

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2007

N°41

THESE  
pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en médecine générale

par

**Hélène Broch**

née le 18 février 1979 à Dijon

---

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2007

---

**EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE VEINEUSE  
THROMBOEMBOLIQUE DANS LE SERVICE DE MEDECINE  
POLYVALENTE DU CHU DE NANTES. ETUDE PROSPECTIVE SUR 56  
PATIENTS HOSPITALISES DE NOVEMBRE 2006 A JUILLET 2007**

---

Président : Monsieur le Professeur Gilles Potel

Directeur de thèse : Madame le Docteur Dominique El Kouri

INTRODUCTION .....	3
1. Stratégies de prise en charge diagnostique .....	4
1.1. Evaluation clinique de la probabilité d'embolie pulmonaire .....	4
1.2. Place des D-Dimères.....	6
1.3. Place de l'échographie veineuse des membres inférieurs .....	7
1.4. Place de la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion.....	8
1.5. Place de l'angi scanner des artères pulmonaires .....	9
1.6. Place de l'angiographie pulmonaire. ....	11
1.7. Place de l'échocardiographie. ....	12
1.8. Stratégies évaluées.....	12
2. Stratégie de prise en charge thérapeutique.....	18
2.1. Rappels physiopathologiques : .....	18
2.2. Rappels pharmacologiques.....	20
2.3. Traitement initial. ....	22
2.4. Traitement d'entretien.....	24
2.5. Faut-il rechercher et anticoaguler les thromboses veineuses non proximales ?.....	26
2.6. Interruption de la VCI, thrombolyse, thrombectomie.....	28
2.7. Traitements associés. ....	29
2.8. Nouvelles perspectives thérapeutiques. ....	30
3. Quel bilan étiologique après un épisode de MVTE ? .....	32
3.1. Recherche de facteurs de risque transitoire.....	32
3.2. Recherche d'un cancer occulte.....	32
3.3. Recherche d'une thrombophilie constitutionnelle. ....	33
3.4. Recherche d'une thrombophilie acquise.....	34
3.5. Quand réaliser un bilan étiologique ? .....	35
4. Etude.....	37
4.1. Présentation de l'étude.....	37
4.2. Résultats.....	39
5. Discussion.....	49
5.1. Population étudiée. ....	49
5.2. Diagnostic de MVTE.....	51
5.3. Bilan étiologique. ....	55
5.4. Prise en charge thérapeutique.....	56
CONCLUSION .....	60
Annexe 1 : Aide à la prescription du bilan étiologique de la MVTE .....	61
Annexe 2 : Ordonnance préétablie de traitement de la MVTE par Tinzaparine et Fluindione.	62
.....	
Annexe 4 : Ordonnance préétablie de traitement de la MVTE par Fondaparinux et Fluindione.	64
.....	
Annexe 5 : Ordonnance de surveillance du traitement par Fondaparinux et Fluindione. ....	65
Annexe 6 : Prescription de la scintigraphie et de l'échodoppler de contrôle. ....	66
Annexe 7 : Carnet d'information et de suivi du traitement par AVK.....	67
BIBLIOGRAPHIE.....	69
MOTS-CLES.....	74

## INTRODUCTION

L'incidence de la maladie veineuse thromboembolique est estimée globalement à 2,5 pour mille habitants et l'incidence de l'embolie pulmonaire à 0,8 pour mille habitants. Au-dessus de 75 ans, l'incidence de la maladie veineuse thromboembolique atteint un pour cent habitants par an. La progression de l'espérance de vie contrebalance probablement les efforts constants réalisés en termes de prévention et la maladie demeure plus que jamais d'actualité, en particulier chez le sujet âgé.

Le diagnostic d'embolie pulmonaire doit être rapide et formel et la durée du traitement optimale afin de répondre aux deux grandes craintes du clinicien : la récurrence et l'accident hémorragique.

Le présent travail s'attache à présenter les stratégies actuelles de prise en charge diagnostique et thérapeutique et à évaluer cette prise en charge dans le service de Médecine Polyvalente-Urgences du CHU de Nantes à partir de 56 patients consécutifs hospitalisés dans ce service du 1<sup>er</sup> septembre 2006 au 31 juillet 2007.

## **1. Stratégies de prise en charge diagnostique**

Malgré le nombre de tests diagnostiques aujourd'hui disponibles, le diagnostic d'embolie pulmonaire reste difficile. Méconnaître une embolie pulmonaire entraîne un risque élevé de mortalité si elle n'est pas traitée. A l'inverse, porter le diagnostic à l'excès expose le patient au risque d'accident lié au traitement par anticoagulant. A lui seul aucun test n'a une sensibilité et une spécificité suffisante pour pouvoir être utilisé seul. C'est pourquoi différentes stratégies diagnostiques ont été évaluées ces dernières années.

### **1.1. Evaluation clinique de la probabilité d'embolie pulmonaire**

Il faut attendre 1990 et l'étude PIOPED [ 1 ] pour que l'évaluation clinique trouve un rôle central dans la démarche diagnostique. Dans cette étude destinée à évaluer la performance de la scintigraphie pulmonaire par rapport à l'angiographie pulmonaire dans la suspicion d'embolie pulmonaire, les cliniciens devaient classer leurs patients en 3 classes de probabilité clinique sans avoir connaissance du diagnostic final. On s'aperçut que le jugement du clinicien et la prévalence de l'embolie pulmonaire étaient indiscutablement liés.

Différents scores de prédiction clinique d'embolie pulmonaire ont été établis (score de Wells, score de Genève, score de Genève modifié). Parmi eux, le score de Genève modifié en 2006 est un des plus intéressants car il est calculé à partir de critères cliniques objectifs et permet donc une bonne reproductibilité.

Fig1 : Score de Genève modifié [ 2 ]

Age > ou égal à 65 ans	+ 1 point
Antécédent de Maladie veineuse thromboembolique	+ 3 points
FC > 95	+ 5 points
FC entre 75 et 94	+ 3 points
Chirurgie ou fracture dans le mois précédent	+ 2 points
Cancer en cours	+ 2 points
Age > 65 ans	+ 1 point
Douleur d'un membre inférieur	+ 3 points
Douleur à la palpation des trajets veineux des membres inférieurs ou Œdème unilatéral	+ 4 points
Hémoptysie	+ 2 points

Un score inférieur à 3 points permet de conclure à une faible probabilité d'embolie pulmonaire et correspond à une prévalence de 8 % dans cette population, un score entre 4 et 10 points à une probabilité moyenne avec une prévalence de 28 % et un score supérieur à 11 points correspond à une probabilité élevée associée à une prévalence de 74 %.

A elle seule l'évaluation clinique ne permet bien entendu pas d'affirmer ou d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire. Elle permet toutefois de guider la démarche diagnostique et l'interprétation des résultats des examens complémentaires.

En effet, l'interprétation des résultats d'un examen complémentaire dépend de la prévalence de la maladie (probabilité pré-test) et des qualités intrinsèques de l'examen (sensibilité, spécificité). Pour un test négatif considéré, plus la probabilité pré-test est élevée, plus la probabilité post-test demeure haute et cela même lorsque la sensibilité du test est élevée. A l'inverse lorsqu'un test est positif, plus la probabilité pré-test est faible, moins la probabilité post-test sera élevée, même si la spécificité du test est importante.

Fig 2 : Exemple de probabilité pré-test et post-test [ 3 ]:

PROBABILITE D'EP ESTIMEE PAR SCINTIGRAPHIE DE VENTILATION/PERFUSION	PROBABILITE PRE-TEST		
	Elevée ( 80 à 100 % )	Intermédiaire ( 20 à 79 % )	Faible ( 0 à 19 % )
Elevée	28/29 ( 96 % )	70 / 80 ( 88 % )	5 / 9 ( 56 % )
Intermédiaire	27/ 41 ( 66 % )	66 / 236 ( 28 % )	11 / 68 ( 16 % )
Faible	6 / 15 ( 40 % )	30 / 191 ( 16 % )	4 / 90 ( 4 % )
Scintigraphie normale	0/ 5 ( 0 % )	4 / 62 ( 6 % )	1 / 61 ( 2 % )
Total	61 / 90 ( 68 % )	170 / 569 ( 30 % )	21 / 228 ( 9 % )

L'évaluation clinique reste donc la première étape de la démarche diagnostique devant une suspicion d'embolie pulmonaire.

## 1.2. Place des D-Dimères

Les D-Dimères sont des produits de dégradation de la fibrine qui témoignent de l'activation de la fibrinolyse concomitante à l'activation de la coagulation lors de la formation d'un thrombus. Leur dosage est un test bon marché (environ 10 euros) et de réalisation facile. Sa sensibilité élevée et le fait que la majorité des patients suspects d'embolie pulmonaire n'ait en fait pas la maladie (prévalence de 20% dans les études récentes) [5] en font un outil de choix pour exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire.

Le dosage des D-dimères par la méthode ELISA a une excellente sensibilité, de l'ordre de 99% : un taux inférieur à 500 ng/ml rend le diagnostic de maladie thromboembolique improbable avec une valeur prédictive négative de 98%. Mais celle-ci varie en fonction de la probabilité clinique : elle atteint des valeurs de 97 et 99% pour des probabilités cliniques respectivement moyenne et faible alors qu'elle n'excède pas 84% pour une probabilité forte. Le dosage des D-dimères n'est donc pas recommandé en cas de probabilité clinique forte d'embolie pulmonaire car il ne permet pas d'exclure la MVTE en cas de taux inférieur au seuil.

La spécificité du test est en revanche, médiocre, elle n'excède pas 45% : en effet, une élévation des D-dimères se rencontre dans beaucoup d'autres situations cliniques, notamment lors

d'états inflammatoires, de néoplasie, de grossesse, de chirurgie ou de traumatisme, de plus une élévation progressive du taux survient naturellement avec l'âge. Au-delà de 70 ans, 75 % des patients ont un taux de D-Dimères supérieur au seuil diagnostique[4].

Grâce à sa bonne sensibilité et sa bonne valeur prédictive négative ce test s'avère particulièrement utile comme première étape dans le diagnostic de la MVTE en cas de probabilité clinique faible ou moyenne.

### **1.3. Place de l'échographie veineuse des membres inférieurs**

Les études autopsiques de patients décédés d'embolie pulmonaire[6] et les recherches systématiques par échographie-doppler chez des patients ayant une embolie pulmonaire [7] ont montré que 70% de ces patients ont une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Inversement, la fréquence des embolies pulmonaires asymptomatiques chez les patients ayant une thrombose veineuse profonde est de l'ordre de 40 à 60 % [8].

Ces constatations sont à la base du concept déjà ancien de maladie veineuse thromboembolique qui associe thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire et permet une prise en charge thérapeutique et étiologique commune.

L'échographie-döppler veineux est l'examen de référence pour le diagnostic de thrombose veineuse.

En cas de suspicion de thrombose veineuse profonde, sa spécificité (97%) et sa sensibilité (97%) sont excellentes mais sa sensibilité chute considérablement autour de 60% chez les patients asymptomatiques à haut risque de maladie thromboembolique[9]. Autrement dit la valeur prédictive positive reste excellente mais sa valeur prédictive négative ne permet en aucun cas d'éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire en cas d'échographie-döppler négative .

Sa place dans la stratégie diagnostique se situe donc en début de démarche. En association avec le dosage des D-dimères, l'échographie permet d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic d'EP chez environ 50% des patients ( ceux ayant des D-dimères négatifs et ceux ayant une TVP à l'échographie quelque soit le résultat des D-dimères )[10] . Elle permet donc d'arrêter les investigations et de conclure au diagnostic d'embolie pulmonaire en cas de découverte de TVP proximale et de suspicion clinique d'EP, participant ainsi à la réduction du recours à des examens plus invasifs, plus coûteux et moins disponibles.

#### **1.4. Place de la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion**

La scintigraphie consiste en l'injection d'un traceur radioactif (microaggrégats d'albumine marqués au Technetium 99) par voie intraveineuse (phase de perfusion) qui va se répartir dans la circulation, puis emboliser environ 1% du lit vasculaire pulmonaire, permettant ainsi de recueillir une image de la vascularisation pulmonaire par une gamma-caméra. On ajoute, mais pas systématiquement, une phase de ventilation au cours de laquelle le patient respire un gaz radioactif (un aérosol de technétium, le Technegas ou du Xenon). Les images de perfusion et de ventilation sont comparées et le diagnostic d'EP repose sur la présence d'un ou plusieurs « mismatch » segmentaires, c'est-à-dire de défauts de perfusion correspondant à des divisions de l'arbre vasculaire pulmonaire au niveau au moins segmentaire en présence d'une phase de ventilation normale dans le segment considéré. L'examen doit être réalisé dans les 24 h qui suivent la suspicion clinique d'EP ; en effet, la fibrinolyse physiologique permet l'atténuation rapide, voire la disparition, des signes scintigraphiques d'une EP minime.

La scintigraphie est interprétée selon des critères prédéterminés et son résultat est rendu sous forme d'une « probabilité scintigraphique » d'EP soit : examen normal, de très faible probabilité, de faible probabilité, de probabilité intermédiaire et de forte probabilité pour une EP.

L'étude PIOPED [1] a permis de montrer que la scintigraphie pulmonaire ne s'avère utile pour confirmer ou infirmer le diagnostic que chez un nombre limité de patients (env. 30%). Une scintigraphie de forte probabilité est associée à une prévalence d'EP à l'angiographie de 88% : elle permet donc de poser le diagnostic et d'introduire une anticoagulation thérapeutique sur la base de ce seul examen. Une scintigraphie normale permet d'écarter le diagnostic avec une sécurité suffisante pour les patients puisque la prévalence de l'EP à l'angiographie n'est que de 4%. Malheureusement l'un ou l'autre cas de figure ne se retrouvent que chez un tiers des patients. Le reste des examens scintigraphiques est constitué d'examens « de probabilité intermédiaire » ou « de faible probabilité ». Ces examens sont considérés comme « non diagnostiques » et imposent donc de recourir chaque fois à des investigations supplémentaires pour étayer le diagnostic. A noter que les auteurs s'accordent pour établir le diagnostic devant l'association d'une symptomatologie thoracique, d'une thrombose veineuse profonde et d'une scintigraphie de ventilation /perfusion anormale même si le résultat est « non diagnostique »[11].

La place de la scintigraphie pulmonaire dans le diagnostic d'embolie pulmonaire dépend de facteurs liés au patient (femme enceinte, antécédents d'allergie à l'iode ou d'insuffisance rénale contre indiquant le scanner hélicoïdal ou pathologie respiratoire empêchant l'interprétation de la

scintigraphie) et de son environnement médicotechnique, tous les centres ne disposant pas de l'ensemble des examens diagnostiques.

La scintigraphie pulmonaire conserve également une seconde indication dans le suivi de l'embolie pulmonaire. Elle est recommandée à l'arrêt du traitement [13]. Elle permet de dépister les récurrences asymptomatiques, de quantifier la récupération de la perfusion, d'apprécier les séquelles et de surveiller les patients susceptibles de développer un cœur pulmonaire chronique postembolique. Elle sert de document de référence chez ces patients à fort risque de développer des récurrences de maladie thromboembolique.

### **1.5. Place de l'angioscanner des artères pulmonaires**

Le scanner « spiralé » ou « hélicoïdal » est utilisé en pratique clinique depuis le début des années 1990. Il doit son nom à la technique d'acquisition des images résultant du double déplacement circulaire de la machine et linéaire du patient. L'acquisition s'effectue au cours d'une seule apnée lors de l'injection d'un produit de contraste iodé intraveineux. On dispose actuellement de scanners spiralés « multibarrettes », terme impropre qui désigne des scanners multicanaux, le nombre de canaux correspondant au nombre d'informations acquises simultanément par l'ordinateur. Ce type de scanner permet un temps d'acquisition des images de moins de 10 secondes compatible avec une apnée même chez des patients dyspnéiques et une reconstruction plus précise en particulier des artères de petits calibres.

Dans la revue effectuée en 2000 par Rathbun et al. [14] la spécificité du scanner hélicoïdal variait entre 81 et 100% et sa sensibilité entre 53 et 100%. Dans l'étude ESSEP [15] datant de 2002 et portant sur 1041 patients hospitalisés, parmi les 650 patients ayant un scanner thoracique normal, 55 avaient une échographie veineuse positive dont 23 ayant une thrombose veineuse proximale, soit plus de 3% des patients ayant une maladie thromboembolique nécessitant un traitement. Ce qui conduisait à n'utiliser l'angioscanner thoracique qu'en association à l'échographie-doppler des membres inférieurs. Ces études étaient menées avec des scanners de première génération.

Plus récemment, une équipe franco-suisse a mené une étude prospective sur 756 patients cherchant à évaluer une stratégie diagnostique reposant sur le dosage des D-dimères et l'angioscanner multibarrettes sans échodoppler des membres inférieurs.

Figure 4 : Etude prospective évaluant une stratégie diagnostique reposant sur le dosage des D-dimères et le scanner thoracique sans échodöppler des membres inférieurs [15].

