéine est réservé aux formes graves de maladie thromboembolique chez l'enfant et l'adulte jeune, en particulier lorsque celle si s'accompagne d'un tableau neurologique.

Le bilan de thrombophilie

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE - HÔPITAL DE LA TIMONE



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

LABORATOIRE DE BIOLOGIE MEDICALE
SERVICE HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
Pr P.E. MORANGE

RPPS : 10100291805
AHU

Dr P. NURDEN
RPPS : 10002742418
Dr C. PHILIP-JOET
RPPS : 10002057056
PA

**HEMATOLOGIE
CELLULAIRE**

Tél. : (04 91 3) 86051
Dr C. FOSSAT
RPPS : 10001975605
Dr I. ARNOUX
RPPS : 10001995645
PH

Dr M. LOOSVELD
RPPS : 10004430061
Dr D. MERCIER-BATAILLE
RPPS : 10000100000

Nous vous remercions de nous avoir adressé pour un bilan d'hémostase
Monsieur

Le bilan du 17 janvier 2013 a permis d'éliminer :

- un déficit en Antithrombine, Protéine C, Protéine S
- la présence d'un facteur V Leiden (mutation Arg 506 → Gln sur le gène du facteur V) responsable de Résistance à la Protéine C Activée
- la présence d'un facteur II Leiden (mutation 20210 G → A sur le gène de la prothrombine)
- la présence d'anticoagulant circulant, d'anticorps antiphospholipides (anticardiopines et anti β 2GPI)
- une hyperhomocystéinémie

Quand faire les tests ? à la recherche d'une thrombophilie

- ❑ Idéalement, avant la mise en route d'un traitement anticoagulant (héparine, AVK, AOD, etc...).
- ❑ Même pendant le traitement par AVK l'exploration de première intention sera envisagée en dehors des mesures des concentrations de PC et PS (à faire au moins 1 mois après arrêt des AVK).
- ❑ A noter : diminution de la protéine S sous oestrogènes (contraception oestro-progestative) et pendant la grossesse.

En cas de traitement par les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban, apixaban...), il est préférable de réaliser les dosages à distance du traitement du fait des interférences de ces médicaments sur les tests de coagulation.

Syndrome des anticorps anti-phospholipides

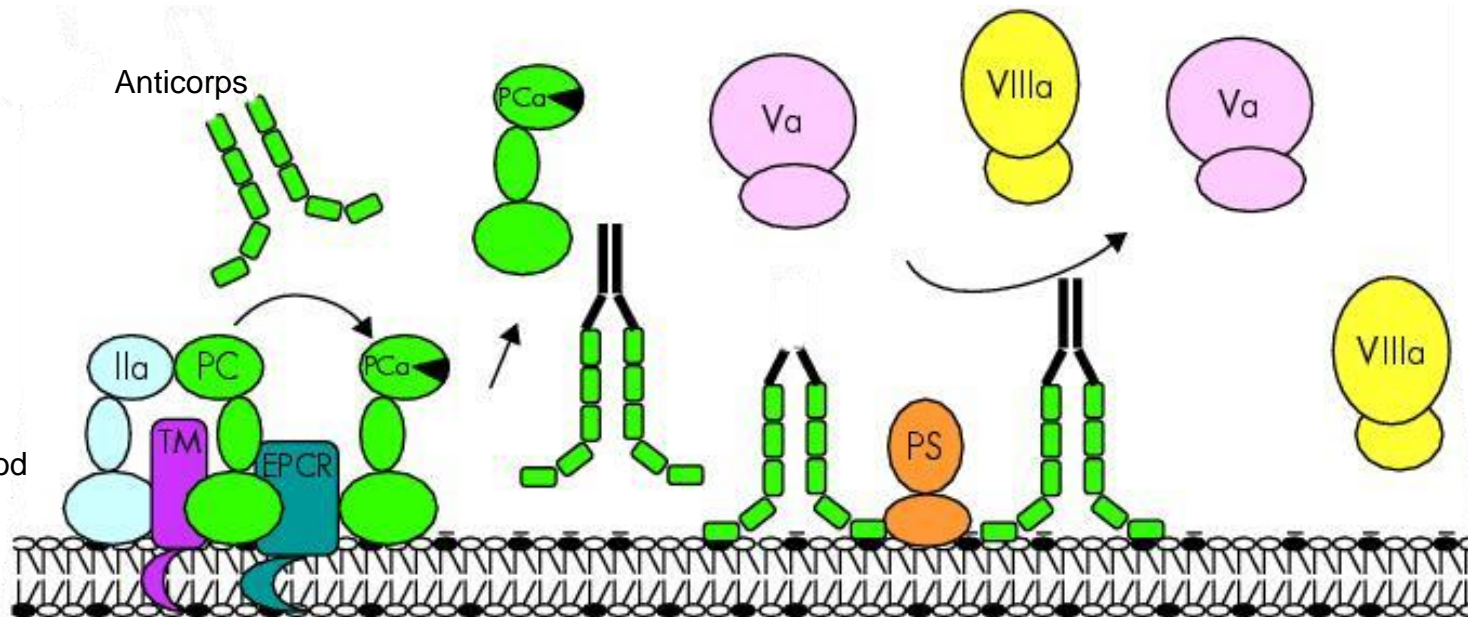
- ❑ Condition pathologique acquise, parfois associée à un lupus ou une autre maladie auto-immune.

- ❑ Cliniquement :
 - thromboses, artérielles et/ou veineuses, récidivantes, de siège divers;
 - avortements spontanés répétés, morts fœtales secondaires à des infarctus placentaires.

- ❑ Biologiquement :
 - anticorps anti-cardiolipine à titre moyen ou élevé;
 - anticoagulant circulant de type lupique (allongement du TCA).

Présence d'anticorps antiphospholipides

- ❑ Les antiphospholipides sont des anticorps dirigés contre les phospholipides formant des complexes avec la prothrombine, la protéine C, la protéine S ou la thrombomoduline.



La protéine C (PC) est liée à son récepteur membranaire EPCR, elle est activée par le complexe thrombine (IIa)/thrombomoduline

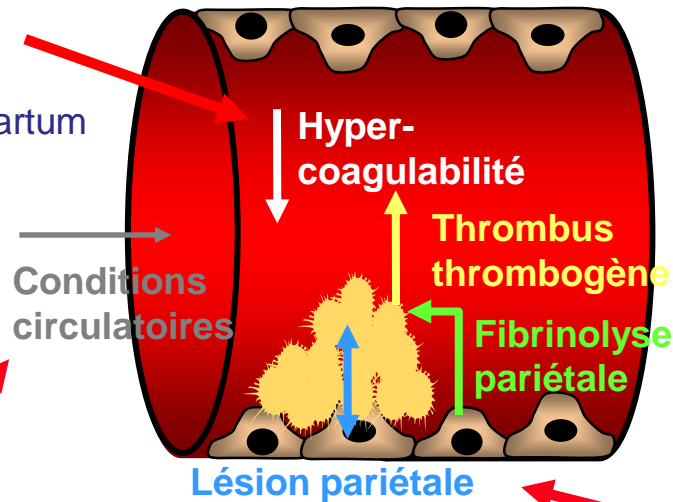
L'anticorps se lie sur la membrane, il entre en compétition avec la PCa empêchant sa fixation sur la membrane et la formation des complexes anticoagulants PCa/PS/FVa

Facteurs de risque de pathologie thromboembolique veineuse

Facteurs de risque fort	Facteurs de risque modéré	Facteurs de risque faible
<ul style="list-style-type: none">• Fracture au membre inférieur• Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou fibrillation/flutter atrial (dans les 3 mois précédents)• Prothèse de hanche ou de genou• Traumatisme majeur• Infarctus du myocarde (dans les 3 mois précédents)• Antécédent d'accident thromboembolique veineux• Lésion de la moelle épinière	<ul style="list-style-type: none">• Chirurgie du genou par arthroscopie• Maladie auto-immune• Transfusion sanguine• Cathéter veineux central• Chimiothérapie• Insuffisance cardiaque ou respiratoire• Stimulant de l'érythropoïèse• Traitement hormonal substitutif (selon la formulation)• Fécondation in vitro• Infection (spécifiquement : pneumonie, infection urinaire et VIH)• Maladie intestinale inflammatoire• Cancer (risque plus élevé en cas de cancer métastatique)• Contraception orale• AVC avec paralysie• Post-partum• Thrombose veineuse superficielle• Thrombophilie	<ul style="list-style-type: none">• Alitement > 3 jours• Diabète• Hypertension artérielle• Immobilité en position assise (par exemple voyage : prolongé en voiture ou avion > 8 heures)• Âge avancé• Chirurgie laparoscopique (par exemple : cholécystectomie)• Obésité• Grossesse• Varices

Sites d'action des causes de pathologie thromboembolique veineuse

- héréditaires
 - G1691A FV Leiden
 - AT (III), PC, PS
 - Élévation FVIII, IX, XI, I
- Causes acquises
 - Cancer, grossesse et post-partum
 - Contraception OP, THS
 - RPCa ≠ FV Leiden



acquises

- Chirurgie et traumatologie
- Cancer
- Réduction de la mobilité
- Varices
- Insuffisance cardiaque

- Causes héréditaires
 - C677T MTHFR
 - Homocystinurie homozygote
- Causes acquises
 - Cancer
 - Hyperhomocystéinémie

Diagnostic de thrombose veineuse profonde

□ Trois étapes

- Estimation de la probabilité clinique
- Dosage des D-dimères
- Réalisation de l'écho-doppler des membres inférieurs

Première étape : estimer la probabilité clinique

- ❑ Analyse des facteurs de risque de thrombose veineuse.
- ❑ Analyse des symptômes et des signes cliniques.
- ❑ Estimation de la probabilité clinique:
 - de façon empirique;
 - à l'aide d'un score.

Symptômes et signes cliniques chez des malades suspects de thrombose veineuse

Signes ou symptômes	TVP +	TVP -	p
Douleur à la palpation	65%	52%	0,0001
Augmentation de volume du membre	56%	25%	0,0001
Circonférence du mollet > 3 cm	40%	20%	0,0001
Œdème prenant le godet	34%	17%	0,0002
Dilatation veineuse	11%	3%	0,002
Chaleur locale	23%	21%	0,6
Douleur unilatérale	84%	55%	0,0001
Antécédent de thrombose veineuse	3%	4%	0,9
Rougeur	18%	10%	0,002
Cordon induré	10%	3%	0,005
Signe de Homans	39%	25%	0,001
Diagnostic alternatif	13%	39%	0,0001

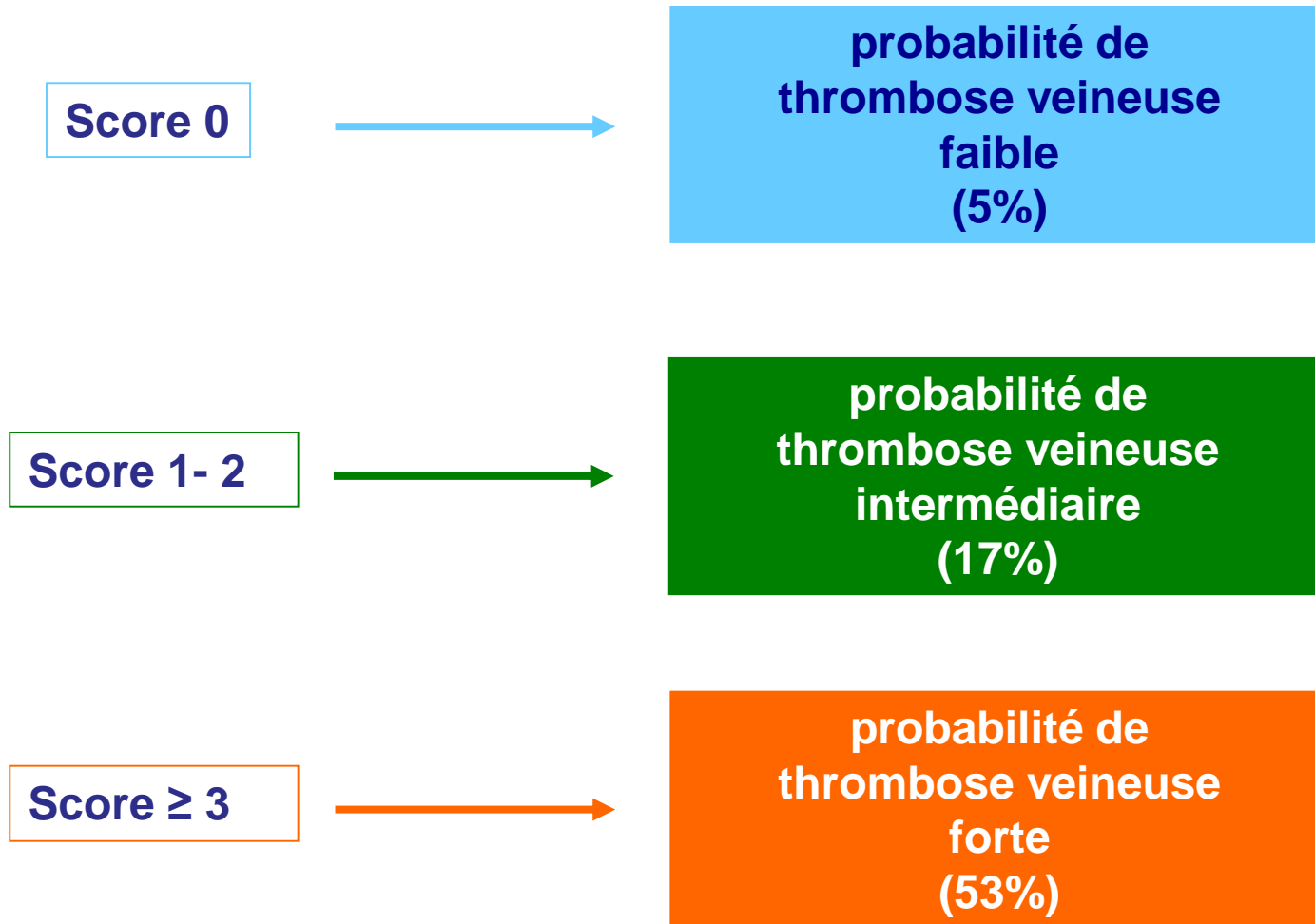
Scores de probabilité clinique

- ❑ Wells I (*Lancet* 1997)
- ❑ Wells II (*N Engl J Med* 2003)
- ❑ Landefeld (*Am J Med* 1990)
- ❑ Kahn (*Thromb Haemost* 1999)
- ❑ Constans (*Thromb Haemost* 2001)

Score de Wells II

Cancer actif (patient ayant reçu un traitement curatif dans les 6 mois précédents ou actuellement en traitement palliatif)	+1
Paralysie, parésie ou immobilisation du membre suspect	+1
Alitement récent > 3 j ou chirurgie majeure datant de moins de 3 mois	+1
Tension douloureuse localisée	+1
Œdème global de tout le membre	+1
Circonférence du mollet augmentée de 3 cm par rapport au membre controlatéral	+1
Œdème prenant le godet	+1
Circulation veineuse collatérale	+1
Antécédent de thrombose veineuse	+1
Autre diagnostic au moins aussi probable que la TVP	-2

Score de Wells II



Comparaison de la probabilité empirique et du score de Wells

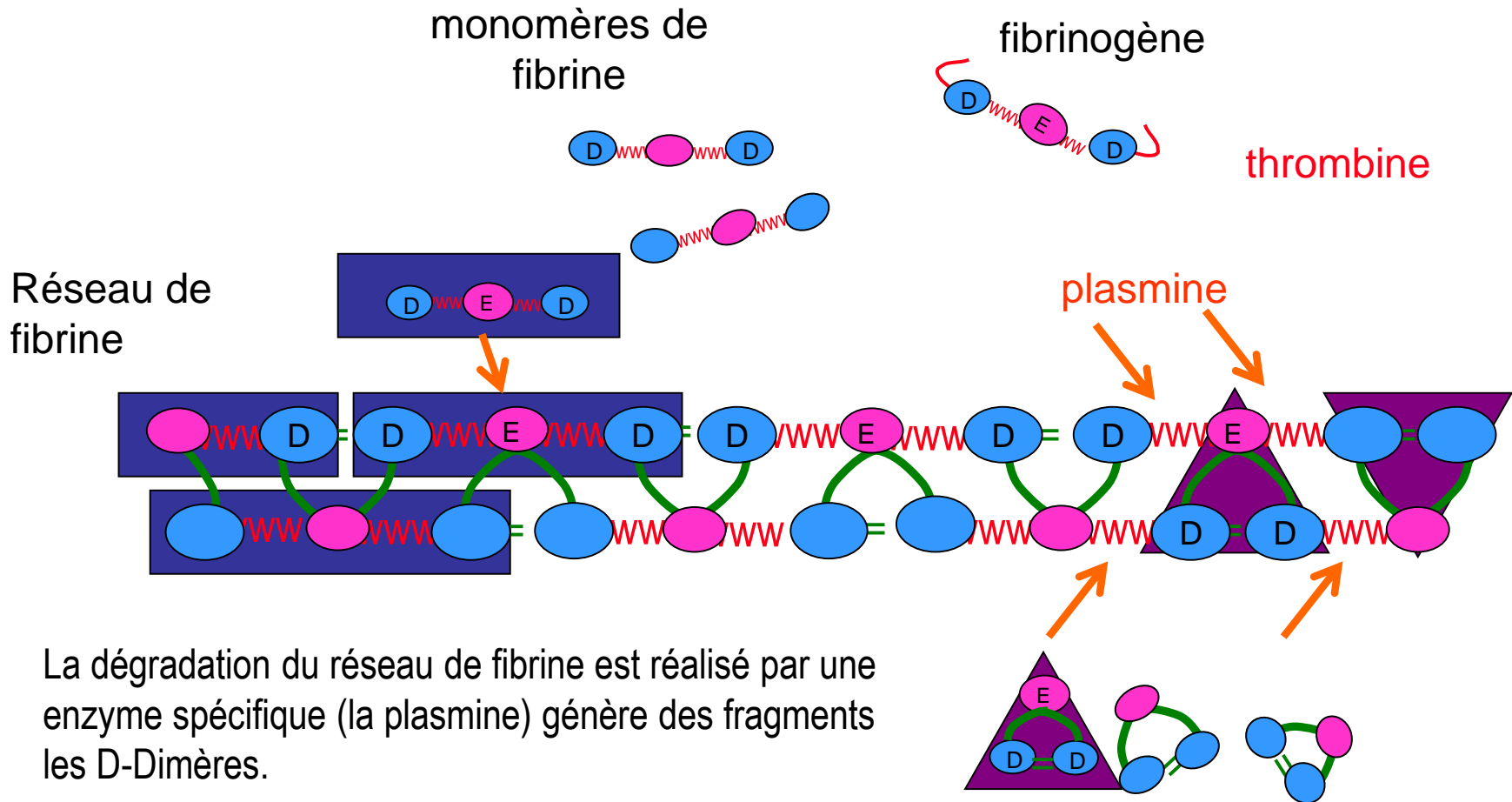
**L'estimation empirique de la probabilité clinique
par un médecin non spécialiste donne
des résultats très voisins de ceux obtenus avec
le score de probabilité de Wells**

Diagnostic de thrombose veineuse profonde

□ Trois étapes:

- Estimation de la probabilité clinique.
- Dosage des D-dimères.
- Réalisation de l'échographie des membres inférieurs.

