

## **N°135C Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient**

### **Bases du traitement**

#### ***Héparinothérapie***

##### **Héparines de bas poids moléculaires (HBPM)**

Elles ont une efficacité au moins aussi bonne que l'héparine standard. Elles ont l'avantage d'une plus grande stabilité de leur effet et une meilleure absorption. On peut donc les prescrire par voie sous cutanée à la posologie de 70 à 100 UI/kg/12h selon les spécialités. Un traitement par une seule injection par jour est possible avec certaines HBPM. Il faut être attentif au risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. On doit donc disposer d'une clairance de la créatinine (mesurée ou estimée par la formule de Cockcroft) notamment chez le sujet âgé. En cas de clairance inférieure à 70 ml/min une surveillance biologique de l'activité anti-Xa s'impose, de même chez l'obèse et le sujet âgé de plus de 80 ans. Elle est réalisée 3 heures après l'injection, au pic d'héparinémie. La zone d'efficacité varie selon le type d'HBPM de 0,5 à 1 UI/ml. En cas de clairance inférieure à 30 ml/min, l'HBPM est contre-indiquée.

##### **Héparine non fractionnée**

Le traitement commence par un bolus intraveineux de 100 UI/kg suivi par un traitement intraveineux continu au pousse-seringue avec une posologie initiale de 500 UI/kg/j adaptée en fonction du Temps de Céphaline Activée 2 à 4 heures après le début du traitement, puis quotidien (cible pour le TCA : 2 fois le témoin). Cette modalité thérapeutique est utile lorsque l'on envisage d'interrompre en urgence le traitement anticoagulant (ponction, chirurgie...) car la demi-vie de l'héparine standard est de deux heures.

Quelle que soit l'héparine utilisée, le risque de thrombopénie impose dans tous les cas une surveillance de la numération plaquettaire deux fois par semaine.

#### **Anticoagulants oraux**

En l'absence de contre-indication, les anticoagulants oraux (anti-vitamine K) sont commencés dès les premiers jours de traitement en relais de l'héparinothérapie. Après introduction de l'AVK on doit poursuivre l'héparinothérapie jusqu'à l'obtention d'un INR entre 2 et 3 à 2 contrôles successifs à au moins 24 heures d'intervalle. Il est recommandé d'utiliser des AVK de demi-vie longue.

#### **Contention élastique**

Elle fait partie intégrante du traitement. Elle permet d'obtenir une amélioration rapide des symptômes et limite le risque de maladie post-thrombotique. On utilise soit une contention par bandes élastiques (plus facile à adapter en cas d'œdème initial) soit par bas de classe 2 ou 3. Elle est portée 24 h sur 24 pendant les premiers jours puis dans la journée.

#### **Mobilisation précoce**

L'avènement des HBPM a permis de traiter de plus en plus de thromboses veineuses en ambulatoire. Il faut inciter le patient à déambuler dès que possible avec contention, après obtention d'une anticoagulation efficace pour les thromboses veineuses profondes.

## Rééducation vasculaire

Elle a pour objectif d'améliorer le fonctionnement de la pompe musculo-veineuse du mollet.

## Attitude thérapeutique

L'existence d'une EP clinique ne modifie pas les principes thérapeutiques en-dehors des EP graves. Il convient bien sûr d'adapter le traitement symptomatique (O2, antalgique...).

Le traitement d'urgence est l'héparine (la plupart du temps HBPM). Les antivitaminiques K sont débutés aussi vite que possible sauf cas particulier. L'héparine n'est interrompue qu'après obtention d'un INR entre 2 et 3 sur 2 prélèvements à 24h d'intervalle. Le patient doit marcher dès obtention d'une anticoagulation efficace avec une contention adaptée.

Quel que soit le choix thérapeutique, un diagnostic topographique précis de la TVP est indispensable avant traitement. Le traitement ambulatoire des TVP a fait la preuve de son efficacité à condition de disposer à domicile d'un diagnostic positif et étiologique et d'un suivi rigoureux. Pour traiter à domicile un patient avec TVP, il faut avoir éliminé une embolie pulmonaire symptomatique, avoir évalué le risque hémorragique et être certain que le contexte personnel ou familial est favorable.

La durée du traitement dépend de l'équilibre entre le risque de récurrence et le risque hémorragique.

Pour les thromboses proximales elle varie de 3 à 6 mois ou plus en fonction du contexte. Le choix entre 3 et 6 mois de traitement anticoagulant dépend de l'existence ou non d'un facteur déclenchant transitoire.

En ce qui concerne les TVP surales, la durée varie entre 6 semaines et 3 mois.

Lorsqu'il existe une étiologie authentifiée et permanente (anomalies de l'hémostase, cancer...) et pour les TVP idiopathiques récidivantes, des traitements prolongés sur une ou plusieurs années sont à discuter au cas par cas en fonction du risque hémorragique.

