

Thrombose veineuse : diagnostic et traitement

D. Delsart, G. Girard, N. Moulin, K. Rivron-Guillot, H. Décousus

La thrombose veineuse profonde est une maladie fréquente dont la gravité est liée à la survenue d'une embolie pulmonaire qui peut être mortelle. Les complications tardives ne sont pas négligeables puisqu'elles sont représentées par le risque de récurrence et la survenue du syndrome post-thrombotique. Le diagnostic de thrombose veineuse profonde est un diagnostic difficile qui doit prendre en compte les signes cliniques mais également le contexte clinique et la présence de facteurs de risque éventuellement réversibles. Un dosage des D-dimères réalisé en urgence permet d'établir une stratégie diagnostique où l'échodoppler veineux n'est réalisé qu'en cas de positivité de ces derniers. La principale complication de la thrombose veineuse profonde est l'embolie pulmonaire car elle met en jeu le pronostic vital à court terme et l'évolution possible vers un cœur pulmonaire chronique à moyen et long terme. Il est donc nécessaire de mettre en route un traitement adapté et précoce. Depuis quelques années, le traitement de première intention est représenté par les héparines de bas poids moléculaire. Depuis janvier 2006 le fondaparinux (Arixtra®), pentasaccharide ayant une activité anti-Xa pure, a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire. Pour ces deux molécules, il persiste une contre-indication en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min. Ce traitement est ensuite rapidement relayé par un anticoagulant oral, les antivitamines K. La durée de ce traitement reste encore controversée, mais il existe actuellement un consensus prenant en compte le contexte de survenue de la thrombose veineuse profonde, la présence de facteurs de risque réversibles, la notion de thrombose veineuse familiale ou personnelle récidivante, l'existence d'une thrombophilie. Au traitement médicamenteux, il ne faut pas négliger d'associer : la contention élastique, seule mesure réellement efficace dans la prévention du syndrome post-thrombotique ; les mesures préventives sur les facteurs de risque réversibles et l'éducation du patient concernant le traitement anticoagulant oral.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Thrombose veineuse ; Embolie pulmonaire ; Syndrome post-thrombotique ; Échodoppler ; D-dimères ; Antivitamine K ; Héparine de bas poids moléculaire ; Fondaparinux

Plan

■ Introduction	1
■ Diagnostic positif	2
Signes cliniques locaux	2
Douleur spontanée	2
Examen clinique	2
Signes cliniques généraux	2
Formes cliniques	2
Examens paracliniques	3
■ Diagnostics différentiels	4
■ Diagnostic évolutif	5
Embolie pulmonaire	5
Récidives	5
Syndrome post-thrombotique	5
■ Diagnostic étiologique	6
Recherche d'un ou plusieurs facteurs de risque	6
Anomalies de l'hémostase : thrombophilies	6
Recherche d'une maladie de système	7
Recherche d'un cancer	7

■ Traitement	7
Traitement en phase aiguë	7
Traitement d'entretien	10
Cas particuliers	11
■ Perspectives thérapeutiques d'avenir	11
Nouveaux anticoagulants	11

■ Introduction

La maladie veineuse thromboembolique est une maladie qui reste fréquente et grave. L'incidence annuelle de la thrombose veineuse profonde (TVP) est estimée à 120 pour 100 000 [1, 2], mais elle est difficilement estimable compte tenu du nombre d'épisodes thrombotiques passés inaperçus, le diagnostic clinique manquant souvent de sensibilité et de spécificité.

Sa gravité est liée à la survenue d'une embolie pulmonaire (EP), principale complication en phase aiguë de la TVP, qui est responsable chaque année de 3 500 à 6 000 décès en France [2, 3]. En dehors de cette complication aiguë, le pronostic à moyen et long terme de la TVP est également étroitement lié au risque

de récurrence et à la survenue d'un syndrome post-thrombotique qui représente un coût élevé de santé publique.

Le diagnostic de la TVP et/ou de l'EP reste un exercice difficile. Il a longtemps été purement clinique mais depuis le développement d'outils biologiques ou morphologiques, des stratégies diagnostiques ont été évaluées.

Le diagnostic clinique repose sur un interrogatoire, un examen clinique soigneux et la reconnaissance de situations à risque. Ce diagnostic peut être écarté en cas de négativité des D-dimères. Dans le cas contraire, l'échodoppler vient confirmer ou non la suspicion clinique [4, 5].

Le traitement anticoagulant initial, héparine non fractionnée (HNF) ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM), doit être poursuivi par un anticoagulant oral débuté de façon concomitante. La durée du traitement anticoagulant n'est pas encore résolue, mais peut être guidée par la présence de facteurs de risque persistants ou réversibles, ou la notion d'épisodes thrombotiques récidivants. Il ne faut pas oublier les traitements non médicamenteux, notamment la contention élastique qui permet de diminuer de moitié la survenue du syndrome post-thrombotique [6].

Le bilan étiologique ne doit pas être négligé tout en évitant les excès. Il doit être complet, à la recherche d'une thrombophilie ou d'un cancer en cas d'antécédents personnels ou familiaux de thrombose ou en cas de récurrence précoce après l'arrêt du traitement, voire, a fortiori, sous traitement anticoagulant bien conduit.

■ Diagnostic positif

Signes cliniques locaux

Le diagnostic clinique de la TVP est souvent pris en défaut. Il permet cependant d'établir un diagnostic de présomption qu'il faut ensuite confirmer par des examens paracliniques. Ces signes sont à intégrer dans un contexte clinique permettant l'estimation d'une probabilité clinique (forte, intermédiaire, ou faible). En effet, leur signification ne sera pas la même suivant qu'ils surviennent sur un terrain ou un patient à risque tel que le patient cancéreux, le patient paralysé ou porteur d'une immobilisation plâtrée, le patient alité, le patient aux antécédents thromboemboliques, ou le patient revenant d'un voyage prolongé. Chacun de ces signes cliniques peut être isolé, mais s'ils sont associés, leur valeur diagnostique est majorée. L'absence d'un diagnostic de rechange est également un élément important en faveur du diagnostic de TVP [7-10].

Douleur spontanée

Elle représente souvent le premier signe d'appel. Elle n'a pas de caractère spécifique et son intensité est variable. Elle peut aller d'une simple sensation de pesanteur à une véritable impotence fonctionnelle. Elle est plus évocatrice lorsqu'elle siège sur un trajet veineux ou au niveau du mollet, mais elle peut se situer également au niveau de l'aîne ou de la cuisse.

Examen clinique

Œdème

Son siège est dépendant de celui de la thrombose. Il est dur et ne « prend pas le godet ». Son importance est appréciée par la mesure comparative des deux membres. Cette mesure sert de référence pour le suivi évolutif.

Douleur provoquée

Il s'agit du classique signe de Homans qui correspond à une douleur apparaissant à la dorsiflexion du pied. Le patient est examiné en décubitus dorsal, les jambes fléchies à 90°.

La douleur peut également être provoquée par la compression du mollet dans le sens antéropostérieur.

Parfois, la palpation permet de retrouver un cordon veineux induré et douloureux.

Tableau 1.

Score de Wells de probabilité de thrombose veineuse profonde [11].

Cancer en évolution	+ 1
Paralysie, immobilisation plâtrée récente au niveau des membres inférieurs	+ 1
Alitement récent de plus de 3 jours et/ou chirurgie dans les 4 semaines	+ 1
Douleur localisée sur trajet veineux	+ 1
Augmentation du volume du mollet de plus de 3 cm par rapport au côté asymptomatique	+ 1
Gonflement de la cuisse ou du mollet	+ 1
Œdème localisé au niveau de la jambe symptomatique	+ 1
Dilatation des veines superficielles non variqueuses au niveau de la jambe symptomatique	+ 1
Alternative diagnostique possible	- 2

Une forte probabilité est définie par un score ≥ 3 (probabilité d'environ 70%) ; une probabilité intermédiaire par un score de 1 ou 2 (de l'ordre de 25 %) ; et une probabilité faible par un score < 0 (probabilité inférieure à 10%).

Augmentation de la chaleur cutanée

Elle s'apprécie avec le dos de la main. Son caractère localisé est très évocateur d'une thrombose veineuse.

Dilatation des veines superficielles et cyanose

L'hypertension veineuse superficielle secondaire à l'obstruction du réseau veineux profond par la thrombose est responsable d'une dilatation du réseau veineux superficiel. Elle peut toutefois être difficile d'interprétation chez les patients présentant une insuffisance veineuse avec varices.

La cyanose peut apparaître en position déclive en raison de la stase veineuse.

Signes cliniques généraux

Une hyperthermie aux environs de 38 °C, une sensation d'angoisse, une accélération du rythme cardiaque (pouls grimpaire de Mahler) sont fréquemment observées.

Wells [11] a regroupé des données issues du contexte et de la symptomatologie clinique afin d'établir un score de risque de TVP (Tableau 1).

Formes cliniques

Thrombose veineuse des membres inférieurs

Toute jambe douloureuse peut être une TVP. La douleur spontanée ou provoquée par la palpation peut être d'intensité variable. Il faut rechercher les autres signes cliniques qui sont parfois absents (œdème, augmentation de la température cutanée, dilatation veineuse superficielle...). L'examen doit être comparatif, ces signes étant fortement évocateurs quand ils sont asymétriques. Le contexte clinique de survenue de ces symptômes est important.

Thrombose veineuse des membres supérieurs

Elles n'ont rien de spécifique, mais on retrouve fréquemment une thrombose veineuse superficielle ou une lymphangite, notamment à proximité d'un abord veineux. Les circonstances d'apparition de cette thrombose veineuse sont souvent évocatrices (pose d'un cathéter ou d'une chambre implantable, voire d'un pacemaker). L'œdème de l'avant-bras ou du bras est associé à une douleur à type de pesanteur ou névralgie.

Une circulation collatérale peut se développer rapidement et un syndrome cave supérieur peut apparaître en cas d'extension à la veine cave supérieure. Si aucune voie d'abord n'a été réalisée, il faut alors rechercher une pathologie médiastinale souvent tumorale ou un syndrome du défilé thoracique.

Thrombose pelvienne

Elles surviennent dans un contexte particulier de chirurgie pelvienne, de grossesse ou de post-partum. Chez la femme, il

s'agit de thromboses des veines ovariennes détectables par certains examens paracliniques tels que l'angioscanner ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le tableau clinique est représenté par des douleurs abdominales, des troubles urinaires ou digestifs. Parfois, la seule manifestation clinique est celle d'une migration embolique pulmonaire.

Phlébite bleue

Il s'agit d'une urgence thérapeutique, car au tableau de TVP se surajoute celui d'une ischémie aiguë du membre inférieur atteint.