Fibrinolyse - D-dimères



La dégradation du réseau de fibrine est réalisé par une enzyme spécifique (la plasmine) génère des fragments les D-Dimères.

Les D-Dimères sont élevés en présence d'un caillot aiguë secondaire à l'activation simultanée de la coagulation et de la fibrinolyse.

Deuxième étape : dosage des D-dimères

- ❑ La valeur prédictive négative des D-Dimères est élevée.
- ❑ Un taux normal de D-Dimères rend le diagnostic EP et TVP peu probable.
- ❑ Le taux de D-Dimères est augmenté en cas de: cancer, inflammation, infection, nécrose, grossesse et dissection aortique.
- ❑ Mais un autre facteur est à prendre en compte...

Deuxième étape : dosage des D-dimères

- ❑ La valeur prédictive négative des D-Dimères est élevée
- ❑ Un taux normal de D-Dimères rend le diagnostic EP et TVP peu probable.
- ❑ Le taux de D-Dimères est augmenté en cas de: cancer, inflammation, infection, nécrose, grossesse et dissection aortique.
- ❑ Mais un autre facteur est à prendre en compte...

Effets de l'âge sur la performance du dosage des D-Dimères

La spécificité passe à 28% à l'âge de 70 ans.

Nombre de personnes ayant des D-dimères négatifs décroît avec l'âge :

Age	D-Dimer			
	Sensitivity		Specificity	
	Number with a Positive Test		Number with a Negative Test	
	Number with Pulmonary Embolism	Percent (95% CI)	Number without Pulmonary Embolism	Percent (95% CI)
<40	24/24	100 (86–100)	114/71	67 (60–74)
40–49	25/25	100 (86–100)	81/120	68 (59–76)
50–59	19/19	100 (82–100)	69/121	57 (48–66)
60–69	62/62	100 (94–100)	47/118	40 (31–49)
70–79	75/76	99 (93–100)	35/127	28 (20–35)
≥80	73/73	100 (95–100)	9/92	10 (5–18)
Total	278/279	100 (98–100)	355/749	47 (44–51)

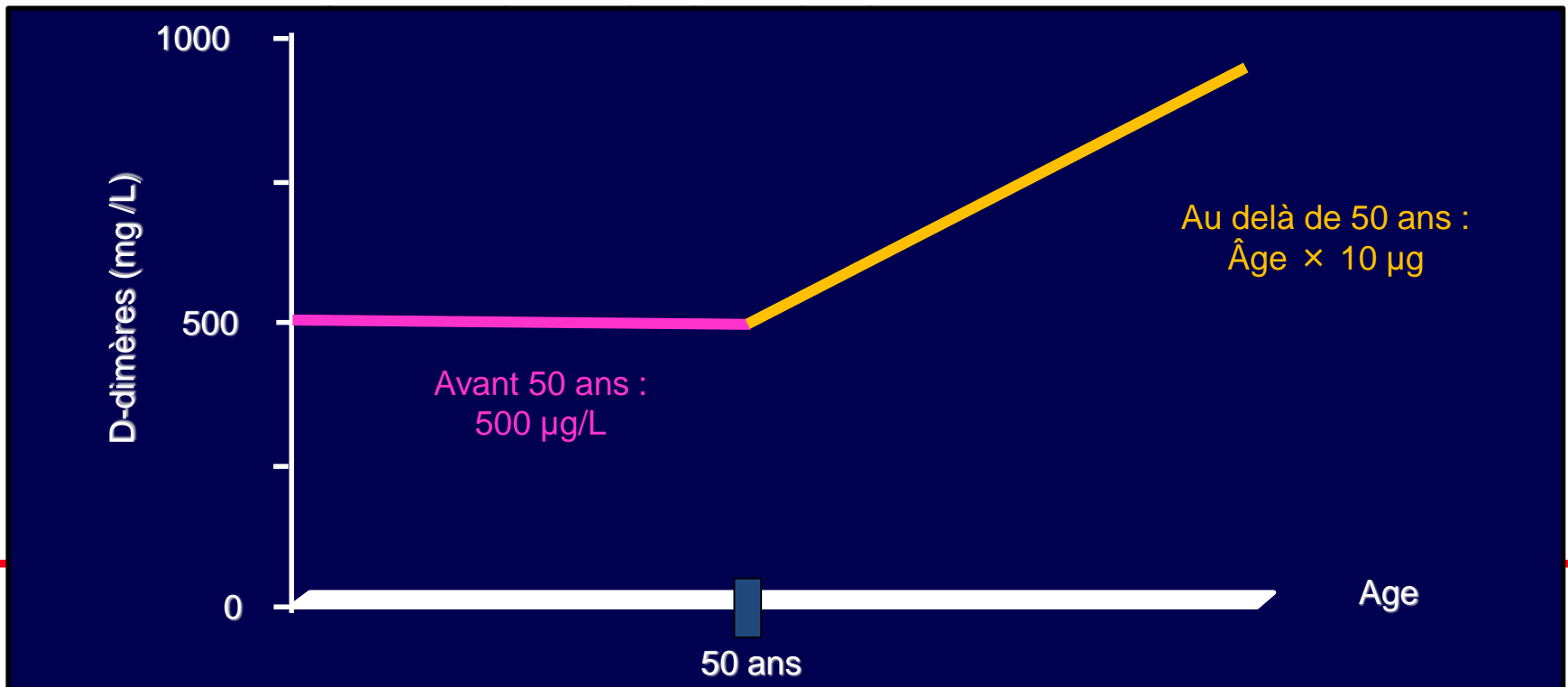
CI = confidence interval.

Nouvelle stratégie basée sur l'âge du patient

Original Investigation

Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism The ADJUST-PE Study

Marc Righini, MD; Josien Van Es, MD, PhD; Paul L. Den Exter, MD; Pierre-Marie Roy, MD, PhD; Franck Verschuren, MD; Alexandre Ghuyssen, MD; Olivier T. Rutschmann, MD; Olivier Sanchez, MD; Morgan Jaffrelot, MD; Albert Trinh-Duc, MD; Catherine Le Gall, MD; Farès Moustafa, MD; Alessandra Principe, MD; Anja A. Van Houten, MD; Marije Ten Wolde, MD, PhD; Renée A. Douma, MD, PhD; Germa Hazelaar, MD; Petra M. G. Erkens, PhD; Klaas W. Van Kralingen, MD; Marco J. J. H. Grootenboers, MD, PhD; Marc F. Durian, MD; Y. Whitney Cheung, MD; Guy Meyer, MD; Henri Bounameaux, MD;



Principales situations physiopathologiques associées à une augmentation du taux des D-Dimères

Physiologique	Pathologique	
<ul style="list-style-type: none">▪ Âge▪ Grossesse▪ Période néonatale▪ Période postopératoire▪ Populations noires	<ul style="list-style-type: none">▪ Maladie thromboembolique veineuse▪ Ischémie myocardique▪ Artériopathie périphérique▪ Insuffisance cardiaque▪ Fibrillation auriculaire▪ Dissection aortique▪ AVC▪ Traitement thrombolytique	<ul style="list-style-type: none">▪ Cancer▪ Infections▪ Traumatismes récents▪ Hémorragies▪ Hémolyse▪ CIVD▪ Insuffisance rénale et hépatique▪ Hospitalisation▪ Alitement

Spécificité du dosage des D-dimères

- ❑ La spécificité est plus faible au-delà de 80 ans, chez les cancéreux et en postopératoire, la proportion de tests inférieurs au seuil est alors plus faible mais la sensibilité n'est pas affectée.
- ❑ Le taux est constamment élevé pendant les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse.
- ❑ Le dosage des D-dimères n'est pas interprétable sous anticoagulants.

Diagnostic de thrombose veineuse profonde

□ Trois étapes:

- Estimation de la probabilité clinique.
- Dosage des D-dimères.
- Réalisation de l'écho-doppler des membres inférieurs.

Troisième étape : Écho-doppler des membres inférieurs

□ L'exploration par écho-doppler est l'examen d'imagerie de référence dans le diagnostic de la thrombose veineuse.

Troisième étape : Écho-doppler des membres inférieurs

- Il existe deux méthodes d'exploration par ultrasons.
 - “L'exploration limitée” en deux points (la veine fémorale commune et la veine poplitée), maintenant étendue le long de l'axe veineux jusqu'à la “trifurcation” c'est-à-dire jusqu'au confluent tibio-péronier.
 - “L'exploration complète” de l'ensemble du réseau veineux des membres inférieurs, incluant non seulement les veines poplitée et fémorale mais aussi les veines distales (sous poplitées), les veines iliaques et la veine cave inférieure.

L'exploration complète par écho-doppler des membres inférieurs

□ L'examen écho-doppler systématique des troncs veineux profonds proximaux (veine poplitée, fémorales, iliaques et veine cave inférieure), des troncs veineux distaux (veines tibiales postérieures, fibulaires, soléaires et gastrocnémiennes) et des veines superficielles (grandes et petites saphènes).

Echo-doppler: Veines proximales – veines distales

- ❑ La terminologie en matière de MTEV distingue les TVP membres inférieurs en TVP proximales et TVP distales.
- ❑ Cette distinction présente un intérêt pronostique : on considère généralement que les thromboses veineuses profondes et proximales sont les principales causes d'embolie pulmonaire (EP).

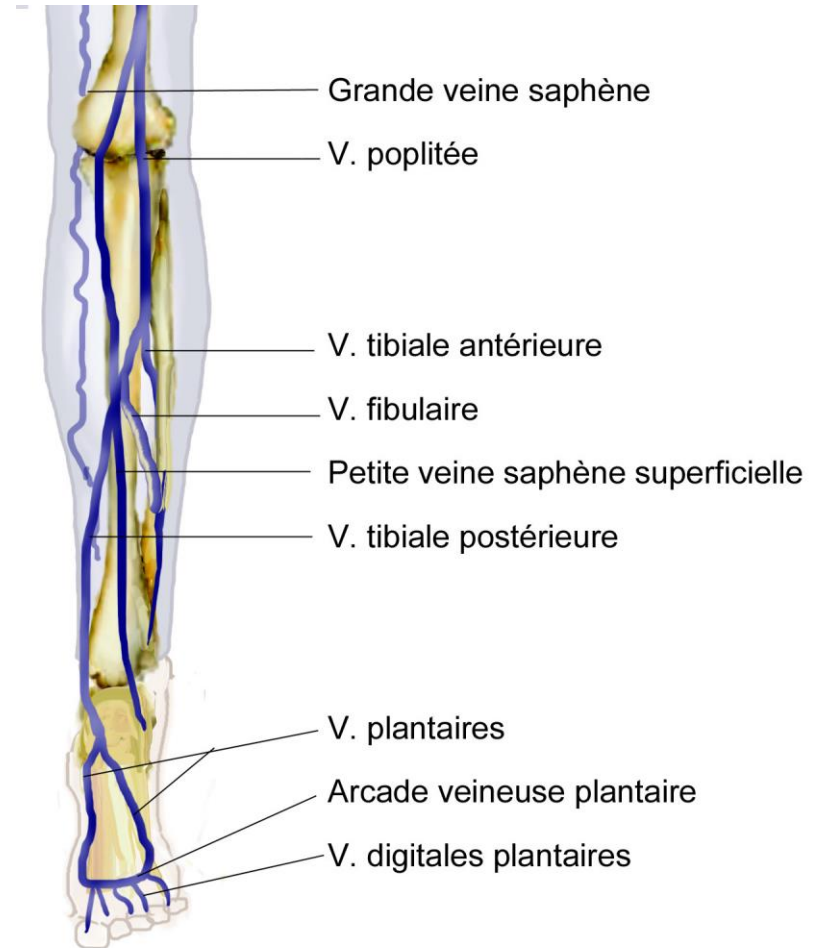
TVP proximales

- ❑ Elles concernent: veine poplitée, fémorales, iliaques et veine cave inférieure, avec ou sans TVP distale.

Le tronc veineux tibio-péronier appartient théoriquement aux veines distales, toutefois par convention, la thrombose du tronc tibio-péronier peut être assimilée à une TV proximale.

TVP distales

□ Elles concernent exclusivement les veines jambières (tibiales postérieures, fibulaires, tibiales antérieures) et/ou les veines musculaires du mollet (gastrocnémiennes, soléaires). Elles laissent libre le collecteur veineux poplitée.



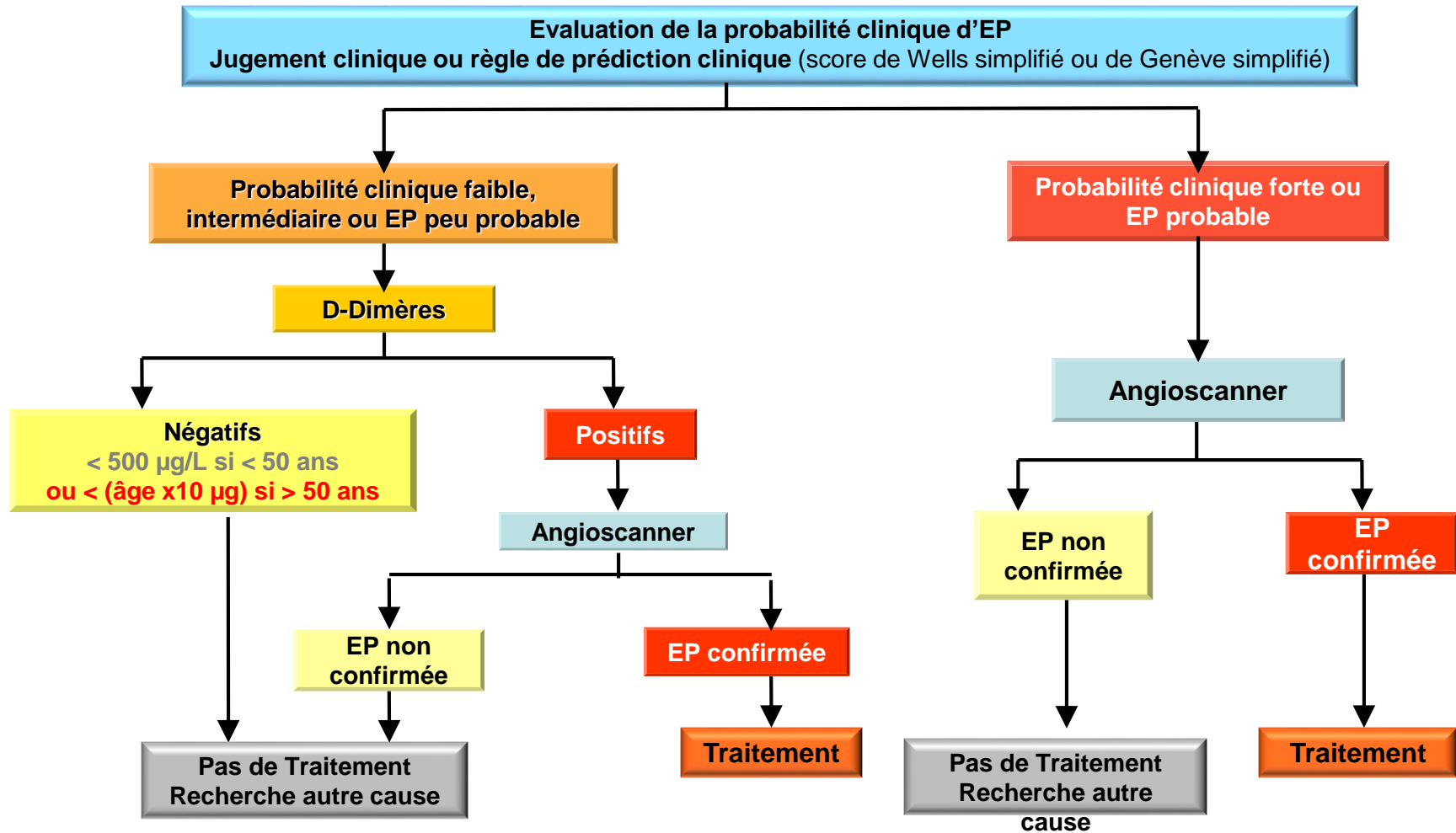
Quand débiter le traitement d'une thrombose veineuse profonde ?

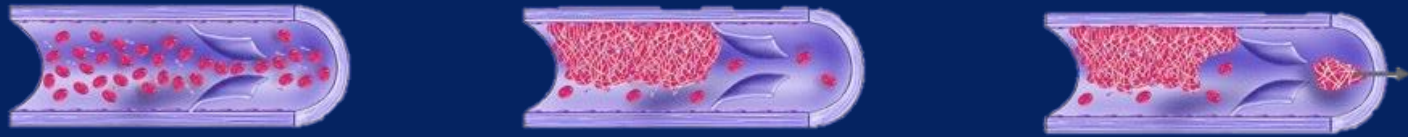
- ❑ Si probabilité clinique forte, traitement par voie parentérale en attendant les résultats des tests diagnostics (Niveau 2C).
- ❑ Si suspicion clinique intermédiaire : traitement par voie parentérale si les résultats des tests diagnostics sont obtenus après plus de 4 h (Niveau 2C).
- ❑ Si suspicion clinique faible : pas de traitement en attendant les résultats des tests diagnostics, les résultats des tests prévus doivent être obtenus dans les 24 heures (Niveau 2C).

Scores de probabilité clinique embolie pulmonaire: score de Genève modifié

Éléments cliniques	Score
Facteurs de risque	
Âge > 65 ans	1
Antécédent thromboembolique veineux	3
Chirurgie ou fracture de moins de 1 mois	2
Cancer traité depuis moins de 1 an	2
Symptômes	
Hémoptysie	2
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	3
Signes d'examen	
Fréquence cardiaque > 74/min et < 95/min	3
Fréquence cardiaque > 95/min	5
Oedème unilatéral douloureux d'un membre inférieur	4
La probabilité clinique est faible quand le score total est compris entre 1 et 3.	
La probabilité clinique est intermédiaire quand le score est compris entre 4 et 10.	
La probabilité clinique est forte quand le score est 11.	

