

# *Maladie thrombo- embolique veineuse*

24.9.2020

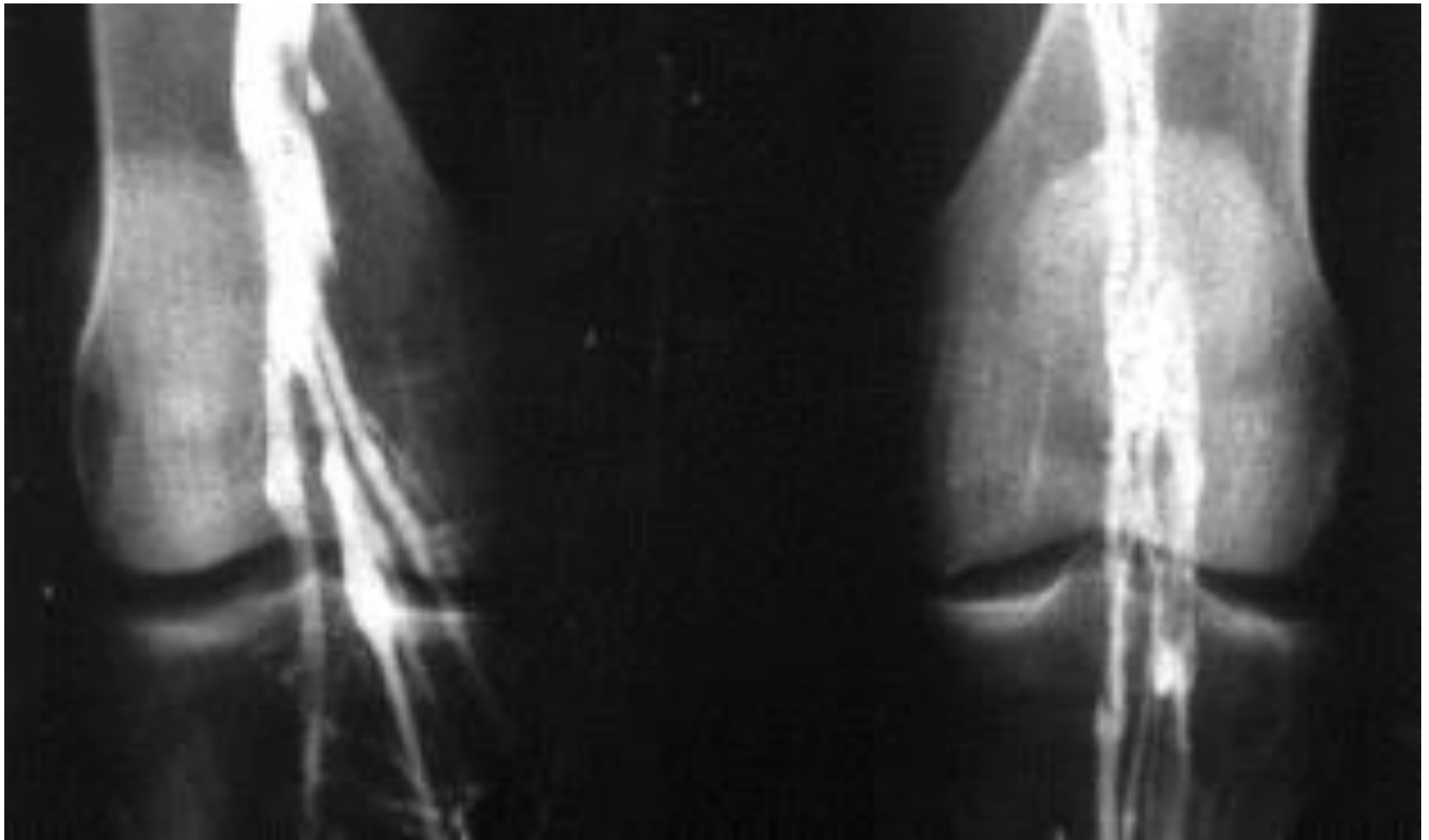
Dr J Vogel, Sierre

- *Mini-historique*
- *Quelques cas cliniques*

# Diagnostic de la TVP

---

- *Historique*
  - *Phlébographie*
  - *Fibrinogène marqué*
  - *Doppler*
  - *Pléthysmographie*
- *Echographie*
- *D-dimères*