La douleur est constante, étendue, aiguë, siégeant le plus souvent au niveau inguinal. Elle est agonisante à type d'explosion. L'œdème est de constitution rapide ne gardant pas le godet, il est dit de bois ou caoutchouteux avec une peau luisante. Les loges musculaires sont tendues. Parfois il existe des anomalies dermatologiques avec des pétéchies, voire des bulles hémorragiques.

La cyanose est de développement rapide, d'abord distale puis membre inférieur entier avec température locale diminuée et hypoesthésie. Les pouls périphériques sont diminués, voire abolis. Le diagnostic différentiel clinique est un spasme artériel ou une embolie artérielle, situations dans lesquelles il n'y a pas d'œdème, les veines superficielles sont aplaties, les pouls sont abolis précocement.

Les complications de la phlébite bleue font le pronostic de la maladie. En l'absence de traitement très rapide, elle peut se compliquer d'une gangrène. L'évolution vers un syndrome post-phlébitique est fréquent.

Thrombose veineuse superficielle

Elle est le plus souvent considérée comme une pathologie bénigne survenant sur un terrain d'insuffisance veineuse avec varices. Elle touche le plus souvent le sexe féminin et la saphène interne. Quand elle survient sur veines saines, il faut rester prudent sur l'étiologie et faire un bilan similaire à celui d'une thrombose veineuse profonde distale. La TVS peut se compliquer de TVP et parfois même d'embolie pulmonaire. En cas de signe clinique faisant suspecter une TVS, il est nécessaire de réaliser un échodoppler pour confirmer le diagnostic et vérifier l'absence d'extension au réseau veineux profond [12-14].

Thrombose veineuse cérébrale

Les manifestations cliniques sont variées. L'âge moyen des thromboses veineuses cérébrales se situe aux environs de 40 ans. Le mode d'installation des symptômes peut être aigu ou subaigu entre 48 heures et 1 mois. Les céphalées sont précoces et quasi constantes, les symptômes peuvent également être représentés par un déficit neurologique ou une crise d'épilepsie. Le diagnostic de certitude repose alors sur une angio-IRM veineuse.

Thrombose veineuse digestive

La thrombose veineuse de la veine porte est rare. Le symptôme évocateur est une douleur abdominale aiguë ou parfois un tableau occlusif. L'échographie avec doppler des vaisseaux digestifs peut donner des arguments indirects mais le plus souvent c'est la réalisation d'un angioscanner abdominal qui donne le diagnostic de certitude.

L'étiologie est souvent liée à un facteur local septique intra-abdominal ou un état néoplasique locorégional (hépatique, pancréatique). En l'absence d'étiologie régionale, il faut évoquer un syndrome myéloprolifératif parfois débutant. Une surveillance régulière de la numération formule est alors justifiée et la réalisation d'un myélogramme avec culture de précurseurs médullaires permet de faire le diagnostic.

Examens paracliniques

Si la clinique permet d'orienter le diagnostic, les examens paracliniques restent cependant indispensables pour confirmer le diagnostic. Suivant l'importance de la probabilité clinique, on débute ou non un traitement anticoagulant en attendant cette confirmation paraclinique.

Échodoppler veineux

Cet examen s'est largement développé au cours de ces dernières années en raison de son caractère non invasif et de sa bonne accessibilité pour la plupart des praticiens. Il associe la technique du doppler complétée par l'exploration échographique bidimensionnelle. Le doppler couleur peut faciliter l'examen dans des zones anatomiquement difficiles.

Il fournit des informations morphologiques, les critères diagnostiques étant l'incompressibilité veineuse à l'appui de la sonde ou la visualisation d'une zone échogène endoveineuse représentant un thrombus [15].

En prenant la phlébographie comme « étalon or », cette technique a une très bonne sensibilité (97 %) et une très bonne spécificité (97 %) pour la détection des thromboses veineuses proximales (veine poplitée et veine fémorale) [10, 16]. La sensibilité serait en revanche moins bonne (# 50 %) pour la détection des thromboses surales, mais ceci dépend de la technique utilisée [17]. La technique habituellement utilisée en France permet d'améliorer grandement cette sensibilité pour les thromboses surales [18].

Certains auteurs [17, 19-21] proposent la réalisation d'un doppler de contrôle à 1 semaine en cas de forte suspicion clinique et de négativité de l'examen, afin de détecter l'extension proximale d'une éventuelle thrombose surale passée inaperçue.

Même si cet examen comporte certaines limites liées à l'expérience de l'opérateur, et parfois aux mauvaises conditions d'examen ou d'échogénicité chez certains patients, il a totalement supplanté la phlébographie comme examen de première intention pour le diagnostic de TVP.

Phlébographie

Du fait de son caractère invasif, la phlébographie n'est plus utilisée en première intention dans le diagnostic de TVP. Cette technique présente également certaines limites [22]. En raison de la dilution du produit de contraste, les veines iliaques et pelviennes sont mal visualisées, et contrairement à l'échodoppler, les veines musculaires (notamment soléaires) et la veine fémorale profonde ne sont pas explorées [18]. La qualité et l'interprétation de l'examen sont également opérateur dépendantes. Enfin, pour des raisons inhérentes au patient, la réalisation de cet examen est parfois impossible (insuffisance rénale, infections locales ou absence de voie d'abord veineuse).

D-dimères [23-25]

Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine. Ce sont des témoins de l'activation de la coagulation. Les D-dimères sont dosés à partir de techniques immunologiques dont la méthode de référence est la technique immunoenzymatique Elisa avec un seuil de positivité à 500 µg/l [26]. Des dérivés de la technique Elisa ont été mis au point, il s'agit de la technique VIDAS D-dimères qui permet une mesure quantitative équivalente à la méthode de référence. D'autres techniques existent permettant des mesures semi-quantitatives.

Le problème de ces techniques est l'absence d'évaluation standardisée et des performances diagnostiques imprécises. Il est absolument nécessaire pour le clinicien de bien connaître les caractéristiques de la technique utilisée dans son centre hospitalier et la qualité de l'information qu'elle peut apporter.

La démarche diagnostique d'une maladie veineuse thromboembolique nécessite un faisceau d'arguments dont les D-dimères peuvent faire partie [4, 5]. Ceux-ci ont surtout une valeur prédictive négative, de nombreuses situations étant responsables de faux positifs (infection, coagulation intravasculaire disséminée [CIVD], néoplasie...). Il est également inutile de réaliser ce dosage dans les situations pour lesquelles même un test négatif justifierait la poursuite des investigations cliniques. En pratique, si la probabilité clinique est forte, aucun test de D-dimères ne permet d'exclure le diagnostic et il est de toute manière nécessaire de poursuivre les investigations paracliniques (Fig. 1 et 2). En cas de probabilité faible ou intermédiaire, des D-dimères négatifs permettent d'exclure de façon fiable un

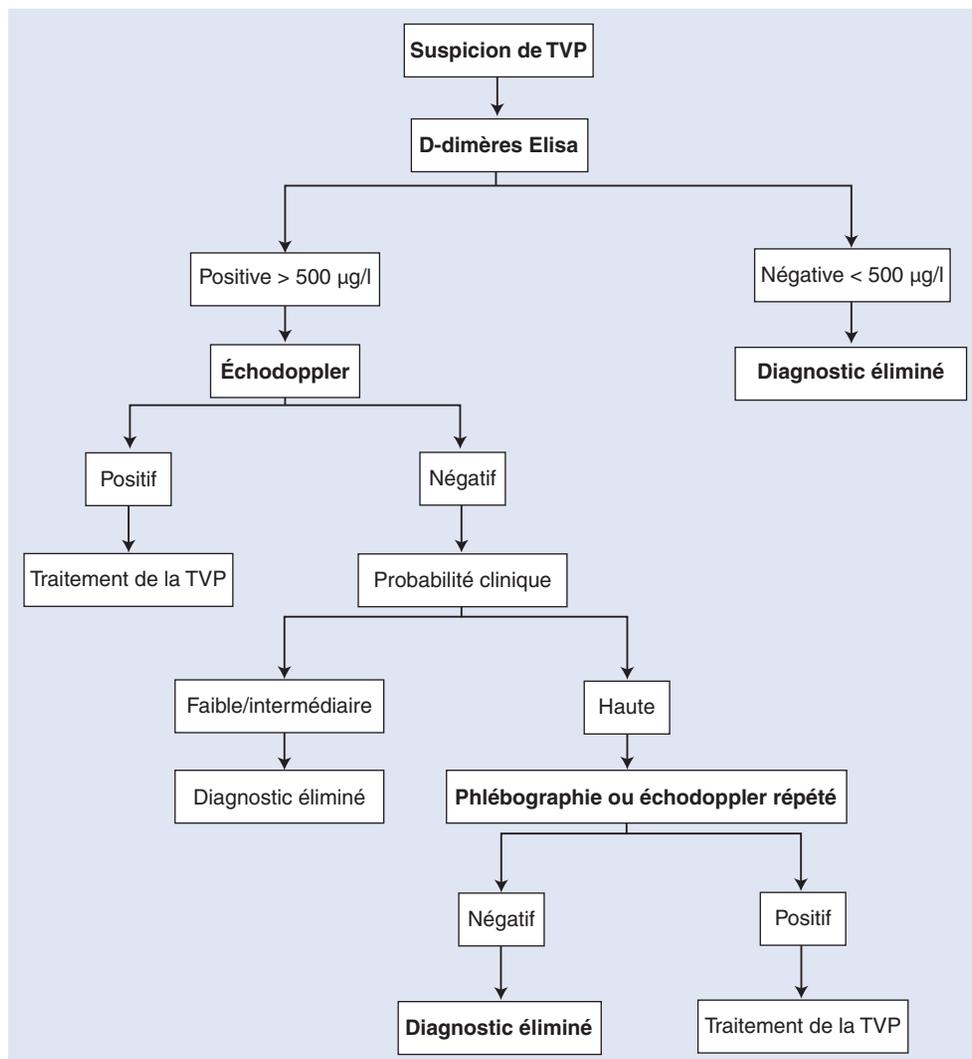


Figure 1. Arbre décisionnel. Stratégie diagnostique de la thrombose veineuse profonde (TVP).