Stratégie diagnostique pour l'embolie pulmonaire





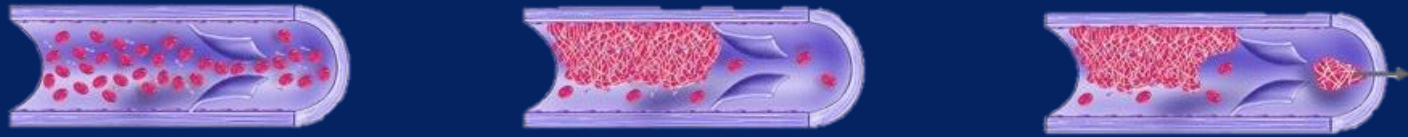
Traitement de la maladie thromboembolique veineuse

Stratégies thérapeutiques en 2018

- Caractère provoqué ou non ?
- Caractère récidivant ? Age du 1^{er} épisode ?
- Suspicion de néoplasie ? Actes invasifs à prévoir ?
- Fonction rénale ?
- Médicaments associés ?
- Gestion du traitement anticoagulant à domicile ?

Traitement phase aiguë et prévention secondaire

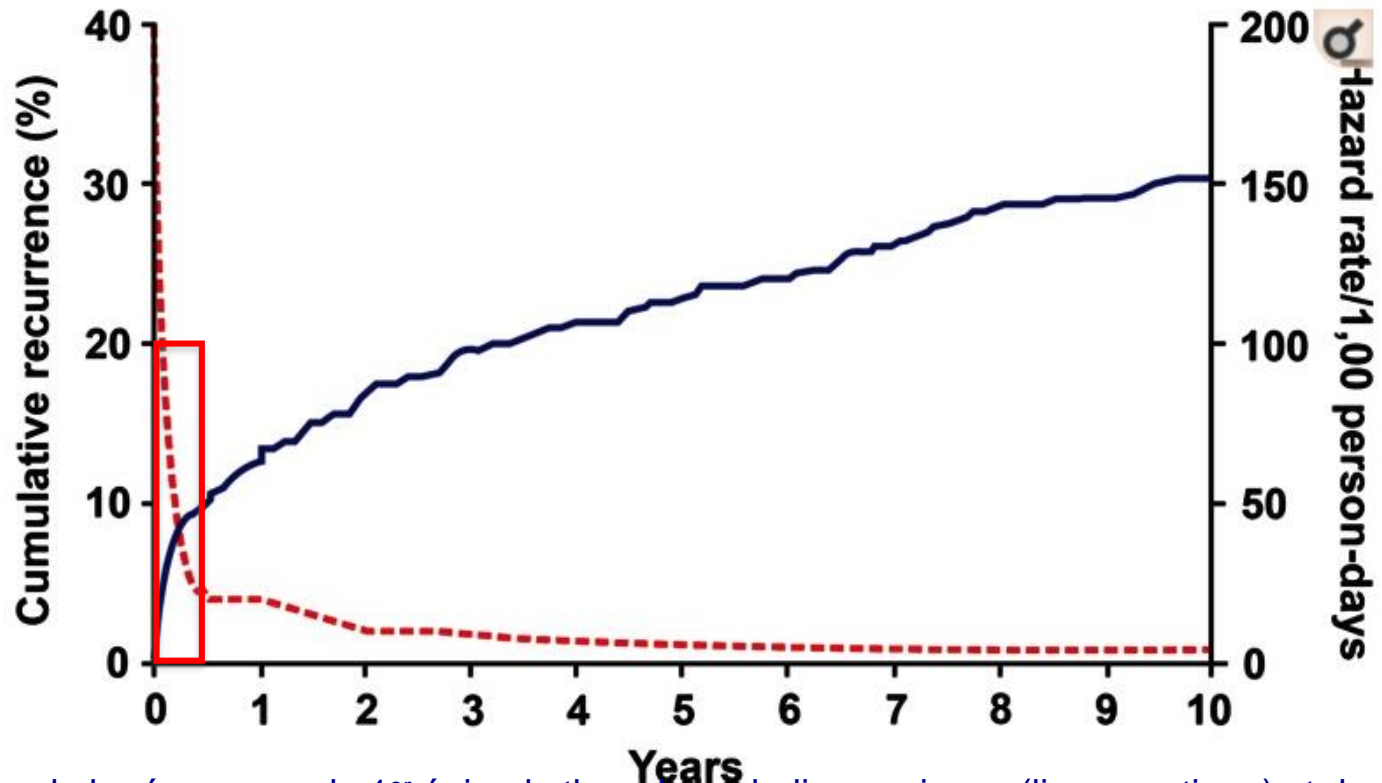
- Deux phases dans la maladie thrombo-embolique veineuse:
 - Phase aiguë.
 - Phase de prévention secondaire – traitement au long cours



Traitement de la phase aiguë

Période à risque de récurrence thrombotique

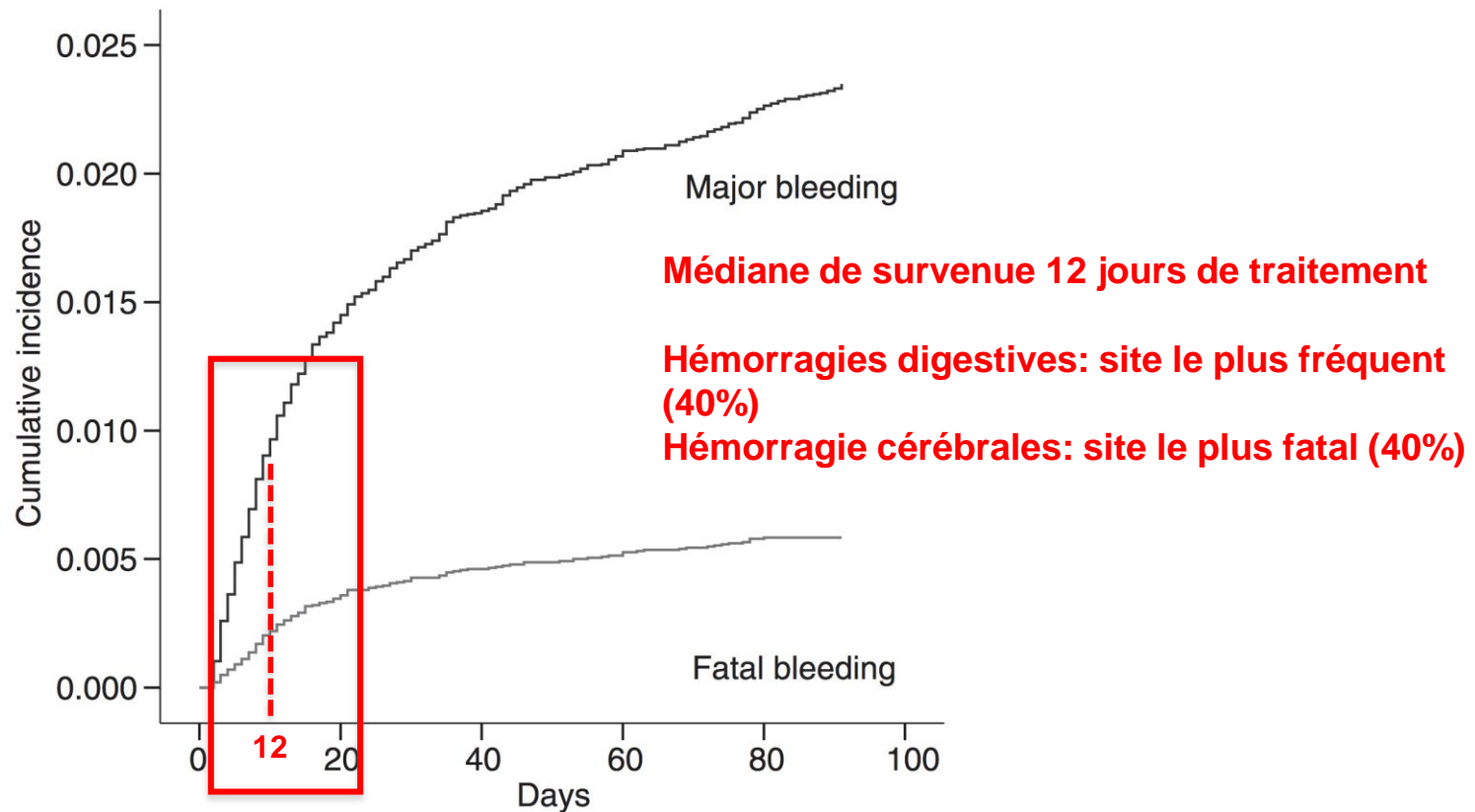
Les premières semaines sont cruciales



Incidence cumulative de la récurrence du 1^{er} épisode thromboembolique veineux (ligne continue) et du risque de première récurrence par 1000 jours-personnes

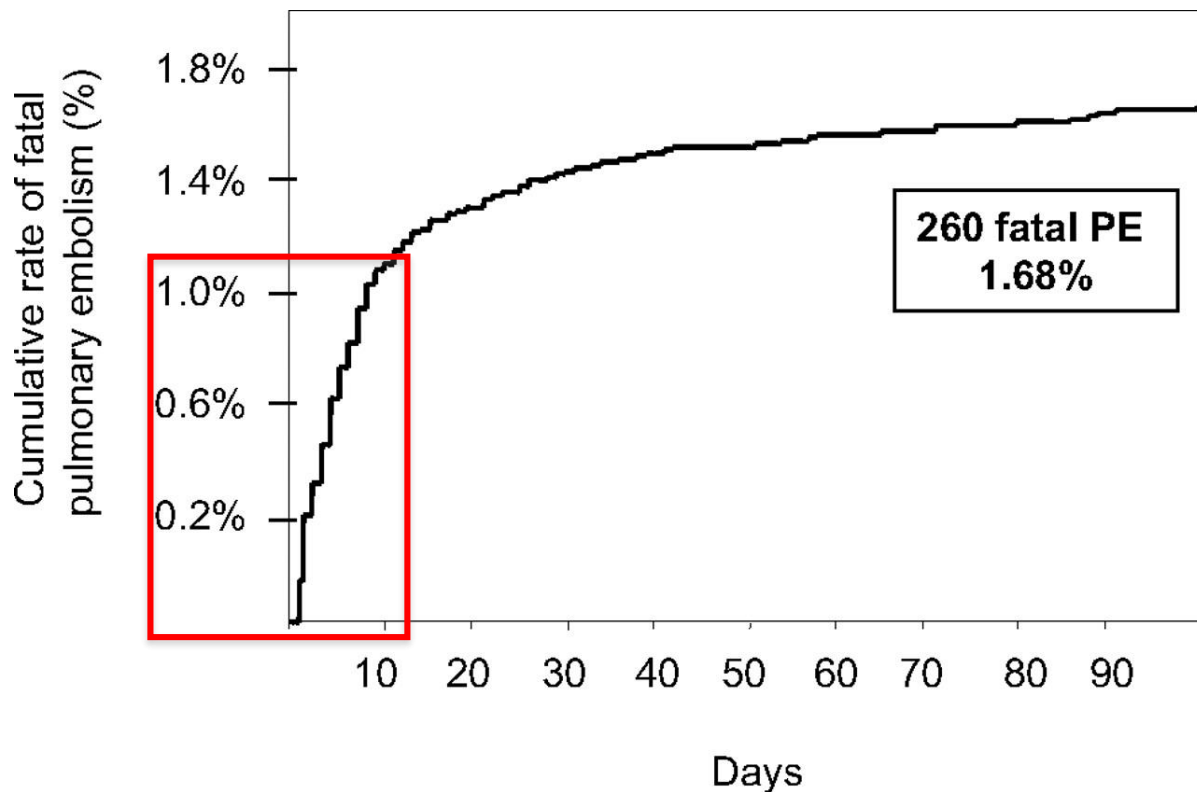
Période à risque hémorragique

Registre RIETE 24 395 patients traités pour MTEV
2,24% Hémorragies majeures avec 0,55% hémorragies fatales (1/4).
75% dans les 20 premiers jours de traitement



Période à risque de décès

Registre RIETE 2001-2006 – 15520 patients traités pour MTEV
19,4% des décès liés à EP.
Taux cumulé EP fatales à 3 mois = 2%



> 50% EP fatales
dans les 5 jours
post-EDEV

> 75% EP fatales
dans les 12 jours
post-EDEV

Traitement de la MTEV aiguë: plusieurs options

Parentéral \geq 5 jours, HBPM, HNF, Fondaparinux
Arrêt si INR $>$ à 2 et 2 jours de suite

Relais AVK premier jour

3, 6 mois, prolongé



AOD et MTEV: option 1

Dabigatran (RECOVER 1 et 2) Edoxaban (HOKUSAI)

Parentéral \geq 5 jours

Dabigatran entretien (150mg x2/j)

Parentéral \geq 5 jours

Edoxaban entretien (60mg/j)

AOD et MTEV: option 2

Rivaroxaban (EINSTEIn PE et DVT) Apixaban (AMPLIFY)

Rivaroxaban intensif (15 mg x 2/j) 21 jours

Rivaroxaban entretien (20 mg/j)

Apixaban intensif (10 mg x 2/j) 7 jours

Apixaban entretien (5 mg x 2/j)

Bilan pré-thérapeutique

- ❑ ATCD hémorragiques (interrogatoire)
- ❑ Numération globulaire et plaquettaire
- ❑ Hémostase: TP, TCA
- ❑ Fonction rénale:
 - Cockcroft et Gault pour évaluation fonction rénale

Formule de Cockcroft :

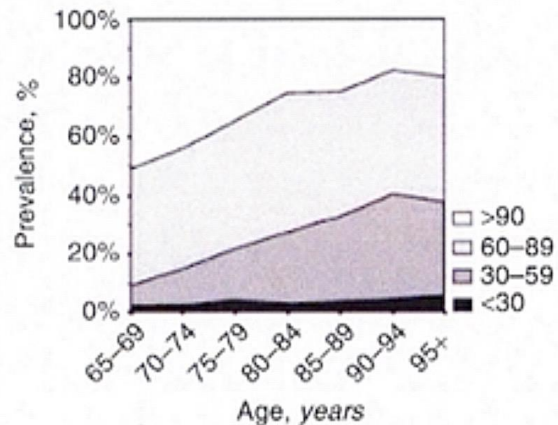
$$\text{Cl. Créat (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatininémie (\mu mol/L)}} \times k$$

(k = 1,04 femmes ; 1,23 hommes)

Insuffisance rénale et âge

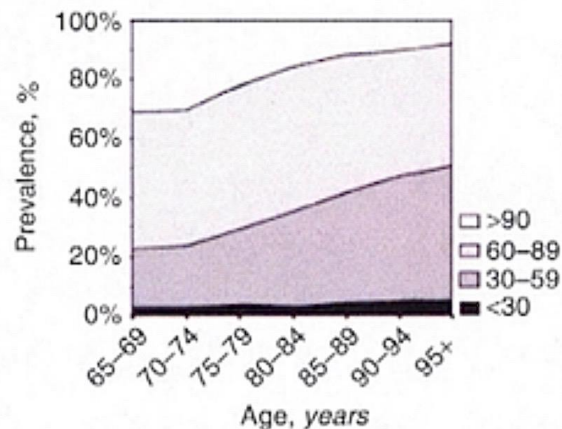
2616 hommes, age moy : 82 ± 8

MDRD, Men

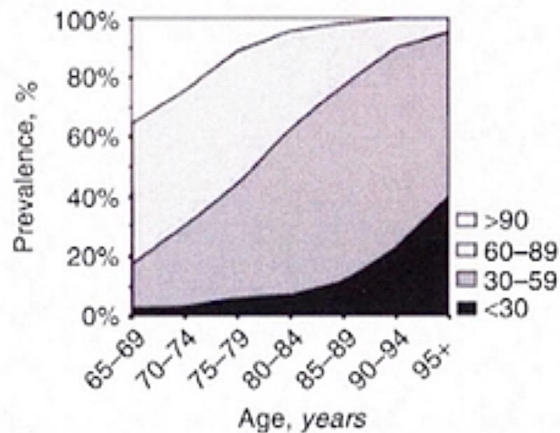


7315 femmes, age moy : 85 ± 7

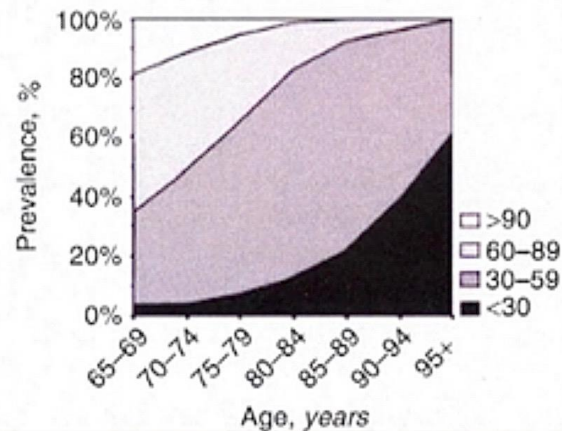
MDRD, Women



Cockcroft-Gault, Men



Cockcroft-Gault, Women



Exemple:

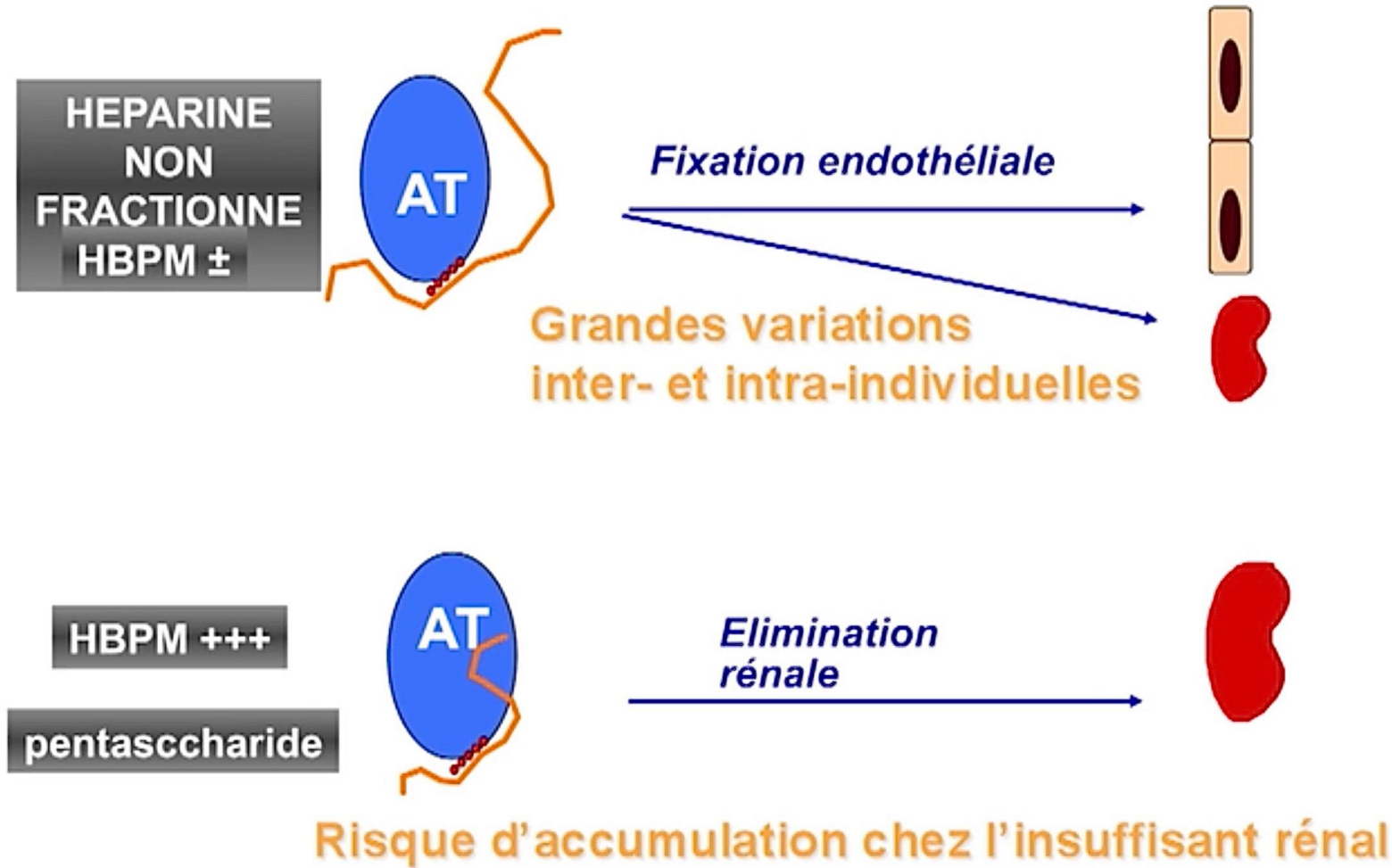
Patiente de 87 ans,
 créatinine 110 $\mu\text{mol/L}$ -
 Poids 55 Kg Taille 156cm
 Formule CKD-EPI: 34.63
 ml/min
 MDRD corrigée: 36.15
 ml/min
 Formule de Cockcroft-
 Gault: 27.69 ml/min

**Discordance
 chez les
 patients de
 plus de 80 ans
 entre la
 formule MDRD
 et la formule
 de Cockroft.**

HBPM et impacts multi-cibles

Sites d'actions	Effets pharmacologiques
Effets plasmatiques AT-dépendant	Anti-Xa, Anti-IIa, modulation facteurs procoagulants
Effets plasmatiques AT-indépendants	TFPI, NO, vWF
Molécules d'Adhésion Cellulaire	Sélectines (P,L,E) ICAM-1, VCAM-1
Système fibrinolytique	tPA, PAI-1
Inflammation	TNF α , IL6
Enzymes de la Matrice Extracellulaire	Héparanases, aggrécanases

Elimination des dérivés hépariniques



Insuffisance rénale stade 4 et HBPM

Nouveaux RCP en 2018

Jusqu'à présent les HBPM étaient contre indiquée chez les insuffisant rénaux sévères – Nouveaux Résumés et Caractéristiques des produits

Enoxaparine (LOVENOX®)

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère avec une CICr comprise entre 15 à 30 ml/min, les ajustements posologiques suivants sont recommandés :

Indication	Schéma posologique
Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse	2 000 UI (20 mg) SC une fois par jour
Traitement de la TVP et de l'EP	100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour

Cependant, compte-tenu du manque de donnée d'efficacité et de sécurité chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (CICr < 15 ml/min), l'utilisation de LOVENOX® n'est pas recommandée chez ces patients

Dose proposée/2.

Surveillance: anti-Xa.

Mais niveau de preuve faible: 2C

Insuffisance rénale stade 4 et HBPM

Nouveaux RCP

❑ Tinzaparine (INNOHEP®)

Insuffisance rénale :

L'utilisation chez des patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min n'est pas recommandée, la dose à utiliser dans cette population n'ayant pas été établie. Les données actuelles montrent une absence d'accumulation chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 20 ml/min. En cas de besoin chez ces patients, le traitement par innohep peut être initié avec précaution et contrôle de l'activité anti-Xa, si le bénéfice attendu est supérieur au risque (cf Posologie et Mode d'administration).

❑ Pas de diminution de dose jusqu'à 20 ml/min

❑ Surveillance: anti-Xa

Mesure de l'activité anti-Xa

Pour qui ? Pourquoi ?

- ❑ Ne sert qu'à dépister un surdosage ou une accumulation.

- ❑ Indications:
 - Complications hémorragiques.
 - Insuffisants rénaux/sujets âgés > 75 ans.

- ❑ Limites:
 - Anti-Xa n'est pas corrélée à l'activité anti-thrombotique (pas de corrélation entre le niveau d'activité anti-Xa et l'efficacité des molécules) :
 - Pas de fourchette thérapeutique (pas comparable à l'INR).
 - Seule interprétation: surdosage ou pas ?

Quand doser l'activité anti-Xa

❑ Dosage activité Anti-Xa au pic:

- Entre 3 et 4 heures après l'injection pour le schéma à 2 injections.
- Entre 4 et 6 heures après l'injection pour le schéma à 1 injection.

❑ Seuil individuels à chaque molécule

HBPM	PM (Da)	Seuil surdosage (UI/ml)	Dose/injection (unité anti-Xa/kg)	Nombre d'injections
Énoxaparine (Lovenox®)	3500-5500	1,4	100	2 injections/24 h
Nadroparine(Fraxiparine®)	4200-4800	ND	85	2 injections/24 h
Nadroparine (Fraxodi®)	4200-4800	1,8	170	1 injection/24 h
Daltéparine (Fragmine®)	5000-5950	1	100	2 injections/24 h
Tinzaparine (Innohep®)	5800-6750	1,5	175	1 injection/24 h

❑ Quand on baisse les doses de 20% ou de 50%, on peut ne plus être efficace.

Surveillance du traitement

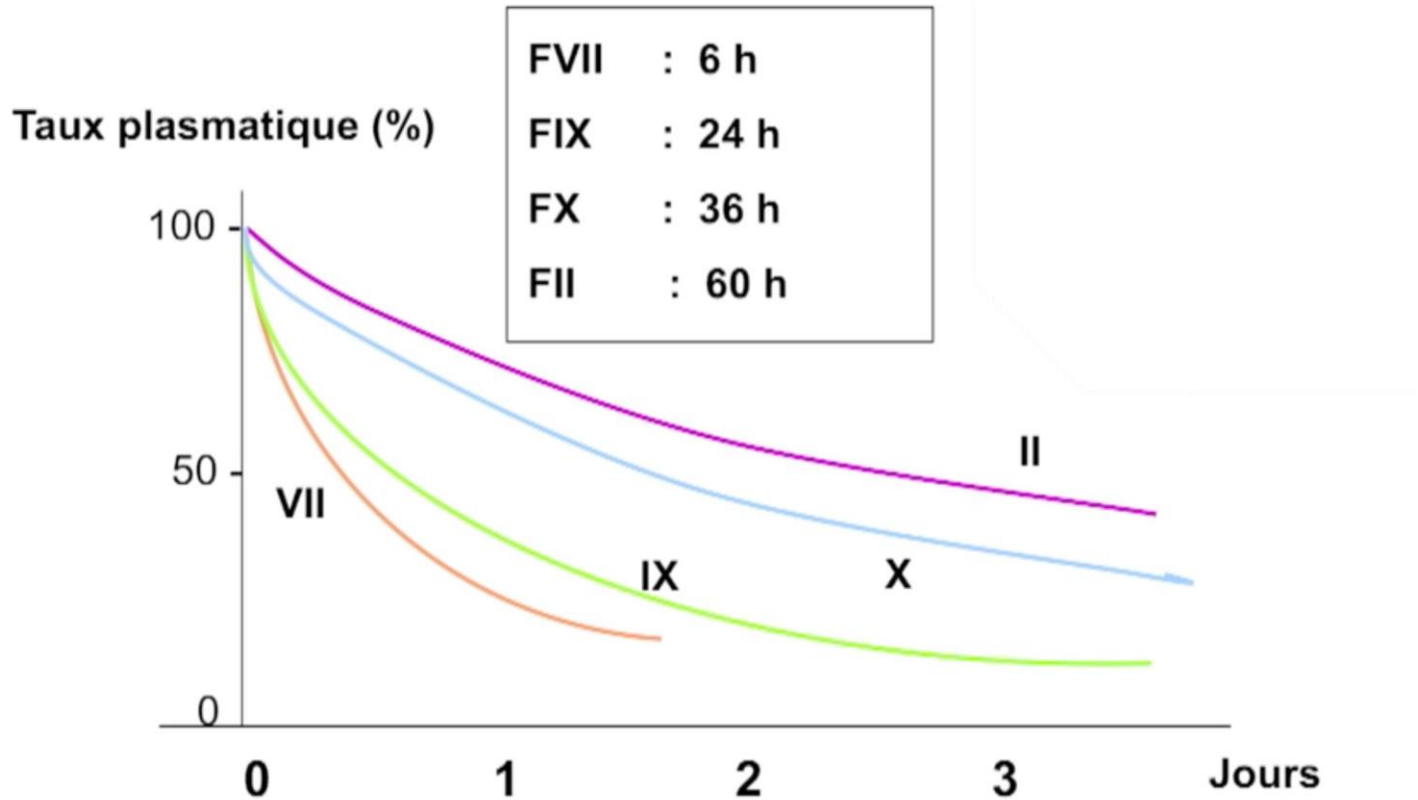
□ HBPM :

- contrôle plaquettaire 2 fois par semaine
- contrôle anti-Xa après 2 ou 3ème injection puis au bout d'une semaine et au delà de 10 jours si :
 - obèse,
 - chez IR (Cl. Créat < 60 mL/min),
 - en cas de saignement,
 - après 75 ans.

Relais héparine - AVK

- Débuté l'AVK le jour même du traitement par héparine si possible.
- Jamais de dose de charge au début.

Traitement par AVK: latence de l'effet



- ❑ Atteinte de l'équilibre: 6 jours minimum
- ❑ Dose initiale: adaptée au patient
- ❑ Saut d'une prise: pas de retour immédiat à une normo-coagulation

Variabilité de la réponse aux AVK

Facteurs non génétiques

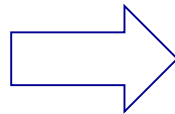
Age, IMC

Alimentation

Comorbidité

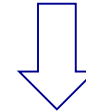
Médicaments associés

Doses initiale adaptée à l'âge



Facteurs génétiques

Cycle de la vitamine K
VKORC1
CYP4F2



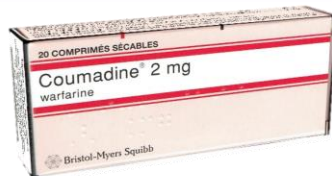
Réponse au traitement
Surveillance INR



Métabolisme/Transport
CYP2C9

Schéma d'initiation de la Warfarine spécifique du sujet > 70 ans (INR 2-3)

Jour	INR	Posologie quotidienne de warfarine
J0	ND	4 mg
J1	ND	4 mg
J2	ND	4 mg
J3	$INR_3 < 1,3$ $1,3 \leq INR_3 < 1,5$ $1,5 \leq INR_3 < 1,7$ $1,7 \leq INR_3 < 1,9$ $1,9 \leq INR_3 < 2,5$ $INR_3 > 2,5$	5 mg 4 mg 3 mg 2 mg 1 mg Arrêt et mesure quotidienne de l'INR jusqu'INR < 2,5 puis 1 mg
J6±1	$INR_{6\pm 1} \leq 1,6$ $1,6 < INR_{6\pm 1} \leq 2,5$ $2,5 < INR_{6\pm 1} \leq 3,5$ si poso. warfarine ≥ 2 mg si poso. warfarine = 1mg $INR_{6\pm 1} > 3,5$	Augmenter la posologie de 1 mg/j Maintenir la même posologie Réduire la posologie de 1 mg/jour Maintenir la posologie à 1 mg par jour Cf gestion des surdosages (HAS 2008)

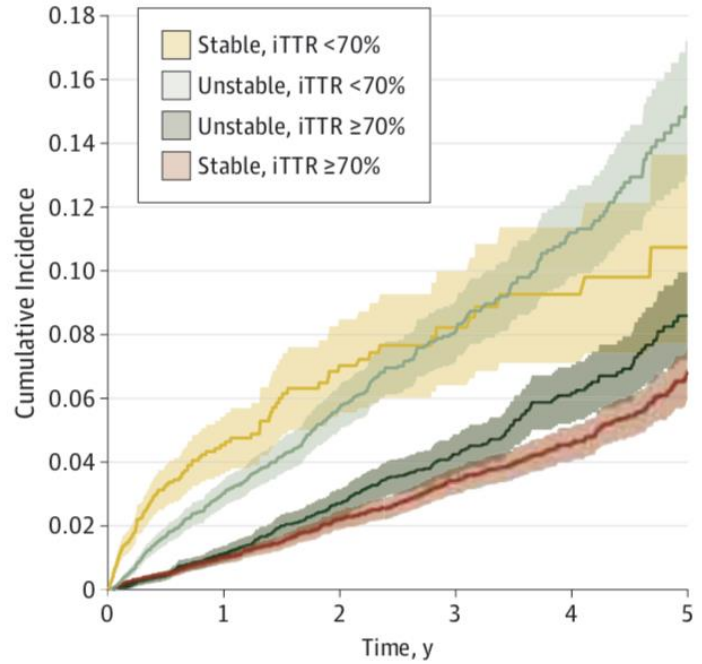


Traitement par AVK: surveillance après initiation

- ❑ Contrôles suivants: toutes les 24-72 heures jusqu'à l'obtention de l'équilibre.
- ❑ 2 INR successifs dans la zone thérapeutique à 24 heures d'intervalle: arrêt de l'héparine.
- ❑ Après l'équilibre: espacer progressivement les INR jusqu'au minimum un INR/mois.

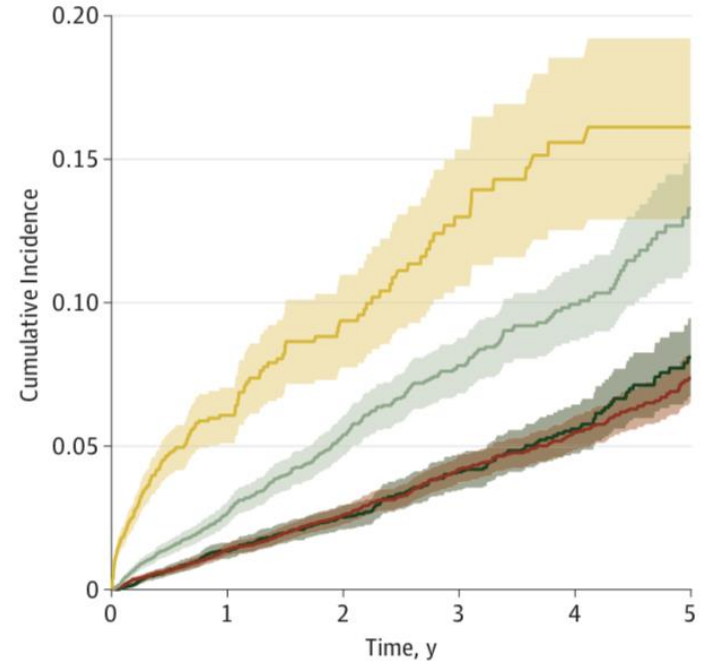
Evaluer la qualité de l'anticoagulation: INR - le temps passé dans la zone thérapeutique

A Bleeding



No. at risk	0	1	2	3	4	5
Stable, iTTR <70%	5840	904	504	300	177	66
Unstable, iTTR <70%	10 317	4003	2361	1424	779	285
Unstable, iTTR ≥70%	8598	5224	3429	2202	1166	480
Stable, iTTR ≥70%	13 130	8410	6285	4250	2575	1135

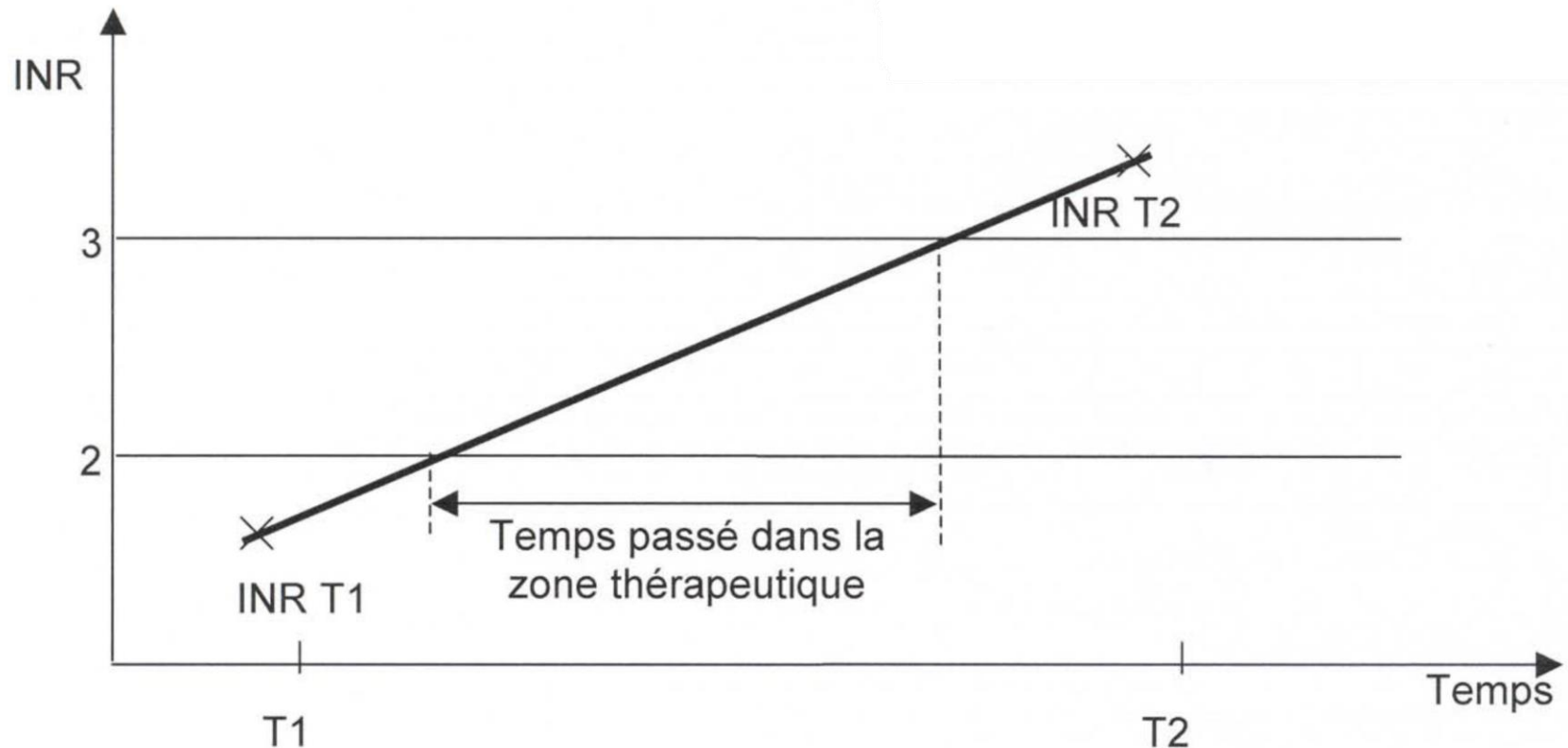
B Thrombosis



No. at risk	0	1	2	3	4	5
Stable, iTTR <70%	5862	886	488	289	170	60
Unstable, iTTR <70%	10 238	3945	2301	1382	749	268
Unstable, iTTR ≥70%	8488	5114	3341	2109	1130	456
Stable, iTTR ≥70%	12 923	8198	6106	4097	2477	1092

INR stable garant de l'efficacité

Evaluer la qualité de l'anticoagulation: le temps passé dans la zone thérapeutique



Bonne qualité d'anticoagulation = > 70% du temps passé dans la zone thérapeutique

Le temps en zone thérapeutique ou Therapeutic Time in Range (TTR)

- ❑ Le temps en zone thérapeutique ou Therapeutic Time in Range (TTR): se calcule avec la méthode du « Percent of Visits in Range » qui consiste à prendre en compte le nombre d'INR en zone thérapeutique et le diviser par le nombre total d'INR.
- ❑ Marqueur de la qualité du traitement.
- ❑ Un TTR supérieur à 70% est associé à une réduction significative du risque d'AVC et de mortalité.
- ❑ Un TTR inférieur à 30% est associé à une surmortalité par rapport à l'absence de traitement anticoagulant.