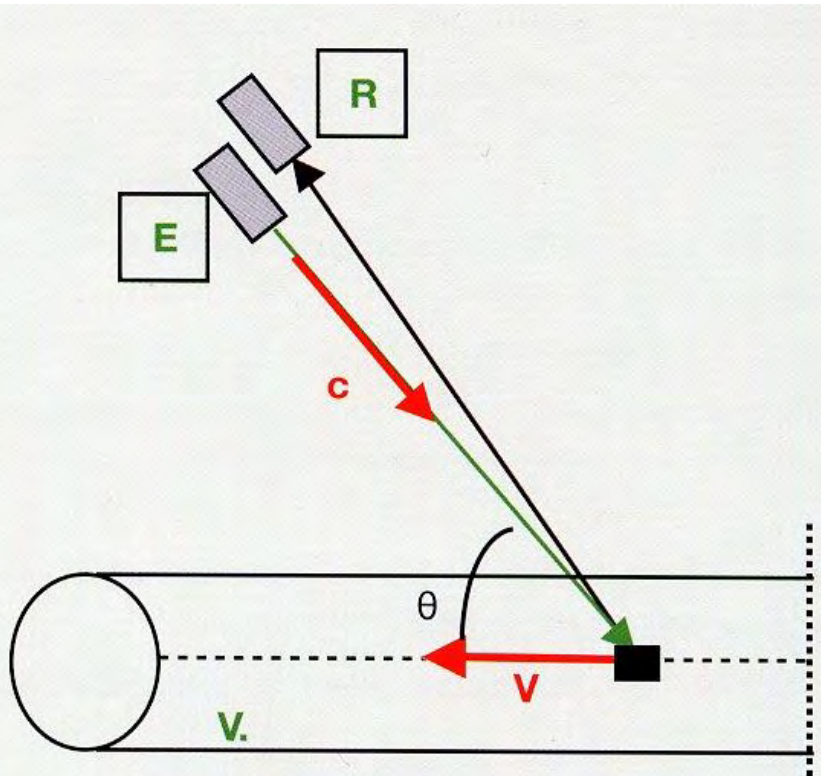


# Test au fibrinogène marqué

---

- *Injection de fibrinogène marqué à **I'iode**-125*
  - *Fixation sur la coagulum, caillot en train de se former*
  - *Mais*
    - *Radioactif, détecteur nécessaire*
    - *Ne détecte pas les thromboses anciennes, peu fiable pour les axes iliaques*
    - *Lent : lecture après 24 heures*