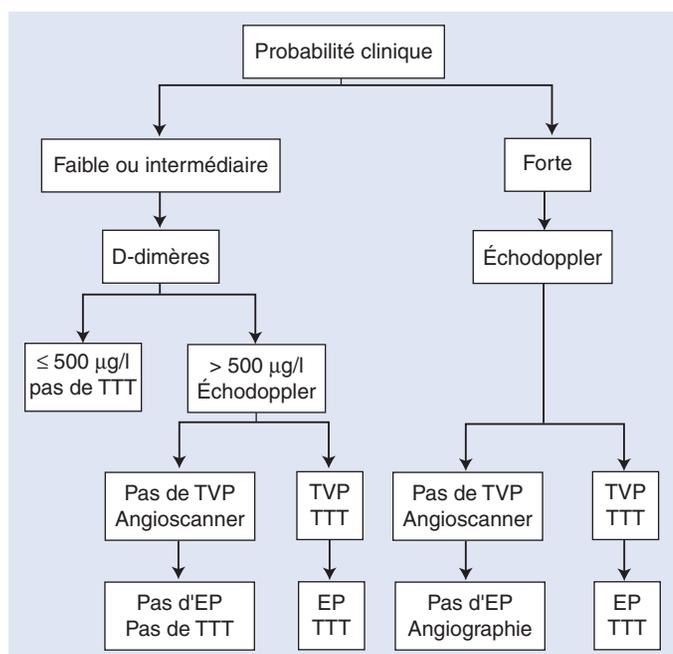


Figure 2. Arbre décisionnel. Stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire. EP : embolie pulmonaire ; TTT : traitement de la thrombose ; TVP : thrombose veineuse profonde.

épisode thromboembolique veineux. Ce dosage ne doit donc en aucun cas être systématique.

Le diagnostic d'embolie pulmonaire est particulièrement difficile chez la personne âgée et les D-dimères perdent surtout en spécificité. Si les D-dimères permettent d'éliminer le diagnostic dans 58 % des cas avant 40 ans, c'est le cas chez seulement 5 % des patients de plus de 80 ans. Certains auteurs ont évalué l'augmentation du seuil à 750 µg/l chez les sujets de plus de 75 ans [27]. Cette attitude est très discutée car elle augmente de façon importante le nombre de faux négatifs. On se retrouve donc dans une situation où la décision du dosage doit se faire au cas par cas. En effet, si on exclut les patients âgés qui n'ont pas d'autre cause d'augmentation des D-dimères que l'âge, ce dosage peut avoir un intérêt diagnostique.

■ Diagnostics différentiels

Il faut rechercher toutes les affections pouvant avoir une symptomatologie faisant évoquer une phlébite. Une jambe douloureuse peut évoquer un problème musculaire (hématome, déchirure musculaire), une tendinite ou des douleurs neurologiques (sciatique tronquée).

Une poussée d'insuffisance veineuse chronique, un lymphœdème, une compression extrinsèque peuvent être responsables d'un œdème. Un lymphœdème ou un érysipèle peuvent évoquer un syndrome inflammatoire local sans TVP (Tableau 1).

L'élimination de ces diagnostics accroît la valeur diagnostique des signes cliniques observés.

■ Diagnostic évolutif

Embolie pulmonaire [28, 29]

L'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse sont les deux manifestations d'une seule et même maladie. La présence d'une embolie pulmonaire représente un élément de gravité. Le diagnostic de l'EP reste difficile car les signes cliniques sont peu spécifiques et inconstants. En associant les éléments cliniques, le contexte de survenue des symptômes, les antécédents, et les facteurs de risque, il est possible de classer les patients suspects d'EP en probabilité clinique correspondant à un risque croissant de la maladie. Les deux scores de probabilité clinique les mieux évalués sont les scores de Wells et celui du groupe de Genève [30, 31] (Tableau 2).

Les stratégies diagnostiques développées à partir de la probabilité clinique sont détaillées dans la Figure 2. Elles comportent le dosage des D-dimères, l'échodoppler veineux, le scanner spiralé et en dernier recours l'angiographie pulmonaire. En cas de forte probabilité clinique d'EP, la négativité de l'échodoppler veineux et des D-dimères ne doit pas faire retarder la réalisation d'autres examens permettant d'éliminer formellement le diagnostic.

Scintigraphie pulmonaire

Il s'agit d'un examen simple non invasif et peu irradiant. Elle a longtemps été l'examen principal permettant le diagnostic d'EP. Elle est dorénavant supplantée par le scanner spiralé. Elle garde néanmoins son intérêt en cas d'insuffisance rénale, d'allergie à l'iode, situation où le scanner spiralé ne peut pas être réalisé en urgence. La sensibilité de la scintigraphie de perfusion pour le diagnostic d'EP est de 100 %, ainsi une scintigraphie négative élimine le diagnostic d'EP. Un dépistage systématique même en l'absence de signes cliniques peut se discuter en cas de TVP proximale. En effet, dans cette situation il existe environ 50 % d'EP asymptomatiques [32-34]. La mise en évidence d'une embolie scintigraphique, si elle ne modifie pas l'attitude thérapeutique, peut en effet servir d'examen de

référence en cas de suspicion de récurrence embolique sous traitement anticoagulant et permettre ainsi d'exclure bon nombre de fausses récurrences. Cette attitude pose cependant un problème en termes de santé publique du fait du coût qu'elle induit.

Angioscanner spiralé thoracique

Il permet, à la différence de la scintigraphie, de visualiser les caillots dans les artères pulmonaires. L'angioscanner spiralé permet également de montrer des anomalies parenchymateuses compatibles avec le diagnostic d'EP ou sert au diagnostic différentiel en l'absence d'embolie pulmonaire. Son accès relativement facile et son caractère faiblement invasif font qu'il est souvent utilisé en routine dans de nombreux centres, la scintigraphie pulmonaire n'étant pas toujours disponible en urgence.

Pour apprécier la valeur diagnostique du scanner spiralé, plusieurs études ont été menées, en comparaison avec l'angiographie pulmonaire, montrant une bonne sensibilité et spécificité (respectivement 86 à 95 % et 92 à 97 %) dans le diagnostic des EP proximales [35-38]. Dans les thrombus sous-segmentaires, le scanner spiralé trouve ses limites et ne permet pas d'exclure le diagnostic d'EP. Toutefois, le risque de récurrence d'EP à 3 mois chez un patient ayant un scanner spiralé normal, un échodoppler veineux négatif et une probabilité clinique faible ou intermédiaire, est inférieur à 2 % [39, 40].

Cependant l'angioscanner garde des limites qui sont représentées par :

- des difficultés techniques, en rapport avec la qualité du remplissage vasculaire, nécessitant un opérateur expérimenté ;
- les artefacts liés aux mouvements respiratoires, le patient étant dans l'impossibilité de maintenir une apnée satisfaisante.

Dans la situation d'un thrombus isolé sous-segmentaire ou de difficulté technique de réalisation du scanner spiralé, la scintigraphie pulmonaire doit alors être réalisée, si l'échodoppler veineux est négatif, avant de prendre la décision d'instaurer un traitement anticoagulant.

Angiographie pulmonaire

Examen invasif, il reste un examen de référence mais qui n'est plus proposé qu'en dernier recours dans les stratégies diagnostiques depuis l'avènement de l'angioscanner. Elle ne constitue plus l'examen de première intention.

Récidives

La maladie veineuse est une maladie chronique dont l'évolution à moyen terme est marquée par le risque de récurrence. La fréquence de récurrence de TVP après 1 an de suivi chez les patients ayant eu un premier épisode varie de 6 à 13 % [41]. Cette variation vient du fait que ce risque est étroitement lié à la présence d'un facteur de risque réversible (chirurgie, traumatisme) où la récurrence est moins fréquente (5 %). Au contraire, en l'absence de facteur de risque réversible (thrombophilie, cancer, immobilisation prolongée), ou lorsque la TVP semble idiopathique, le risque de récurrence est beaucoup plus élevé (25 %) [42, 43].

La localisation initiale de l'épisode thromboembolique est importante à prendre en compte puisqu'il est maintenant démontré que les malades qui ont fait une EP ont beaucoup plus de risques de récidiver à court terme [39] ou à long terme [44, 45] sous forme d'une EP, notamment mortelle, comparativement aux patients qui n'ont fait qu'une TVP isolée.

La qualité et la durée de l'anticoagulation sont des déterminants essentiels du risque de récurrence. Même si la durée du traitement anticoagulant reste controversée, il a été montré qu'un traitement anticoagulant oral d'une durée de 6 mois par rapport à un traitement de 6 semaines permet de diminuer les récurrences de 50 % après un premier épisode de TVP [43].

Syndrome post-thrombotique

C'est une complication chronique de la TVP qui est causée par la combinaison d'une hypertension veineuse secondaire à

Tableau 2.
Score de la probabilité clinique d'EP [30, 31].

Score de Genève modifié	
Âge => 60-79 ans	+ 1
Antécédent de TVP ou EP	+ 3
Chirurgie ou fracture dans le mois précédent	+ 2
Cancer évolutif	+ 2
Hémoptysie	+ 2
Fréquence cardiaque entre 75 et 94	+ 3
Fréquence cardiaque > 95	+ 5
Douleur du membre inférieur unilatéral	+ 3
Douleur à la palpation d'une veine profonde et œdème unilatéral	+ 4
Score de probabilité	
Faible	0-3 (8% EP)
Intermédiaire	4-10 (29% EP)
Forte	≥ 11 (74% EP)
Score de Wells	
Antécédent de TVP ou EP	+ 1,5
Pouls > 100	+ 1,5
Chirurgie récente ou immobilisation récente	+ 1,5
Signes de TVP	+ 3
Diagnostic alternatif moins probable que l'EP	+ 3
Hémoptysie	+ 1
Cancer	+ 1
Score de probabilité	
Faible	0-1
Intermédiaire	2-6
Forte	7

l'obstruction veineuse et l'altération des valvules, et à une anomalie de la microcirculation.

L'incidence varie selon les études entre 20 et 100 % en raison de l'absence de définition précise, mais ce syndrome concerne plus de la moitié des TVP proximales et un tiers des TVP distales [15]. Ces séquelles sont la cause majeure de l'insuffisance veineuse chronique sévère qui représente un coût de santé publique important. Il survient dans les 2 ans après le début de la TVP.

Les différentes stratégies thérapeutiques pour prévenir ce syndrome, notamment la thrombolyse, montreraient une diminution du syndrome post-thrombotique mais au prix de complications hémorragiques notables ; ce résultat est contesté. À l'heure actuelle, le seul traitement efficace du syndrome post-thrombotique est sa prévention, reposant sur une meilleure prise en charge de la TVP à la phase aiguë, et surtout sur le port de la contention élastique qui diminuerait jusqu'à 50 % l'apparition d'un syndrome post-thrombotique [6].