Critères diagnostiques	Probabilité clinique d'EP	
	Faible à intermédiaire 674	Haute 82
<b>Présence d'EP (194 patients)</b>		
TDM positif	109	78
TDM négatif, TVP à l'échodöppler des MI	2	1
TDM non interprétable	4	–
<b>Total</b>	<b>115</b>	<b>79</b>
<b>Absence d'EP ( 562 patients)</b>		
D-dimères < 500µg/l	232	–
TDM négatif, pas de TVP à l'échodöppler	318	3
Angiographie négative	–	3
TDM ininterprétable	9	
<b>Total</b>	<b>559</b>	<b>3</b>

On dénombre donc 3 embolies pulmonaires diagnostiquées à l'échodöppler des membres inférieurs alors que l'angioscanner était négatif ( 0,9%).

Le risque d'évènement thromboembolique à 3 mois chez les patients non traités sur la base de D-dimères et d'un angioscanner négatifs est de 1,5%.

Cette étude concluait donc qu'il était possible d'utiliser le dosage des D-dimères et le scanner thoracique sans l'échodöppler des membres inférieurs pour éliminer le diagnostic d'EP à condition que ces résultats soient confirmés par une étude prospective randomisée de grande ampleur comparant l'angioscanner seul versus angioscanner combiné à l'échodöppler veineuse chez les patients suspects d'EP.

Le second problème posé par l'angioscanner pulmonaire concerne sa spécificité en cas de thrombus très distaux. La découverte d'anomalies des vaisseaux sous-segmentaires ou plus distales détectées par le scanner et invisibles à l'angiographie justifie-t-elle la mise en route d'un

traitement anticoagulant dont on connaît les risques ? Certains auteurs proposent de ne poser le diagnostic d'EP que devant la présence d'au moins deux caillots sous-segmentaires ce qui ne semble pas augmenter la prévalence d'EP de façon significative[16].

### **1.6. Place de l'angiographie pulmonaire.**

Longtemps considérée comme l'examen de référence dans le diagnostic d'embolie pulmonaire, l'angiographie pulmonaire n'est plus utilisée en pratique courante par les cliniciens du fait de son caractère invasif. L'étude PIOPED [1] rapportait 0,5% de complications fatales, moins de 1% de complications majeures telles intubation, hématome au point de ponction et 5% de complications mineures, essentiellement liées à la néphrotoxicité. Les contre-indications sont celle de l'injection d'iode.

En tant que *gold standard*, on considère que la découverte d'un thrombus à l'angiographie signe le diagnostic d'EP. Sa spécificité est donc totale. Sa sensibilité a été évaluée par des études dites pragmatiques de suivi permettant de calculer le taux d'évènements thromboemboliques survenant chez les patients dont le diagnostic avait été écarté par une angiographie normale. Ce taux représente les « faux négatifs de l'examen » il est de 1,6% avec un taux de décès de 0,5% [17].

Les indications actuelles de l'angiographie pulmonaire sont désormais extrêmement réduites

- Dans les centres spécialisés, elle reste l'examen de référence pour évaluer les nouvelles techniques d'imagerie.
- Dans la suspicion d'EP non grave, il persiste selon les études 10% de patients pour lesquels la succession d'examen n'a pas permis de trancher et pour lesquels le recours à l'angiographie est nécessaire. Dans une étude récente ce taux tombe à 1% . Il s'agit le plus souvent d'EP distales qui sont de mieux en mieux visualisés par le scanner spiralé multicanaux.
- Dans la suspicion d'hypertension artérielle pulmonaire postembolique, le diagnostic repose toujours actuellement sur l'angiographie pulmonaire avec mesure de la pression artérielle pulmonaire moyenne.

### **1.7. Place de l'échocardiographie.**

Les signes échographiques indirects d'EP en cas d'obstruction importante de la circulation pulmonaire sont :

- une dilatation du ventricule droit
- un aspect de cœur pulmonaire aigu associant une dilatation du ventricule droit et un septum paradoxal
- des troubles de la cinétique du ventricule droit
- une élévation des pressions droites.

Mais cet examen présente des limites :

- ces critères diagnostiques ne sont valables que chez des patients sans cardiopathie droite préexistante
- ils ne sont présents qu'en cas d'obstruction pulmonaire importante
- la certitude diagnostique n'est apportée que dans moins de 10% des EP, lorsque le thrombus est visualisé.

Sa sensibilité est donc évaluée à 50 - 60% selon les études. Elle est peu augmentée par la réalisation d'une échographie transoesophagienne.

Son indication est actuellement limitée aux patients de réanimation en cas de suspicion d'EP massive, lors de la prise en charge d'une insuffisance circulatoire ou d'arrêt cardiaque inexplicé ou en cas d'impossibilité de réaliser d'autres examens complémentaires. Sur le plan pronostique, l'indication de l'échocardiographie reste mal évaluée et n'est pas recommandée en pratique courante.

### **1.8. Stratégies évaluées.**

Il existe de nombreuses stratégies diagnostiques qui dépendent en partie de l'accessibilité aux examens complémentaires. On commence à voir dans la littérature des études randomisées comparant deux stratégies diagnostiques. Mais jusqu'à présent, la validité de ces stratégies étaient évaluées par des études pragmatiques (*outcome* ou *management study* en anglais) déterminant le risque de récurrence thromboembolique à 3 mois. Quel que soit le critère d'exclusion de la MVTE considéré (test isolé ou combinaison de tests), le risque thromboembolique, chez les patients non anticoagulés sur la base de ce critère, ne doit pas dépasser 1 à 2% avec une borne supérieure de

l'intervalle de confiance de ce risque ne dépassant pas 4%. Ces chiffres correspondent au risque de récurrence à 3 mois des séries de la littérature dans lesquelles les patients ayant une angiographie négative n'étaient pas traités. Pour valider un critère diagnostique positif, le recours à des études de comparaison à l'angiographie pulmonaire est nécessaire, encore que l'angioscanner pulmonaire multibarrettes va probablement supplanter l'angiographie dans cette indication.

De manière générale, la démarche diagnostique débute toujours par l'évaluation clinique de la probabilité d'EP associée au dosage des D-dimères en cas de probabilité diagnostique faible ou intermédiaire.

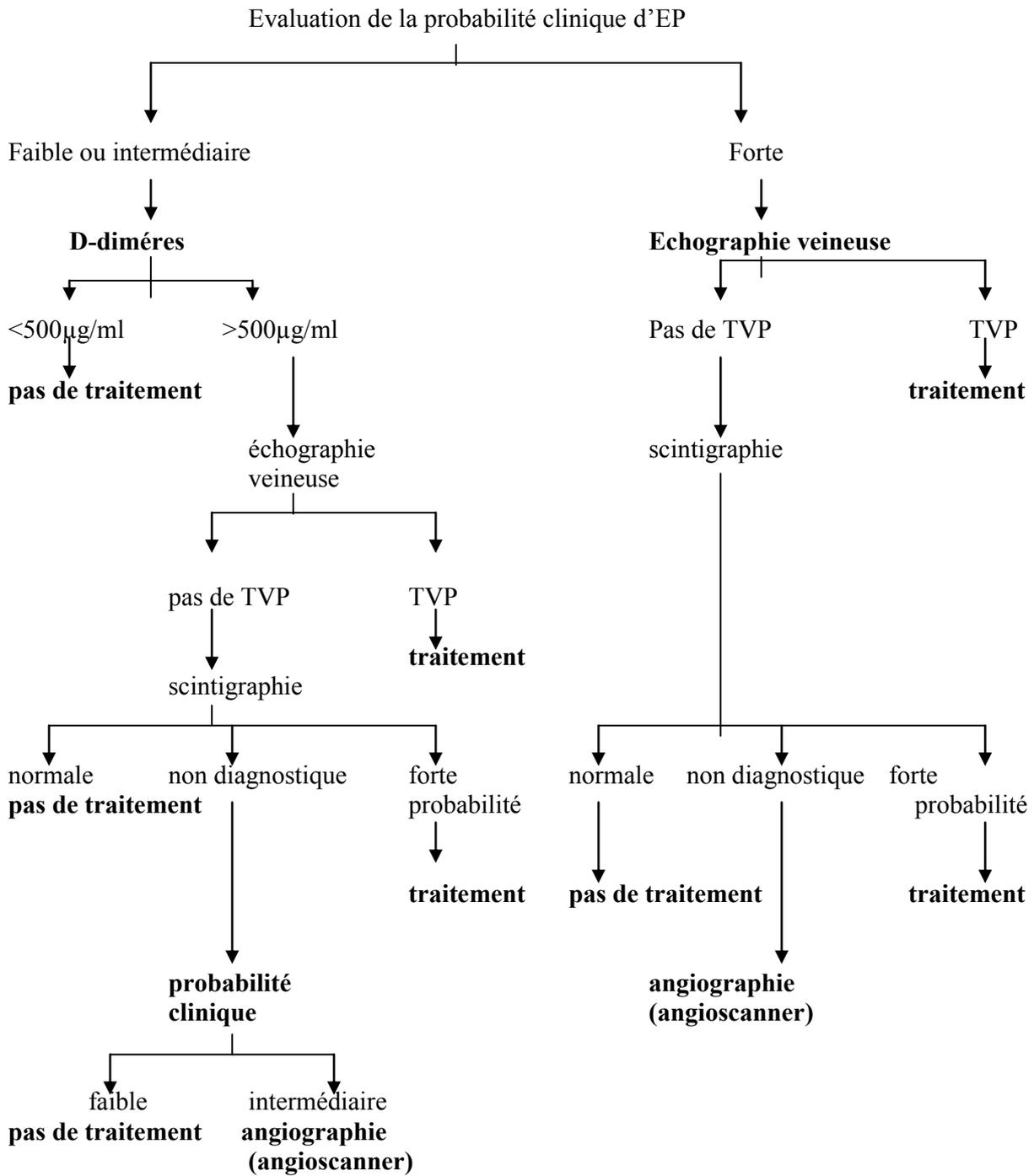
Il existe ensuite deux écoles : l'école anglo-saxonne qui débute par l'imagerie thoracique et réserve l'échographie doppler aux patients dont l'imagerie est négative ou non concluante et l'école suisse qui pratique l'écho-doppler des membres inférieurs avant l'imagerie thoracique. Le groupe de Genève estime à 10% le nombre de patients dont le diagnostic d'EP est confirmé par l'échographie et qui ne nécessitera donc pas d'examen supplémentaire.

Le choix de l'angioscanner spiralé ou de la scintigraphie de ventilation/perfusion doit prendre en compte l'accessibilité aux examens pour ne pas retarder le diagnostic et en respecter les contre-indications.

#### 1.8.1. Stratégie incluant la scintigraphie de ventilation-perfusion.

Dans cette stratégie, l'EP est affirmée par une échographie des membres inférieurs montrant une thrombose veineuse profonde, une scintigraphie pulmonaire de haute probabilité, une angiographie ou un angioscanner positif. Elle est écartée par un dosage des D-dimères normal associé à une probabilité clinique faible ou intermédiaire, une scintigraphie pulmonaire normale, une échographie veineuse négative associée à une scintigraphie pulmonaire non diagnostique et une probabilité clinique faible ou une angiographie pulmonaire normale.

Figure 5 : Algorithme diagnostique de l'embolie pulmonaire fondé sur la scintigraphie pulmonaire. D'après Perrier 1999



La réalisation de l'échographie-doppler des membres inférieurs à la recherche de TVP intervient en seconde ligne chez les patients dont la probabilité est moyenne ou faible qui ont des D-dimères élevés, et constitue le premier test en cas de probabilité clinique forte. Ce test retrouve une TVP proximale chez 10% des patients environ. Ainsi, la scintigraphie n'est nécessaire que chez 50 à 60% des patients, et pose ou exclut le diagnostic d'embolie pulmonaire chez 15% d'entre eux.

Le taux d'angiographie pulmonaire nécessaire est de 7%, le pourcentage d'évènement thromboembolique chez les patients non traités par anticoagulant est de 0,9% à 3 mois (intervalle de confiance 95% : 0,2-2,7)[17B].

Cet algorithme conserve tout son intérêt dans les centres qui ont un accès plus facile à la scintigraphie qu'au scanner et en cas de contre-indication à l'angioscanner pulmonaire (insuffisance rénale ou allergie au produit de contraste notamment).

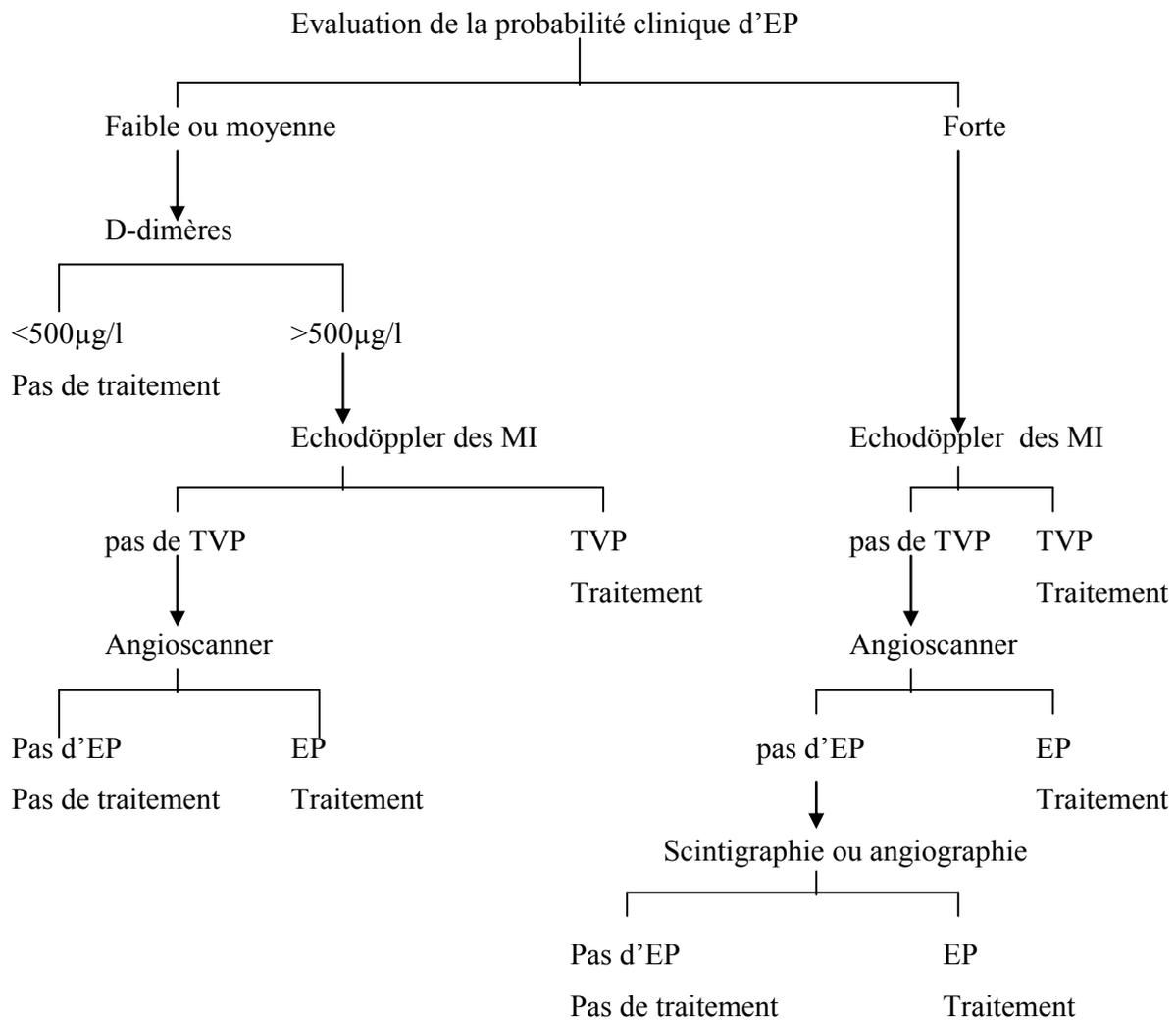
#### 1.8.2. Stratégie incluant l'angioscanner spiralé.

Dans cette stratégie c'est le scanner spiralé qui est réalisé chez les patients dont les D-dimères sont positifs et l'échographie veineuse négative. A nouveau l'angioscanner n'est requis que chez 50 à 60% des patients.

L'angiographie a été nécessaire chez 7% des patients. La probabilité d'un évènement thromboembolique veineux à 3 mois chez les patients non traités est de 1,8%[15].

Les performances de cette stratégie ont été évaluées dans l'étude ESSEP avec des scanners monobarrette. Elles doivent être réévaluées avec des études de grande ampleur utilisant des scanners multibarrettes.