Traitement de ma MTEV aiguë: option AOD

Parentéral \geq 5 jours, HBPM, HNF, Fondaparinux
Arrêt si INR $>$ à 2 et 2 jours de suite

Relais AVK premier jour

3, 6 mois, prolongé



AOD et MTEV: option 1

Dabigatran (RECOVER 1 et 2) Edoxaban (HOKUSAI)

Parentéral \geq 5 jours

Dabigatran entretien (150 mg x2 /j)

Parentéral \geq 5 jours

Edoxaban entretien

AOD et MTEV: option 2

Rivaroxaban (EINSTEIn PE et DVT) Apixaban (AMPLIFY)

Rivaroxaban intensif (15 mg x 2/j) 21 jours

Rivaroxaban entretien (20 mg)

Apixaban intensif (10 mg x 2/j) 7 jours

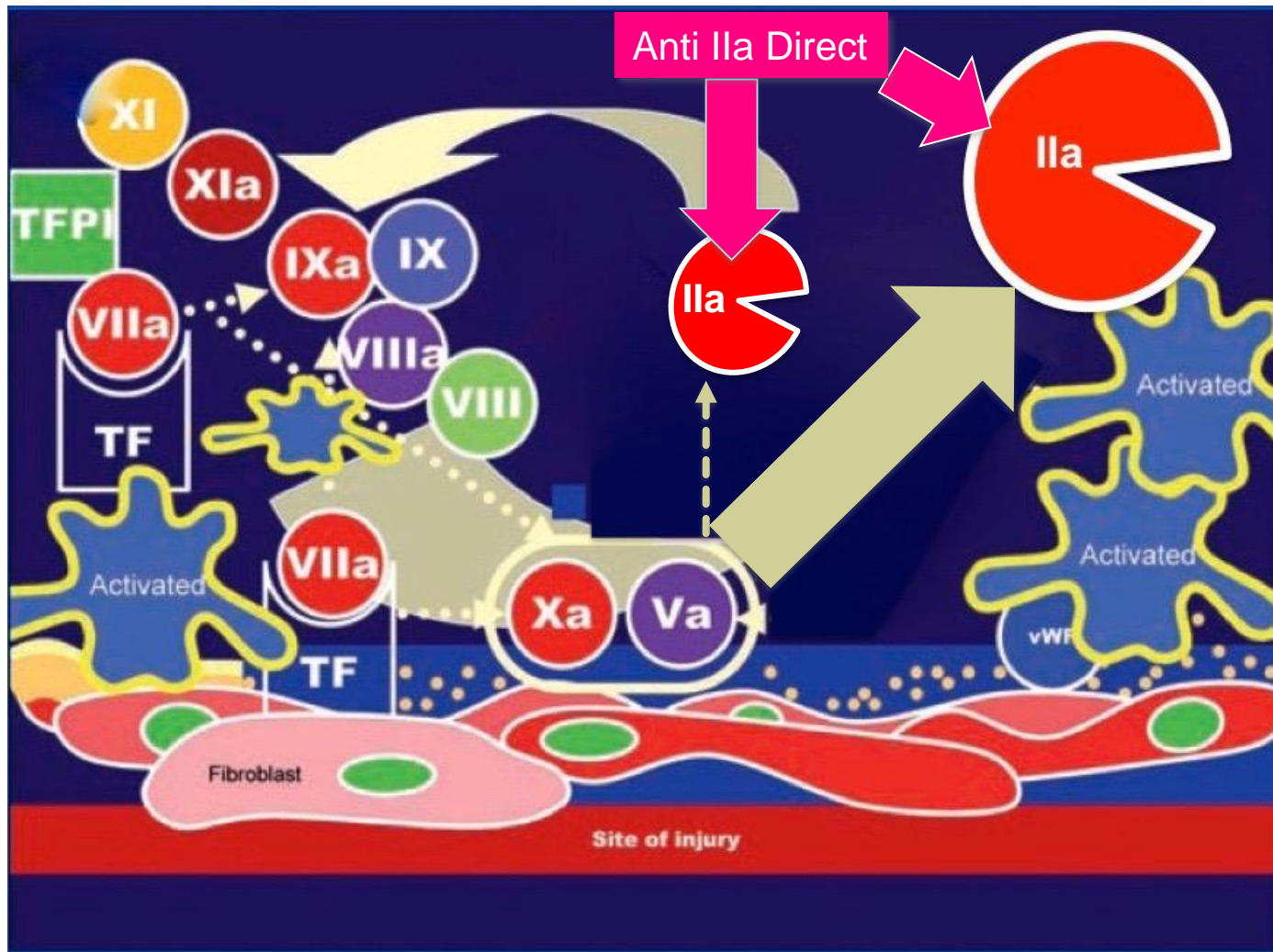
Apixaban entretien (5 mg x 2/j)

Les anticoagulants oraux direct

	<p>étexilate de Dabigatran</p>	Rivaroxaban	Apixaban	<p>tosylate d' Edoxaban</p>
Cible	Ila	Xa	Xa	Xa
Nom				
Firme				
Galénique	<p>Gélules 150 mg </p> <p>110 mg </p> <p>75 mg </p> <p>R150 R110 R75</p>	<p>Comprimés 20 mg </p> <p>15 mg </p> <p>10 mg</p>	<p>Cp pelliculés 2,5 mg </p>	<p>Cp 30 mg </p>

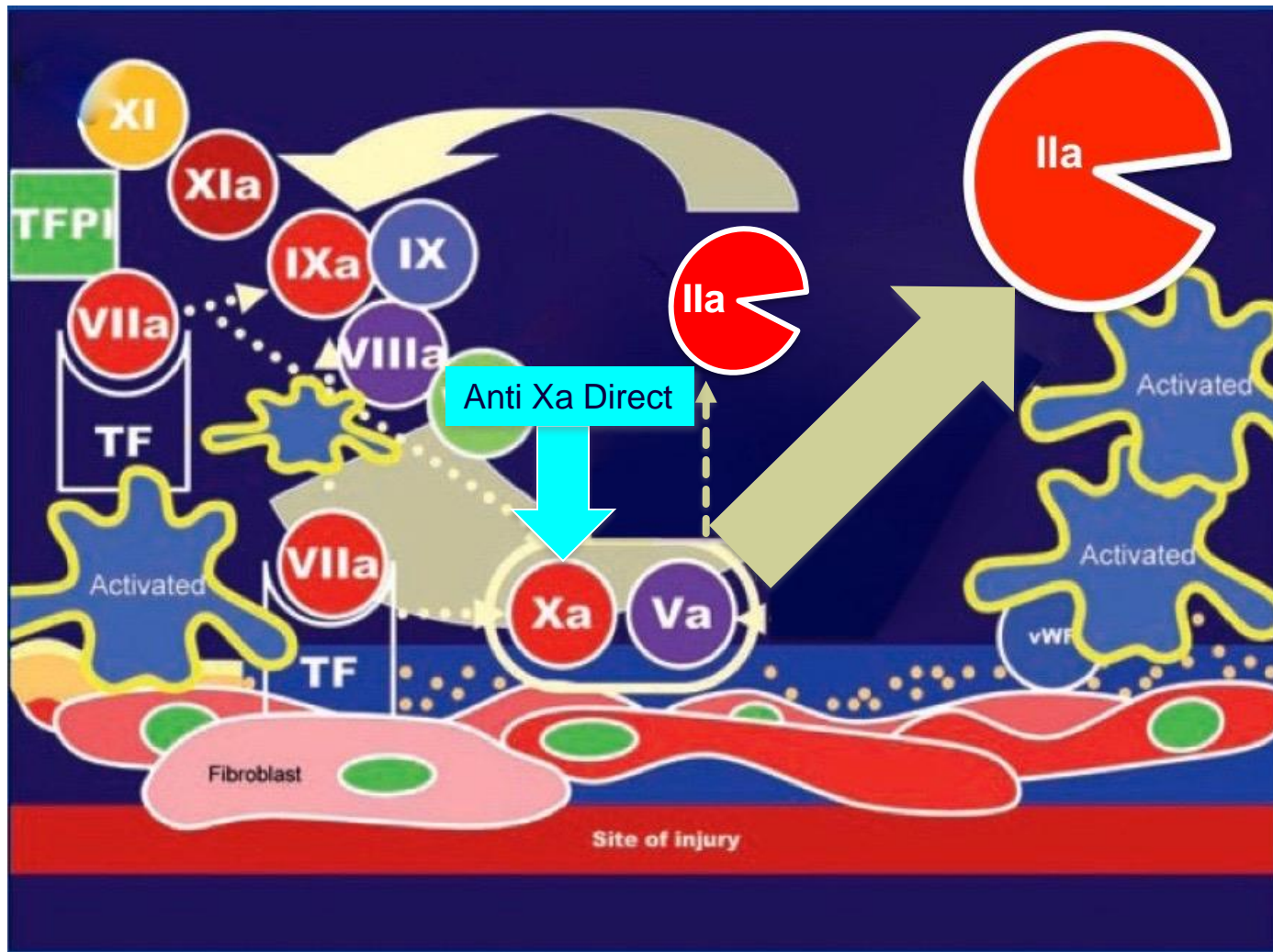
Traitement anticoagulant

Anticoagulant direct: inhibiteur direct du facteur IIa

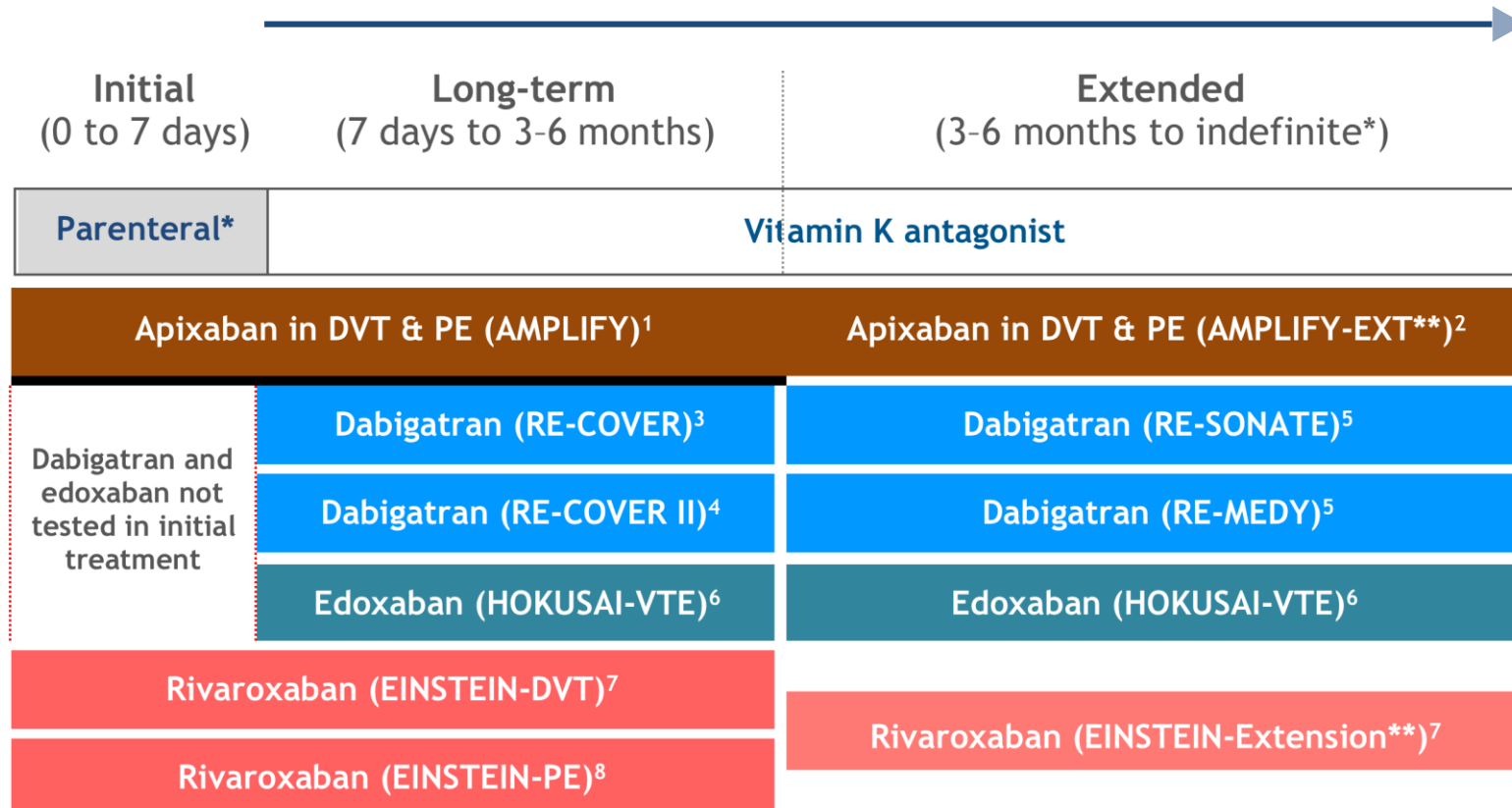


Traitement anticoagulant

Anticoagulant direct: inhibiteur direct du facteur Xa



Les études sur les AOD dans la MTVE: résumé



1. Agnelli *et al.* *N Engl J Med* 2013;369:799-808; 2. Agnelli *et al.* *N Engl J Med* 2013;368:699-708; 3. Schulman *et al.* *N Engl J Med* 2009;361:2342-522; 4. Schulman *et al.* *Circulation* 2014;129:764-72; 5. Schulman *et al.* *N Engl J Med* 2013;368:709-18; 6. The HOKUSAI-VTE Investigators, *N Engl J Med* 2013;369:1406-15; 7. Bauersachs *et al.* *N Engl J Med* 2010;363:2499-510; 8. Büller *et al.* *N Engl J Med* 2012;366:1287-97

Posologie des AOD

AOD et MTEV: option 1

Dabigatran (RECOVER 1 et 2) Edoxaban (HOKUSAI)

Parentéral \geq 5 jours

Dabigatran entretien (150 mg x2 /j)

Parentéral \geq 5 jours

Edoxaban entretien

AOD et MTEV: option 2

Rivaroxaban (EINSTEIn PE et DVT) Apixaban (AMPLIFY)

Rivaroxaban intensif (15 mg x 2/j) 21 jours

Rivaroxaban entretien (20 mg)

Apixaban intensif (10 mg x 2/j) 7 jours

Apixaban entretien (5 mg x 2/j)

Posologie des AOD

Molécules	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®
Etudes	Recover 1 et 2	Einstein	Amplify	Hokusai-VTE
Dose MTEV	HBPM 5j puis 150mg x 2/j	15mg x 2/j 21j puis 20mg/j	10mg x2/j 7 jours puis 5mgx2/j	
Saignement majeur	NS	Réduction significative		NS
Rein élimination	80%	33%	25%	70%
Rein précautions	Adaptation posologique si cl 30-50 ml/min – CI si cl < 30 ml/min Surveillance bio		Pas d'adaptation	Adaptation
Rein dose	HBPM 5j puis 110mgx2/j	15mgx2/j 21j puis 15mg/j	10mg x 2/J 7j puis 5mgX2/j	30mg/j
Intéraction	AINS, antiplaquettaires Macrolides, antifongiques, inhibiteurs des protéases			

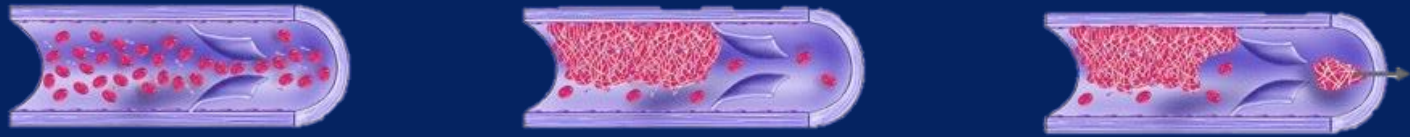
Facteurs influençant le choix du traitement initial par AOD



Contexte clinique	Choix AOD	Rationnel
Clairance à la créatinine entre 30-50 mL/min	Rivaroxaban, apixaban, ou edoxaban	Moins concernés par l'insuffisance rénale que le dabigatran
Traitement immédiat par voie orale	Rivaroxaban; apixaban	Dabigatran et edoxaban nécessitent une anticoagulation préalable par HBPM
Dyspepsie ou problème gastrique	Rivaroxaban, apixaban, ou edoxaban	Avec le Dabigatran dyspepsie chez 10% des patients
Hémorragie digestive récente	Apixaban	Plus d'hémorragies digestives avec le dabigatran, rivaroxaban et edoxaban qu'avec la warfarine
Syndrome coronaire aigu récent	Rivaroxaban, apixaban ou edoxaban	Dabigatran risque coronaire majoré
Mauvaise compliance avec posologie 2 fois / J	Rivaroxaban ou edoxaban	Monoprise

Critères d'une prise en charge ambulatoire

1. Bonnes conditions de vie.
2. Fort soutien familial ou d'amis.
3. Accès au téléphone.
4. Capacité à revenir rapidement à l'hôpital si aggravation.
5. Absence de symptômes graves ou de comorbidité.