■ Diagnostic étiologique

Il est important à réaliser car il permet d'aider à la décision de la durée du traitement anticoagulant oral. Il faut savoir que l'âge est en soi un facteur de risque important, risque qui augmente exponentiellement après 40 ans [3].

Il peut également permettre de détecter une éventuelle pathologie sous-jacente justifiant un traitement spécifique et d'envisager (en cas d'anomalie constitutionnelle de l'hémostase) une enquête familiale pouvant permettre de prévoir d'éventuelles mesures préventives.

Recherche d'un ou plusieurs facteurs de risque (Tableau 3)

Chez un patient ayant présenté une TVP, il est important de rechercher le ou les facteurs de risque qui ont pu favoriser cet

Tableau 3.
Facteurs de risques de TVP [2].

Âge avancé
Obésité
Antécédent de maladie thromboembolique veineuse
Chirurgie
Trauma
Cancer en évolution
Pathologie médicale aiguë (ex. infarctus du myocarde)
Rhumatisme inflammatoire
Syndrome des antiphospholipides
Syndrome néphrotique
Rhumatisme inflammatoire
Syndrome myéloprolifératif
Maladie de Behçet
Varices
Thrombose veineuse superficielle
Malformation congénitale
Trajet prolongé
Alitement prolongé
Immobilisation
Paralysie
Grossesse, post-partum
Contraception orale œstroprogestative
Traitement hormonal substitutif de la ménopause
Thrombopénie induite à l'héparine
Chimiothérapie, tamoxifène, thalidomide, antipsychotique
Voie veineuse centrale
Filtre cave

Tableau 4.
Risques relatif de faire un premier épisode thrombotique veineux.

Déficit en antithrombine	8-10
Protéine C	7-10
Protéine S	8-10
Facteur V de Leiden :	
- hétérozygote	5
- homozygote	50
Mutation du facteur II	3
Facteur VIII > 150 UI/dl	3
Facteur IX > 129 UI/dl	3
Facteur XI > 121 UI/dl	3

épisode thrombotique. Leur mise en évidence, dans certains cas, doit permettre de les supprimer (pilule contraceptive, hormonothérapie substitutive de la ménopause), ou de les éviter (voyages prolongés) pour limiter le risque de récurrence thrombotique.

Les situations à risque sont représentées par : une immobilisation plâtrée, un traumatisme, un alitement de plus de 4 jours, la grossesse ou le post-partum, un acte chirurgical, en particulier une chirurgie orthopédique, carcinologique, ou pelvienne [8, 21].

La contraception orale, le traitement substitutif de la ménopause, le traitement hormonal des cancers augmentent le risque relatif de TVP. Cela est également vrai en cas d'obésité, d'insuffisance veineuse, d'insuffisance cardiaque ou respiratoire, d'antécédents personnels ou familiaux de thrombose [3, 41].

Les voyages prolongés en avion, en car, ou en voiture représentent également un facteur de risque [46].

Certains médicaments comme le Tégretol® augmentent le risque de thrombose veineuse, surtout s'il est associé à d'autres facteurs de risque [47].

En cas de suspicion clinique de TVP, la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque renforce la probabilité diagnostique.

Anomalies de l'hémostase : thrombophilies (Tableau 4)

Anomalies acquises

L'anomalie la plus fréquemment rencontrée est la présence d'un anticoagulant circulant et/ou d'un anticorps anticardiolipine. La recherche d'un anticoagulant circulant se fait par la mise en évidence d'un temps de céphaline activé (TCA) allongé par rapport au témoin en dehors de toute héparinothérapie (en pratique à réaliser avant l'héparinothérapie ou sous traitement anticoagulant oral). Le dosage des anticorps anticardiolipines immunoglobulines G (IgG) doit toujours être associé à la recherche d'un anticoagulant circulant.

L'existence d'un anticoagulant circulant fortement positif et confirmé à plusieurs reprises justifie la prescription d'un traitement anticoagulant oral au long cours. Dans cette situation, la cible de l'INR a longtemps été supérieure à 3 bien qu'aucune étude prospective n'ait été réalisée pour valider cette hypothèse. En 2003, les résultats d'une étude randomisée en double aveugle sur 100 patients ont montré qu'un niveau d'INR entre 2 et 3 était aussi efficace qu'un INR supérieur à 3 pour prévenir les récurrences thrombotiques [48].

La découverte d'un anticoagulant circulant justifie la recherche systématique d'une maladie auto-immune sous-jacente (et avant tout d'un lupus). Il faut également rechercher une pathologie maligne ou une pathologie iatrogène (notamment après neuroleptiques), mais ce syndrome reste le plus souvent idiopathique.

Anomalies constitutionnelles

Environ 25 % des TVP sont dues à une anomalie de l'hémostase. Le bilan d'hémostase peut être réalisé avant la mise en route du traitement anticoagulant, pendant celui-ci mais sous certaines conditions, ou enfin à l'arrêt de ce traitement.

Les dosages de l'antithrombine (AT) et de la résistance à la protéine C activée (RPCa) sont modifiés par l'héparine (et

peuvent être réalisés sous antivitamines K [AVK]), ceux des protéines C et S sont modifiés par les AVK (et peuvent donc être réalisés sous héparine seule).

Les déficits en AT, protéine C et protéine S sont retrouvés chez 10 % des patients ayant présenté une TVP, mais sont responsables d'un risque de récurrence élevé. Les premières manifestations thromboemboliques surviennent en général chez les sujets jeunes [49]. Leur recherche ne doit donc pas faire partie du bilan systématique d'une thrombose veineuse mais doit être discutée en fonction du contexte. La mise en évidence de l'un de ces déficits nécessite a priori la poursuite du traitement anticoagulant au long cours, bien que cette attitude soit discutée, notamment s'il existe un facteur déclenchant évident (chirurgie, voyage...).

La RPCa est due à une mutation du gène du facteur V induisant le remplacement d'une arginine par une glutamine en position 305 de la protéine (mutation du facteur V de Leiden) [50].

Elle se transmet sur le mode autosomique dominant. C'est la cause la plus fréquente des thrombophilies puisqu'elle est retrouvée chez 20 % des patients ayant présenté une thrombose veineuse. Contrairement aux autres déficits, le premier épisode de thrombose peut survenir chez des sujets âgés [51], mais le risque de récurrence semble moins élevé que dans les précédents déficits. Sauf en cas de déficit à l'état homozygote, situation relativement rare, la découverte d'un déficit hétérozygote ne justifie donc très probablement pas un traitement anticoagulant au long cours après un premier épisode thrombotique. Il est en revanche nécessaire de réaliser des mesures préventives renforcées en cas de situation à risque.

En 1996, un nouveau facteur de risque de maladie veineuse thromboembolique a été mis en évidence. Il s'agit d'une mutation du gène de la prothrombine (transition G à A en position 20210) [52]. Cette mutation serait plus fréquemment retrouvée en cas de thrombophilie cérébrale. Le risque thrombotique de ce déficit est encore mal évalué [21]. Cette anomalie est assez souvent associée à la mutation du facteur V de Leiden.

Des études récentes suggèrent une relation forte entre l'hyperhomocystéinémie et la thrombose veineuse [53-55]. L'hyperhomocystéinémie peut être causée par des facteurs héréditaires ou être liée à l'environnement. Les carences en vitamine B₁₂, en B₆ et en folates peuvent être à l'origine de l'hyperhomocystéinémie que l'on peut corriger par supplémentation vitaminique. On ne sait pas encore si le fait de corriger cette hyperhomocystéinémie permet de réduire le risque thrombotique. Il semble par ailleurs exister une interaction entre le facteur V de Leiden et l'hyperhomocystéinémie, l'association de ces deux facteurs augmentant le risque de thromboses veineuses [56, 57].

Enfin, il existerait une relation entre un taux élevé du facteur VIII et la thrombose veineuse [58]. Des études complémentaires sont nécessaires pour connaître le lien exact.

Pour des raisons d'économie de santé, un bilan d'hémostase complet n'est donc réalisé qu'après avoir recueilli l'histoire personnelle et familiale du patient. Schématiquement, l'enquête concerne les patients jeunes, les patients ayant récidivé, ceux ayant une histoire familiale thromboembolique, et enfin les patients présentant une TVP de siège inhabituel (thrombose cérébrale ou digestive).

En ce qui concerne la recherche d'une RPCa, les attitudes sont plus controversées et certaines équipes la réalisent de manière systématique, notamment chez les sujets âgés.

En cas de découverte d'une anomalie constitutionnelle, une enquête familiale est réalisée afin de prévenir une maladie veineuse thromboembolique chez les membres de la famille encore asymptomatiques. L'intérêt de ce dépistage est malgré tout controversé en cas de RPCa.

Recherche d'une maladie de système

En dehors de l'existence d'un anticoagulant circulant et/ou d'un anticorps anticardiolipine, les maladies de système peuvent en effet induire une TVP. Il s'agit essentiellement du lupus érythémateux disséminé, de la maladie de Behçet et de la

maladie de Buerger. Le bilan immunologique ne doit pas être systématique mais doit être guidé par la clinique qui recherche la possibilité d'une pathologie de ce type.

Recherche d'un cancer

L'association entre maladie veineuse thromboembolique et cancer est connue depuis longtemps puisqu'elle a été décrite par Trousseau en 1864 [59]. L'épisode thrombotique peut être révélateur ou annonciateur, le cancer lui succédant alors dans des délais variables, la majorité des cancers survenant en général au cours des 6 premiers mois suivant la thrombose [60-62].

Les localisations le plus fréquemment retrouvées sont : le pancréas, les ovaires, les tumeurs primitives hépatiques [62]. La majorité des cancers est dépistée lors du bilan systématique.

L'enquête étiologique doit donc comporter avant tout un interrogatoire et un examen clinique soigneux comprenant notamment les touchers pelviens. Une radiographie du thorax, une échographie abdominopelvienne, une numération formule sanguine, une vitesse de sédimentation et un bilan hépatique viennent les compléter, mais ne doivent pas se substituer à cet examen clinique qui reste l'élément majeur du dépistage initial. Le dosage de l'ensemble des marqueurs tumoraux n'est pas justifié. Une surveillance clinique est nécessaire durant les 6 premiers mois, en particulier lorsque la thrombose est survenue sans facteur déclenchant.

La recherche minutieuse d'un cancer est en revanche justifiée si une récurrence survient peu de temps après l'arrêt des AVK (récurrence précoce), ou surtout si elle se produit malgré un traitement AVK bien conduit.

Traitement

Traitement en phase aiguë

L'héparine constitue le traitement d'urgence de l'épisode thromboembolique. Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) ont supplanté l'héparine non fractionnée (HNF) dans le traitement de la TVP et plus récemment dans celui de l'EP non grave [63].