Figure 6 : Algorithme de diagnostic d'embolie pulmonaire utilisant le scanner spiralé



En pratique, la validation de plusieurs stratégies diagnostiques permet actuellement au clinicien, quand une EP est suspectée, de choisir les examens et la stratégie les plus appropriés, en fonction, d'une part, des caractéristiques du patient et, d'autre part, des disponibilités du plateau technique. Il paraît également intéressant d'orienter le choix des examens complémentaires selon la probabilité clinique : on préférera avoir recours aux examens les plus performants pour éliminer une EP (dosage des D-dimères, scintigraphie pulmonaire) en cas de probabilité clinique faible. En revanche, les tests les plus spécifiques seront demandés devant une probabilité clinique forte (échographie veineuse des membres inférieurs, angioscanner spiralé)

## 2. Stratégie de prise en charge thérapeutique

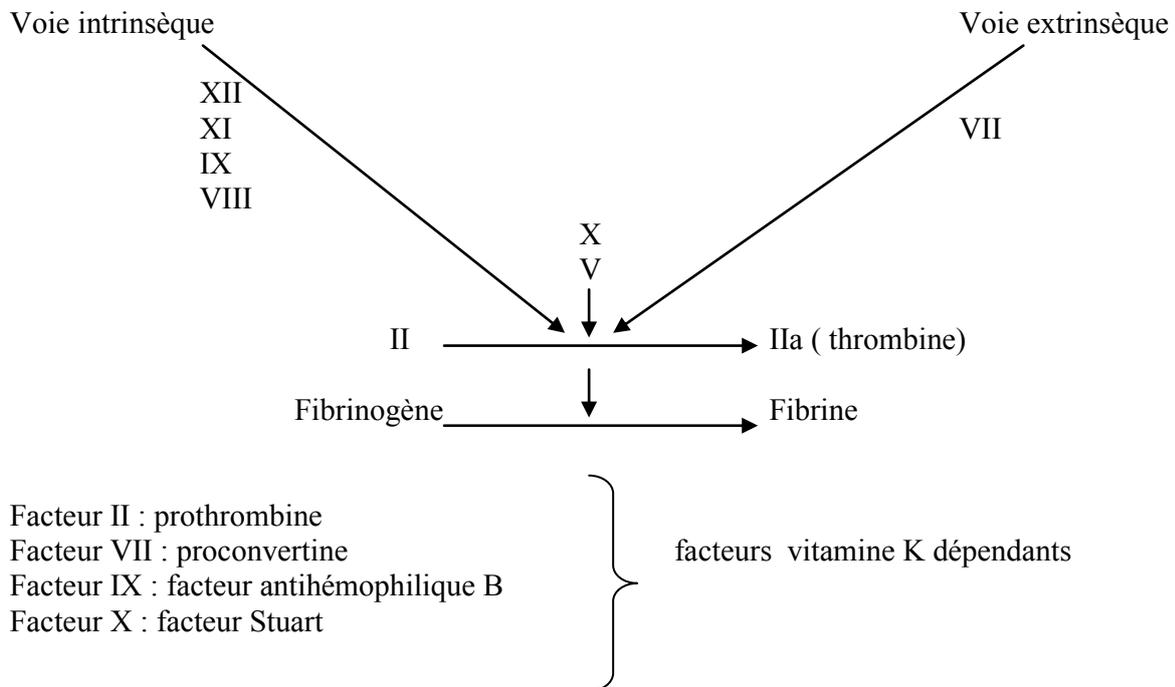
Le traitement anticoagulant des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire a deux objectifs: éviter l'extension du processus thrombotique et prévenir les récurrences thromboemboliques, facilitant ainsi la lyse physiologique du caillot.

A la phase aiguë il repose essentiellement sur l'héparinothérapie. A la phase d'entretien, les antivitamines K sont considérés comme le traitement de référence.

### 2.1. Rappels physiopathologiques :

#### 2.1.1. Activation des facteurs de la coagulation

La coagulation est le résultat d'une cascade de réactions enzymatiques ayant lieu sur les surfaces membranaires.



La coagulation peut être initiée de 2 façons différentes : la voie exogène (ou extrinsèque) initiée par le facteur tissulaire et la voie endogène (ou intrinsèque) initiée par une surface négativement chargée.

Lors d'une lésion vasculaire, le facteur tissulaire inséré dans les phospholipides membranaires se retrouve en contact avec le sang et forme avec le facteur VII plasmatique un complexe équimoléculaire en présence d'ions calcium. Le facteur VII se transforme en facteur VIIa. Il active les facteurs IX et X en facteurs IXa et Xa. Le facteur Xa forme un complexe équimoléculaire avec le facteur Va, des phospholipides et du calcium (complexe prothrombinase) pour activer la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa).

In vivo, la voie du facteur tissulaire est prépondérante, la voie endogène venant secondairement renforcer la coagulation.

La thrombine joue un rôle essentiel dans le mécanisme d'hémostase : elle va cliver le fibrinogène en fibrine qui consolide le thrombus plaquettaire ; elle va amplifier sa propre formation en activant les facteurs V, VII et IX ; elle est l'activateur plaquettaire physiologiquement le plus puissant ; elle régule elle-même sa formation par l'intermédiaire du système de la protéine C ; enfin, elle joue des rôles multiples hors de l'hémostase (inflammation, prolifération cellulaire...).

#### 2.1.2. Inhibiteurs physiologiques de la coagulation ;

##### **L'antithrombine III :**

- Elle appartient à la famille des serpinés (*serin protéases inhibitor*).
- Elle possède surtout une activité antithrombine, mais aussi anti Xa, anti IX a, anti XIa et anti XIIa .
- Elle inactive les enzymes de la coagulation en formant avec chacune d'elle un complexe impliquant le site de la sérine protéase de l'enzyme et la rendant ainsi inactivée.
- L'interaction de l'antithrombine III et la sérine protéase est lente mais est accélérée considérablement en présence d'héparine (augmentation de 2000 à 3000 fois de l'activité de l'antithrombine III).
- Les déficits en antithrombine III même modérés s'accompagnent d'une augmentation du risque thromboembolique.

## **Le système de la protéine C :**

- La protéine C est une protéine de synthèse hépatique vitamine K dépendante.
- Elle circule dans le plasma sous la forme d'un précurseur inactif. Son activation nécessite la présence de thrombine.
- La protéine C activée régule la coagulation en inactivant les facteurs Va et VIIIa, inhibant ainsi la production de facteur Xa et de thrombine.
- Les déficits en protéine C, en son cofacteur la protéine S ou une mutation du gène du facteur V (facteur V Leiden) le rendant résistant à la protéine C activée s'accompagnent d'une augmentation du risque thromboembolique.

## **2.2. Rappels pharmacologiques**

### 2.2.1. Héparine non fractionnée.

L'Héparine standard non fractionnée (HNF) est un mélange hétérogène de chaînes polysaccharidiques de poids moléculaire différent. Elle exerce une activité à la fois antifacteur II activé et une activité antifacteur X activé par l'intermédiaire de l'antithrombine. La fixation des chaînes polysaccharidiques d'HNF à l'antithrombine par l'intermédiaire d'une séquence pentasaccharidique catalyse l'action inhibitrice de la thrombine sur les facteurs IIa et Xa.

Seulement un tiers des chaînes polysaccharidiques contiennent cette séquence et peut donc se fixer à l'antithrombine.

L'HNF est obtenue à partir d'intestins et de poumons de bœuf et de porc.

Elle est administrée par voie intraveineuse ou sous cutanée en deux ou trois injections quotidiennes. Aux doses thérapeutiques, sa demie-vie est d'environ 60 minutes. Sa clairance d'élimination n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

### 2.2.2. Héparines de bas poids moléculaire.

Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont constituées de chaînes polysaccharidiques obtenues par fragmentation de longues chaînes d'héparine standard. Comme l'héparine standard, elles se fixent à l'antithrombine par l'intermédiaire du pentasaccharide. Les HBPM ont une activité antifacteur Xa prédominante (rapport activité antiXa/ activité antiIIa supérieur à 1 alors qu'il est égal à 1 pour l'HNF).

Les HBPM possèdent un pouvoir de fixation aux protéines plasmatiques, cellules endothéliales et macrophages moins important que l'HNF, ce qui explique qu'elles ont une meilleure biodisponibilité, une demie-vie plus longue (entre 3 et 6 heures) et un effet anticoagulant plus prévisible après l'administration d'une dose fixe.

Elles sont éliminées essentiellement par voie rénale.

### 2.2.3. Antivitamines K.

Les antivitamines K (AVK) sont les seuls traitements anticoagulants oraux utilisables actuellement. Ils agissent en inhibant la gammacarboxylation hépatique et la synthèse de quatre glycoprotéines dépendantes de la vitamine K : facteurs II, VII, IX et X. Après l'absorption d'AVK, on observe une absence d'activation successivement des facteurs VII (voie extrinsèque), IX et X (voie intrinsèque) puis de la prothrombine (facteur II) et il en résulte une diminution de la production de thrombine (facteur II activé). La thrombine joue un rôle prépondérant dans la coagulation en transformant le fibrinogène en fibrine indispensable à la constitution et à la solidification du thrombus.

On distingue deux types d'AVK différenciés par leur constitutions chimiques :

- les coumariniques : acénocoumarol (SINTROM\*, MINISINTROM\* ), tiocloमारol (APEGMONE\* ), warfarine (COUMADINE\*)
- les dérivés de l'indanedione : phénindione (PINDIONE\* ), fluindione (PREVISCAN\* ).

L'absorption par voie intestinale est rapide et presque complète. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est important (>90%). La fraction liée à l'albumine est inactive et seule la fraction libre a une activité anticoagulante ce qui explique la différence d'effet des AVK en cas de situations pathologiques telles qu'insuffisance hépatique, néphropathie ou dénutrition du sujet âgé ou d'interaction avec d'autres traitements à forte fixation protéique.

Le métabolisme des AVK est hépatique avec un cycle entéro-hépatique puis une excrétion rénale.

Leur demie-vie varie en fonction du type de molécule utilisée. On distingue les molécules à demie-vie courte (de 5 à 10 heures) : acénocoumarol et phénindione, et celles à demie-vie longue (de 24 à 42 heures) : tiocloमारol, fluindione, warfarine.

## 2.3. Traitement initial.

### 2.3.1. Contre-indications du traitement anticoagulant.

Devant toute suspicion d'EP, le traitement anticoagulant doit être débuté immédiatement lorsque la probabilité clinique est forte ou intermédiaire et qu'il n'y a pas de contre-indication absolue telles que :

- hémorragie grave et active
- antécédents récents d'hémorragie cérébrale ou cérébro-méningée
- intervention neurochirurgicale ou traumatisme crânien récent
- anomalie sévère de la coagulation
- antécédent de thrombopénie à l'héparine sous HNF ou HBPM.

L'endocardite infectieuse aiguë ne représente pas une contre-indication absolue mais relative à l'instauration d'un traitement anticoagulant.

### 2.3.2. Recommandations pour le traitement initial

Le traitement par **HNF** est le **traitement initial de référence** de l'EP. C'est le seul traitement anticoagulant qui ait été évalué contre placebo dans une étude prospective datant des années 1960. Le taux de décès dans le groupe placebo atteignait 52 % contre 0% dans le groupe héparine [18].

Il faut attendre les résultats de l'étude de Brandjes et al. en 1992 pour confirmer la nécessité d'une **héparinothérapie précoce initiale**. Cette étude randomisée contrôlée a évalué l'HNF associée à l'acénocoumarol par rapport à l'acétacoumarol seul à la phase initiale de l'évènement thromboembolique veineux. Le taux de récurrence symptomatique de maladie thromboembolique veineuse à 6 mois était de 20 % dans le groupe sans HNF versus 6,7% dans le groupe acénocoumarol + HNF. L'étude a été interrompue précocement compte tenu du taux élevé de décès dans le groupe sans HNF [19].

Dans le traitement initial des TVP, les **HBPM se sont révélées au moins aussi efficaces et sûres que l'HNF**. En France, pour le traitement de l'EP sans signe de gravité, deux HBPM ont reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : l'énoxaparine et la tinzaparine. Cette AMM repose, pour la tinzaparine, sur les résultats de l'étude THESEE [20]. Dans cette étude, 612 patients ayant une EP non grave ont été randomisés pour recevoir soit de l'HNF par voie

intraveineuse , soit une dose fixe de tinzaparine (INNOHEP\*) par voie sous cutanée une fois par jour. Le critère de jugement principal est un critère combiné associant le nombre de décès, de récurrences symptomatiques et d'évènement hémorragiques graves à J 8.

Figure 7 : Résultats de l'étude THESEE en terme d'efficacité et de tolérance de l'HNF, des HBPM et des AVK dans le traitement de l'EP non grave.

Critères d'évaluation	HNF ( et AVK ) N= 308	Tinzaparine ( et AVK ) N= 304
Critère principal à J8	9 (2,9%)	9 (3%)
Incidence des récurrences thromboemboliques à 3 mois	2	3
Incidence des complications hémorragiques majeures à la phase initiale	5	3
Mortalité totale à 3 mois	3	4

La conclusion de cette étude est que le taux de rechute, de saignement majeur et de décès est le même dans les 2 groupes durant les 8 premiers jours de traitement. Ce résultat est maintenu après trois mois de traitement.

La **date optimale d'introduction des AVK** a été évaluées dans plusieurs études chez des patients présentant une TVP avec ou sans EP. Elles ont montré que l'introduction très précoce des AVK dès le 1<sup>er</sup> jour de traitement par héparine ne modifiait pas le taux de récurrences thromboemboliques et d'accidents hémorragiques et présentait l'avantage de réduire la durée moyenne d'hospitalisation de 30%. En outre l'introduction rapide des AVK en diminuant la durée d'exposition à l'héparine, a l'avantage potentiel de réduire le risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH)[21][22].

De ces études découlent les recommandations de l'American College of Chest Physicians publiées en 2004 [23] :

- Un traitement de courte durée par HBPM par voie sous cutanée ou HNF par voie intraveineuse est recommandé en cas d'EP non grave confirmée (grade 1A) ; et par HBPM ou HNF par voie sous cutanée en cas de TVP.( grade 1A)
- En cas de suspicion clinique forte de TVP ou d'EP, le traitement par anticoagulant est recommandé sans attendre les résultats des examens complémentaires. (grade 1C)
- Le traitement par HBPM versus HNF est recommandé en cas de TVP ou d'EP non massive. (grade 1A)
- Un traitement par HNF versus HBPM est conseillé en cas d'insuffisance rénale sévère. (grade 2C )
- Un traitement initial d'au moins 5 jours par HNF ou HBPM est recommandé en cas de TVP ou d'EP. (grade 1C)
- Le traitement par AVK doit être débuté dès le 1<sup>er</sup> jour d'anticoagulation par HNF ou HBPM et ce jusqu'à obtenir un INR stable et supérieur à 2. (grade 1A)

#### **2.4. Traitement d'entretien.**

L'objectif du traitement d'entretien est de limiter le risque de récurrence thromboembolique (20 à 50 % selon les études [23]) qui conditionne le pronostic de l'EP. Les AVK sont aussi efficaces pour prévenir les récurrences que l'héparine non fractionnée à doses curatives. Les avantages des AVK par rapport aux héparines sous cutanées sont leur forme galénique, leur faible coût, l'absence de risque de thrombopénie immuno-allergique ou d'ostéoporose. Seul le risque hémorragique est plus important sous AVK, sauf si on limite l'hypocoagulabilité pour obtenir un INR entre 2 et 3[24]. Le traitement par AVK est donc le traitement de l'EP recommandé à long terme.

##### **2.4.1. Durée optimale de traitement.**

Les recommandations actuelles sont de 3 mois minimum de traitement par AVK lorsque la maladie veineuse thromboembolique est secondaire à un facteur de risque transitoire (chirurgie,

immobilisation plâtrée, traumatisme, traitement hormonal récent) et de 6 à 12 mois minimum dans le cas d'une EP idiopathique .

Ces recommandations reposent sur les résultats d'études randomisées comparant un traitement court de 4 à 6 semaines avec le traitement conventionnel de 3 à 6 mois. Le traitement court est associé à une augmentation de 8% du risque d'évènement thromboembolique récurrent dans les 6 mois à 1 an suivant la fin du traitement [25] alors que les patients recevant un traitement pendant 3 à 6 mois présentent un taux de récurrence plus bas dans les 1 à 2 ans suivants (incidence annuelle de 3 à 4%). De plus, ces évènements récurrents apparaissent chez les patients ayant un facteur de risque persistant d'EP (par exemple un cancer), une maladie veineuse thromboembolique (MVTE ) idiopathique ou un antécédent de MVTE et sont rares parmi les patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode de MVTE associé à un facteur de risque transitoire.

En cas de déficit en antithrombine, de déficit en protéine C, protéine S, ou facteur V Leiden, de mutation 20210 du gène de la prothrombine, d'homocystéinémie, un traitement de 6 à 12 mois est recommandé ( grade 1C), 12 mois s'il existe 2 ou plus de ces déficits ou un syndrome des antiphospholipides documenté ; ( grade 1C).

En cas d'EP idiopathique associée à une thrombophilie, un traitement anticoagulant au long cours est conseillé ( grade 2 C )[23].

Figure 8 : Durée du traitement d'entretien.

Facteur de risque transitoire	3 mois
1 <sup>er</sup> épisode idiopathique thrombophilie : 1 facteur de risque thrombophilie : 2 facteurs de risque ou SAPL	6 à 12 mois 6 à 12 mois +/- à vie 12 mois +/- à vie
2 <sup>ème</sup> épisode ou +	à vie
Cancer évolutif	HBPM 3 à 6 mois puis AVK jusqu'à guérison du cancer

En cas de traitement prolongé, une réévaluation régulière de la balance bénéfique / risque du traitement par AVK est bien entendu nécessaire.