La contention doit être adaptée dans sa durée et son type en fonction de l'évolution clinique et hémodynamique.

## Traitements complémentaires éventuels

**L'interruption partielle de la veine cave inférieure permet une prévention des migrations emboliques par la mise en place d'un barrage mécanique sur la veine cave (filtre endocave percutané). Les indications sont les contre-indications formelles aux anticoagulants et les échecs du traitement anticoagulant bien conduit (extension ou récurrence certaine).**

**Une thrombectomie en urgence est impérative en cas de phlébite bleue authentique (avec ischémie aiguë).**

**La thrombose proximale de la veine grande saphène requiert le même traitement que les thromboses veineuses profondes. Certains proposent la crosssection qui permet de raccourcir la durée du traitement anticoagulant .**

## En pratique

**Héparinothérapie par HBPM (débutée dès la suspicion clinique et poursuivie ou non en fonction des examens complémentaires).**

**Relais AVK précoce.**

**Mobilisation rapide.**

## Traitement préventif

L'évaluation du risque thrombo-embolique veineux doit être systématique pour tout patient, hospitalisé ou à domicile, médical ou chirurgical. Elle doit aboutir à la décision de mettre en route, ou non, une prophylaxie de la maladie veineuse thrombo-embolique, en tenant compte aussi du risque hémorragique. Le clinicien doit alors répondre à plusieurs questions : quels moyens utiliser, pour quelle durée ?

Si les facteurs de risque veineux thrombo-emboliques transitoires (situation à laquelle est confronté le patient) et permanents (propres au patient) sont actuellement relativement bien identifiés (voir chapitre diagnostic), leur association pour classer le patient en fonction du degré de risque reste difficile, voire empirique.

### Prévention en milieu chirurgical

C'est le milieu où les études sont les plus nombreuses et les recommandations les mieux codifiées en fonction du type d'intervention (cf T5 et T6).

#### T1 - Risque thrombo-embolique veineux chez les patients chirurgicaux sans prophylaxie

Niveau de risque	TVP distales	TVP proximales	EP cliniques	EP fatales
Faible risque Chirurgie mineure et patients < 40 ans sans autre FR	2 %	0,4 %	0,2 %	0,002%
Risque modéré - Chirurgie mineure avec autre FR - Chirurgie non-majeure et patients de 40-60 ans sans autre FR - Chirurgie majeure et patients < 40 ans sans autre FR	10 à 20 %	2 à 4 %	1 à 2 %	0,1 à 0,4 %
Risque élevé -Chirurgie non-majeure et patients de plus de 60 ans ou avec autre FR	20 à 40 %	4 à 8 %	2 à 4 %	0,4 à 1 %
Risque très élevé - Chirurgie majeure et patients > 40 ans avec antécédents de MTEV, cancer ou thrombophilie biologique. - Prothèse totale de hanche ou du genou. - Fracture de hanche, traumatisme majeur, traumatisme médullaire.	40 à 80 %	10 à 20 %	4 à 10 %	0,2 à 5 %

**T2 - Schéma d'administration en chirurgie à risque thromboembolique modéré**

	Posologie/24 h	Délai entre injection pré-opératoire et chirurgie	Nombre d'injections/24 h
Clivarine®	1432 UI anti-Xa	2 h	1
Fragmine®	2500 UI anti-Xa	2 à 4 h	1
Fraxiparine®	2850 UI anti-Xa	2 h	1
Innohep®	2500 UI anti-Xa*	2 h	1
Lovenox®	2000 UI anti-Xa	2 h	1

\* si le patient est à risque élevé : 3500

**T3 - Schéma d'administration en chirurgie à risque thromboembolique élevé**

	Posologie/24 h	Délai entre injection pré-opératoire et chirurgie	Nombre d'injections/24 h
Clivarine®	3 436 UI anti-Xa	12 h	1
Fragmine®	5 000 UI anti-Xa	2 h (demi-dose) ou 12 h	1
Fraxiparine®	38 UI anti-Xa/kg/12 h puis 57 UI/kg à J4	12 h	1
Innohep®	4 500 UI anti-Xa	12 h	1
Lovenox®	4 000 UI anti-Xa	4 h (demi-dose) ou 12 h	1

**Prévention en médecine**

L'enoxaparine (Lovenox® 40 mg une fois par jour), a l'AMM pour prévenir la MTE dans l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance respiratoire aiguë et dans des pathologies aiguës infectieuses, rhumatismales ou inflammatoires digestives, associées à un facteur de risque intrinsèque (âge > 75 ans, un cancer, antécédent thrombo-embolique veineux, l'obésité, les varices, traitement hormonal en dehors des traitements substitutifs de la ménopause, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique).