Avant la mise en route du traitement, il faut contrôler : le taux de prothrombine, le TCA afin de dépister d'éventuelles anomalies de l'hémostase et la numération formule des plaquettes pour disposer d'un chiffre plaquettaire de référence.

Héparine non fractionnée (HNF)

L'héparine non fractionnée (HNF) est le traitement initial de la maladie thromboembolique veineuse [64, 65]. Il est débuté dès la suspicion clinique et en l'absence de contre-indication au traitement anticoagulant. Son action anticoagulante s'effectue en potentialisant l'antithrombine qui inhibe alors de façon immédiate l'activité des facteurs Xa et IIa.

Son élimination n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale contrairement aux héparines de bas poids moléculaires. L'administration d'un bolus à la dose de 80 UI/kg est proposée dans les recommandations nord-américaines de la dernière conférence de consensus [66]. Ce bolus est ensuite poursuivi par l'administration intraveineuse continue à la dose initiale de 18 UI/kg/h. Le contrôle de l'efficacité s'effectue 6 heures après la mise en route de la perfusion et est vérifié 6 heures après chaque changement de posologie afin de maintenir un TCA entre 2 et 3 fois le témoin ou une héparinémie entre 0,3 et 0,6 U antiXa/ml.

La sensibilité des réactifs utilisés pour effectuer la mesure du TCA varie cependant de façon très importante d'un laboratoire à un autre, ce qui constitue un problème majeur, source d'accidents thérapeutiques potentiellement graves par sur- ou sous-dosage. Des niveaux très différents d'héparinémie peuvent en effet correspondre à une même valeur de TCA suivant le réactif utilisé. Il est donc plutôt conseillé de surveiller si possible le traitement par la mesure de l'héparinémie. Ce dosage n'est pas réalisé partout, il est nécessaire de demander au laboratoire les zones thérapeutiques pour le réactif du TCA utilisé, zones

Tableau 5.

Posologies des HBPM.

Énoxaparine (Lovenox [®])	10 mg/10 kg x 2/j
Daltéparine (Fragmine [®])	100 UI/kg x 2/j
Nadroparine (Fraxiparine [®])	0,1 ml/10 kg x 2/j
Nadroparine (Fraxodi [®])	0,1 ml/10 kg/j ^a
Tinzaparine (Innohep [®])	175 UI/kg/j ^a

^a 1 seule injection/j, produit concentré.

qui doivent correspondre à une héparinémie entre 0,3 et 0,6 U/ml. L'administration intraveineuse continue d'HNF nécessite l'hospitalisation en service de médecine. Le transfert dans une unité de soins intensifs ou de réanimation se justifie en fonction de l'état clinique du patient.

L'HNF en 2 ou 3 injections sous-cutanées par jour peut être proposée en alternative au traitement intraveineux continu. La surveillance biologique s'effectue avec les mêmes tests en réalisant le prélèvement à mi-temps entre deux injections.

L'héparinothérapie est poursuivie au moins 5 jours et n'est interrompue que lorsque le traitement AVK prescrit simultanément est efficace, c'est-à-dire que l'INR est dans la zone thérapeutique à deux reprises.

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (Tableau 5)

De nombreuses études ont montré que l'administration d'une HBPM par voie sous-cutanée (sc), à dose uniquement adaptée au poids et sans surveillance biologique, était au moins aussi efficace et aussi sûre que l'HNF en perfusion intraveineuse continue avec adaptation posologique, dans le traitement des TVP [67-70]. Comme les HBPM sont d'un maniement plus pratique (injection sc/j), elles constituent maintenant le traitement initial de choix d'autant qu'elles présentent un risque thrombopénique moindre [71, 72]. Autre élément majeur, leur facilité d'utilisation autorise un traitement à domicile de la TVP [67, 70], stratégie thérapeutique validée par des essais cliniques. Toutes les HBPM commercialisées ont une AMM pour le traitement de la TVP. Pour certaines HBPM, on peut même réaliser un traitement par une seule injection sous-cutanée par jour [73, 74]. Une méta-analyse [63] récente conforte dorénavant leur utilisation dans l'EP. Une extension d'indication a été faite pour le traitement de l'embolie pulmonaire en ce qui concerne l'énoxaparine (Lovenox[®]) et la tinzaparine (Innohep[®]).

Aucune adaptation biologique n'est nécessaire pour les HBPM dont la posologie s'adapte en fonction du poids du patient. La mesure de l'activité anti-Xa peut toutefois s'avérer utile pour dépister un surdosage ou un risque hémorragique dans certaines situations (insuffisance rénale, sujet âgé, femme enceinte). La zone thérapeutique, qui n'est cependant pas bien validée est variable en fonction des différentes molécules (Tableau 6). Le prélèvement doit être effectué entre la troisième et la quatrième heure après l'injection, 2 jours après le début des injections.

Les HBPM sont éliminées par voie rénale et sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (Cockcroft < 30 ml/min). Étant moins éliminée par le rein que les HBPM, l'HNF reste indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère. De plus, en raison de sa demi-vie plus courte et de l'existence de tests biologiques validés qui permettent d'ajuster au mieux la dose

Tableau 6.

Activités anti-Xa des HBPM.

Héparine de bas poids moléculaire	Activités aXa observées en moyenne 4 heures après injection s.c. de dose curative : 2 ^e -3 ^e jour de traitement
Daltéparine : Fragmine [®] ^a	0,60 ± 0,21 UI/ml
Énoxaparine : Lovenox [®] ^a	1,20 ± 0,17 UI/ml
Nadroparine : Fraxiparine [®] ^a	1,01 ± 0,18 UI/ml
Fraxodi [®] ^b	1,34 ± 0,15 UI/ml
Tinzaparine : Innohep [®] ^b	0,87 ± 0,15 UI/ml

^a Traitement en 2 injections sc/j.^b Traitement en 1 injection sc/j.

minimale requise, l'HNF reste également utilisée chez les malades à haut risque hémorragique, en particulier en cas d'EP sévère en association avec une thrombolyse ou en cas de nécessité d'un geste invasif (chirurgie, endoscopies...).

La seule surveillance biologique préconisée est celle de la numération plaquettaire. Elle est toujours nécessaire deux fois par semaine, même si le risque de thrombopénie est inférieur sous HBPM par rapport à l'HNF. Il pourrait même être discuté de renforcer la surveillance pendant la période à risque [75].

Thrombopénies induites par l'héparine

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II ou immunologique est sévère. Elle associe une thrombopénie et des thromboses artérielles ou veineuses dans un cas sur deux, et s'accompagne, dans ces cas-là, d'un taux de mortalité proche de 20 %.

Elle survient dans 80 % des cas entre le 5^e et le 20^e jour d'héparinothérapie, plus précocement en cas d'héparinothérapie antérieure. En cas de traitement par HBPM il a même été décrit des TIH jusqu'à 30 jours. Elle est définie par un taux de plaquettes inférieur à 100 × 10⁹/l, mais toute baisse du chiffre plaquettaire supérieure ou égale à 30 % par rapport au chiffre initial est évocatrice [75]. Tout épisode thrombotique survenant sous HNF ou sous HBPM à doses curatives ou préventives doit faire absolument évoquer l'hypothèse d'une TIH.

Le diagnostic de TIH est un diagnostic clinique qui peut être confirmé par des tests biologiques. En cas de suspicion clinique forte, quel que soit le résultat des tests biologiques, l'héparinothérapie doit être immédiatement interrompue et être remplacée par un autre traitement antithrombotique, soit pour traiter une thrombose préexistante ou compliquant une TIH, soit pour prévenir la survenue d'une thrombose.

Il existe actuellement principalement deux thérapeutiques à notre disposition : le danaparoïde (Orgaran[®]) et une hirudine (lépirudine : Refluidan[®]).

Le danaparoïde (qui est un héparinoïde) se rapproche par son mode d'action de l'héparine mais il expose à un risque de réaction croisée de l'ordre de 5 % qui justifie une surveillance plaquettaire quotidienne, voire biquotidienne. C'est la mesure de l'activité anti-Xa qui permet d'apprécier son efficacité et de dépister un risque hémorragique. Il s'administre en perfusion continue ou par voie sous-cutanée.

L'hirudine est une protéine inhibant spécifiquement la thrombine. Sa surveillance s'effectue par le TCA avec une zone thérapeutique se situant entre 1,5 et 2,5 par rapport au témoin. Il existe néanmoins un risque hémorragique important lié en partie à la difficulté de surveillance, du fait de la grande variabilité des TCA et à l'apparition dans 50 % des cas d'anticorps antihirudine responsables d'une augmentation inattendue de l'effet anticoagulant.

L'introduction des AVK en remplacement de l'héparinothérapie ne constitue pas une bonne alternative dans cette situation de thrombose en raison de leur délai d'action et de leur risque d'hypercoagulabilité initiale susceptible d'induire des complications [76].

La prévention des TIH passe par une réduction de la durée du traitement héparinique (en introduisant les AVK de façon précoce) et par une surveillance plaquettaire.

Tableau 7.
Posologie d'Arixtra®.

Poids < 50 kg	Poids entre 50 et 100 kg	Poids > 100 kg
5 mg/0,4 ml/24 h	7,5 mg/0,6 ml/24 h	10 mg/0,8 ml/24 h

Tableau 8.
Les différents AVK.

Médicament	Demi-vie (heures)	Dose / cp (mg)
Demi-vie courte		
Acénocoumarol :		
Sintrom® (sécable)	8,7	4
Mini-Sintrom® (non sécable)		1
Phénindione : Pindione®	5 à 10	50
Demi-vie longue		
Warfarine : Coumadine® (sécable)	6 à 42	2 et 10
Tioclomarol : Apegmone®	24	4
Fluindione : Préviscan® (sécable)	31	20

Fondaparinux (Arixtra®)

Cette molécule est un pentasaccharide synthétique qui représente la structure active des chaînes d'HBPM. Elle inhibe d'une façon indirecte mais sélective le facteur anti-Xa par sa liaison à l'antithrombine.

Sa demi-vie est de 17 heures, et son élimination est essentiellement rénale. Les patients présentant une insuffisance rénale ont donc un risque d'accumulation. Aussi cette molécule est-elle contre-indiquée, pour des clairances de la créatinine \leq à 20 ml/min en cas de traitement prophylactique, et \leq à 30 ml/min en cas de traitement curatif. Des adaptations posologiques sont nécessaires en cas d'insuffisance rénale sévère.