#### 2.4.2. Cas particuliers du cancer évolutif

La MVTE est une complication fréquente du cancer et peut parfois révéler un cancer occulte. De nombreux éléments participent à l'apparition de la thrombose : le cancer lui-même, les interventions chirurgicales, les chimiothérapies et les cathéters veineux centraux. Les patients présentant un cancer évolutif ont un risque accru de récurrence d'évènements thromboemboliques veineux et de complications hémorragiques respectivement trois et six fois plus fréquents que les patients indemnes de cancer [26].

Ceci est lié d'une part à la difficulté de surveiller de façon satisfaisante le niveau d'anticoagulation de ces patients du fait d'interactions médicamenteuses fréquentes, de dénutrition, de vomissements, et d'anomalies hépatiques fréquentes, et d'autre part à une probable inefficacité propre des AVK dans ce contexte de cancer.

En 2003, l'étude CLOT portant sur 672 patients souffrant d'un cancer et présentant un évènement thromboembolique, a montré que la daltéparine pendant 6 mois était plus efficace pour prévenir les récurrences thromboemboliques que la warfarine pendant 6 mois sans majorer le risque hémorragique. En effet 27 des 336 patients du groupe daltéparine contre 53 des 336 patients du groupe warfarine ont présenté une récurrence thromboembolique. Des complications hémorragiques furent observées chez 14% des patients sous HBPM et 19% des patients sous AVK, la mortalité étant similaire dans les 2 groupes ( respectivement 39 et 41%) [27].

Les recommandations qui en découlent sont :

- au moins 3 à 6 mois de traitement initial par HBPM
- parmi les HBPM, daltéparine et tinzaparine sont recommandées car leur efficacité a été étudiée dans des études randomisées
- un relais par AVK pour au moins 12 mois et devant être prolongé jusqu'à guérison du cancer.

#### **2.5. Faut-il rechercher et anticoaguler les thromboses veineuses non proximales ?**

Les thromboses distales concernent les veines infrapoplitées, c'est-à-dire les veines profondes distales ( tibiales antérieures et postérieures, et péronières) et les veines musculaires ( jumelles et soléaires). Une embolisation directe à partir d'une TVP distale est un évènement considéré comme rare mais en l'absence de traitement, 4 à 20% d'entre elles s'étendront au niveau poplité dans les 10 jours suivant leur détection, exposant ainsi au risque d'embolie pulmonaire. Les

performances de l'échographie dans les TVP distales sont médiocres avec une variabilité interobservateur extrêmement importante.

Le risque d'extension a imposé pendant longtemps et encore dans certaines équipes, le concept d'échographie proximale sériée en cas de suspicion clinique de TVP. On répète l'échographie proximale (jusqu'à la veine poplitée) à J7 en cas de premier examen négatif afin de détecter l'éventuelle extension proximale d'une thrombose distale. Les patients ayant une deuxième échographie normale sont considérés comme n'ayant pas de TVP. Le taux de récurrence thromboembolique à 3 mois est de 0,4 à 0,7% selon les études et est superposable au risque de récurrence trois mois après une phlébographie normale [28] [29].

Malgré les bons résultats de ces études, certains auteurs continuent de recommander la recherche des thromboses distales, de crainte qu'une embolie pulmonaire ne survienne entre le premier et le 7<sup>ème</sup> jour chez les patients qui n'ont pas été anticoagulés à la suite d'une première échographie proximale normale.

Le consensus de l'American College of Chest Physicians et de la Société australienne de thrombose et d'hémostase est de chercher et de traiter les TVP distales par une anticoagulation de trois mois (inférieur à 3 mois en cas de facteur de risque transitoire) ou, si les patients ne peuvent être anticoagulés, de les suivre pendant une période de 7 à 10 jours, par des tests échographiques répétés afin d'identifier une extension proximale du thrombus.

L'attitude d'abstention diagnostique et thérapeutique n'est donc pas acceptée de façon unanime. Le bénéfice de l'anticoagulation des thromboses distales n'a été mesuré que dans une étude prospective, randomisée et contrôlée déjà ancienne incluant 51 patients ayant une thrombose distale symptomatique diagnostiquée par phlébographie. Le taux de récurrence à trois mois était de 28% (8/28) chez les patients non traités contre 0 % chez les patients anticoagulés. Près de la moitié de ces patients avaient des antécédents thromboemboliques qui impliquaient d'emblée un haut risque de récurrence[30]. Il semble important de rappeler que soumettre le patient à un traitement anticoagulant de trois mois c'est lui faire courir un risque de saignement majeur de 0,6 à 1,2% et d'hémorragie fatale de 0,1 à 0,4 % et que la durée de trois mois préconisée par l'American College of Chest Physicians ne fait pas l'objet d'un consensus, certains auteurs estimant qu'un traitement de 6 semaines est suffisant, en particuliers en cas de facteur favorisant rapidement réversible.

Il n'existe donc pas de véritable consensus international en ce qui concerne le diagnostic et le traitement des thromboses veineuses distales et on manque encore d'études de suivi comparant l'efficacité de l'anticoagulation contre un simple traitement symptomatique.

## **2.6. Interruption de la VCI, thrombolyse, thrombectomie**

L'utilisation du filtre cave bénéficie de nombreuses publications ces dernières années en raison d'avancées techniques et d'une utilisation de plus en plus fréquente aux Etats-Unis. Néanmoins, il n'existe à ce jour qu'un seul essai comparatif randomisé, l'étude PREPIC ayant évalué le taux de récurrence thromboembolique chez des patients traités par anticoagulants en fonction de la mise en place d'un filtre ou non[31]. Cette étude a comparé un filtre cave permanent à l'absence de filtre d'une part et une HBPM à l'HNF d'autre part, chez 400 patients hospitalisés pour une TVP proximale et présentant un risque thromboembolique élevé. La moitié des patients inclus présentait également une EP. Tous étaient sous anticoagulant au moins 3 mois. Les résultats de l'étude de suivi à 8 ans ont montré un bénéfice en terme de prévention de l'EP au prix d'un risque de TVP et de thrombose du filtre. Au total on n'observe pas de différence statistiquement significative sur la mortalité globale[33].

Compte tenu de ces résultats, on a déterminé à partir de l'étude PREPIC, des facteurs de risque d'EP. La présence d'une EP initiale, le caractère idiopathique de l'évènement initial, ou l'existence d'un cancer sous-jacent expose à un risque de récurrence d'EP avec un risque relatif entre 2,2 et 2,5. Malgré ces résultats, les recommandations publiées en 2004 n'ont pas évolué :

L'utilisation d'un filtre cave n'est pas recommandé en routine et ce, même en présence d'une thrombose proximale (grade 1A).

Une interruption partielle de la veine cave par un filtre cave paraît légitime en cas d'EP ou de TVP proximale en cas de contre-indication au traitement anticoagulant (grade 2C).

La survenue d'une EP malgré la prescription d'un traitement anticoagulant à dose optimale est une indication formelle de filtre cave, à condition que l'évènement soit parfaitement documenté (grade 2C).

En cas de thrombose distale sans EP et de contre indication au traitement anticoagulant, il n'y a pas d'indication au filtre cave car une résolution spontanée du thrombus semble possible.

En cas d'extension d'une TVP sous traitement anticoagulant, l'indication du filtre est discutable.

Après une embolectomie, la mise en œuvre d'un traitement anticoagulant à dose efficace étant difficile, la mise en place d'un filtre cave semble discutable.

La pose d'un filtre cave est recommandé en cas de cœur pulmonaire chronique car la moindre récurrence peut être fatale (grade2C).

La thrombolyse et l'embolectomie n'ont quant à elle pas d'indication dans le traitement de l'EP stable sur le plan hémodynamique.

## **2.7. Traitements associés.**

### 2.7.1. Immobilisation.

Traditionnellement, le repos strict au lit durant quelques jours est recommandé en association avec le traitement anticoagulant pour prévenir l'embolisation d'un caillot. Depuis le développement des HBPM et le traitement ambulatoire des TVP, la nécessité de l'immobilisation est contestée. Des études randomisées ont été effectuées sur de petits échantillons et la réduction du risque d'EP par l'immobilisation n'est pas statistiquement significative. L'American Chest Society base ses recommandations sur une étude de 2002 portant sur une cohorte de 1289 patients ayant une TVP qui ne relève qu'une faible incidence d'embolie pulmonaire chez ces patients traités par HBPM et bas de contention associée à une déambulation immédiate[34]. Elle recommande donc la déambulation des patients présentant une TVP (grade1B) mais ne donne pas d'indications concernant la mobilisation des patients ayant une EP.

### 2.7.2. Contention des membres inférieurs.

La dernière étude randomisée publiée en 2002 comparait l'absence d'utilisation au port de bas de contention exerçant une pression moyenne de 30 à 40 mm Hg au niveau de la cheville durant 2 ans après un épisode de TVP chez 180 patients présentant tous une insuffisance veineuse. 49% des patients ne portant pas de bas de contention développèrent un syndrome post-phlébitique contre 23% chez les patients en bénéficiant. La réduction du risque de syndrome post-phlébitique est statistiquement significative[33]. Les recommandations actuelles retiennent donc la prescription de bas de contention durant 2 ans après un épisode de TVP.

## 2.8. Nouvelles perspectives thérapeutiques.

### 2.8.1. Inhibiteurs du facteur Xa :

**Le fondaparinux** (ARIXTRA\*) est le premier représentant de cette nouvelle classe thérapeutique. C'est un analogue de la séquence pentasaccharidique de l'héparine qui se lie à l'antithrombine induisant une augmentation de l'activité antiXa. C'est un produit totalement synthétique utilisable en une injection sous cutanée par jour.

Il a obtenu en 2002 l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en prévention de la MVTE en chirurgie orthopédique majeur ( fracture du col du fémur, prothèse de hanche, prothèse de genou) et en chirurgie abdominale chez le patient à haut risque thromboembolique. Il a également l'AMM en prévention des évènements thromboemboliques veineux chez le patient alité pour une affection aiguë jugé à haut risque de MVTE.

Plus récemment, en 2004, suite au résultats de l'étude MATISSE, l'AMM a été étendue au traitement des TVP et EP aiguës à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.

Le fondaparinux présenterait comme avantage de ne pas induire de thrombopénie et donc de ne pas nécessiter de surveillance plaquettaire au cours de son utilisation. Toutefois, l'Affsaps fait état de 12 cas français de thrombopénie sous fondaparinux. Comme pour les HBPM, l'insuffisance rénale restreint leur utilisation, le nombre d'évènements hémorragiques majeurs est en effet non négligeables chez ces patients.

Un nouveau dosage du fondaparinux est en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament en prophylaxie des évènements thromboemboliques chez l'insuffisant rénal.

**L'idraparinux**, autre pentasaccharide synthétique est en cours de développement. Il possède une demi-vie longue qui pourrait permettre un schéma thérapeutique d'une injection hebdomadaire.

**Le rivaroxaban** est un inhibiteur direct du facteur Xa, actif par voie orale qui pourrait représenter une alternative aux héparines et à la warfarine pour la prévention et le traitement des pathologies thromboemboliques. Il fait actuellement l'objet d'une étude de phase III dans la prévention de la MVTE.

### 2.8.2. Inhibiteurs de la thrombine.

Le **mélagatran** et sa forme « prodrogue », le **ximélagatran** développés récemment représentaient une réelle innovation en raison de son utilisation par voie orale. Après avoir obtenu une AMM dans la prévention de la MVTE en chirurgie orthopédique en 2004, ils ont finalement été retirés du marché en février 2006 en raison de cas d'hépatites graves.

Sont également actuellement à l'étude pour la prévention et le traitement de la MVTE, le **dabigatran**, administré par voie orale et la **bivalirudine** dont l'AMM est actuellement limitée à l'anticoagulation des patient subissant une angioplastie coronaire.

### **3. Quel bilan étiologique après un épisode de MVTE ?**

#### **3.1. Recherche de facteurs de risque transitoire**

La première étape consiste en la recherche de circonstance favorisante ou terrain prédisposant évidents dans l'histoire de la maladie.

Figure 9 : facteurs de risque acquis de MVTE. D'après Heit, 2000 ; Howell, 2001 ; Rosandaal, 1999 et Samama, 1999.

Facteurs de risque	Odds ratio
Chirurgie	6-22
Traumatisme	13
Hospitalisation	8-11
Cathéter	5
Déficit moteur	3
Contraception orale	3
Traitement hormonal substitutif	2-4
Voyage prolongé	2-4
Grossesse ou post-partum	4-11

#### **3.2. Recherche d'un cancer occulte**

Le risque de découverte d'un cancer est multiplié par 3 durant les six mois qui suivent l'épisode thromboembolique. Un cancer apparaît chez 8% des malades dans les mois qui suivent une thrombose veineuse idiopathique. Quand la MVTE récidive, ce pourcentage atteint 17%, alors qu'il n'est que de 2% quand la thrombose est secondaire à un facteur de risque connu [35]. Toutefois il n'est pas démontré actuellement qu'un bilan exhaustif à la recherche d'une néoplasie occulte apporte un bénéfice réel en terme de survie ou de qualité de vie [36]. Actuellement, en dehors d'un point d'appel clinique ou biologique, il ne semble pas y avoir d'intérêt à proposer des

investigations invasives systématiques (type endoscopie digestive), potentiellement génératrices d'effets secondaires et ayant une répercussion économique non négligeable.

En pratique, un examen clinique complet, une radiographie thoracique, un bilan biologique de routine, un examen gynécologique et une mammographie pour les femmes et un dosage des PSA pour les hommes semblent suffire à détecter la majorité des cancers.

### **3.3. Recherche d'une thrombophilie constitutionnelle.**

Lorsque la recherche de facteur de risque transitoire et de néoplasie est négative, l'EP apparaît « idiopathique » : il existe peut-être une thrombophilie constitutionnelle. Actuellement, six anomalies génétiques sont reconnues comme facteur de risque de MTVE : les déficits en antithrombine III, protéine C, protéine S et les dysfibrinogénémies, la mutation R506Q du facteur V (facteur V Leiden) et la variation G20210A du gène de la prothrombine.

#### **3.3.1. Déficit en antithrombine III.**

Présent chez 0,02 à 0,2% de la population générale, sa prévalence est de 1% chez les patients avec MVTE. Il multiplie le risque de thrombose veineuse au moins par 5 et environ 20% des personnes atteintes ont une thrombose veineuse durant leur vie[37].

#### **3.3.2. Déficit en protéine C.**

Egalement rare dans la population générale (0,2% de la population), sa prévalence atteint 3% dans la population atteinte de MVTE. Le risque relatif de MVTE est de 6,5 et 3% des patients ayant ce déficit développent une MVTE.

#### **3.3.3. Déficit en protéine S.**

Sa prévalence dans la population générale et chez les patients atteints de MTVE est de 1 à 2%. Il multiplie le risque de MTVE par 2.

#### 3.3.4. Mutation du facteur V Leiden.

C'est l'anomalie la plus fréquente chez les patients atteints de MVTE. Responsable d'une résistance à la protéine C activée, cette mutation est présente chez 2 à 15% de la population caucasienne. Elle multiplie par 3 à 8 le risque de thrombose veineuse mais semble moins fréquente chez les patients atteints d'EP pour des raisons encore inexpliquées. A l'état homozygote, elle multiplie le risque de thrombose par 80.

#### 3.3.5. Mutation 20210A du gène de la prothrombine.

Cette mutation ponctuelle est associée à une augmentation de la concentration plasmatique de la prothrombine. Présente chez 2% de la population caucasienne, plus fréquente dans le sud de l'Europe que dans le nord, elle multiplie le risque de MVTE par 2.

### **3.4. Recherche d'une thrombophilie acquise.**

#### 3.4.1. Hyperhomocystéinémie.

L'hyperhomocystéinémie est dépendante à la fois de facteurs environnementaux (carence en folates, vitamines B12 et B6) et génétiques. La mutation C677/T de la MTHFR (méthylène tétrahydrofolate réductase) est responsable de la synthèse d'un variant thermolabile. A l'état homozygote et surtout en cas de carence en folates, elle induit une augmentation modérée de l'homocystéine.

Présente chez 5% des individus sains, cette anomalie pourrait être responsables de 5 à 10% des évènements thromboemboliques. Le risque relatif de MVTE est de 2 chez les patients atteint de cette anomalie.

#### 3.4.2. Syndrome des antiphospholipides.

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est caractérisé par la survenue de thromboses artérielles et veineuses associées à des fausses couches spontanées, une thrombopénie périphérique et à la présence d'anticorps antiphospholipides : anticoagulant circulant de type lupique, anticorps anticardiopines, sérologie syphilitique dissociée (VDRL positif et TPHA

négatif). Le SAPL est primitif ou associé à certaines maladies inflammatoires en particulier le lupus érythémateux disséminé.

La présence de cette anomalie acquise augmente le risque de thrombose veineuse, de fausse couche, d'accident vasculaire cérébral et d'hypertension artérielle pulmonaire.

La détection d'un anticoagulant circulant de type lupique multiplie le risque de thrombose veineuse par 9. La présence d'un anticoagulant circulant lupique est retrouvé chez 8,5% des patients avec thrombose veineuse.