Durée du traitement

Maladie trombo-embolique veineuse CHEST 2016

Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JR, Wells P, Woller SC, Moores L.

Antithrombotic Therapy for VTE Disease : CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016 Feb;149(2):315-52



Facteurs influençant le choix du traitement initial

Facteurs	Antioagulant préféré	Remarques
Cancer	HBPM	D'autant plus si: diagnostic précoce, thrombose étendue, cancer métastatique, très symptomatique; vomissement; chimiothérapie.
Traitement parentéral devant être évité	Rivaroxaban; apixaban	AVK, dabigatran et edoxaban nécessitent un traitement parentéral au départ
Préférence pour la monoprise journalière	Rivaroxaban; edoxaban, AVK	
Hépatopathie et coagulopathie	HBPM	Les AOD sont contre-indiqués, si l'INR est élevé à cause d'une hépatopathie, contrôle des AVK difficile avec un INR ne reflétant pas l'effet antithrombotique
Maladie rénale et clairance créatinine <30 mL / min	AVK	Les AOD et les HBPM sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère. La posologie des AOD diffère selon le niveau d'insuffisance rénale.
Maladie coronaire	AVK, rivaroxaban, apixaban, edoxaban	Les événements coronariens apparaissent plus souvent avec le dabigatran qu'avec les AVK. Cela n'a pas été observé avec les autres AOD, et ils ont démontré leur efficacité dans la maladie coronaire. Le traitement antiplaquettaire doit être évité si possible chez les patients sous anticoagulants en raison d'une augmentation des saignements.
Dyspepsie ou hémorragie gastro-intestinale	AVK, apixaban	Dabigatran responsable de dyspepsies. Dabigatran, rivaroxaban et edoxaban peuvent être associés à plus de saignements gastro-intestinaux que les AVK.
Mauvaise observance	AVK	La surveillance de l'INR peut aider à détecter les problèmes. Cependant, pour certains patients l'observance sous AOD peut être meilleure car moins complexe.
Grossesse ou risque de grossesse	HBPM	Possibilité d'un passage transplacentaire des autres médicaments

Les niveaux de recommandations

- 1 A et 1B: nous recommandons.
- 2A, 2B et 2C: nous suggérons...
- La préférence des patients.

Beaucoup de grade 2A, 2B, 2C = décidez vous même

Choix de la molécule

- ❑ Chez les patients ayant une TVP des MI ou une EP sans cancer, nous suggérons (3 premiers mois) le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban ou l'edoxaban plutôt que les anti-vitamines K (grade 2B).
- ❑ Chez les patients ayant une TVP des MI ou une EP sans cancer, non traités par un AOD, nous suggérons les AVK plutôt que les HBPM (grade 2C).
- ❑ Chez les patients ayant une TVP des MI ou une EP avec cancer, nous suggérons (3 premiers mois) les HBPM plutôt que les AVK, le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban ou l'edoxaban (tous grade 2C).

- ❑ Chez les patients ayant une TVP des MI ou une EP qui sont sous anticoagulants, nous suggérons qu'il n'est pas nécessaire de changer de traitement après les 3 premiers mois (grade 2C).

Remarques: Il peut être approprié pour le choix de l'anticoagulant de changer en fonction des changements de situations ou selon les préférences du patient pendant les traitements prolongés.

Choix des patients

TVP proximale des MI ou une EP provoquée par une chirurgie

Nous recommandons un traitement anticoagulant d'une durée de 3 mois (grade 1B)

TVP proximale des MI ou une EP provoquée par un facteur de risque transitoire non chirurgical

Nous recommandons un traitement anticoagulant d'une durée de 3 mois (grade 1B)

Facteur déclenchant

3 mois

TVP proximale ou EP provoqué par facteur non chirurgical

- ❑ Chez les patients ayant une TVP proximale des MI ou une EP provoquée par un facteur de risque transitoire non chirurgical,^[SEP] nous recommandons un traitement anticoagulant d'une durée de 3 mois plutôt qu'un traitement plus court (grade 1B) ou qu'un traitement limité plus long (6, 12 ou 24 mois) (grade 1B).

- ❑ Nous suggérons un traitement de 3 mois plutôt qu'un traitement prolongé en cas de risque hémorragique faible ou modéré (grade 2B),^[SEP] et nous recommandons un traitement de 3 mois plutôt qu'un traitement prolongé en cas de risque hémorragique élevé (grade 1B).

3 mois

1^{er} épisode de MTEV non provoqué: TVP proximale des MI ou EP

Risque hémorragique faible ou modéré

Nous suggérons un traitement prolongé plutôt qu'un traitement de 3 mois (grade 2B)

Risque hémorragique élevé

Nous recommandons un traitement de 3 mois plutôt qu'un traitement prolongé (grade 1B).

Le risque hémorragique est l'élément modulateur

> 3 mois

2ème épisode de MTEV non provoqué: TVP proximale des MI ou EP

Risque hémorragique faible	Nous recommandons un traitement prolongé plutôt qu'un traitement de 3 mois (grade 1B)
Risque hémorragique modéré	Nous suggérons traitement prolongé plutôt qu'un traitement de 3 mois (grade 2B)
Risque hémorragique élevé	Nous suggérons un traitement de 3 mois plutôt qu'un traitement prolongé (grade 2B).

> 3 mois

Chez les patients avec une TVP distale isolée

<p>Sans symptômes sévères ou facteurs de risque d'extension</p>	<p>Nous suggérons une surveillance écho-doppler pendant 2 semaines plutôt qu'un traitement anticoagulant (grade 2C)</p>	<p>Nous ne recommandons pas de traitement anticoagulant si le thrombus ne s'étend pas (grade 1B)</p>
		<p>Nous suggérons un traitement anticoagulant si le thrombus s'étend mais reste infra-poplité (grade 2C)</p>
		<p>Nous recommandons un traitement anticoagulant si le thrombus s'étend en proximalité (grade 1B)</p>
<p>Avec symptômes sévères ou facteurs de risque d'extension</p>	<p>Nous suggérons un traitement anticoagulant plutôt qu'une surveillance écho-Doppler (grade 2C)</p>	

TVP non provoquée des MI distale isolée

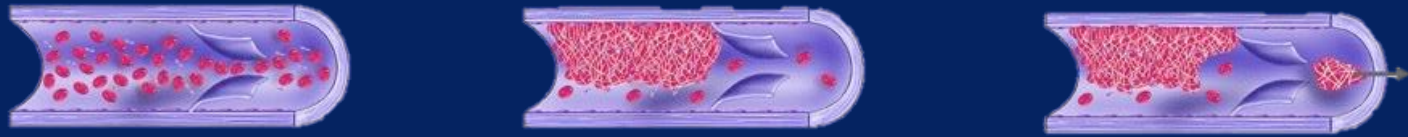
Nous recommandons un traitement de 3 mois (grade 1B).

3 mois

□ TVP aigüe des MI, il est suggéré de ne pas utiliser de façon habituelle de compression élastique pour prévenir un syndrome post-thrombotique (grade 2B).

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 10th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 2016.

Remarques: Cette recommandation se concentre sur la prévention du syndrome post-thrombotique et non sur le traitement des symptômes. Pour les patients présentant des symptômes aigus ou chroniques, un essai de bas de compression gradués est souvent justifié.



**Traitement au long cours de la MTEV -
personnalisation du traitement**

Personnalisation du traitement anti-coagulant: étapes de réflexion

- Evaluer le risque de récurrence.
- Evaluer le risque hémorragique.
- Prendre en considération la préférence du patient.

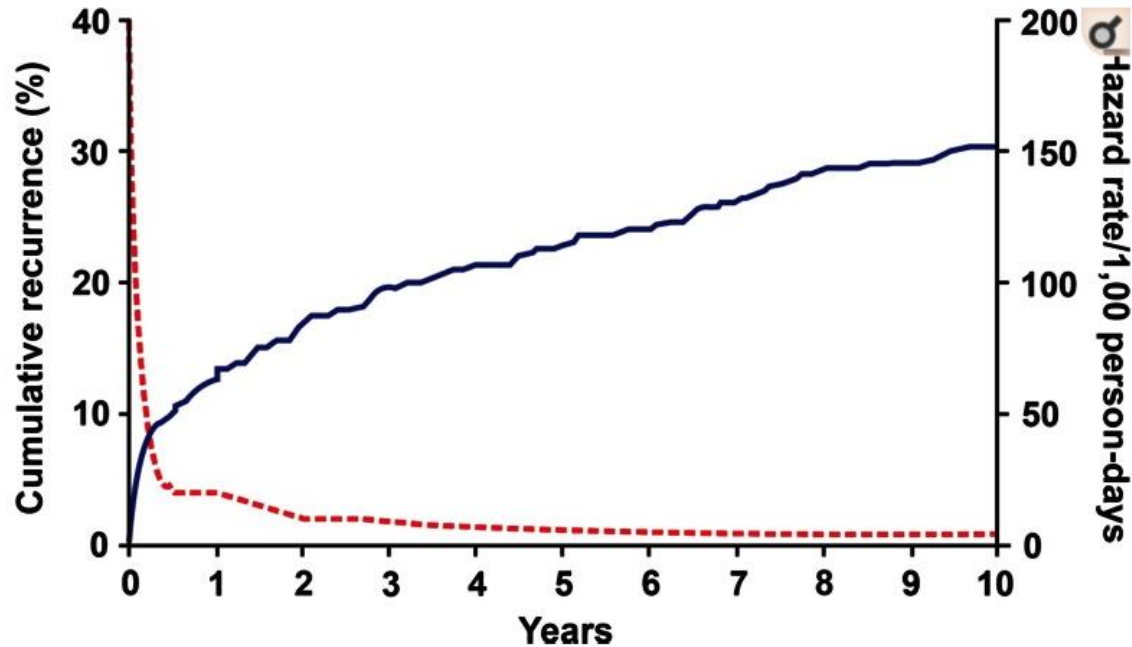
Trois situations

- ❑ Traitement cours de 3 mois: MTEV survenu dans un contexte de facteur favorisant majeur (post-opératoire).
- ❑ Traitement au long cours « illimité »: néoplasie évolutive, récurrence de MTEV non provoquée.
- ❑ Traitement au long cours : 1^{er} épisode thrombo-embolique veineux non provoqué (risque de récurrence élevé) avec risque hémorragique considéré comme faible.

Evaluation du risque de récurrence

- ❑ Intégrer le poids des différents facteurs de récurrence.
- ❑ Identifier les patients à bas risque de récurrence.

Risque de récurrence

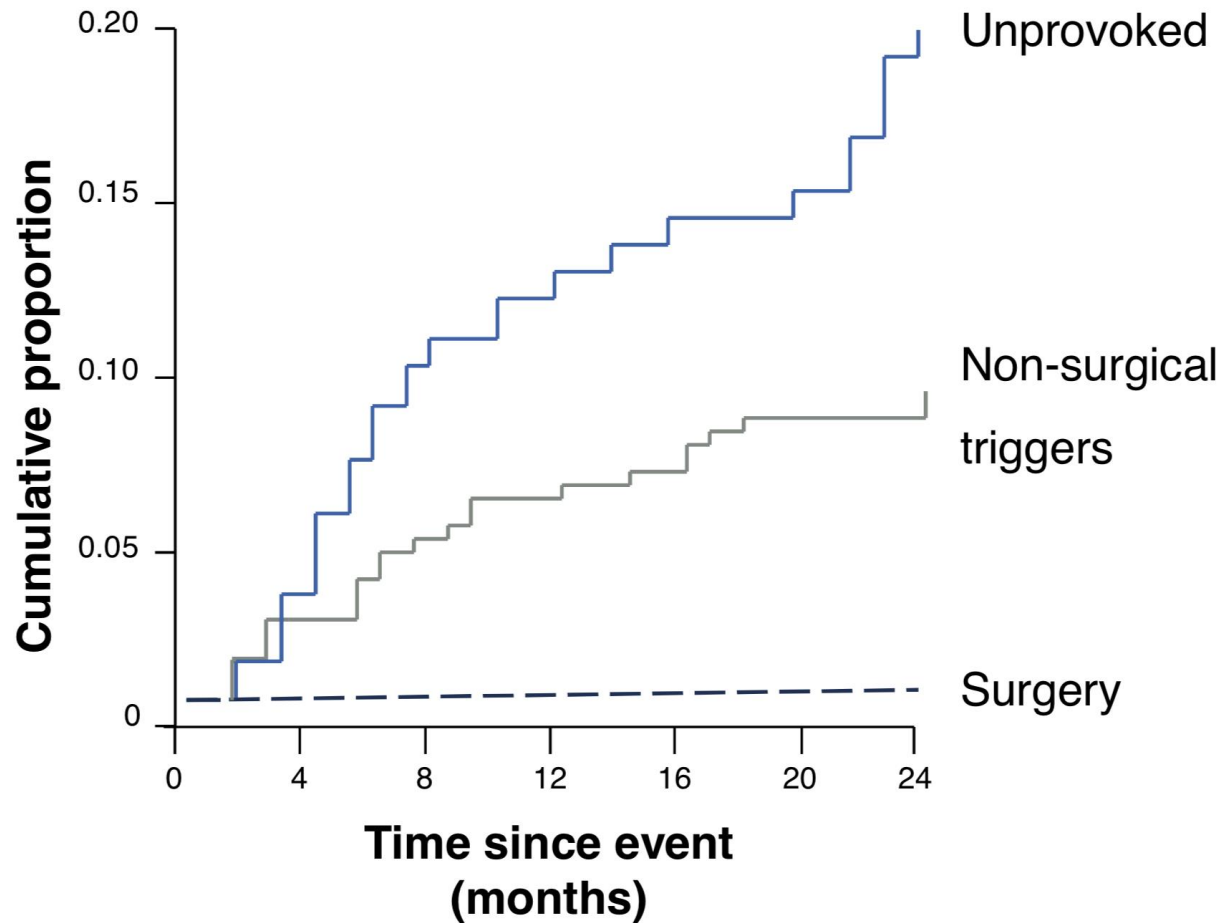


- ❑ Risque récurrence élevé: 1^{er} événement non provoqué (risque de récurrence à l'arrêt du traitement de 13% à 1 an, 23% à 5 ans et jusqu'à 30% à 10 ans).
- ❑ Risque nul: facteur de risque transitoire et après interruption de celui-ci.

Risques de récurrence après l'arrêt du traitement anticoagulant

1. TVP provoquée par chirurgie (facteur de risque transitoire majeur): 2-3% de récurrence à 5 ans;
2. TVP provoquée par un facteur de risque transitoire non chirurgical (par exemple œstrogénothérapie, grossesse, blessure à la jambe, vol de > 8 h): 15% de récurrence à 5 ans;
3. **TVP non provoquée** (idiopathique); ne répondant pas aux critères d'un facteur de risque transitoire majeur ou d'un cancer = **30% de récurrence à 10 ans.**
4. TVP associée au cancer, risque annuel de récurrence de 15%, récurrence à 5 ans non estimée en raison de la forte mortalité due au cancer.

Risques de récurrence après TVP non provoquée est élevé



Stratification du risque de récurrence en fonction du type de thrombose

1. Après une TVP distale isolée: risque de récurrence est 2 fois moins élevé que celui d'une TVP proximale ou d'une EP.
2. Après une deuxième TVP proximale ou EP non provoquée: risque de récurrence 50% plus élevée (1,5 fois) qu'après un premier événement non provoqué.

2 situations validées

- ❑ Thrombose veineuse survenant dans un contexte favorisant: traitement de 3 mois.
- ❑ Récidive d'événement idiopathique non provoqué: traitement anticoagulant à vie.

Facteurs de risque de récurrence majeur transitoire

Facteurs de risque majeur transitoire	<ul style="list-style-type: none">- Chirurgie, fracture du membre inférieur- Alitement prolongé ≥ 3 jours- Ce type d'événement datant de moins de 3 mois- Contexte hormonal: contraception oestroprogestative, grossesse, période du post-partum, traitement hormonal au cours d'une ménopause
--	---

Risque de récurrence très faible 2 à 3 % par an dès que le contexte favorisant a disparu.

Ne justifie pas d'un traitement prolongé de plus de 3 mois.

3 mois

Facteurs de risque de récurrence majeur persistant

Facteurs de risque majeurs persistants	<ul style="list-style-type: none">- Cancer en cours de traitement- Syndrome des anti-phospholipides- Déficit important en antithrombine- Maladies inflammatoires chroniques- Cœur pulmonaire chronique post-embolique
---	---

Risque de récurrence à 1 an > 15 %.

Justifie un traitement prolongé de plus de 3 mois.

> 3 mois

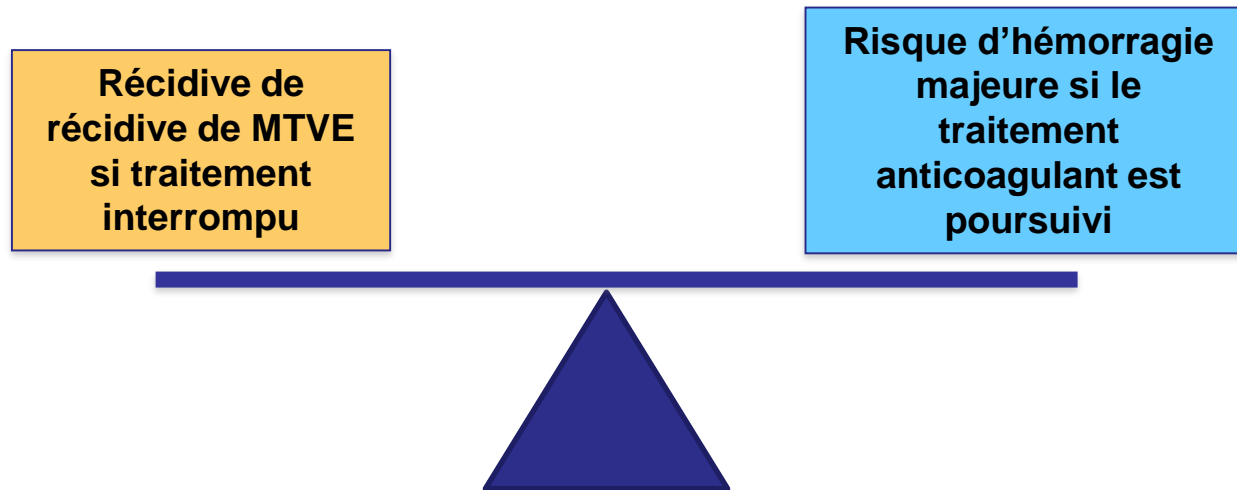
Situation difficile

- ❑ 1^{er} événement non provoqué ou 1^{er} événement favorisé par des facteurs de risques mineurs mais persistants.