L'AMM a déjà été donnée pour ce produit en préventif à la dose de 2,5 mg en une injection sc/j pour la chirurgie orthopédique majeure et pour la fracture du col fémoral. Les deux essais réalisés, l'un dans la TVP et l'autre dans l'EP [77, 78], montrent une équivalence en termes d'efficacité et de tolérance avec les traitements de référence (HBPM et HNF). L'AMM vient d'être donnée pour le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire non grave en phase aiguë. Il n'y a pas de réaction croisée avec les héparines en cas de thrombopénie induite par l'héparine. À ce jour, il n'a pas été notifié de thrombopénie immunoallergique induite et il n'y a pas lieu de faire une surveillance systématique de la numération sous traitement.

Son effet thérapeutique est prédictible et stable, ce qui rend la surveillance biologique non nécessaire, la dose est déterminée en fonction du poids (Tableau 7).

Traitement anticoagulant oral : antivitaminés K

Utilisables par voie orale mais sans effet antithrombotique immédiat les AVK sont tout naturellement la thérapeutique de relais des héparines. L'introduction des AVK se fait habituellement dès le premier jour du traitement héparinique pour permettre un relais suffisamment long (4 à 5 jours). Cette introduction est cependant retardée de quelques jours en cas de maladie thromboembolique très évolutive et en cas de procédures invasives. La notion de dose de charge est abandonnée.

Choix du type d'AVK

Il faut distinguer les AVK à demi-vie courte (inférieure à 12 h) telles que Sintrom® (acénocoumarol) et ceux à demi-vie longue comme la Coumadine® (warfarine) et le Préviscan® (fluindione) (Tableau 8).

La Coumadine® (warfarine), du fait de sa demi-vie plus longue, constitue le médicament de choix pour les traitements au long cours (fibrillation auriculaire, prothèse valvulaire, traitement au long cours d'une maladie veineuse thromboembolique).

Tableau 9.
Modalités du relais AVK.

	INR	Sintrom®		Préviscan®		Coumadine®	
		< 70 ans	> 70 ans	< 70 ans	> 70 ans	< 70 ans	> 70 ans
j0	< 1,2	1 cp	3/4	1 cp	6 mg	4 mg	
j1	---	1cp	3/4	1 cp	6 mg	4 mg	
j2	< 1,3	1 cp + 1/4	1cp	1 cp + 1/4	8 mg	6 mg	
	1,3 à 1,7	1 cp	3/4	1 cp	6 mg	4 mg	
	1,7 à 2	3/4 cp	1/2	3/4 cp	4 mg	2 mg	
	> 2	1/2 cp	1/2	1/2 cp	2mg	0	
j3				Idem j2			
j4	< 1,6	+ 1/2 cp		+ 1/2 cp	Modifier les posologies par 0,5 mg		
	1,6 à 2,5	idem		idem			
	> 2,5	- 1/4 cp		- 1/4 cp			
	> 3	- 1/2 cp		- 1/2 cp			

Le Sintrom® (acénocoumarol) a l'avantage d'exercer un effet anticoagulant plus rapide et peut être utilisé en cas de TVP ne justifiant pas d'un traitement au long cours. En raison de sa demi-vie plus courte, l'administration du Sintrom® se faisait avec deux prises par jour [79] ; une étude a montré qu'il n'y a pas d'argument pour ce mode d'administration et que la prise unique par jour est possible [80].

Surveillance du traitement AVK

La surveillance du traitement AVK se fait par l'INR [81] qui doit se situer dans une zone thérapeutique comprise entre 2 et 3. L'obtention de cet objectif est absolument fondamental car elle permet de limiter considérablement les risques hémorragiques du traitement sans diminuer son efficacité [82].

Pendant la période de relais, le traitement par héparine (HNF ou HBPM) doit être poursuivi pendant une durée de 5 à 7 jours [66] et ne peut être interrompu qu'après obtention d'un INR supérieur à 2 sur deux contrôles successifs. Les modalités du relais héparine-AVK sont proposées dans le Tableau 9. Au-delà de 70 ans, on propose de diminuer la dose initiale d'un quart.

De nombreux médicaments ont une activité inhibitrice ou potentialisatrice sur les AVK. L'attitude la plus sage est donc de renforcer la surveillance de l'INR chaque fois que l'on est amené à modifier les thérapeutiques associées.

Éducation du patient

Afin de prévenir les complications du traitement anticoagulant oral, il est nécessaire d'expliquer clairement au patient l'objectif ainsi que le mécanisme d'action du traitement anticoagulant, les risques encourus en distinguant les accidents mineurs et majeurs nécessitant une prise en charge médicale urgente. Le patient doit être averti qu'il ne doit pas prendre de nouveau médicament sans en parler au préalable à son médecin traitant. Et qu'en ce qui concerne l'alimentation, il est important qu'elle soit équilibrée. Ces explications sont notées sur une fiche que le patient peut conserver.

Un carnet de surveillance permettant de noter les résultats des INR et les doses prises à domicile doit également être remis au patient. Enfin, le patient doit garder sur lui une carte signalant qu'il est sous traitement anticoagulant oral.

La prise en charge du suivi et de l'adaptation posologique par des unités spécialisées permet d'améliorer le rapport bénéfice/risque du traitement anticoagulant oral.

Thrombolyse

Il existe de nombreuses controverses dans la littérature concernant le traitement thrombolytique des TVP. En effet, ce traitement coûteux présente un risque hémorragique trois fois supérieur par rapport au traitement par héparine pour un bénéfice qui n'est pas évident [83, 84]. Le rapport bénéfice/risque est beaucoup plus favorable dans la phlébite bleue [85].

Ce bénéfice consisterait en une diminution du syndrome post-thrombotique, diminution qui n'est pas retrouvée par tous

les auteurs [66]. La possibilité d'un risque embolique induit par le traitement thrombolytique n'est pas clairement établie [66]. Quoi qu'il en soit, les quelques indications pouvant être envisagées concernent des patients jeunes, sans aucun facteur de risque hémorragique et présentant une TVP proximale sévère non occlusive et datant de moins de 8 jours.

Le traitement habituellement utilisé est, soit la streptokinase administrée à la dose de 100 000 U/h après une dose de charge de 250 000 U sur 30 minutes, soit l'urokinase administrée à la dose de 2 200 à 4 400 U/kg/h. La durée du traitement est habituellement de 48 à 72 heures, l'héparine n'étant reprise qu'après la fibrinolyse [66].

Interruption cave

Les barrages caves définitifs (clips ou filtres caves) s'avèrent utiles dans certaines situations bien précises et relativement rares. Les clips caves, qui nécessitent une anesthésie générale, tendent à être abandonnés.

Les indications généralement admises concernent :

- une contre-indication absolue au traitement anticoagulant au cours d'une thrombose veineuse proximale. En cas de thrombose surale, une simple surveillance par échodoppler répétée paraît suffisante, et on n'envisage la pose d'un filtre qu'en cas d'extension proximale. Le problème est souvent de définir ce qui représente réellement une contre-indication absolue au traitement anticoagulant. Il peut s'agir d'une contre-indication d'emblée ou d'un accident hémorragique survenant au cours du traitement imposant l'arrêt de celui-ci. L'arrêt des anticoagulants induit un risque important de thrombose du filtre, ce qui nécessite la reprise du traitement anticoagulant dès que la situation du malade le permet ;
- une inefficacité du traitement anticoagulant ; la survenue d'une EP sous traitement anticoagulant est une indication licite, bien que très rare. Encore faut-il que cette récurrence soit parfaitement documentée et que le traitement anticoagulant ait été adapté et suivi de façon correcte. La réalisation systématique d'une scintigraphie pulmonaire en cas de thrombose veineuse proximale permet de servir d'examen de référence. Si une EP sous traitement est suspectée, cet examen est répété et comparé à l'examen initial. Cette procédure permet d'éliminer un grand nombre de fausses récurrences mais pose bien sûr un problème de coût. En cas de doute, le recours à l'angiographie pulmonaire est indispensable ;
- une extension de la TVP initiale malgré le traitement anticoagulant, le risque embolique étant mal connu, l'indication du filtre cave est plus discutable ;
- les suites d'embolectomies, situation dans laquelle la mise en œuvre d'un traitement anticoagulant à doses efficaces est difficilement réalisable et le risque de récurrence embolique menaçant ;
- le cœur pulmonaire chronique postembolique non opérable, car la moindre récurrence peut être fatale.

Compte tenu de l'étude PREPIC [32], les autres indications sont très discutables et ne doivent être envisagées que de façon exceptionnelle au cas par cas :

- le caractère flottant du thrombus proximal a souvent été pris en compte, mais le caractère emboligène de ces caillots flottants (dont la définition elle-même est sujette à caution) vient d'être remis en question par une étude récente [86] ;
- en fonction du terrain sur lequel survient la maladie veineuse thromboembolique ; en cas d'état cardiorespiratoire déficient (du fait d'une insuffisance cardiorespiratoire préalable ou d'une EP sévère associée), la pose de filtre cave pourrait alors à la rigueur se justifier, une nouvelle EP risquant d'être fatale, mais ceci nécessite des études complémentaires.

Malgré une efficacité indiscutable sur le risque embolique à court terme (3 mois), les filtres caves définitifs majorent le risque de récurrence de thrombose veineuse à long terme [45], et ceci sans effet sur la mortalité [32].

Les filtres temporaires de courte durée (15-21 jours) ont été développés mais abandonnés du fait de leur risque infectieux et la nécessité de maintenir un abord vasculaire pour le retrait. Les filtres caves permanents avec option de retrait ou filtres « optionnels » constituent une alternative intéressante [87, 88].

Ces filtres peuvent être laissés en place de façon définitive ou retirés au bout de quelques jours, semaines, jusqu'à 12 mois pour certains. Ces filtres peuvent être utilisés en cas de chirurgie nécessitant l'arrêt du traitement anticoagulant au décours d'un épisode thromboembolique sévère récent. Ces filtres pourraient peut-être s'avérer bénéfiques chez les patients présentant une TVP proximale et à haut risque d'EP au cours des 3 premiers mois. Des études afin d'identifier ces patients à risque sont nécessaires.

Traitement non médicamenteux

Le traitement médicamenteux doit obligatoirement s'accompagner d'autres procédures thérapeutiques.

La contention élastique doit être réalisée par bandes de contention pendant la phase d'œdème avec un relais par collant ou bas jarrets de contention en fonction du niveau de la thrombose, sauf s'il existe une contre-indication liée à une artériopathie des membres inférieurs. Cette contention doit être parfaitement adaptée à la morphologie du patient afin d'éviter les phénomènes de garrot, source de récurrence. Elle doit être de classe II ou III. Sa prescription est fondamentale car elle réduit de moitié le risque de syndrome post-thrombotique [6]. La durée de prescription devrait être au minimum de 1 an en cas de TVP proximale. Celle-ci sera plus ou moins prolongée ultérieurement en fonction de l'évolution clinique et échographique.