### **3.5. Quand réaliser un bilan étiologique ?**

Le coût élevé d'une recherche systématique des anomalies constitutionnelles des facteurs de la coagulation et la fréquence relativement faible de la découverte d'une telle anomalie lors d'un premier épisode thromboembolique font discuter de leur réalisation.

Actuellement, une exploration spécifique de l'hémostase n'est pas recommandée au cours du premier épisode de MVTE mais peut être suggérée en cas d'antécédents familiaux de MVTE, d'âge inférieur à 45 ans y compris si l'épisode est contemporain d'une grossesse ou de la prise d'une hormonothérapie, d'association d'une thrombose veineuse et d'une thrombose artérielle ou de thrombose de siège inhabituel[38]. En cas d'épisodes thromboemboliques récidivants, cette recherche s'impose.

Chez le sujet jeune, on s'orientera vers la recherche d'une anomalie de l'hémostase ce qui ne dispense pas d'éliminer un cancer sous jacent. On limitera l'exploration par des examens invasifs aux patients présentant des signes d'appel.

Chez le sujet âgé, le risque de cancer est plus élevé et un déficit en inhibiteur de la coagulation jusqu'alors asymptomatique est moins probable mais sera néanmoins recherché. La tendance générale étant de limiter la durée du traitement anticoagulant au-delà de 70-80ans en raison de l'augmentation du risque hémorragique, effectuer un bilan de thrombophilie n'a alors que peu de sens.

En pratique, les mutations des facteurs V et II peuvent être recherchées quel que soit le traitement anticoagulant. Les dosages de protéine S et C ne peuvent être effectués sous AVK et les résultats ne sont pas fiables dans la phase aiguë de la MVTE. Un résultat interprétable ne peut

être obtenu que trois à quatre semaines après l'interruption des anticoagulants oraux. Les déficits en antithrombine III peuvent être recherchés dès que l'héparinothérapie est interrompue.

Toute anomalie doit être contrôlée sur un second prélèvement.

## 4. Etude.

### 4.1. Présentation de l'étude.

#### 4.1.1. Nature.

Le travail effectué ici repose sur l'étude prospective de tous les patients adressés dans le service de Médecine Polyvalente du CHU de Nantes du 1<sup>er</sup> septembre 2006 au 31 juillet 2007 pour prise en charge de phlébite ou d'embolie pulmonaire.

#### 4.1.2. Recueil de données

Une fois le diagnostic confirmé, nous avons recueilli les données concernant leur prise en charge diagnostique et thérapeutique grâce au questionnaire préétabli de RIETE.

RIETE (Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembolica Venosa en España) est un registre international de patients présentant une MVTE objectivement confirmée. Initié en 2001, c'est un projet multidisciplinaire dont l'objectif est d'obtenir un registre extensif de patients consécutifs afin d'améliorer nos connaissances notamment épidémiologiques, prophylactiques et thérapeutiques sur la maladie et de fournir aux praticiens une aide pour évaluer les options thérapeutiques à proposer à leurs patients. Le CHU de Nantes y participe avec 180 autres centres hospitaliers majoritairement en Espagne, Italie, France mais aussi en Argentine et Israël.

Nous avons sélectionné parmi les items renseignés dans RIETE les données suivantes (les données en italique ont été ajoutées):

- Les caractéristiques démographiques
- Les symptômes d'entrée d'EP, de TVP ou d'EP+TVP (douleur d'un membre, œdème des membres inférieurs (OMI), hémoptysie, toux, dyspnée, syncope, douleur thoracique, température>38°C)
- Le terrain (insuffisance rénale, thrombopénie, diminution du TP, thrombophilie)
- Les facteurs de risque (cancer, immobilisation, voyage de plus de 6 heures dans les 3 dernières semaines, antécédents de MVTE, chirurgie dans les 2 derniers mois, grossesse, prise d'oestrogènes dans les 2 mois, varices)
- Le diagnostic retenu : TVP ( côté, distale ou proximale), EP ou les 2

- Les examens complémentaires effectués (ECG, BGA, RP, D-Dimères, échodoppler des membres inférieurs, scintigraphie pulmonaire, angioscanner, échographie cardiaque)
- Le bilan étiologique réalisé ( *RP, mammographie, échographie abdominale, PSA, examen gynécologique*, bilan de thrombophilie)
- Le traitement : type d'héparine, *délai d'introduction des AVK, durée du traitement héparinique et par AVK*, immobilisation, prescription d'une contention, pose d'un filtre cave
- *La durée d'hospitalisation*

Arbitrairement nous avons arrêté l'étude fin juillet 2007, ce qui correspond à un groupe de 56 patients.

#### 4.1.3. Objectifs.

L'objectif de cette étude est d'évaluer en vue d'améliorer notre prise en charge de la MVTE dans le service de MPU. Sur le plan diagnostique d'abord, les examens complémentaires sont-ils justifiés ou pourrait on en limiter le nombre ? Sur le plan thérapeutique, les recommandations actuelles internationales sont elles respectées ? Est-il possible de dégager des axes d'amélioration en terme de rapidité de prise en charge, de durée d'hospitalisation et de passage de relais aux médecins de ville appelés à poursuivre l'instauration et la surveillance du traitement anticoagulant ?

#### 4.1.4. Critères d'inclusion et d'exclusion.

Sont inclus tous les patients hospitalisés en MPU du 1<sup>er</sup> septembre 2006 au 31 juillet 2007 pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire dont le diagnostic est confirmé en ville, aux urgences ou dans le service par une échographie doppler des membres inférieurs, une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion, un angioscanner thoracique.

Sont exclus les patients hospitalisés pour suspicion de MVTE et dont le diagnostic est finalement infirmé par les examens complémentaires, les patients présentant une MVTE déjà diagnostiquée et qui ne constitue pas le motif d'hospitalisation, ceux en cours de traitement avant l'hospitalisation et les patients présentant une embolie pulmonaire grave nécessitant une prise en charge en soins intensifs.

## 4.2. Résultats.

### 4.2.1. Caractéristiques de la population.

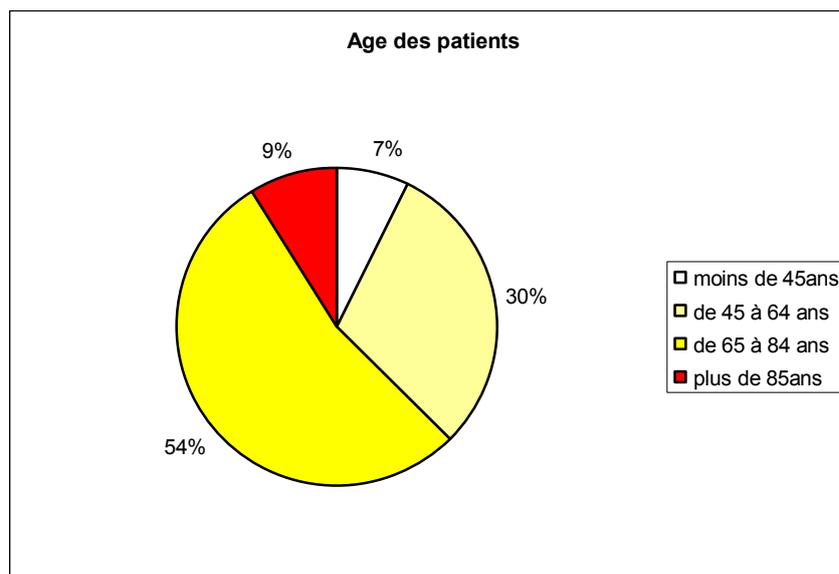
56 patients hospitalisés du 1<sup>er</sup> septembre 2006 au 31 juillet 2007 dans le service de MPU pour MVTE ont été inclus dans l'étude.

#### ▪ Sexe.

30 femmes (54%) et 26 hommes (46%), sex-ratio : 0,87.

#### ▪ Age.

Age moyen : 68 ans (médiane 70 ans, de 26 à 94 ans)



#### ▪ Proportion d'EP et de TVP.

TVP isolée : 10 (18%) dont

- proximale : 6 (60%)
- étendue : 4 (40%)

EP isolée : 19 (34%)

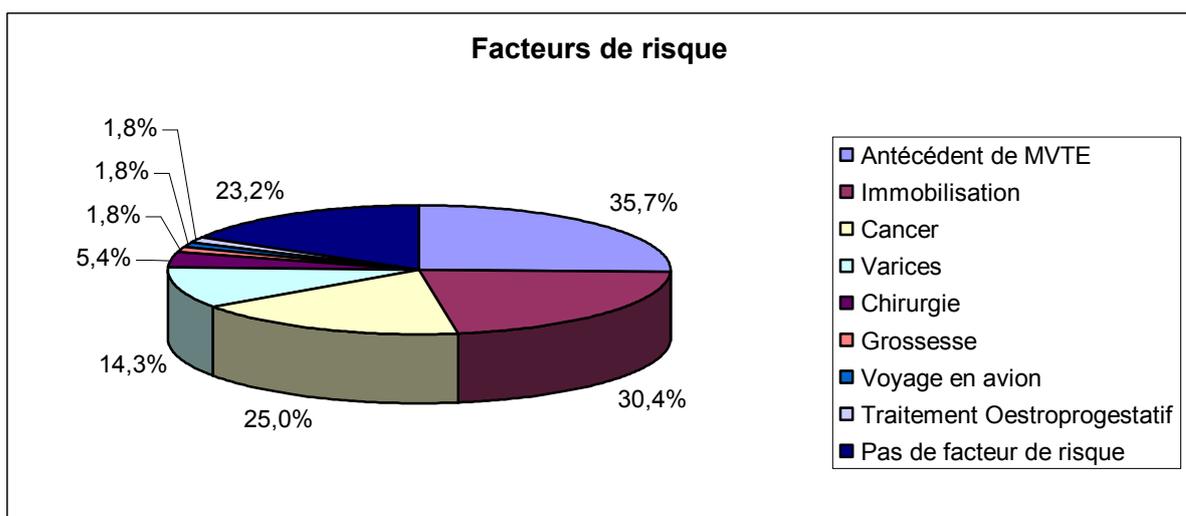
EP associée à une TVP : 27 (48%) dont

- TVP distale : 16 (59%)
- TVP proximale : 9 (33%)
- TVP étendue : 2 (7%)

MVTE idiopathique (sans thrombophilie connue ni facteurs de risque transitoire : cancer, immobilisation, voyage prolongé, chirurgie, grossesse, prise d'oestroprogestatif) : 22 (39%).

▪ **Facteurs de risque de MVTE.**

43 patients présentaient des facteurs de risque de maladie veineuse thromboembolique.



Parmi les 20 patients ayant un antécédent de TVP ou d'EP, 6 patients avaient présenté au moins 2 épisodes. 2 patients avaient un filtre cave pour cause d'AVC hémorragique sous AVK. Aucun n'était sous traitement anticoagulant au moment du diagnostic.

Sur les 17 patients immobilisés plus de 4 jours dans les 2 derniers mois pour une raison non chirurgicale, 7 l'étaient à domicile, 10 à l'hôpital. Aucun n'avait reçu de prophylaxie. 6 patients avaient des antécédents de MVTE dont un patient qui avait déjà eu 3 épisodes.

Parmi ces 17 patients , 7 étaient immobilisés pour des troubles mentaux (41%), 3 pour des traumatismes sans fractures (18%), 2 pour des affections chroniques, 2 pour des affections aiguës de courte durée, 1 pour un cancer.

14 patients avaient un antécédent néoplasique. 1 seul patient était au stade métastatique. 6 patients étaient en cours de traitement lors du diagnostic. Parmi les 8 patients non traités, 5 étaient considérés en rémission (depuis plus de 5 ans pour 4 d'entre eux, depuis moins d'un an pour un patient), 1 patient était suivi pour un carcinome bronchique en récurrence pleurale stabilisée . Le diagnostic de cancer a été établi au cours de l'épisode pour deux patients.

3 patients ont subi une intervention chirurgicale dans les 2 derniers mois ont présenté une EP, associé à une TVP pour l'un d'eux. 2 patientes ont subi une hystérectomie (elles étaient toutes deux sous prophylaxie antithrombotique au moment de l'opération), la troisième une chirurgie d'exérèse d'un carcinome épidermoïde d'un membre inférieur (la notion de prophylaxie n'a pas pu être renseignée).

3 patients ont déjà eu un bilan de thrombophilie au décours d'un épisode précédent mais aucun de ces bilans n'était positif.

#### 4.2.2. Symptomatologie.

- **Signes d'appel motivant l'admission aux urgences.**

Dyspnée : 36 patients

Douleur thoracique : 22 patients

Syncope : 6 patients

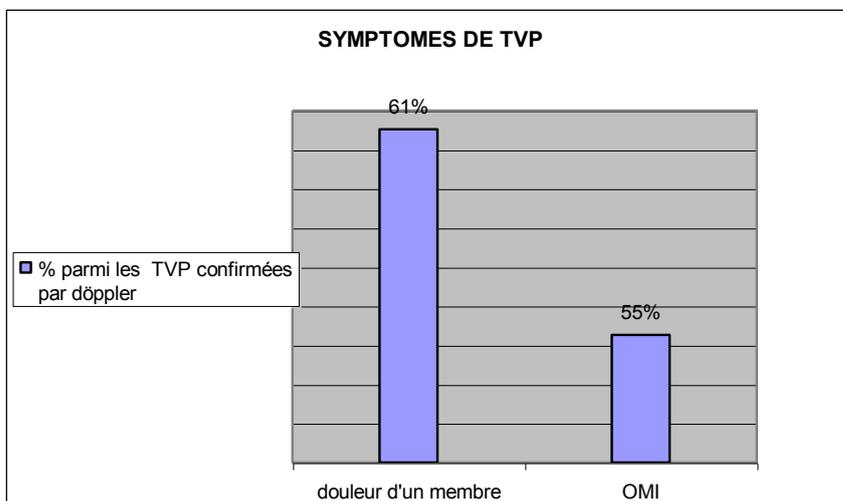
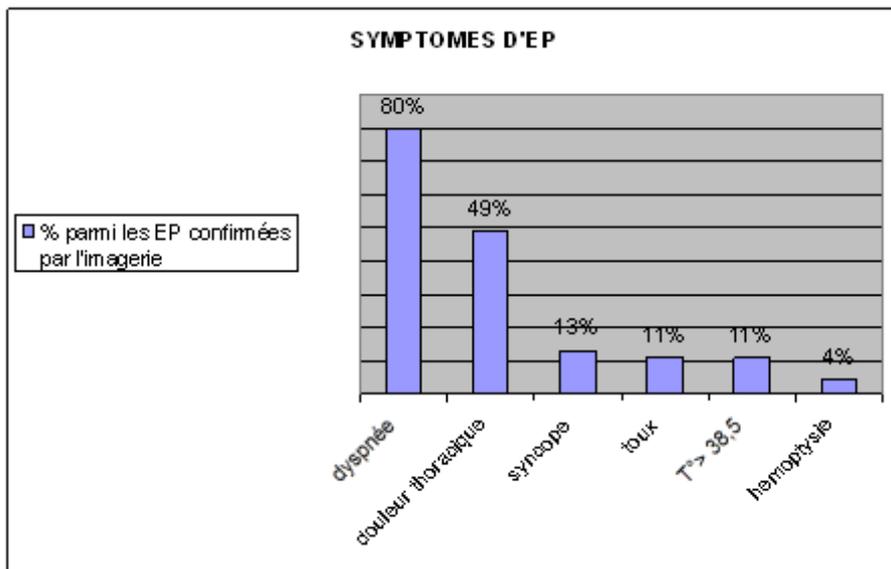
Toux : 5 patients

Hémoptysie : 2 patients

Douleur d'un membre : 23 patients

Œdème des membres inférieurs : 21 patients

Fièvre > 38,5°C : 5 patients



1 patient ayant une EP diagnostiquée de façon fortuite sur un scanner thoracique n'en présentait aucun signe clinique.

3 patients présentant des signes de TVP n'avaient en fait qu'une phlébite superficielle pour 2 et pas de phlébite pour l'un.

9 patients ayant une TVP confirmée par échodoppler n'avaient aucun signe de phlébite (24% des phlébites).

Tous les patients présentant des signes cliniques d'EP ont eu un diagnostic confirmé par une scintigraphie ou un scanner thoracique.

- **Score de Genève modifié des patients présentant une EP.**

5 patients (11%) avaient un score de Genève modifié inférieur ou égal à 3 (probabilité clinique faible).

31 patients (67%) avaient un score compris entre 4 et 10 (probabilité clinique moyenne).

10 patients (22%) avaient score supérieur à 10 (probabilité clinique élevée).

- **Caractéristiques des TVP.**

Toutes les TVP diagnostiquées étaient localisées aux membres inférieurs.

16 sont distales, 15 sont proximales, 6 sont étendues.

20 sont gauches, 12 à droite, 5 sont bilatérales.

Parmi les 10 patients ayant une TVP isolée, 6 ont un score de Genève compris entre 4 et 10, 4 ont un score de Genève supérieur à 10.