**T4 - TVP observées dans les séries contrôles des études de prophylaxie chez des patients médicaux**

Patients hospitalisés pour	TVP observées (phlébographie)	Intervalle de confiance 95 %
Infarctus du myocarde	24 %	18 à 30 %
Accident vasculaire cérébral constitué	55 %	49 à 60 %
Autres situations médicales aiguës	16 %	13 à 19 %

### **Moyens physiques de prévention**

Les moyens physiques, non pharmacologiques, sont représentés par la compression pneumatique intermittente, les bas de contention dits "antithromboses", la mobilisation passive et active dès que possible (mobilisation et déambulation précoces) ainsi que la kinésithérapie respiratoire. Ils sont les seuls moyens utilisables en cas de risque hémorragique important.

Alors que leur efficacité est largement démontrée, il est regrettable qu'ils ne soient pas plus souvent appliqués soit comme seul moyen prophylactique en cas de risque faible, soit en complément des antithrombotiques en cas de risque modéré ou fort.

La contention élastique correctement utilisée est démontrée non seulement efficace mais également réductrice de coût. Il est aussi démontré que la réduction du risque thromboembolique est plus importante avec l'association contention et traitement antithrombotique qu'avec la seule prophylaxie antithrombotique.

### **Durée du traitement**

La durée de la prophylaxie : elle doit bien entendu couvrir la période d'hospitalisation ou d'immobilisation mais il est recommandé, tout au moins en post chirurgical lourd, de maintenir la prophylaxie six semaines. La question reste entière pour les patients médicaux.

Les autres moyens : les AVK peuvent être utilisés dans la prévention au long cours (chambre implantable chez le cancéreux) voire en chirurgie orthopédique. L'aspirine ne peut actuellement être préconisée.

## **Planification du suivi**

### **Suivi du traitement héparinique**

Tout traitement héparinique nécessite une surveillance des plaquettes au moins deux fois par semaine. Les recommandations récentes de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé n'autorisent plus l'utilisation des HBPM en traitement préventif dans l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min calculée par la formule de Cockcroft) et mettent en garde sur le risque hémorragique inhérent à certaines situations (sujet âgé, insuffisant rénal, traitement prolongé au-delà de 10 jours, non respect des modalités thérapeutiques conseillées).

### **Suivi du traitement antivitaminique K**

Le suivi est assuré par la mesure de l'INR (entre 2 et 3 sauf cas particulier). Une fois l'équilibre obtenu, le traitement est surveillé par l'INR deux fois par semaine pendant le premier mois puis 1 à 2 fois par mois en fonction de la stabilité de l'équilibre du traitement chez chaque patient. Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec les AVK.

**Estimation du risque hémorragique d'un patient non hospitalisé sous AVK**

Facteurs de risque	• Âge = 65 ans	= 1	
	• Antécédent d'AVC	= 1	
	• Antécédent d'hémorragie digestive	= 1	
	• Infarctus du myocarde récent ou hémocrite < 30 % ou créatininémie > 15 mg/l ou diabète sucré	= 1	
Estimation du risque d'hémorragie majeure	Score = 0	Score = 1 ou 2	Score = 3 ou 4
	Faible	intermédiaire	Élevé
3 mois	2 %	5 %	23 %
12 mois	3 %	12 %	48 %
48 mois	5 %	26 %	78 %]

**T3**

	<b>Potentialisation de l'effet des AVK</b>	<b>Diminution de l'effet des AVK</b>
Absorption	Ralentisseurs de transit digestive	Antiacides, charbon activé, cholestyramine, laxatifs
Liaison protéine-AVK	Diminution liaison : AINS, salicylés, les sulfamides, fibrates, Diflurex®, Daktarin®, Nizoral®, statines	
Catabolisme hépatique des AVK	Diminution : cimétidine, allopurinol, chloramphénicol, Daktarin®, Nizoral®, Flagyl®, disulfirame	Augmentation : barbituriques, carbamazépine, méprobamate, phénytoïne, rifampicine, griséofulvine
Synthèse des facteurs K dépendants Vitamine K	Diminution : amiodarone, quinidine, quinine, AINS Diminution synthèse intestinale vit K : antibiotiques. Augmentation catabolisme	Augmentation : œstrogènes, corticoïdes Vitamine K per os et alimentaire Vitamine K injectable

**Suivi de la MTEV**

Il est souhaitable d'effectuer un contrôle échodoppler à la fin du traitement avant arrêt des AVK pour faire une évaluation des séquelles occlusives et fonctionnelles (reflux) et dépister une éventuelle extension.

Dans le cas d'une embolie pulmonaire sévère, le contrôle de la pression artérielle pulmonaire par échodoppler cardiaque peut s'avérer nécessaire.