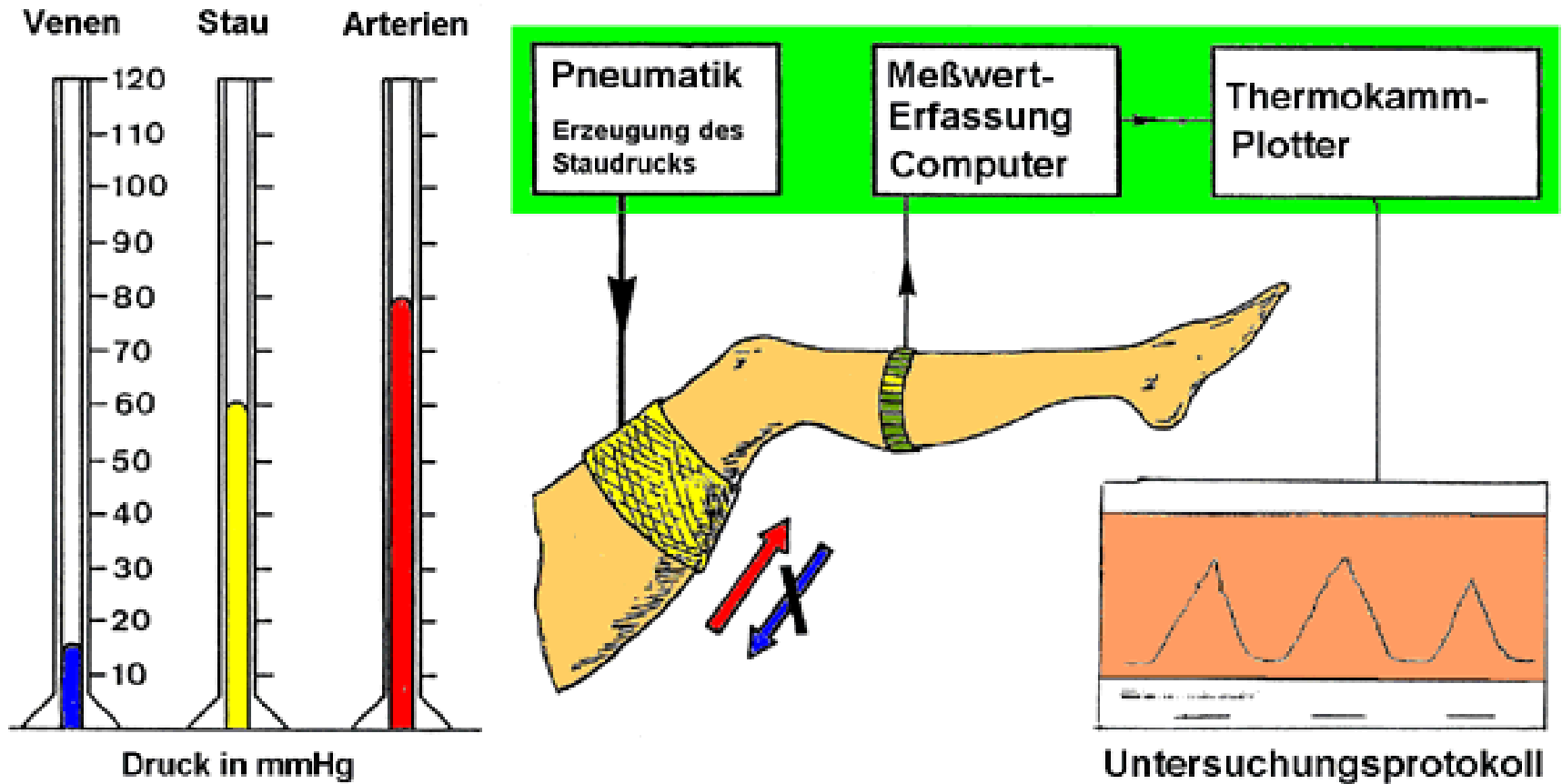
# *Doppler continu*



$$V = \Delta F \cdot c / (2F \cdot \cos \theta)$$

$\Delta F$  = décalage de fréquence ou effet Doppler  
 $F$  = fréquence de l'onde émise  
 $v$  = vitesse des GR  
 $c$  = célérité des US dans le milieu considéré  
 $\theta$  = angle formé par le faisceau d'US et la direction du flux = angle d'insonnation

# Pléthysmographie



# Tests des années 80

---

- *Doppler et pléthysmographie*
- *Phlébographie en cas de résultats non conclusifs*



# Echographie

---

- Echographie en mode B
  - Compression veineuse
  - Plus sensible (97%) et spécifique (98%) pour les thromboses proximales que les tests non invasifs précédents.
  - Moins sensible pour les thromboses au mollet, en fonction de la qualité de **l'appareil et de l'expérience**
  - **Risque d'EP avec échographie négative** techniquement satisfaisante < 1%

# D-dimères

---

- Outil important dans la démarche diagnostique du fait de la prévalence basse de thrombose lors de suspicion
- Produit de dégradation de la fibrine
- Très sensible mais peu spécifique
  - Augmentés lors de traumatisme, **d'infection, d'inflammation, de vasculite**, de grossesse, trauma, hémorragie, insuffisance cardiaque, cirrhose, **opération....**

# Scores diagnostiques

- Score de Wells
- Score de Genève

**Tableau 3. Score de Genève modifié<sup>13</sup>**

TVP: thrombose veineuse profonde.  
EP: embolie pulmonaire; MI: membre inférieur.