Pour une patiente, la suspicion d'EP a été écartée et on a conclu au diagnostic de TVP isolée après le scintigraphie pulmonaire. Le score de Genève s'élevait chez cette patiente à 15.

#### 4.2.3. Prise en charge diagnostique.

- **Examens de débrouillage.**

ECG : 51 patients (91%)

RP : 41 patients (73%)

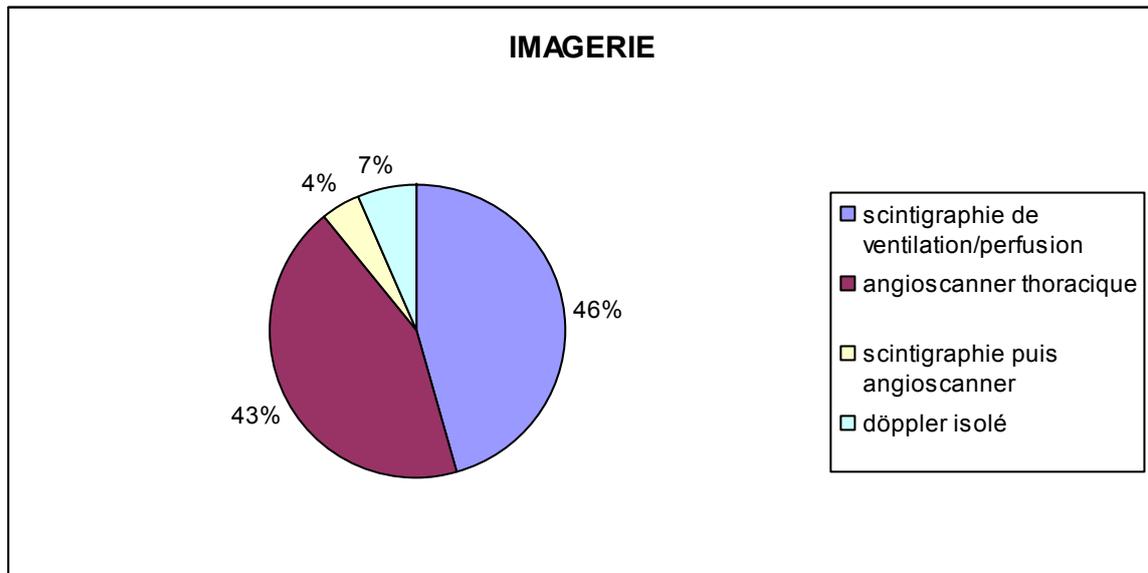
- **Examens biologiques.**

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique d'entrée comportant une numération globulaire et plaquettaire, une créatininémie, un TP.

Les GDS ont été demandés chez 17 patients (30%). Parmi ces patients 14 étaient dyspnéiques ; 1 patient présentait une hémoptysie ; 1 autre patient, une toux ; 1 patient ne présentait aucun symptôme d'EP.

Les D-dimères ont été demandés pour des patients ayant une probabilité clinique faible ou intermédiaire selon le score de Genève. Ils n'ont été dosés chez aucun patient ayant une probabilité clinique forte d'EP.

▪ **Imagerie permettant le diagnostic d'EP.**



Le diagnostic d'EP a été porté :

- par scintigraphie de ventilation/perfusion chez 21 patients,
- par angioscanner pulmonaire chez 20 patients,
- par scintigraphie complétée par un angioscanner chez 2 patients,
- par le döppler seul associé à des signes cliniques d'EP chez 3 patients.

Aucun patient n'a eu d'angiographie.

Les résultats des scintigraphies de ventilation/ perfusion étaient classées comme suit :

- probabilité faible : 1 (4%)
- probabilité intermédiaire : 4 (17%)
- probabilité haute : 18 (78%).

Chez 21% des patients ayant eu une scintigraphie, on a donc conclu au diagnostic d'EP malgré une scintigraphie non contributive.

Les 23 scanners thoraciques concluaient tous à une forte probabilité d'EP.

Tous les patients ont eu un échodoppler des membres inférieurs sauf deux. Chez ces derniers le diagnostic d'EP a été fait sur l'angioscanner ou la scintigraphie et les investigations ont été arrêtées car ils ne présentaient pas de signe clinique de phlébite.

9 patients ont bénéficié d'une imagerie thoracique après un doppler positif devant des signes cliniques d'EP. Chez 3 de ces patients soit un tiers, on a finalement conclu au diagnostic d'EP malgré une probabilité d'EP faible ou intermédiaire à la scintigraphie.

Chez 12 patients, les investigations se sont arrêtées au doppler des membres inférieurs. 9 ne présentaient pas de signes cliniques d'EP, on a donc conclu à une TVP isolée. Pour les 3 autres patients, on a conclu à une EP associée à une TVP sans avoir recours à un examen complémentaire.

#### 4.2.4. Bilan étiologique.

RP : 41 patients (73%)

Echographie abdominale : 10 patients (18%)

Scanner thoracoabdominopelvien : 6 patients (11%)

Bilan de thrombophilie : 11 patients (20%)

PSA : 9 patients (35% des hommes)

Mammographie : 6 patientes (20% des femmes)

Examen gynécologique : 8 patientes (27% des femmes)

Un bilan de thrombophilie a été demandé chez 11 patients. Ces patients avaient moins de 65 ans pour 73% d'entre eux et 55% avaient un antécédent de MVTE. Le bilan étiologique a permis la découverte d'un cancer (carcinome hépatocellulaire), d'une LLC et d'une thrombophilie (mutation du facteur V Leiden).

#### 4.2.5. Traitement.

##### ▪ **Traitement initial .**

19 patients (34%) ont été initialement traités par héparine non fractionnée.

36 patients (64%) ont été traités par énoxaparine qui est l'héparine de bas poids moléculaire disponible à l'hôpital.

1 patient est resté sous AVK durant toute l'hospitalisation. Il s'agit d'un patient traité par SINTROM\* pour une fibrillation auriculaire qui a été hospitalisé pour une TVP étendue sous traitement anticoagulant sous dosé (INR à 1,4 à l'entrée).

Parmi les patients traités par HNF, 7 étaient en surpoids, 9 avaient une insuffisance rénale. Pour 5 patients un traitement par HNF a été débuté aux urgences alors qu'ils ne présentaient pas de contre-indication à un traitement par HBPM, le traitement a donc été modifié à l'arrivée dans le service.

Le traitement par héparine a été débuté de 1 à 3 jours avant la confirmation diagnostique pour 9 patients (17%), le jour même du diagnostic pour 41 patients (73%), et le lendemain pour 6 patients (10%).

A la sortie d'hospitalisation, 21 patients étaient encore sous HBPM (dont 16 en association avec un traitement AVK et 5 sous HBPM seule, en raison d'un cancer): 12 sous tinzaparine, 8 sous fondaparinux et 2 sous énoxaparine.

En moyenne, les patients ont reçu un traitement par héparine pendant 5,7 jours jusqu'à équilibration du traitement par AVK.

Aucun patient n'a été embolectomisé ou thrombolysé.

▪ **Immobilisation.**

- absolue : 50 patients ( 89%)
- relative : 2 patients (4%), un patient avec une TVP proximale isolée, une patiente avec une TVP distale associée à une EP.
- pas d'immobilisation : 4 patients (dont deux porteurs d'un filtre cave) (7%).

▪ **Traitement d'entretien.**

Pour 49 patients (88%) le relais de l'héparine s'effectue avec un AVK : fluindione pour 48 d'entre eux, acenocoumarol pour l'un d'eux dont c'était déjà le traitement à l'entrée.

Pour 5 patients les HBPM sont poursuivis au long cours. Il s'agit de 4 patients ayant un cancer au moment du diagnostic de MVTE et d'un patient dont le diagnostic de cancer a été fait au cours de l'épisode.

3 patients sont traités par AVK précocement malgré un cancer en cours de traitement.

2 patients porteurs d'un filtre cave ancien sont sortis sans traitement anticoagulant. Il s'agit de deux patients ayant fait un accident vasculaire cérébral hémorragique sous traitement AVK lors d'un épisode précédent et hospitalisés pour TVP.

Aucune indication de filtre cave n'a été posée durant l'étude.

Pour près de 80% des patients les AVK sont introduits précocement, c'est-à-dire le lendemain ou le jour même du diagnostic.

Date d'introduction des AVK	Nombre de patients	%
J-1	2	4%
J0 date de diagnostic	29	59%
J+1	8	16%
J+2	4	8%
J+3	1	2%
J+5	3	6%
Donnée non précisée	2	4%

▪ **Durée du traitement d'entretien:**

Pour tous les patients traités par AVK, on décide d'un traitement d'au moins 6 mois ( sauf pour une patiente dont la durée d'anticoagulation est fixée à 3 mois sans raison apparente puisqu'elle présente une EP associée à une TVP sans facteur de risque transitoire. Cette patiente doit être revue à 3 mois pour une scintigraphie de contrôle mais elle ne s'y présentera pas.)

31 patients sur 56 sortent de l'hôpital avec un rendez vous de consultation pour une scintigraphie et/ou une échographie-döppler de contrôle entre 3 et 6 mois plus tard.

15 soit 27% seulement des patients ont pu être revus pour décider de l'arrêt ou du maintien de l'anticoagulation après 6 mois de traitement.

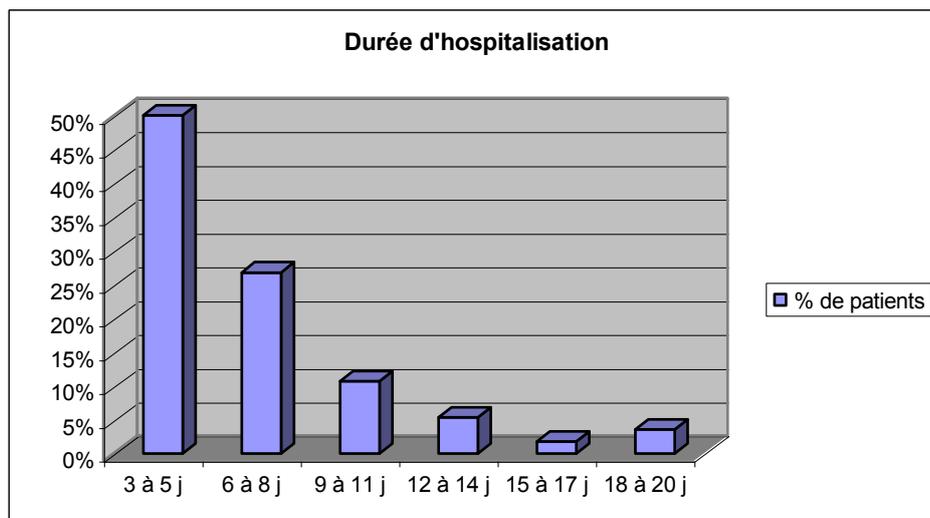
2 patients sont décédés au cours de l'étude.

- **Contention.**

Des bas de contention ont été prescrits chez 24 patients parmi les 37 (65%) présentant une TVP.

- **Durée d'hospitalisation.**

Durée moyenne d'hospitalisation : 7 jours (minimum 3 jours, maximum 19 jours).



## **5. Discussion.**

Le but de cette étude étant d'apporter une critique objective de la prise en charge de la MVTE au sein du service de MPU afin de dégager d'éventuels axes d'amélioration, nous reprendrons chaque étape de la prise en charge aussi bien diagnostique que thérapeutique.

### **5.1. Population étudiée.**

Elle correspond dans ses caractéristiques générales à la population du registre RIETE dont elle est issue. En effet, une première analyse du registre sur plus de 15 000 patients a permis de définir une population pour moitié masculine et âgée de plus de 75 ans pour 37%[39]. Notre étude retrouve également une population relativement âgée puisque la moyenne d'âge est de 68 ans avec 38% de plus de 75 ans, 34% entre 60 et 75 ans et 28% de moins de 60 ans. Cette augmentation de la prévalence avec l'âge n'étonne pas quand on sait qu'on estime l'incidence annuelle de la MVTE à 2,5 pour mille habitants et à 1 pour cent habitants par an après 75 ans.

Dans cette population du registre :

- 16% avait un antécédent de MVTE (contre 36% dans notre population),
- 27% une immobilisation supérieure à 4 jours (contre 30%),
- 20% un cancer (contre 25%),
- 13% une chirurgie récente (contre 5,4%),
- 20% des varices (contre 14%).

La différence concernant les antécédents chirurgicaux est peut-être liée à un biais de recrutement de nos patients, compte tenu du fait que les TVP ou EP survenant précocement dans les services de chirurgies sont traitées sur place et ne peuvent donc rentrer dans notre population constituée exclusivement de patients hospitalisés en MPU ou bien simplement lié à la faible taille de notre échantillon.

On observe donc une proportion plus importante de patients ayant un antécédent thromboembolique.

Parmi les 6 patients ayant présenté au moins deux épisodes thromboemboliques, 2 avaient une contre-indication aux anticoagulants et avaient un filtre cave ; 3 patientes avaient eu un premier épisode en post-partum datant de plus de 50 ans ; lors du deuxième épisode, on n'avait pas

retrouvé de facteur déclenchant. Une patiente avait bénéficié d'un traitement prolongé de 2 ans, arrêté 7 mois avant l'épisode de l'étude. Pour les deux autres patientes, le traitement anticoagulant avait été arrêté après six mois. Ces deux patientes auraient dû bénéficier d'un traitement prolongé.

On constate également que chez les patients ayant comme facteur de risque une immobilisation récente, aucun n'avait reçu de prophylaxie antithrombotique. Il faut rappeler que l'énoxaparine et le fondaparinux ont l'AMM non seulement pour la prévention des événements thromboembolique veineux en chirurgie orthopédique et abdominale à fort risque de complications thromboemboliques mais également pour le patient alité pour une affection médicale aiguë telle que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës et/ou affection rhumatologique. Dans notre étude, ce cas s'applique à 4 patients alités pour infection aiguë, sciatique, décompensation de maladie pulmonaire chronique. Que ce soit à domicile ou à l'hôpital ces patients n'ont pas reçu de prophylaxie. Deux de ces patients avaient déjà présenté des épisodes thromboemboliques non idiopathiques.

Un cancer actif représente également un facteur de risque reconnu de MVTE. Quinze pour cent des patients porteurs de cancer présentent au cours de leur maladie une complication thromboembolique et celle-ci représente la deuxième cause de décès chez le patient cancéreux hospitalisé. Chimiothérapie et hormonothérapie paraissent majorer ce risque. En prophylaxie primaire, dans un contexte de chirurgie oncologique, les HBPM sont efficaces, utilisées à dose optimale pour une durée adaptée au type de chirurgie. Dans un contexte médical, l'utilité d'un traitement anticoagulant préventif est moins bien définie en dehors d'un alitement prolongé.

Dans notre étude, citons le cas de *Mr T, 71 ans, qui est hospitalisé pour prise en charge d'une phlébite du membre inférieur. Ce patient est en cours de traitement palliatif d'un cancer de la prostate avec métastases ganglionnaires au rétropéritoine évoluant depuis 1997. Son traitement consiste en une hormonothérapie et une radiothérapie à visée décompressive sur les ganglions. Au cours de ce traitement, il n'est pas hospitalisé mais sa mobilité est fortement diminuée. Dans ce contexte de traitement palliatif, la thromboprophylaxie est à discuter au cas par cas en fonction du risque hémorragique lié au cancer. Il n'existe pas de consensus pour le traitement préventif de la MVTE en cas de cancer au stade palliatif.*

Le traitement par HBPM en cas de cancer est prescrit pour une durée d'au minimum 6 mois qui peut être largement plus importante en cas de MVTE récidivante (minimum 12 mois voire indéfiniment ou jusqu'à la guérison du cancer). Aucun des patients de notre étude ne se trouvait

dans ce cas de figure car les patients ayant un antécédent de MVTE n'avait pas de cancer actif au cours de l'épisode concerné par notre étude.

## **5.2. Diagnostic de MVTE.**

Sur le plan biologique, on ne peut se passer d'un bilan biologique de débrouillage qui reste indispensable pour éliminer certains diagnostics différentiels de l'EP et comme bilan préthérapeutique avant toute mise en place d'un traitement anticoagulant.

L'utilisation des D-dimères reste quant à elle, encore à rationaliser. En effet, s'ils ont été prescrits exclusivement en cas de probabilité clinique faible ou intermédiaire, dans un tiers des cas ils l'ont été chez des patients de 75 ans ou plus chez qui la valeur des D-dimères se situe de manière physiologique au dessus du seuil diagnostique. Il semble donc utile de rappeler au prescripteur que des situations pathologiques telles que les infections sévères, les néoplasies, les atteintes hépatiques, la grossesse, le contexte postopératoire et posttraumatique et le grand âge sont des situations cliniques où l'augmentation des D-dimères ne peut être interprétée comme un critère diagnostique d'embolie pulmonaire et où leur prescription n'est donc pas justifiée[4].

Sur le plan radiologique, la scintigraphie de ventilation/perfusion et l'angioscanner spiralé se partagent à parts égales le diagnostic d'EP. La scintigraphie pulmonaire reste encore très utilisée puisqu'elle est prescrite dans 50% des cas pour affirmer le diagnostic (contre 47% des cas pour l'angioscanner). Sa large utilisation est probablement liée à sa meilleure accessibilité au sein de l'hôpital. Alors que l'angioscanner demande parfois plusieurs jours avant d'être réalisé, la scintigraphie pulmonaire est souvent réalisée lors du passage aux urgences à condition que l'admission ait lieu en journée.