Faut-il traité tous ces patients ?

Comment mener sa réflexion

- ❑ Faut-il proposer un traitement anticoagulant au long cours systématiquement après un premier événement de MTVE non provoqué ? **NON**
- ❑ Il faut prendre en considération le risque de mortalité par récurrence d'embolie pulmonaire et le mettre en balance avec le risque de mortalité par complication hémorragique.



Pas de facteur de risque de récurrence majeur transitoire ou persistant: événement non provoqué

❑ Modulation de la durée du traitement avec certains facteurs de risque mineurs:

- En faveur de l'allongement du traitement ou réduction de la durée du traitement.

Allongement durée du traitement après 1^{er} épisode non provoqué	<ul style="list-style-type: none">- Thrombophilie majeure: déficit en protéine C et S.- Filtre cave.- Sexe masculin- Embolie pulmonaire
Réduction durée traitement après 1^{er} épisode non provoqué	<ul style="list-style-type: none">- Femme jeune- Thrombose veineuse proximale/ embolie pulmonaire- Risque hémorragique élevé

Facteurs de risque de pertinence incertaine

Facteurs de risque de pertinence incertaine

- Séquelles morphologiques (syndrome post-phlébitique)
- Persistance de thrombose distale ou amputation vasculaire pulmonaire
- Thrombophilies mineures: mutation facteur V et II
- Elévation des D-Dimères
- Age

Ces facteurs de risque pris isolément n'ont pas de valeur pronostique pour décider de la poursuite ou pas du traitement anticoagulant au long cours.

Comment faire son choix ?

Estimation du risque de récurrence de la MTEV idiopathique

DASH score	
Augmentation des D -Dimères 1 mois après l'arrêt du traitement	+2
Age < 50 ans	+1
Sexe masculin	+1
MTVE sous H ormonothérapie à composante estrogénique	- 2

☐ Risque annuel DASH

- ≤ 1 : 3.1% [2.3-3.9%]
- 2 : 6.4% [4.8-7.9%] → **Poursuite traitement anticoagulant**
- ≥ 3 : 12.3%

Estimation du risque de récurrence MTEV non provoquée: Etude REVERSE 2

Score HERDOO2 (Score validé)

« Men continue and HERDOO2 rule »

Score HERDOO2	
Symptômes du syndrome post-thrombotique [SEP] Hyperpigmentation, Œdème (Edema) ou Rougeur (Redness) dans l'une des jambes	1 point
D-dimères $\geq 250 \mu\text{g/L}$	1 point
Obésité (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)	1 point
Age avancé (≥ 65 ans) (Old)	1 point

Patients traités 6 mois pour un premier épisode idiopathique
Dosage des D-Dimères VIDAS et calcul du score à six mois
Décision clinique en fonction du score
Suivi 1 an

Interprétation :

-0 ou 1 point : risque faible de développer des thromboses veineuses récurrentes → envisager l'arrêt du traitement anticoagulant

- ≥ 2 points : risque élevé de développer des thromboses veineuses récurrentes → continuer le traitement anticoagulant

Estimation du risque de récurrence MTEV non provoquée: Etude REVERSE 2



Evaluation des complications hémorragiques

- ❑ Nombreux scores en cours d'évaluation, les mêmes utilisés dans les cardiopathies ischémiques.
- ❑ La plupart non validés.

Evaluation du risque hémorragique

Score de KEARON

Age > 65 ans

Age > 75 ans

Antécédent d'hémorragie

Cancer

Cancer métastatique

Insuffisance rénale

Insuffisance hépatique

Thrombocytopénie

Antécédent d'AVC

Diabète

Anémie

Antiagrégants plaquettaires

Contrôle anticoagulation de mauvaise qualité

Comorbidités, incapacité fonctionnelle

Chirurgie récente

Chutes fréquentes

Alcool

Risque hémorragique absolu estimé (%)

	Faible (0 FDR)	Modéré (1 FDR)	Elevé (≥ 2 FRD)
Anticoagulation 0 à 3 mois			
Risque de base	0.6	1.2	4.8
Risque majoré	1.0	2.0	8

Stratification du risque hémorragique : Score de RIETE (score conçu initialement pour les AVK et MTEV).

Age > 75 ans	1
Cancer métastatique	2
Immobilisation ≥ 4 jours	1
Hémorragie majeure récente (< 30 jours)	1,5
TP anormal	1
Clairance créatinine < 30 ml/mn	1
Plaquettes < 100.000 mm ³	1
Anémie (Hb < 13 g/dL H et < 12 g/dL F)	1
TVP distale	-1

Score	Risque	Hémorragie fatale
< 1,5	Faible	0.16% RR = 0.39
1,5 à 4	Intermédiaire	1.06% RR = 1.92
> 4	Elevé	4.24% RR = 7.95

Nouvelle stratégie alternative

- ❑ Utilisation de doses réduites d'anticoagulants.

Etude EINSTEIN CHOICE



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism

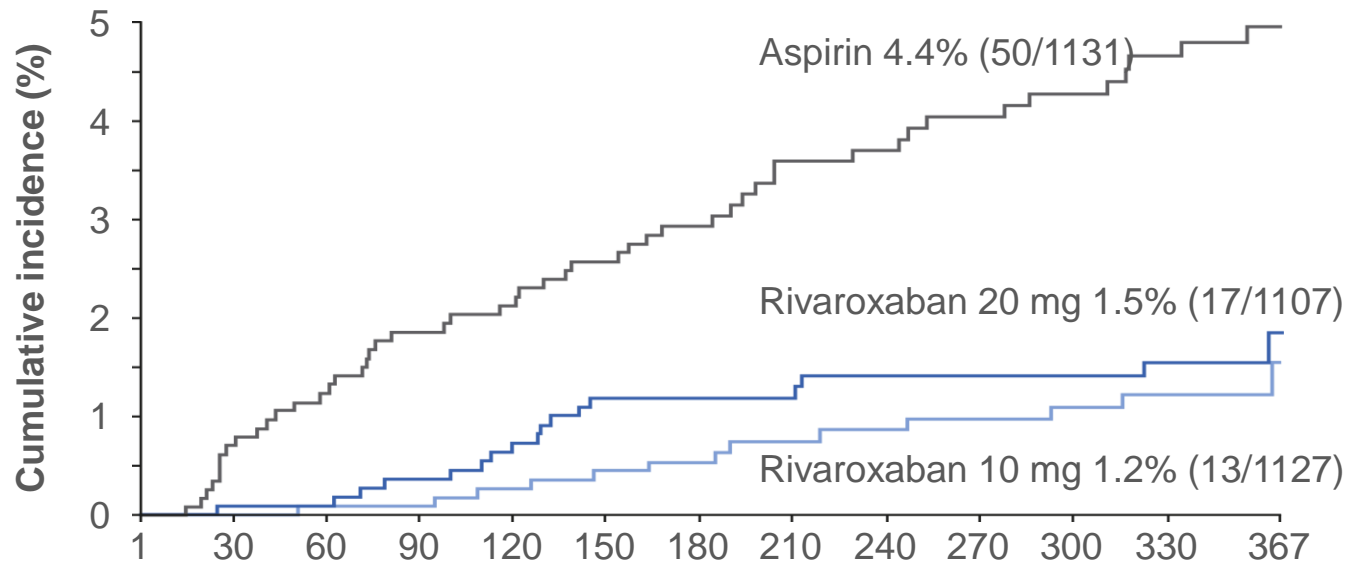
J.I. Weitz, A.W.A. Lensing, M.H. Prins, R. Bauersachs, J. Beyer-Westendorf, H. Bounameaux, T.A. Brighton, A.T. Cohen, B.L. Davidson, H. Decousus, M.C.S. Freitas, G. Holberg, A.K. Kakkar, L. Haskell, B. van Bellen, A.F. Pap, S.D. Berkowitz, P. Verhamme, P.S. Wells, and P. Prandoni, for the EINSTEIN CHOICE Investigators*

3 365 patients ont été inclus dans l'étude EINSTEIN CHOICE.

Ils avaient tous été traités par anticoagulant pendant 6 à 12 mois pour une TVP ou une embolie pulmonaire (AVK, dabigatran, rivaroxaban, apixaban ou edoxaban). Ces patients avaient en moyenne 59 ans et 55% étaient des hommes. La question de la poursuite ou non du traitement préventif se posaient pour toutes ces personnes. Ils ont été randomisés en 3 groupes : rivaroxaban 20 mg, rivaroxaban 10 mg et aspirine 100 mg.

Etude EINSTEIN CHOICE: risque de récurrence

A un an, le risque de récurrence d'événement des patients sous rivaroxaban (Xarelto®, Bayer) 20 mg s'établit à 1,5 %, contre 1,2 % pour ceux sous rivaroxaban 10 mg et qu'il est de 4,4% pour les patients sous aspirine.



Number of patients at risk													
Rivaroxaban 20 mg	1107	1102	1095	1090	1084	1079	997	876	872	860	794	718	0
Rivaroxaban 10 mg	1126	1124	1119	1118	1111	1109	1029	890	886	867	812	723	0
Aspirin	1131	1121	1111	1103	1094	1088	1010	859	857	839	776	707	0

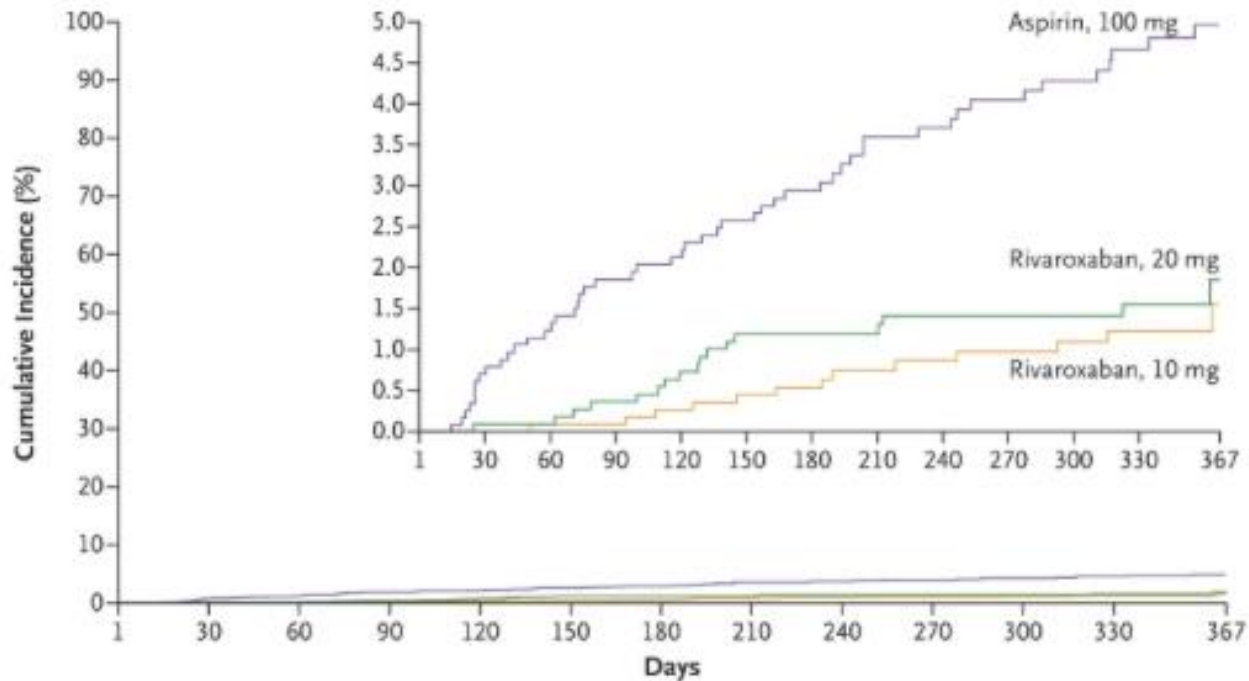
VTE, Venous thromboembolism; HR, hazard ratio

EINSTEIN CHOICE

Etude EINSTEIN CHOICE: risque de récurrence

Les 2 posologies du Rivaroxaban montrent une baisse de 70% du risque de récurrence d'événement thrombo-embolique veineux.

A Fatal or Nonfatal Venous Thromboembolism



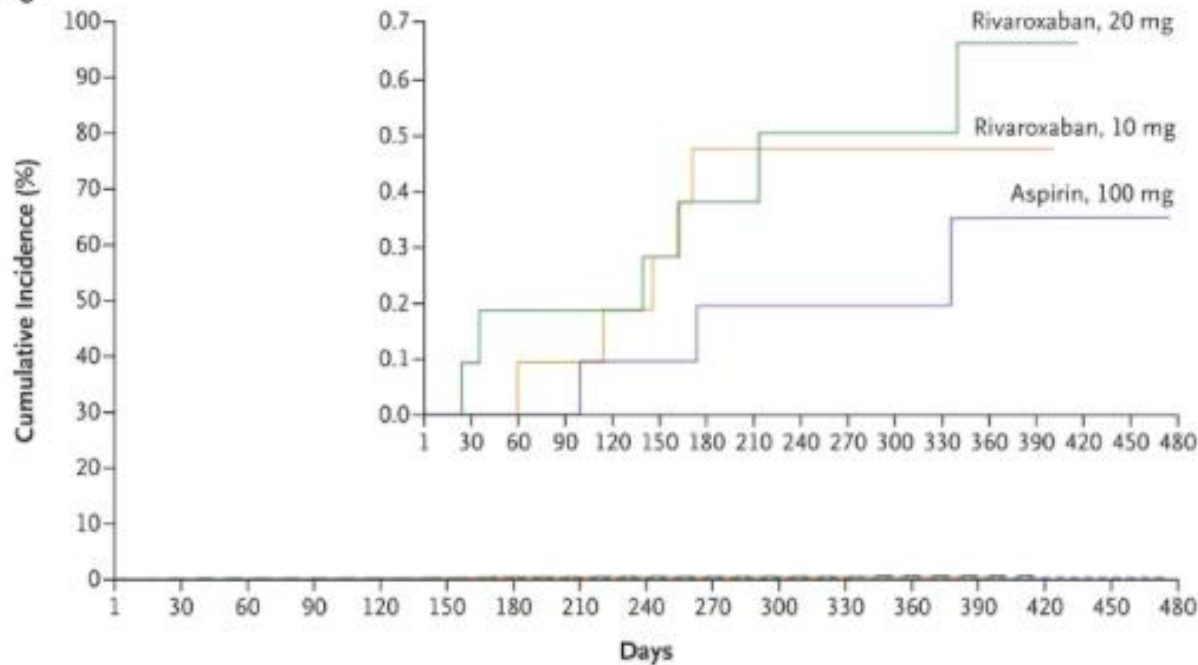
No. at Risk

Rivaroxaban, 20 mg	1107	1102	1095	1090	1084	1079	997	876	872	860	794	718	0
Rivaroxaban, 10 mg	1126	1124	1119	1118	1111	1109	1029	890	886	867	812	723	0
Aspirin, 100 mg	1131	1121	1111	1103	1094	1088	1010	859	857	839	776	707	0

Etude EINSTEIN CHOICE: risque saignement majeur

Pas de sur-risque hémorragique majeur des 2 doses de rivaroxaban par rapport à l'aspirine.