Variables	Coefficients de régression	Points
<b>Facteurs de risque</b>		
• Age > 65	0,39	1
• Antécédents TVP ou EP	1,05	3
• Chirurgie (anesthésie générale) ou fracture dans le mois précédent	0,78	2
• Pathologie maligne (cancer solide ou hématologique, active ou considérée comme guérie < une année)	0,45	2
<b>Symptômes</b>		
• Douleur unilatérale d'un MI	0,97	3
• Hémoptysie	0,74	2
<b>Signes cliniques</b>		
• Fréquence cardiaque:		
– 75-94/min	1,20	3
– > = 95/min	0,67	5
• Douleur à la palpation des veines profondes d'une jambe et œdème unilatéral	1,34	4
<b>Probabilités cliniques</b>		
• Basse		0-3 total
• Intermédiaire		4-10
• Haute		> = 11

## Probabilité pré-test d'une TVP (score Wells)

Signes cliniques	Score
Carcinome (patient traité au cours des 6 derniers mois ou patient sous traitement palliatif)	1
Paralysie/parésie, plâtrage des membres inférieurs	1
Alitement d'au moins 3 jours ou intervention chirurgicale majeure avec anesthésie générale ou locale au cours des 4 dernières semaines	1
Sensibilité douloureuse à la palpation le long d'une veine profonde	1
Gonflement du membre entier	1
Gonflement d'au moins 3 cm de la partie inférieure de la jambe affectée en comparaison avec l'autre	1
Oedème monolatéral, uniquement de la jambe présentant des symptômes	1
Veines collatérales superficielles	1
État après une TVP	1
Autre diagnostic paraissant au moins aussi probable que celui d'une TVP	-2

Les résultats de l'anamnèse et de l'examen clinique susmentionnés ont fait leurs preuves dans le cadre du score Wells.