Pourtant, dans notre étude, plus d'une scintigraphie sur cinq est non contributive. On conclut donc au diagnostic d'EP devant l'association d'une TVP à l'échodoppler et de signes cliniques d'EP ou en poursuivant l'imagerie thoracique par un angioscanner multipliant ainsi les examens complémentaires. Afin de diminuer au maximum le nombre de ces scintigraphies non diagnostiques il faut s'assurer de l'absence d'éléments entravant la bonne interprétation de cet examen : antécédents cardiorespiratoires, anomalies radiologiques ou antécédent d'embolie pulmonaire (à moins de disposer d'une scintigraphie de référence réalisée à l'arrêt du traitement de l'épisode thromboembolique précédent). C'est pourquoi elle est classiquement recommandée chez des patients jeunes sans antécédents. Pourtant dans notre étude, toutes les scintigraphies non contributives ont été réalisées chez des patients de moins de 70 ans.

En ce qui concerne l'utilisation de l'angioscanner pulmonaire, nous manquons encore d'études pragmatiques de grande ampleur permettant de définir la place précise dans la stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire. La valeur prédictive négative de l'angioscanner multibarrettes, c'est-à-dire sa capacité à ne pas méconnaître l'EP lorsqu'elle existe, est en cours d'évaluation [15] et devrait permettre son utilisation plus large en association avec les D-Dimères pour éliminer l'EP en toute sûreté sans avoir recours de façon systématique au döppler veineux. Notre étude ne permet en aucun cas de vérifier cette bonne valeur prédictive négative puisqu'elle n'inclut que les patients dont le diagnostic d'EP est confirmé. Nous ne pouvons que vérifier la bonne utilisation de cet examen complémentaire et le respect de ses contre-indications.

Il est utilisé en première intention devant l'association d'un ou plusieurs signes cliniques d'EP (toux , hémoptysie, dyspnée, douleur thoracique ou syncope) chez 17 patients ( 77% des patients ayant eu un angioscanner), en seconde intention après une scintigraphie non contributive chez deux patientes, en seconde intention après un döppler positif chez un patient présentant un épanchement pleural radiologique sans signes cliniques d'EP. Les contre-indications sont respectées puisqu'une seule patiente ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min a eu un angioscanner et chez la seule patiente enceinte de l'étude on a utilisé la scintigraphie en première intention.

En cas de difficulté à établir le diagnostic d'EP, la stratégie diagnostique est d'associer l'angioscanner à la scintigraphie pulmonaire. On choisit donc de multiplier les examens les moins invasifs possibles et de réduire ainsi la place de l'angiographie pulmonaire. On s'aperçoit que c'est cette stratégie qui est désormais utilisé même dans les centres spécialisés dans la maladie veineuse thromboembolique qui, du fait du caractère réputé invasif de l'angiographie et du haut niveau d'expertise nécessaire au radiologue pour interpréter cet examen, préfèrent limiter son utilisation. Les études pragmatiques de suivi ont montré que le taux d'évènements thromboemboliques veineux après une angiographie normale était comparable ( 1,6% à 3 mois) aux résultats des stratégies diagnostiques validées associant différents examens non invasifs[40].

En guise d'exemple de cette prise en charge, on peut citer le cas de *Mme P. 44 ans hospitalisée pour douleur thoracique droite associée à une dyspnée dans un contexte d'immobilisation prolongée récente suite à une hystérectomie il y a deux mois, suivie d'une sciaticque. L'examen clinique retrouve comme seuls signes positifs une dyspnée sans désaturation et une diminution du murmure vésiculaire en base droite, pas de signes de phlébite. Le score de Genève est de 2 (faible probabilité clinique). L'indication des D-dimères*

*est donc respectée. Ils sont franchement positifs indiquant la nécessité de poursuivre les investigations. La radiographie thoracique montre un petit épanchement pleural droit et l'ECG un aspect S1Q3 sans tachycardie.*

*En première intention, une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion est réalisée qui conclut à un diagnostic de probabilité intermédiaire. L'association d'une faible probabilité clinique avec une scintigraphie « non diagnostique » ne permet pas d'affirmer la diagnostic. On réalise donc un angioscanner pulmonaire. Celui-ci montre la présence de deux micro-emboles dans deux artères sous-segmentaires du poumon droit avec deux zones de condensation traduisant un infarctus pulmonaire et un épanchement pleural droit minime. On connaît la difficulté d'interprétation des caillots sous-segmentaires et le manque de spécificité des images d'infarctus pulmonaire. Dans ce cas précis, la présence de plusieurs emboles est le critère qui conduit à affirmer la diagnostic d'EP et à traiter la patiente.*

On ne peut critiquer la démarche diagnostique chez cette patiente jeune sans antécédent respiratoire chez qui la prescription d'une scintigraphie pulmonaire de première intention semble légitime. Une autre alternative à l'angioscanner aurait été de réaliser un échodoppler des membres inférieurs. En cas d'échodoppler négatif, l'association avec une probabilité clinique faible et une scintigraphie non diagnostique exclue le diagnostic d'EP ; en cas de thrombose au doppler, la spécificité de cet examen est telle qu'elle permet d'affirmer le diagnostic.

Il existe dans notre étude une deuxième patiente chez qui l'association d'une scintigraphie pulmonaire et d'un angioscanner a été nécessaire : *Mlle C, 26 ans est hospitalisée pour douleur thoracique et hémoptysie. Elle a un antécédent de TVP sous HBPM en 2003 suite à une immobilisation pour une entorse de cheville. Le bilan de thrombophilie réalisé à l'époque était normal. Ses autres antécédents sont représentés par une fausse-couche spontanée en 2007, un asthme, une allergie aux macrolides et latex.*

*Lors de son admission aux urgences, elle déclare être enceinte de 11 SA. L'examen clinique est normal en dehors d'une tachycardie à 102/min. Il n'existe pas de signes de phlébite. Le score de Genève est de 8 (probabilité clinique moyenne).*

*Compte-tenu de la grossesse, une scintigraphie de perfusion seule est réalisée. Elle montre un aspect compatible avec un embole touchant au moins le segment antérieur du lobe supérieur droit. L'échodoppler des membres inférieurs montre un aspect douteux de thrombose iliaque externe gauche. On débute un traitement par HBPM.*

*Lors de la consultation gynécologique, on constate finalement que la grossesse est arrêtée à 7 SA nécessitant une aspiration et l'arrêt du traitement anticoagulant pour le geste. On réalise donc un scanner thoraco-abdominal pour éliminer un thrombus flottant. Celui-ci objective des*

***condensations alvéolaires périphériques et des thrombus veineux des veines fémorales droites et gauches et de la veine iliaque droite non flottant. On peut donc réaliser l'aspiration et débiter ensuite le traitement par AVK.***

Dans ce cas, le scanner thoracique est utilisé en complément de la scintigraphie pulmonaire qui ne pouvait être réalisée initialement en raison de la grossesse. Il confirme le diagnostic et apporte des éléments supplémentaires ne pouvant pas être précisés par la scintigraphie comme l'existence d'un caillot flottant.

Une autre stratégie utilisée dans cette étude pour aboutir au diagnostic d'EP est d'associer une imagerie thoracique après un doppler veineux positif. Il s'agit de 9 patients dont 3 ont une TVP proximale. Ces patients ont tous les trois une forte probabilité clinique d'EP. L'association TVP proximale au doppler / forte probabilité clinique aurait pu faire porter le diagnostic d'EP sans recourir à l'imagerie thoracique.

En effet, la fréquence d'une EP en présence d'une TVP proximale chez les patients présentant des signes cliniques d'EP est supérieure à 95%. En conséquence le rapport de vraisemblance d'une échographie doppler positive est très élevé et le diagnostic d'EP post-test est quasi certain. En pratique, il n'y a pas de certitude absolue, mais une probabilité suffisamment forte pour arrêter les investigations, d'autant plus qu'une TVP proximale ou une EP auront les mêmes conséquences thérapeutiques en terme d'INR cible et de durée de traitement et en terme de recherche étiologique. On peut donc de ce fait retenir le diagnostic d'EP sur la découverte d'une TVP proximale au doppler veineux, méthode simple, non invasive, disponible et peu coûteuse et limiter ainsi l'accès aux examens plus invasifs comme la tomodensitométrie, les rendant plus disponibles pour les autres patients [41].

Cette attitude n'a été observée que dans le cas de trois patients (11% des diagnostic de EP associée à une TVP) pour lesquels on a arrêté les investigations après un doppler positif et conclu au diagnostic d'EP devant l'association TVP/ signes cliniques d'EP.

Par contre, pour les 6 autres patients de l'étude, la mise en évidence d'une TVP distale ne suffit pas pour établir le diagnostic d'EP. En effet, il existe un plus grand nombre de faux positifs en échographie-doppler au niveau distal en particulier chez les patients asymptomatiques. La sanction thérapeutique n'étant pas la même en ce cas (traitement plus court en cas de TVP distale isolée qu'en cas de TVP proximale et/ou EP), il était donc nécessaire de poursuivre les investigations supplémentaires.

### 5.3. Bilan étiologique.

La réalisation du bilan étiologique apparaît assez hétérogène. Ceci est en partie dû à la difficulté de récupération des résultats. En effet, certains bilans étiologiques ont été réalisés dans le service durant l'hospitalisation, d'autres ont été prescrits à la sortie d'hospitalisation et réalisés en ville, pour d'autres enfin, la conduite à tenir a été détaillée sur le courrier de sortie du patient, laissant le médecin traitant se charger de leur prescription. Les résultats de ces examens réalisés en ville n'ont pu être récupérés que chez les patients revus en consultation de suivi au CHU.

En ce qui concerne la réalisation d'échodoppler des membres inférieurs, seuls 3 patients n'ont pas bénéficié d'une recherche de TVP après le diagnostic d'EP. Ces patients ne présentaient pas de signe clinique de TVP. Rappelons que la recherche d'une TVP se fonde sur deux objectifs : à court terme c'est l'évaluation du risque de récurrence, à plus long terme c'est la prévention de la maladie post-thrombotique. La fréquence de cette maladie dont la traduction clinique est une sensation de jambes lourdes voire une ankylose douloureuse avec des troubles trophiques majeurs, varie de 5 à 100% selon les études [38]. L'impact en est majeur tant en terme de qualité de vie pour le patient qu'en terme de dépenses de santé générées pour la collectivité. Le seul moyen de prévenir l'apparition de la maladie post-phlébitique est le port d'une contention élastique[33]. Il semble difficile d'imposer le port d'une contention élastique à un patient sans avoir eu la confirmation de la présence d'une TVP .

Détaillons les recherches étiologiques effectuées chez les 9 patients n'ayant aucun facteur de risque transitoire et au moins un antécédent de MVTE.

Pour les quatre patients de moins de 70 ans le bilan étiologique n'est pas le même. Chez le premier âgé de 43 ans, on ne réalise qu'un bilan de thrombophilie qui retrouvera une mutation du facteur V Leiden ; chez le second âgé de 47 ans, le bilan de thrombophilie ayant déjà été effectué sept mois plus tôt, son bilan consiste en une RP, un dosage des PSA et une échographie abdominale. Un troisième patient de 62 ans bénéficie d'un bilan de thrombophilie isolé. La quatrième âgée de 65 ans, n'a eu aucun bilan lors de l'hospitalisation, aucun bilan n'est recommandé sur le courrier de sortie et la patiente n'a pas encore été revue en consultation de suivi à 3 mois.

Pour les plus âgés, le bilan de thrombophilie n'est pas réalisé sauf chez une patiente présentant des antécédents familiaux importants. Cette attitude respecte les recommandations. Par contre la recherche d'une néoplasie n'est pas systématique et consiste uniquement en une consultation gynécologique.

Chez les patients n'ayant pas d'antécédent de MVTE et pas de facteurs de risque transitoire, ayant donc une MVTE a priori idiopathique, le bilan de thrombophilie est réalisé chez tous les patients de moins de 70 ans et la recherche de néoplasie a consisté en un examen gynécologique chez 2/3 des patientes, une échographie abdominale chez la moitié des patientes et chez les hommes un dosage des PSA et une échographie abdominale pour la moitié d'entre eux.

2 de ces patients soit 12% des patients avec une MVTE idiopathique n'ont eu aucun bilan étiologique et sont sortis sans bilan étiologique prescrit ni préconisé sur le courrier de sortie.

Une de questions que nous nous posions en commençant cette étude était de savoir si nous n'effectuons pas trop d'examens complémentaires dans le bilan de la MVTE, il semble que ce ne soit pas le cas et que, quand ils sont prescrits, la prescription de ces examens respecte les recommandations actuelles. En revanche, il ressort de cette étude que ce bilan ne soit pas toujours systématique. Le bilan actuellement recommandé se compose d'un examen clinique complet, d'un bilan biologique de base, d'un examen gynécologique avec mammographie chez la femme, du dosage des PSA avec toucher pelvien chez l'homme. Les autres examens seront demandés en cas de points d'appel biologique ou clinique.

Afin de s'assurer que le bilan étiologique est bien réalisé et bien adapté à la situation clinique, on pourrait prévoir des ordonnances type à remettre au patient en fin de séjour avec pour le médecin un guide de prescription des examens complémentaires à effectuer en ville. (cf annexe 1)

#### **5.4. Prise en charge thérapeutique.**

Le traitement par HNF ou HBPM est mis en route sans délai pour 90% des patients. Il reste 6 patients pour lesquels le traitement n'a été débuté que le lendemain. Nous n'avons pas retrouvé d'explication concernant ce retard de prise en charge, il s'agit peut-être pour certains d'entre eux d'un biais d'enregistrement, le diagnostic radiologique ayant lieu tard dans la soirée et la première injection le matin suivant.

Le relais par fluindione est mis en place dans les trois premiers jours pour 87% des patients. Pour Mme C, dont nous avons déjà parlé précédemment, le relais est fait plus tardivement en raison de sa grossesse puis du geste chirurgical réalisé. Pour les autres patients, les raisons de ce retard n'ont pu être expliquées.

Le temps de traitement par héparine est en moyenne de 5,7 jours, ce qui correspond aux recommandations actuelles qui préconisent au moins 5 jours de traitement par héparine dans le but de stabiliser le thrombus et d'empêcher les récives précoces. Ce temps correspond au temps nécessaire pour équilibrer l'INR avec la fluindione. Lorsque l'INR cible n'est pas atteint avant la sortie d'hospitalisation, on effectue un changement d'héparine pour des raisons de facilité d'utilisation à domicile. Les patients sortent donc avec une prescription de tinzaparine ou de fondaparinux qui s'utilisent toutes deux en une seule injection quotidienne. Dans notre étude, 57% des patients sortant sous héparine étaient traités par tinzaparine et 38% par fondaparinux.

Le fondaparinux présente un avantage supplémentaire outre qu'il ne nécessite qu'une injection quotidienne par jour, c'est que la surveillance plaquettaire est inutile. Sa prescription est moins fréquente car l'obtention de l'AMM pour le traitement curatif de la MVTE est encore récente.

Les durées d'hospitalisation sont en générale courtes (5 jours et moins pour plus de 50% des patients). Cette durée est conditionnée par le temps d'immobilisation totale requise pendant les premiers jours, le temps d'obtention des examens complémentaires permettant le diagnostic ou le bilan étiologique si on décide de le réaliser à l'hôpital, l'apparition de complications liées à la maladie ou au traitement, et les difficultés de retour à domicile de certains patients âgés dépendants.

Après cinq jours d'hospitalisation qui semble incompressible, il nous semble possible d'envisager un retour à domicile précoce si l'état clinique du patient le permet. Ce retour précoce ne peut se faire dans de bonnes conditions que s'il existe une information suffisante du patient et un relais efficace avec les médecins de ville.

En effet, le bilan étiologique peut tout à fait être réalisé en ville et sans urgence, à condition de bien spécifier au médecin traitant en quoi il consiste. Le patient sera de toute façon revu en consultation sous 3 à 6 mois avec un échodoppler +/- scintigraphie pulmonaire de contrôle et les résultats du bilan étiologique afin de décider de la poursuite ou non du traitement anticoagulant.

La poursuite de l'adaptation du traitement par AVK est également réalisable en ville sous réserve de la compréhension du traitement par le patient. Il existe actuellement un guide à l'usage des patients distribués et réalisés par la Société Française de Cardiologie. Ils ne doivent toutefois pas être remis au patient sans une information supplémentaire en insistant sur les risques de l'automédication et en expliquant l'attitude à avoir en cas de saignement ou d'oubli de traitement.

Le patient doit connaître :

- la raison pour laquelle ce traitement lui a été prescrit
- son INR cible
- les principes d'équilibre du traitement
- les risques hémorragiques et thrombotiques liés au traitement
- les signes annonciateurs d'un surdosage.

Il convient également de rappeler au médecin traitant les règles d'adaptation du traitement par AVK lors des premiers jours de son instauration.