Drainages lymphatiques

Les drainages lymphatiques selon la méthode de Leduc sont nécessaires en cas d'œdème et de douleurs importantes. Ils présentent un effet très spectaculaire sur ces symptômes.

Surélévation des pieds du lit

Elle doit être systématique en l'absence d'artériopathie associée.

Lever précoce

Il est actuellement préconisé. Ce lever peut être réalisé d'emblée en cas de TVP surale et au bout de 24 à 48 heures de traitement héparinique en cas de TVP proximale. En cas d'EP associée ou d'œdème très important du membre inférieur, ce délai peut être rallongé [89].

Quels patients faut-il hospitaliser ?

La simplification du traitement liée à l'utilisation des HBPM ou du fondaparinux, a permis le traitement ambulatoire de la TVP chez de nombreux patients. En l'absence d'essais cliniques, il reste préférable de continuer à hospitaliser les malades présentant une EP ou une thrombose très proximale à haut risque embolique [32, 45].

Avant de décider d'un traitement ambulatoire, il faut déterminer si le patient présente un risque hémorragique ou thrombotique faible ou élevé. Si ce risque s'avère élevé, il faut alors préférer une hospitalisation.

L'hospitalisation reste nécessaire quand l'utilisation des HBPM ou du fondaparinux n'est pas possible. Soit le patient est âgé avec une insuffisance rénale contre-indiquant les HBPM ou le fondaparinux, soit il existe un risque hémorragique nécessitant le recours à l'HNF avec une surveillance étroite de l'héparinémie.

Traitement d'entretien

AVK

Deux questions se posent une fois le relais terminé le patient étant sous AVK seul : la durée du traitement et le niveau d'INR requis.

En ce qui concerne la durée du traitement, celle-ci reste encore très controversée. Des recommandations sont malgré tout proposées (Tableau 10) [77].

Pour un premier épisode de TVP, elle pourrait être de 3 mois s'il y a un facteur déclenchant réversible (chirurgie, traumatisme, voyage...), et de 6 mois à 12 mois en l'absence de facteur déclenchant évident. Une durée d'au moins 1 an, voire au long

Tableau 10.

Durée de traitement [66].

1 ^{er} épisode de TVP/EP	Facteur déclenchant réversible Idiopathique Cancer	AVK 3 mois AVK 6 à 12 mois HBPM pendant 3 à 6 mois puis AVK long cours INR 2-3
Récidive de TVP/EP		AVK 12 mois ou long cours INR 2-3 ?
Déficit en antithrombine, présence d'un anticoagulant circulant, syndrome des antiphospholipides		AVK long cours INR 2-3

cours, est généralement préconisée en cas de cancer évolutif, de récurrences thromboemboliques rapprochées ou de déficit de la coagulation particulièrement thrombogène (syndrome des antiphospholipides et déficit en antithrombine). Enfin, il est préconisé, en cas de thrombose surale isolée, une durée de traitement de 6 à 12 semaines. L'existence d'une EP, non citée dans ces recommandations, pousse à traiter 6 mois plutôt que 3 mois mais aucune donnée ne permet actuellement de prouver le bien-fondé d'une telle approche [90-92].

Au total la décision de poursuite ou d'arrêt d'un traitement AVK peut être parfois particulièrement difficile et affaire de spécialiste. Certains paramètres prédictifs tels que les D-dimères et le facteur VIII n'ont pas fait l'objet d'étude prospective. L'approche au cas par cas est souvent indispensable, en essayant de peser pour chaque malade le rapport bénéfice/risque de la décision envisagée. Devront être pris en compte, outre le risque thromboembolique déjà envisagé, le risque hémorragique et le point de vue du malade. Dans tous les cas, si une décision de traitement au long cours est posée, il est capital d'insister auprès du malade sur le fait que cette décision n'est pas forcément irrévocable. Dans ce même esprit, il est également essentiel de revoir régulièrement en consultation ces patients (par exemple tous les 2 ans) pour réévaluer avec eux la justification de poursuivre ou non un tel traitement.

Concernant le niveau d'INR requis pendant ce traitement AVK d'entretien, il a depuis fort longtemps été défini comme devant être entre 2 et 3. Très récemment un essai contrôlé [87] a comparé, sur une période de 4 ans chez des malades ayant présenté une maladie thromboembolique idiopathique, un traitement AVK avec un INR cible entre 1,5 et 2 avec un placebo. Les résultats sont extrêmement intéressants puisqu'ils montrent que, sous AVK adaptées selon cet INR, le risque de récurrences thromboemboliques symptomatiques est très nettement diminué sans augmentation nette du risque d'hémorragies majeures. Un deuxième essai [91] est venu d'ailleurs contrecarrer les résultats du premier. Dans cet essai en effet, toujours dans une population de malades ayant une maladie thromboembolique idiopathique, deux groupes sous AVK avec deux niveaux d'INR différents (1,5 à 2 et 2 à 3) ont été comparés là encore sur une période de 4 ans. Les résultats montrent que, pour un INR entre 2 et 3, le risque de récurrence thromboembolique a été significativement diminué et sans augmentation du risque hémorragique.

Il paraît en effet logique de continuer à préconiser la stratégie classique (INR entre 2 et 3) aux cas où l'on est sûr de sa décision de poursuivre un traitement AVK au long cours et de proposer la stratégie alternative (INR entre 1,5 et 2) pour les cas limites.

En ce qui concerne les modalités d'arrêt du traitement AVK, il semble bien qu'un arrêt brutal n'entraîne pas d'effet rebond et puisse être réalisé sans risque [93]. On peut cependant proposer une diminution progressive sur une quinzaine de jours lorsque le traitement préalable a été prescrit au long cours et lorsque les patients sont anxieux à l'idée de l'arrêt de ce traitement.

Cas particuliers

Grossesse

Les AVK traversent la barrière placentaire, sont tératogènes et responsables d'hémorragies chez le fœtus. Ils sont formellement contre-indiqués entre la 6^e et la 12^e semaine d'aménorrhée et au 3^e trimestre de la grossesse en raison du risque hémorragique.

Les HBPM, comme l'HNF, ne traversent pas la barrière placentaire. Il est à ce jour rapporté plusieurs cas de femmes enceintes traitées par HBPM en deux injections qui se sont montrées aussi sûres et efficaces que l'HNF [94]. En l'absence d'étude prospective, il n'existe pas d'AMM pour les HBPM chez la femme enceinte, mais elles sont de plus en plus utilisées en cas d'épisode thromboembolique veineux. Il n'en est pas de même en cas de prothèse valvulaire. Il faut cependant prescrire celles pour lesquelles nous avons le plus de recul ; la nadroparine (Fraxiparine[®]) et l'énoxaparine (Lovenox[®]).

Cancer évolutif

Plusieurs essais ont donc été menés comparant HBPM et AVK dans le traitement au long cours d'une maladie thromboembolique chez le cancéreux. Une première étude française [95] a montré sous HBPM (énoxaparine) une diminution du risque hémorragique par rapport aux AVK. D'autres études sont en cours de réalisation ou viennent d'être publiées. L'étude CLOT [96] comparant une autre HBPM (daltéparine, prescrite initialement à doses curatives soit 200 UI/kg en 1 sc/j pendant 1 mois puis à doses légèrement inférieures soit 150 UI/kg en 1 sc/j pendant 5 mois) aux AVK montre à 6 mois une diminution de moitié du nombre de récurrences sous HBPM. On retrouve en outre dans cet essai une réduction de la mortalité dans le sous-groupe de malades ayant une histoire néoplasique non métastatique faisant évoquer un effet positif des HBPM sur la diffusion du cancer, possiblement en raison d'une action d'inhibition de l'angiogenèse.

Sujet âgé

La maladie thromboembolique touche en grande majorité une population âgée avec un risque de complications des TVP plus important. Peu de données concernant les HBPM sont disponibles chez les sujets âgés. En raison de leur élimination rénale, ces sujets ayant une fonction rénale altérée ont été exclus des études, ce qui a conduit à des restrictions d'utilisation. Malgré ces restrictions, les HBPM, du fait de leur confort d'utilisation, restent prescrites chez les sujets âgés conduisant parfois à des accidents hémorragiques.

Un essai est actuellement en cours pour évaluer l'utilisation de la tinzaparine (Innohep[®]) chez le sujet âgé présentant une insuffisance rénale.

■ Perspectives thérapeutiques d'avenir

Nouveaux anticoagulants

Anti-Xa

Idraparinux

Il s'agit de la molécule de fondaparinux modifiée, ce qui entraîne une demi-vie beaucoup plus longue de 130 heures permettant une seule injection sous-cutanée par semaine.

Dans la maladie thromboembolique veineuse, un programme de phase III (études Van Gogh) a été réalisé comprenant des études dans le traitement à la phase aiguë de la TVP et de l'EP, ainsi que dans la prévention secondaire. L'ensemble de ces études est terminé et les résultats devraient être publiés au cours de l'année à venir.

Antithrombines directes

Le ximelagatran, utilisable par voie orale et à effet immédiat, qui semblait très prometteur ne sera finalement pas commercialisé en raison des effets secondaires hépatiques graves.

D'autres produits de ce type, également utilisables par voie orale sont en cours d'évaluation dans le traitement préventif et curatif de la maladie thromboembolique veineuse.

Plusieurs médicaments sont en cours de développement dans le traitement préventif et curatif de la maladie thromboembolique veineuse, et des études sont envisagées également dans le traitement de la fibrillation auriculaire. Ils pourraient représenter les molécules d'avenir pouvant remplacer à la fois les héparines et les AVK.