B Major Bleeding

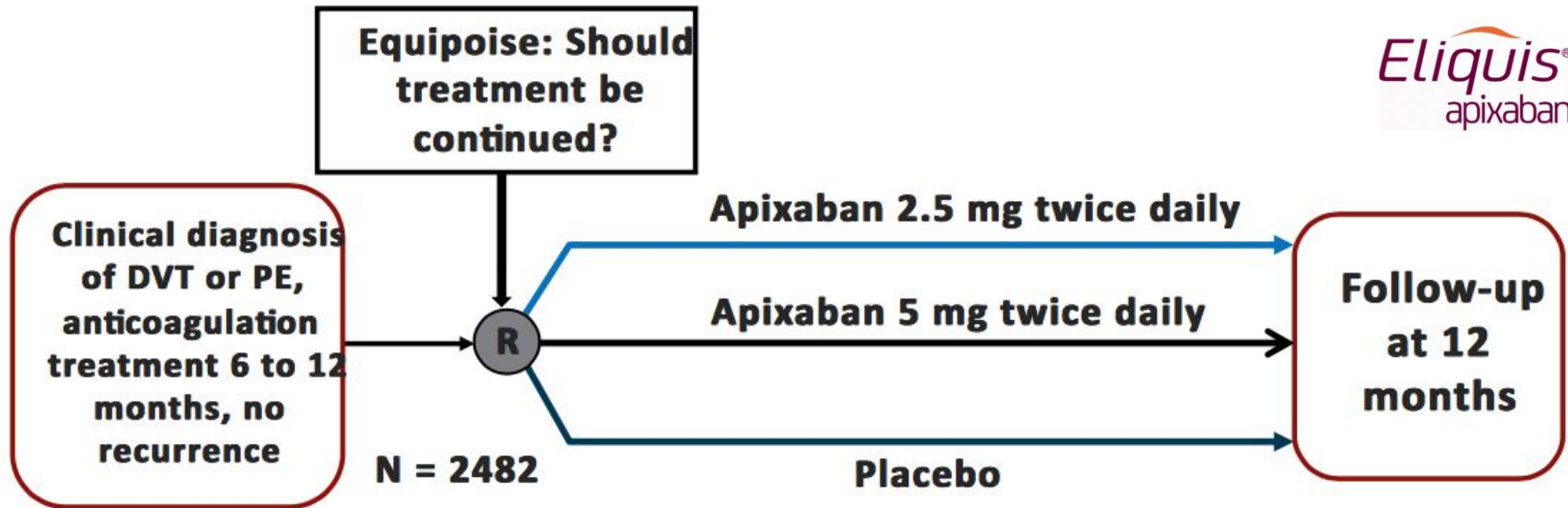


No. at Risk

Rivaroxaban, 20 mg	1107	1081	1063	1048	1036	1024	963	818	801	780	712	642	449	10	0	0	0
Rivaroxaban, 10 mg	1126	1103	1080	1070	1058	1046	988	823	812	790	733	653	469	8	0	0	0
Aspirin, 100 mg	1131	1096	1075	1058	1040	1023	970	800	791	768	709	645	445	5	2	2	0

AMPLIFY-EXT: apixaban

Eliquis[®]
apixaban



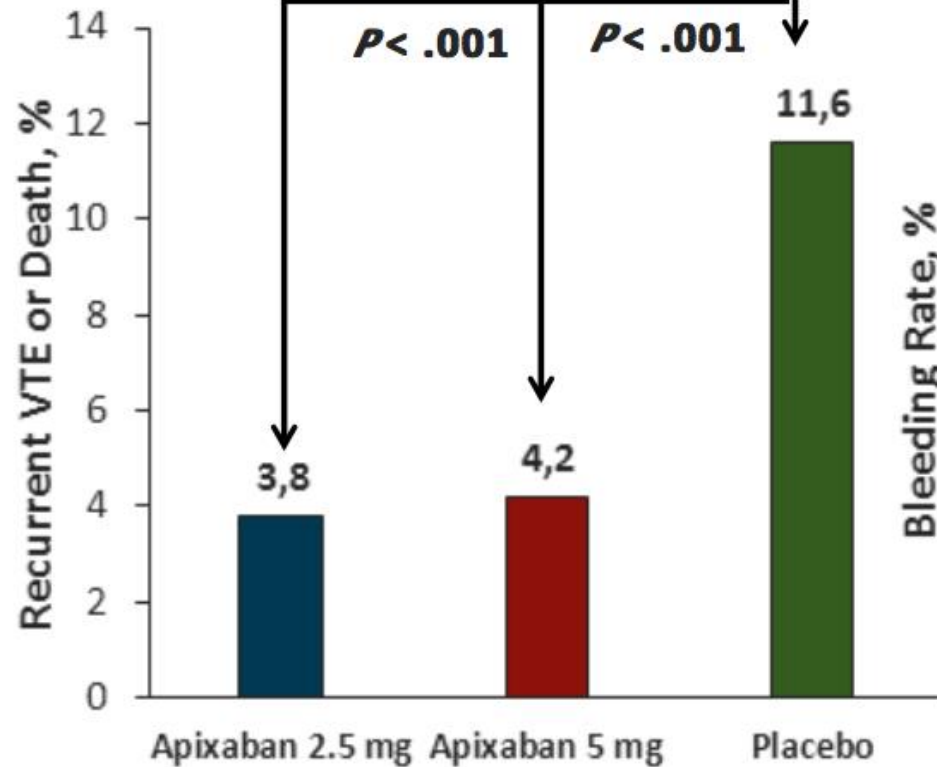
- Primary endpoint: VTE recurrence or death
- Secondary outcome measures: Major bleeding

Étude multicentrique, randomisée en double-aveugle contrôlée versus placebo en trois groupes parallèles. 2482 patients ont été inclus Tous avaient été traités par anticoagulant pendant 6 à 12 mois pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. Après randomisation, ils se sont vus administrer pendant une année supplémentaire soit un placebo (n=829), soit de l'apixaban à la dose de 2 x 2,5 mg/j (n= 842), soit de l'apixaban à la dose de 2 x 5 mg/j (n=813).

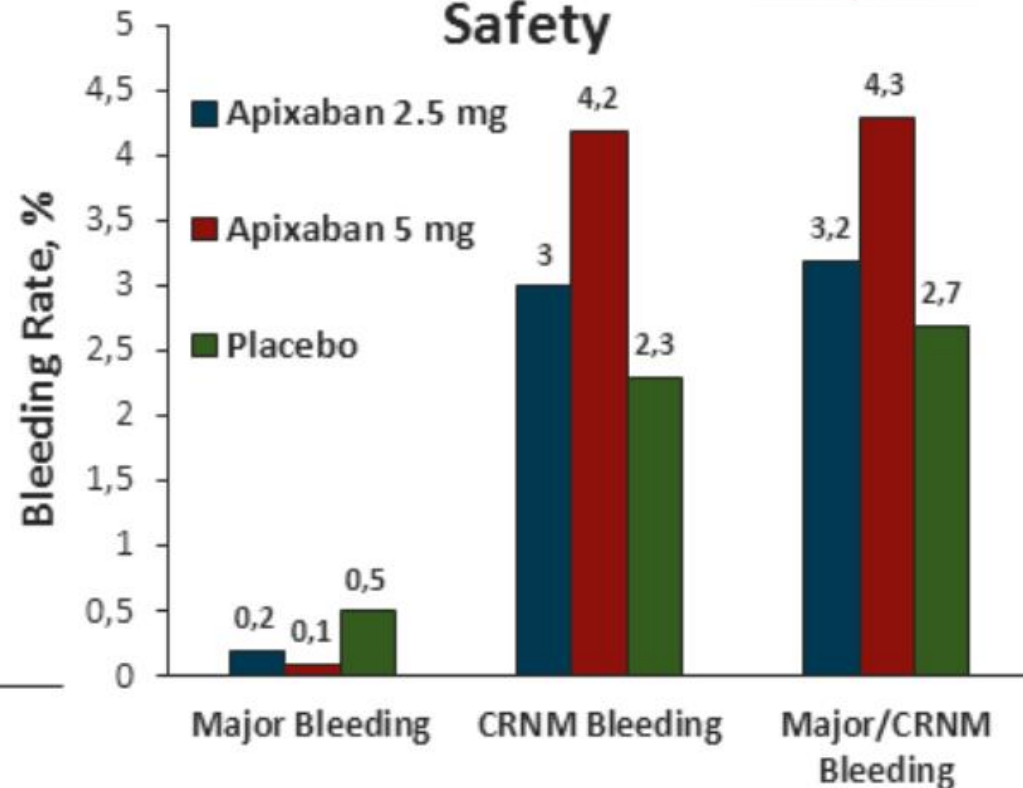
AMPLIFY-EXT résultats: apixaban

Eliquis[®]
apixaban

Efficacy



Safety



Nouvelle stratégie alternative

- ❑ Einstein Choice et Einstein extension ont permis d'identifier que les patients qui avaient un facteur de risque majeur transitoire n'avaient aucun bénéfice d'un traitement anticoagulant au long cours.
- ❑ Les patients avec un 1^{er} événement non provoqué avec un facteur de risque majeur permanent ou un facteur de risque mineur permanent avaient un bénéfice d'un traitement anticoagulant prolongé au long cours.

MTVE et cancer: recommandation Françaises

Traitement des 6 premiers mois

Il est recommandé de traiter les malades atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse proximale ou d'une embolie pulmonaire par une HBPM sans relais par AVK pendant les 6 premiers mois de traitement (grade 1+).

En alternative aux HBPM, il est suggéré un anticoagulant oral direct plutôt qu'un AVK (Grade 2+)

Meyer G Communication SPLF 2018

Un cancer est considéré comme actif quand au moins une des trois conditions suivantes est remplie:

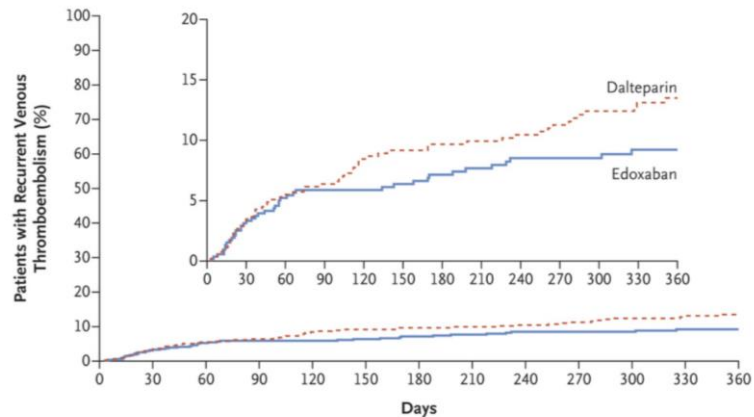
1. Le patient a reçu un traitement potentiellement non curatif de son cancer (cas des chimiothérapies dites palliatives).
2. L'évolution montre que le traitement du cancer n'a pas été curatif (en raison d'une récurrence ou d'une progression sous traitement) (cas notamment des récurrences après chirurgie).
3. Le traitement du cancer est en cours.

Kearon C and al – Chest 2016

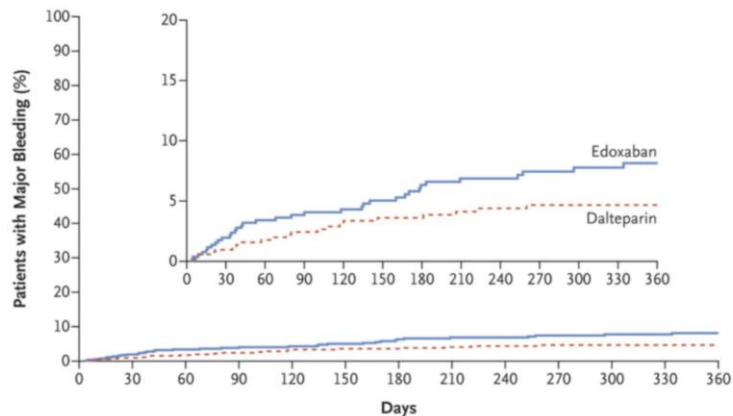
Etude Hokusai VTE Cancer



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban	522	480	437	415	395	370	356	340	320	307	281	245	168
Dalteparin	524	488	452	423	389	370	358	348	333	321	282	246	174



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban	522	484	447	426	404	375	358	343	323	308	282	248	168
Dalteparin	524	497	466	436	409	390	378	356	346	335	298	262	183

□ Essai comparatif dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) survenant chez le patient atteint de cancer, l'anticoagulant oral direct edoxaban (Lixiana®, Daiichi Sankyo) était comparé à l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dalteparine (Fragmine®, Pfizer).

□ Le taux de thrombose veineuse récurrente était plus faible avec l'edoxaban mais le taux de saignement majeur était plus élevé qu'avec la dalteparine.

Conclusion

- ❑ La durée du traitement pleine dose doit être de 3 mois en présence d'un facteur de risque de récurrence majeur et transitoire, illimité en cas d'événement non provoqué récidivant ou de cancer évolutif.
- ❑ Il convient de considérer aujourd'hui une durée de traitement par AOD à demi-dose si:
 - premier épisode non provoqué
 - persistance des facteurs de risque de récurrence permanent même mineurs.
- ❑ En cas de risque hémorragique élevé durée du traitement de 3 à 6 mois;
- ❑ Attention: efficacité des AOD à demi-dose n'a jamais été évalué chez les patients à très haut risque de récurrence (récurrence non provoquée et thrombophilie majeure) dans ce contexte il faut garder une pleine dose d'AOD ou d'AVK.



Merci pour votre attention

Cas clinique

Une patiente âgée de 69 ans la patient se plaint d'une dyspnée stade 2 depuis 2 mois et d'une douleur thoracique à type de serrement permanente aggravée par les efforts.
Pas d'antécédents de maladie thrombo-embolique veineuse personnelle et familiale.
Pas de traitement oestro-progestatif.

Tension artérielle : 150/90 mmHg

Fréquence cardiaque : 107 /mn

Température : 36° 9

IMC 32

Saturation en oxygène : 92 % en air ambient

Bruits du cœur : Normaux et réguliers

Examen pulmonaire : crêpitants base droite

Abdomen souple, dépressible, indolore

Examen neurologique normal

Oedèmes des membres inférieurs prenant le godet

Antécédents:

- Cure chirurgicale méningiome
- Hypertension artérielle

Traitement:

- Epitomax
- Hyzaar

Cas clinique

Une patiente âgée de 69 ans la patient se plaint d'une dyspnée stade 2 depuis 2 mois et d'une douleur thoracique à type de serrement permanente aggravée par les efforts.
Pas d'antécédents de maladie thrombo-embolique veineuse personnelle et familiale.
Pas de traitement oestro-progestatif.

Tension artérielle : 150/90 mmHg

Fréquence cardiaque : 107 /mn

Température : 36° 9

EN : 0

Saturation en oxygène : 92 % en air ambient

Bruits du cœur : Normaux et réguliers

Examen pulmonaire : crêpitants base droite

Abdomen souple, dépressible, indolore

Examen neurologique normal

Oedèmes des membres inférieurs prenant le godet

Antécédents:

-Cure chirurgicale méningiome

-Hypertension artérielle

NT PROBNP à 343

Gazométrie en air ambient:

PaO₂ : 77 mmHg

PaCO₂ : 33 mmHg

pH : 7.48

HCO₃ 25

SaO₂ : 96%

DDimères 8.82

Débit filtration glomérulaire Cockcroft

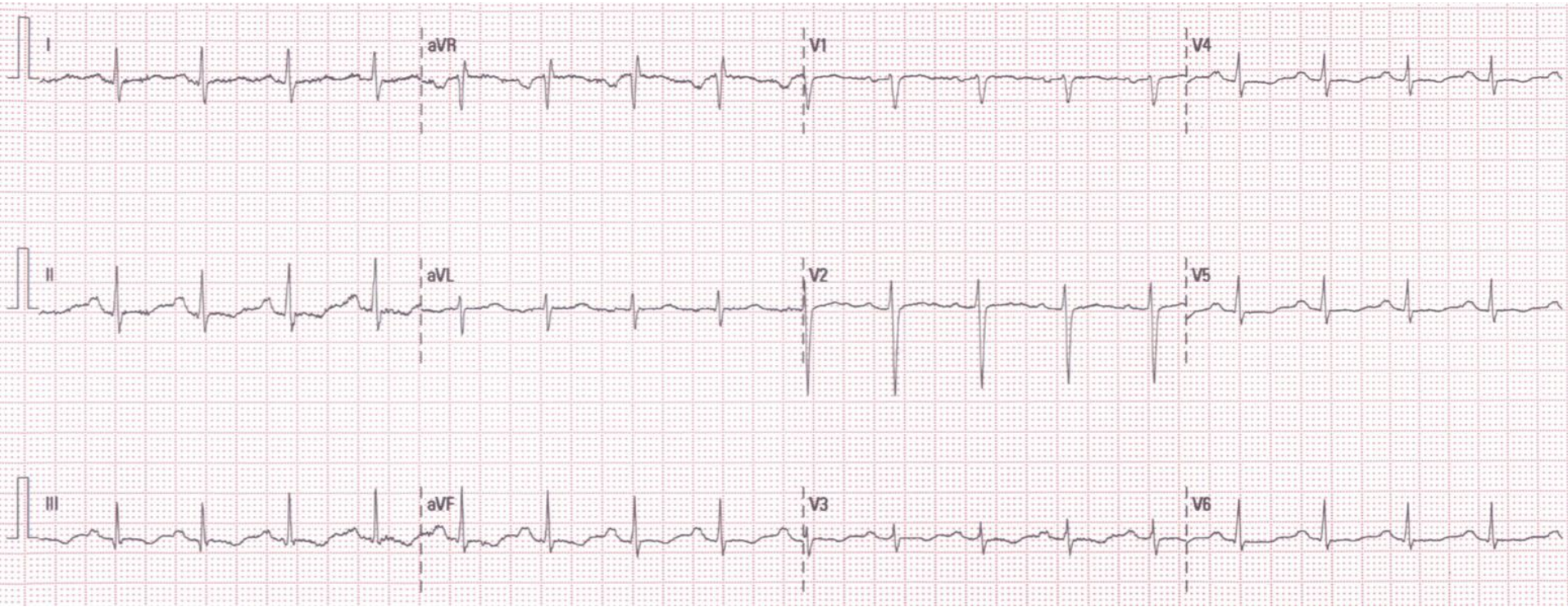
67 ml/min/1.73

Traitement:

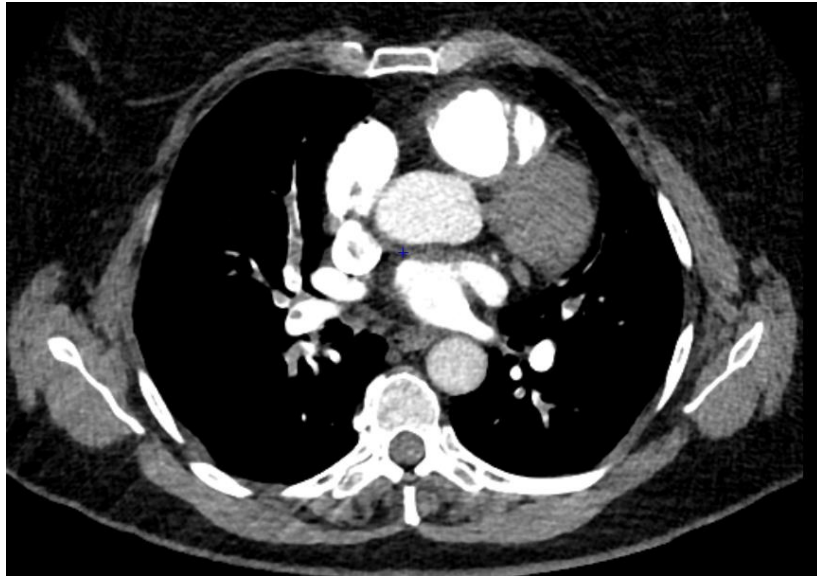
- Epitomax

- Hyzaar

Cas clinique



Cas clinique



Cas clinique

Quel traitement initiez vous ?

- AOD
- HBPM avec relais OAD
- HBPM avec relais AVK
- Fondaparinux puis relais AVK
- HNF puis relais AVK

Cas clinique

❑ ECHODOPPLER VEINEUX DES MEMBRES INFÉRIEURS

Thrombose veineuse profonde surale droite intéressant les veines jumelles et soléaires sans atteinte de la veine poplitée (pôle supérieur du thrombus situé au tiers moyen / tiers supérieur du mollet avec une veine comprimée mesurée à 0.7cm de diamètre).

Etude des axes ilio-cave incomplète (les segments étudiés restent cependant bien perméables).

Cas clinique

Le diagnostic d'embolie pulmonaire non provoquée a été retenu, vous la revoyez à 6 mois, elle est sous XARELTO 20mg/jour, se pose la question de la durée du traitement ?

- Poursuite du traitement encore 6 mois
- Arrêt du traitement
- Poursuite du traitement pour une durée prolongée