Au total, on peut donc prévoir un dossier de sortie type en cas de diagnostic de MVTE avec :

- l'ordonnance du bilan étiologique à réaliser ,
- l'ordonnance de fondaparinux ou de tinzaparine et de fluindione et de bas de contention avec une aide à la prescription et à la surveillance du traitement,
- le guide de surveillance des AVK,
- un rendez-vous de consultation de suivi à 3 ou 6 mois avec scintigraphie ou döppler de contrôle.(cf Annexes)

La durée du traitement anticoagulant est réévaluée lors des consultations de contrôle. La décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement est prise en fonction des éléments suivants :

- le risque de rechute à l'arrêt des AVK
- le risque de saignement sous traitement
- les conséquences cliniques d'un saignement ou d'une récurrence
- le souhait du patient.

Le risque de rechute dépend de la localisation de la thrombose si elle existe (proximale ou distale), des antécédents de MVTE, du sexe du patient (risque relatif : 1,5 pour l'homme), de l'existence d'un SAPL ou d'une thrombophilie constitutionnelle.

La place du dosage des D-dimères en fin de traitement et de la thrombose résiduelle comme facteurs de risque de rechute, est en cours d'évaluation.

Le risque de saignement est lié quant à lui à l'âge (>75ans), et à la présence de facteurs de risque : antécédent de saignement d'origine gastrointestinale, antécédent d'accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale et mauvaise observance du traitement.

C'est avec tous ces éléments et avec l'accord de son patient que le clinicien décide de poursuivre ou d'interrompre le traitement

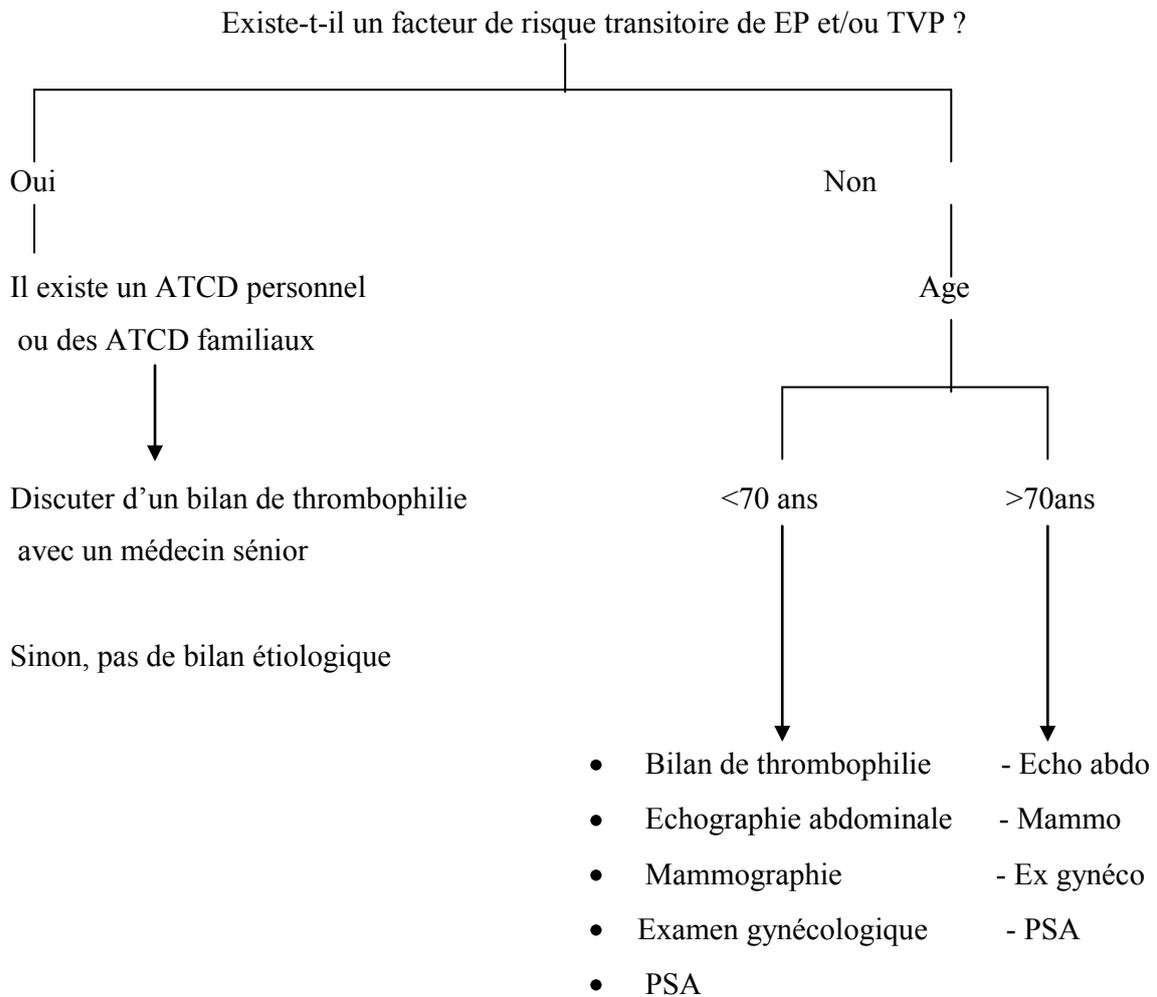
## CONCLUSION

Dans la multitude d'examens complémentaires à sa disposition pour établir le diagnostic de MVTE, le clinicien doit choisir les plus pertinents en fonction de la situation clinique qu'il rencontre. Ce travail a tenté d'en redonner les principales indications. Il semble qu'elles soient dans l'ensemble bien respectées selon l'étude que nous avons réalisée.

Sur le plan thérapeutique, malgré les recherches prometteuses menées par les laboratoires pharmaceutiques, le traitement anticoagulant de référence reste l'héparinothérapie relayée par le traitement AVK. Avant de le prescrire, il est absolument nécessaire de bien évaluer la balance bénéfice risque d'un tel traitement.

L'instauration du traitement et le bilan étiologique de la maladie a lieu dans la majeure partie des cas à l'hôpital mais une bonne collaboration avec les médecins de ville est indispensable pour assurer une bonne observance du traitement et un suivi correct de la maladie. Ce travail propose quelques pistes pour simplifier le relais ville-hôpital.

## Annexe 1 : Aide à la prescription du bilan étiologique de la MVTE



**Annexe 2 : Ordonnance préétablie de traitement de la MVTE par Tinzaparine et Fluindione.**

Nantes, le .....

Mme/ Mr .....

Poids :

- PREVISCAN\* ... cp /j
- INNOHEP \* 175 UI anti Xa/kg/j soit ....ml , une injection sous-cutanée par jour

QSP .... jours

- Une paire de bas de contention : grade ...

**Annexe 3 : ordonnance de surveillance du traitement par Tinzaparine et Fluindione.**

Nantes, le .....	
Mme/ Mr .....	Poids :
Prise de sang à réaliser le .....	
Numération plaquettaire INR	
Résultats à adresser au médecin traitant.	
<p>Posologie du Préviscan* à adapter en fonction de l'INR obtenu après la 3<sup>ème</sup> prise suivant une modification de posologie :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <math>1 &lt; \text{INR} \leq 1,2</math> : augmenter de <math>\frac{1}{2}</math> cp</li><li>- <math>1,2 &lt; \text{INR} \leq 1,5</math> : augmenter de <math>\frac{1}{4}</math> cp</li><li>- <math>1,5 &lt; \text{INR} \leq 2</math> : même dose</li><li>- <math>2 &lt; \text{INR} \leq 3</math> : diminuer d' <math>\frac{1}{4}</math> cp</li><li>- <math>\text{INR} &gt; 3</math> : diminuer de <math>\frac{1}{2}</math> cp</li></ul> <p>Le traitement par tinzaparine (INNOHEP*) doit être arrêté après l'obtention d'un INR entre 2 et 3 sur deux contrôles effectués à 48h d'intervalle.</p>	

**Annexe 4 : Ordonnance préétablie de traitement de la MVTE par Fondaparinux et Fluindione.**

Nantes, le .....

Mme/ Mr .....

Poids :

- PREVISCAN\* ... cp /j
- ARIXTRA \* 7,5mg : une injection sous-cutanée par jour

QSP .... jours

- Une paire de bas de contention : grade ...

**Annexe 5 : Ordonnance de surveillance du traitement par Fondaparinux et Fluindione.**

Nantes, le .....	
Mme/ Mr .....	Poids :
Prise de sang à réaliser le .....	
INR	
Résultats à adresser au médecin traitant.	
<p>Posologie du Préviscan* à adapter en fonction de l'INR obtenu après la 3<sup>ème</sup> prise suivant une modification de posologie :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <math>1 &lt; \text{INR} \leq 1,2</math> : augmenter de <math>\frac{1}{2}</math> cp</li><li>- <math>1,2 &lt; \text{INR} \leq 1,5</math> : augmenter de <math>\frac{1}{4}</math> cp</li><li>- <math>1,5 &lt; \text{INR} \leq 2</math> : même dose</li><li>- <math>2 &lt; \text{INR} \leq 3</math> : diminuer d' <math>\frac{1}{4}</math> cp</li><li>- <math>\text{INR} &gt; 3</math> : diminuer de <math>\frac{1}{2}</math> cp</li></ul> <p>Le traitement par fondaparinux (ARIXTRA*) doit être arrêté après l'obtention d'un INR entre 2 et 3 sur deux contrôles effectués à 48h d'intervalle.</p>	

## Annexe 6 : Prescription de la scintigraphie et de l'échodoppler de contrôle.

Nantes, le .....

Madame, Monsieur,

Dans le cadre du suivi de votre maladie veineuse thromboembolique, vous êtes convoqué aux examens de contrôle suivants :

- Scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion : le ..... à ....h....  
dans le service de Médecine Nucléaire de l'Hôtel Dieu.
  
- Echographie-doppler veineux des membres inférieurs : le ..... à ....h....  
dans le service d'Explorations Fonctionnelles de l'Hôtel Dieu.

Si vous êtes dans l'impossibilité de vous rendre à ce rendez-vous , merci de nous en avvertir en téléphonant au

Service de Médecine Nucléaire : 02.40.08.41.36.

Service des Explorations Fonctionnelles Vasculaires: 02.40.08.33.55.

**Annexe 7 : Carnet d'information et de suivi du traitement par AVK.**

## **LISTE des ABREVIATIONS**

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Antivitamine K

BGA : Bilan gazeux artériel

ECG : Electrocardiogramme

EP : Embolie Pulmonaire

FC : Fréquence Cardiaque

GDS : Gaz du sang artériel

HBPM : Héparine de Bas Poids moléculaire

HNF : Héparine non fractionnée

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

MI : Membre Inférieur

MPU : Médecine Polyvalente-Urgences

MVTE : Maladie Veineuse Thromboembolique

OMI : Œdème des Membres Inférieurs

PSA : Prostate Specific Antigen

RIETE: Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembolica Venosa en España

RP : Radiographie Pulmonaire

SAPL : Syndrome des Antiphospholipides

TP : Taux de Prothrombine

TPHA-VDRL : Treponema Pallidum Haemagglutination Assay-Veneral Disease Research Laboratory

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] PIOPED I : PIOPED Investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990 ; 263 : 2753-9.
- [2] Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 165-171.
- [3] Leroy C, Mansourati J, Sitbon O, Gouny P, Mottier D. Thromboses: édition Margauxorange 2004. p123.
- [4] Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic test for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 85: 744.
- [5] Diehl JL, Meyer G, Perrier A. Société de réanimation de langue française. Embolie Pulmonaire : édition Elsevier 2005.
- [6] Bell WR, Simon TL, Demets DL. The clinical features of submassive pulmonary emboli. *Am J Med* 1977 ; 62 : 355-360
- [7] Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, Laurent M, Hirsch JL, Ferrari E, Bosson JL, Mottier D, Beau B. A comparaison of low-molecular-weight heparin with unfractionned heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337 : 663-9
- [8] Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994 ; 271 : 223-5.
- [9] Hirsh J, Bettman M, Coates G, Hull RD. Diagnosis of pulmonary embolism. In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, Eds. Hemostasis and Thrombosis : Basic Principles and Clinical Practice, Third Edition. Lippincott company, Philadelphia, 1994, pp 1322-30.
- [10] Emmerich J, Embolie pulmonaire et recherché d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. In Bounameaux H, Simonneau G, Ed Frison Roche : Embolie pulmonaire stratégies actuelles de prise en charge, 1998, pp 77-83.

- [11] Perrier A, Junod AF, Has the diagnosis of pulmonary embolism become easier to establish? *Respir Med* 1995; 89: 241-51.
- [12] Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism : is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000 ; 160: 521-6.
- [13] ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism: Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. *Chest* 1996; 109: 233-7.
- [14] Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensibility and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132 (3): 227-32.
- [15] Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism : a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002 ; 360 (9349) : 1914-20.
- [16] Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Nevel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. *N Engl J Med* 2005 Apr 28 ; 352 (17) : 1760-8.
- [17] Henry JW, Relyea B, Stein PD. Continuing risk of thromboemboli among patients with normal angiograms. *Chest* 1995 ; 107 : 1375-8.
- [17B] Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non – invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-5.
- [18] Barritt D, Jordan S. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309-12.
- [19] Brandjes D, Heijboer H, Buller H, de Rijk M, Jagt H, ten Cate J. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992 ; 327 (21) : 1485-9.

[20] Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban J, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou héparine standard: évaluations dans l'embolie pulmonaire. *N Engl J Med* 1997 ; 337 (10) : 663-9.

[21] Gallus A, Jackaman J, Tillet J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986 ; 2 ( 8519 ) : 1293-6.

[22] Leroyer C, Bressollette L, Oger E, Mansourati J, Cheze-Le Rest C, Nonent M, et al. Early versus delayed introduction of oral vitamine K antagonists in combination with low-molecular-weight heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A randomised clinical trial. The ANTENOX Study Group. *Haemostasis* 1998; 28 (2) : 70-7.

[23] Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep; 126(3 Suppl): 401S-428S. Review. Erratum in *Chest*. 2005 Jan;127(1):416.

[24] Hull RD, Hirsh J, Jay R, Carter C, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. *New Engl J Med* 1982; 307: 1676-81.

[25] Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; 74, 606-611.

[26] Hutten B, Prins M, Gent M, Ginsberg J, Tijssen J, Buller H. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18 ( 17 ) : 3078-83.

[27] Lee A, Levine M, Baker R, Bowden C, Kakkar A, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 (2) : 146-53.

- [28] Bernardi E, Prandoni P, Lensing AW, et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep-vein thrombosis: prospective cohort study. The Multicentre Italian D-dimer Ultrasound Study Investigators Group. *BMJ* 1998; 317: 1037-40.
- [29] Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-8.
- [30] Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985 ; ii : 515-8.
- [31] Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. for the PREPIC Study Group. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 409-15.
- [32] Decousus H for the PREPIC study group; Eight-year follow-up of a randomised trial investigating vena cava filters in the prevention of PE in patients presenting a proximal DVT: The PREPIC trial. *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 (Suppl) : OC440.
- [33] Prandoni P. Below-knee compression stockings for prevention of the post-thrombotic syndrome: a randomised study[abstract]. *Pathophysiol Haemost Throm* 2002;32(suppl2), 72.
- [34] Partsch H, Blattler W. Therapy of deep-venous thrombosis with low-molecular-weight heparin, leg compression and immediate deambulation. *Vasa* 2001;30, 195-204.
- [35] Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-33.
- [36] Alatri A, Bucciarelli M, Moia M, Mannuccio Mannucci P. Occult cancer and venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 80: 347-8.
- [37] Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-9.
- [38] Chenu E, Guias B, Mottier D, Leroyer C. Quel bilan réaliser au décours d'un épisode d'embolie pulmonaire ? *Rev Mal Respir* 1999, 16, 1007-1017.

[39] Ruiz-Giménez N, Suarez C, Gonzales R, Nieto JA, Todoli JA, Samperiz AL, Monreal M, for the RIETE Investigators. Prediction of major bleeding in patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry.

[40] Henry JW, Relyea B, Stein PD. Continuing risk of thromboemboli among patients with normal pulmonary angiograms. *Chest* 1995; 107: 1375-8.

[41] Bosson JL. Apport de l'échographie veineuse pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire. Embolie Pulmonaire, Société de Réanimation de Langue Française, édition ELSEVIER 2005.

**NOM : BROCH**

**PRENOM : HELENE**

**Titre de Thèse :**

**Evaluation de la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique dans le service de Médecine Polyvalente- Urgences du CHU de Nantes . Etude prospective sur 56 patients hospitalisés de novembre 2006 à juillet 2007.**

---

### **RESUME**

La prévalence de la maladie veineuse thromboembolique reste élevée malgré les traitements prophylactiques existants. Les stratégies diagnostiques sont de mieux en mieux évaluées. Le traitement de la maladie veineuse thromboembolique n'est pas dénué de risque, il faut donc bien en peser les indications et assurer une bonne observance à long terme. Pour cela, une collaboration avec les médecins extra-hospitaliers est indispensable.

---

### **MOTS-CLES**

Embolie pulmonaire

Thrombose veineuse profonde

Maladie veineuse thromboembolique