Références

- [1] Turkstra F, Büller HR. La maladie thromboembolique veineuse est-elle une seule et même entité clinique? *STV* 1998;**5**:263-7.
- [2] Bernard E, Lafuma A, Ravaut P. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. *Presse Med* 2005;**34**:415-9.
- [3] Anderson FA, Wheeler B, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991;**151**:933-8.
- [4] 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.
- [5] Perrier A, Palareti G. D-dimer testing and venous thromboembolism: four view points. *J Thromb Haemost* 2005;**3**:382-4.
- [6] Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, De Rijk M, Jagt H, et al. Randomized trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;**349**:759-62.
- [7] Rabinov K, Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg* 1972;**104**:134-51.
- [8] Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;**350**:1795-8.
- [9] Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P, Panju A, Patel A, Douketis J, et al. A novel and rapid whole-blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep-vein thrombosis. *Circulation* 1995;**91**:2184-7.
- [10] Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;**345**:1326-30.
- [11] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;**349**:1227-35.
- [12] Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003;**9**:393-7.
- [13] Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;**163**:1657-63.
- [14] Prandoni P, Tormene D, Pesavento R, Vesalio Investigators Group. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;**3**:1152-7.
- [15] Janssen MC, Wollersheim H, Novakova IR, Heystraten FM, Van Asten WN, Thein TH. Diagnosis of deep vein thrombosis, an overview. *Neth J Med* 1996;**48**:109-21.
- [16] Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, Hirsh J. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med* 1993;**153**:2777-80.
- [17] Birdwell BG, Raskob GE, Witsett TL, Durica SS, Comp PC, George JN, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1998;**128**:1-7.
- [18] Elias A. Place de l'échographie doppler dans le diagnostic des thromboses veineuses. *Arch Mal Cœur* 1991;**84**:1669-78.
- [19] Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ* 1998;**316**:17-20.
- [20] Kraaijenhagen RA, Lensing AW, Lijmer JG, Prandoni P, Prins MH, Ginsberg JS, et al. Diagnostic strategies for the management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Curr Opin Med* 1997;**3**:268-74.
- [21] Lensing AW, Prandoni P, Prins MH, Büller HR. Deep vein thrombosis. *Lancet* 1999;**353**:479-85.
- [22] Wheeler HB, Anderson FA. Diagnostic methods for deep-vein thrombosis. *Haemostasis* 1995;**25**:6-26.
- [23] Bernardi E, Prandoni P, Lensing AW, Agnelli G, Guazzaloca G, Scannapieco G, et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ* 1998;**317**:1037-40.
- [24] Bounameaux H, De Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost* 1994;**71**:1-6.
- [25] D'Angelo A, D'Alessandro G, Tomassini L, Pittet JL, Dupuy G, Crippa L. Evaluation of a new rapid quantitative D-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996;**75**:412-6.
- [26] Freyburger G, Trillaud H, Labrousse S, Gauthier P, Javorschi S, Bernard P, et al. D-dimer strategy in thrombosis exclusion. A gold standard study in 100 patients suspected of deep venous thrombosis or pulmonary embolism: 8 DD methods compared. *Thromb Haemost* 1998;**79**:32-7.
- [27] Righini M, de Moerloose P, Reber G, Perrier A, Bounameaux H. Should the D-dimer cut-off value be increased in elderly patients suspected of pulmonary embolism? *Thromb Haemost* 2001;**85**:744.
- [28] Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;**279**:458-62.
- [29] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1999;**159**:445-53.
- [30] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;**83**:416-20.
- [31] Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Ann Intern Med* 2006;**144**:165-71.
- [32] Décousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. 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.
- [33] Huisman MV, Büller HR, Ten Cate JW, Van Royen EA, Vreeken J, Kersten MJ, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 1989;**95**:498-502.
- [34] Moser KM, Fedullo PF, Littlejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;**271**:223-5.
- [35] Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, Foley WD, Lipchik RJ, Crain MR, et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1995;**164**:1369-74.
- [36] Mayo JR, Remy-Jardin M, Muller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997;**205**:447-52.
- [37] Rémy-Jardin M, Rémy J, Deschildre F, Artaud D, Beregi JP, Hossein-Foucher C, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996;**200**:699-706.
- [38] Teigen CL, Maus TP, Sheedy 2nd PF, Stanson AW, Johnson CM, Breen JF, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with contrast-enhanced electron-beam CT and comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1995;**194**:313-9.
- [39] Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med* 2001;**110**:515-9.
- [40] 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**:1914-20.

- [41] Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;**125**:1-7.
- [42] Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;**336**:393-8.
- [43] Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Läfers G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;**332**:1661-5.
- [44] Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;**139**:19-25.
- [45] PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;**112**:416-22.
- [46] Tardy B, Tardy-Poncet B, Bara L, Laporte-Simitsidis S, Rasclé F, Samana MM, et al. Effects of long travel in sitting position in elderly volunteers on biological markers of coagulation and fibrinolysis. *Thromb Res* 1996;**83**:153-60.
- [47] Dacosta A, Mismetti P, Tardy-Poncet B, Guy C, Zeni F, Décousus H. Tégrelot et thromboses veineuses : hasard ou causalité. *Thérapie* 1994;**49**:355-6.
- [48] Crowther MA. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;**349**:1133-8.
- [49] Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996;**335**:1816-28.
- [50] Quéré I, Emmerich J. Les nouvelles causes de thrombophilie constitutionnelle. *Rev Med Interne* 1997;**18**(suppl6):626S-635S.
- [51] Ridker PM, Glynn RJ, Miletich JP, Goldhaber SZ, Stampfer MJ, Hennekens CH. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med* 1997;**126**:528-31.
- [52] Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;**88**:3698-703.
- [53] Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;**334**:759-62.
- [54] Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM. High-prevalence of hyperhomocyst(e) inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994;**14**:1080-3.
- [55] Selhub J, D'Angelo A. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: acquired conditions. *Thromb Haemost* 1997;**78**:527-31.
- [56] Mandel H, Brenner B, Berant M, Rosenberg N, Lanir N, Jakobs C, et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and facteur V Leiden- effect on thrombosis. *N Engl J Med* 1996;**334**:763-8.
- [57] Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocyst(e) inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997;**95**:1777-82.
- [58] Koster T, Blann AD, Briët E, Vanderbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep vein thrombosis. *Lancet* 1995;**345**:152-5.
- [59] Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. Paris: JB Ballière; 1864. p. 654-712.
- [60] Nordström M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994;**308**:891-4.
- [61] Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;**327**:1128-33.
- [62] Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;**338**:1169-73.
- [63] Quinlan D, Mac Quinlan A, Eikelboom J. Low molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;**140**:175-83.
- [64] Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Valentine KA. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;**157**:2562-8.
- [65] Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard-care" nomogram. *Ann Intern Med* 1993;**119**:874-81.
- [66] 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;**126**(suppl3):401S-428S.
- [67] Koopman MM, Prandoni P, Piovello F, Ockelford PA, Brandjes DP, Van Der Meer J. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996;**334**:682-7.
- [68] Leizorovicz A, Simonneau G, Décousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994;**309**:299-304.
- [69] Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995;**155**:601-7.
- [70] Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;**334**:677-81.
- [71] Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Tech M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;**332**:1330-5.
- [72] Weitz JL. Low molecular weight heparin. *N Engl J Med* 1997;**337**:688-98.
- [73] Charbonnier BA, Fiessinger JN, Banga JD, Wenzel E, D'Azemar P, Sagnard L. Comparison of a once daily with twice daily sub-cutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998;**79**:897-901.
- [74] Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;**326**:975-82.
- [75] Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger CB, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1998;**114**(suppl5):489S-510S.
- [76] Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998;**114**(suppl5):445S-469S.
- [77] Buller HR, Davidson BL, Décousus H, Gallus A, Gent M, Piovello F, et al. A randomized double-blind comparison of once daily subcutaneous fondaparinux with the low molecular weight heparin enoxaparin, twice daily, in the initial treatment of symptomatic deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 2003;**140**:867-73.
- [78] The Matisse investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;**349**:1695-702.
- [79] Fiessinger JN, Vitoux JF, Roncato M, Delliger A, Dizien O, Aiach M. Variation of prothrombin time, factor VII and protein C with a single daily dose of acenocoumarol. *Haemostasis* 1989;**19**:138-41.
- [80] Mismetti P, Reynaud J, Laporte-Simitsidis S, Thijssen H, Tardy-Poncet B, Tardy B, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variations of acenocoumarol orally administered either once or twice daily in patients with deep venous thrombosis. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;**12**:631-5.
- [81] Hirsh J. Standard monitoring of warfarin in North America: time for change. *Arch Intern Med* 1992;**152**:257-8.
- [82] Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;**307**:1676-81.
- [83] Goldhaber SZ, Buring JE, Lipnick RJ, Hennekens CH. Pooled analysis of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep vein thrombosis. *Am J Med* 1984;**76**:393-7.
- [84] O'Meara JJ, McNutt RA, Evans AT, Moore SW, Downs SM. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994;**330**:1864-9.
- [85] Tardy B, Moulin N, Mismetti P, Décousus H, Laporte S. Thrombolytic therapy in patients with phlegmasia cerulea dolens. 18th International congress on Thrombosis. Ljubljana, Slovenia. Juin 2004. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004;**33**(suppl2):PO201.

- [86] Pacouret G, Alison D, Pottier JM, Bertrand P, Charbonnier B. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;**157**:305-8.
- [87] Allen TL, Carter JL, Morris BJ, Harker CP, Stevens MH. Retrievable vena cava filters in trauma patients for high-risk prophylaxis and prevention of pulmonary embolism. *Am J Surg* 2005;**189**:656-61.
- [88] Imberti D, Bianchi M, Farina A, Siragusa S, Silingardi M, Ageno W. Clinical experience with retrievable vena cava filters: results of a prospective observational multicenter study. *J Thromb Haemost* 2005;**3**:1370-5.
- [89] Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jimenez-Puente A, Sanchez-Cantalejo E, del Toro J, Grau E, et al., RIETE Investigators.. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest* 2005;**127**:1631-6.
- [90] Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;**348**:1425-34.
- [91] Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;**349**:631-9.
- [92] Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001;**103**:2453-60.
- [93] Tardy B, Tardy-Poncet B, Simitsidis S, Décousus H, Mismetti P, Leizorovicz A, et al. Abrupt versus gradual withdrawal of acenocoumarol in venous thromboembolic disease: a double-blind randomized study. *Thromb Haemost* 1995;**73**:1119.
- [94] Nelson-Piercy C, Letsky E, de Swiet M. Low molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**176**:1062-8.
- [95] Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1729-35.
- [96] Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;**349**:146-53.

D. Delsart, Praticien hospitalier (daphne.delsart@chu-st-etienne.fr).

G. Girard, Praticien hospitalier contractuel.

N. Moulin, Praticien hospitalier attaché.

K. Rivron-Guillot, Praticien hospitalier attaché.

H. Décousus, Professeur.

Service de médecine interne et de thérapeutique, Groupe de recherche sur la thrombose EA 3065, hôpital Bellevue, centre hospitalier universitaire de Saint-Étienne, 25, boulevard Pasteur, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Delsart D., Girard G., Moulin N., Rivron-Guillot K., Décousus H. Thrombose veineuse : diagnostic et traitement. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-190-A-10, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres décisionnels



Iconographies supplémentaires



Vidéos / Animations



Documents légaux



Information au patient



Informations supplémentaires



Auto-évaluations