■ Haute probabilité pré-test :  
3 points ou davantage

■ Moyenne probabilité pré-test :  
1 ou 2 points

■ Faible probabilité pré-test :  
0 points ou moins



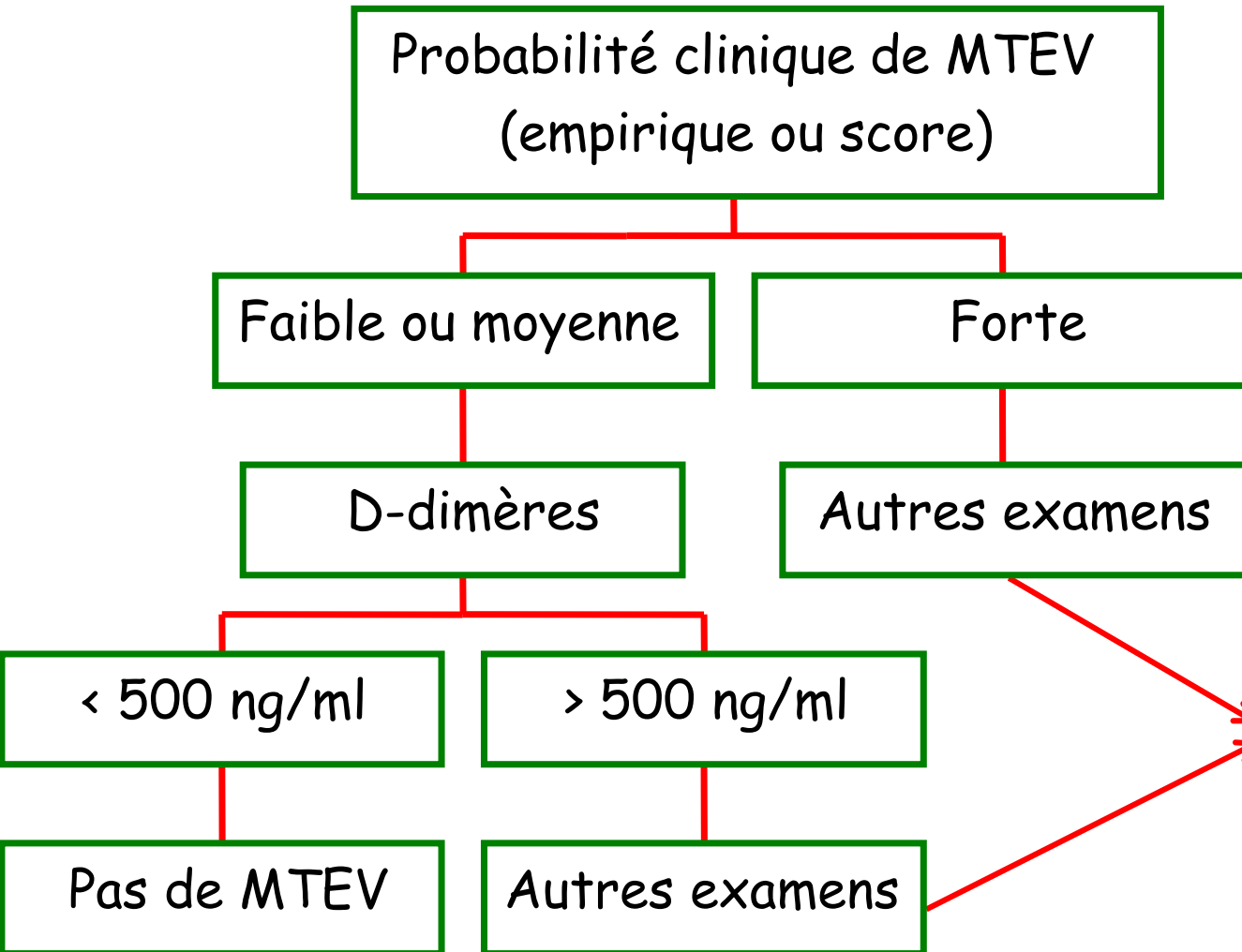
**GlaxoSmithKline AG**  
Talstrasse 3-5  
CH-3053 Münchenbuch  
www.glaxosmithkline

# *Diagnostics différentiels*

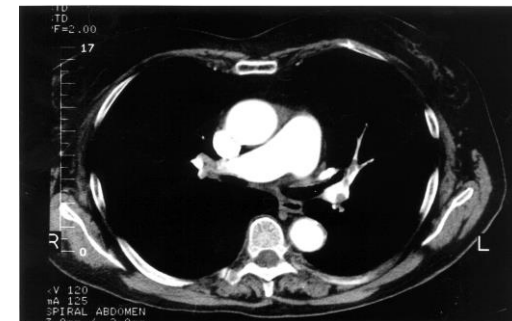
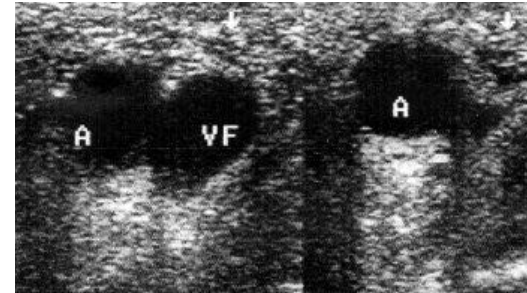
---

- *Kyste de Backer*
  - *Non rompu*
  - *Rompu*
- *Hématome*
- *Syndrome post-thrombotique*
- *Dermo-hypodermite*

# Stratégie diagnostique

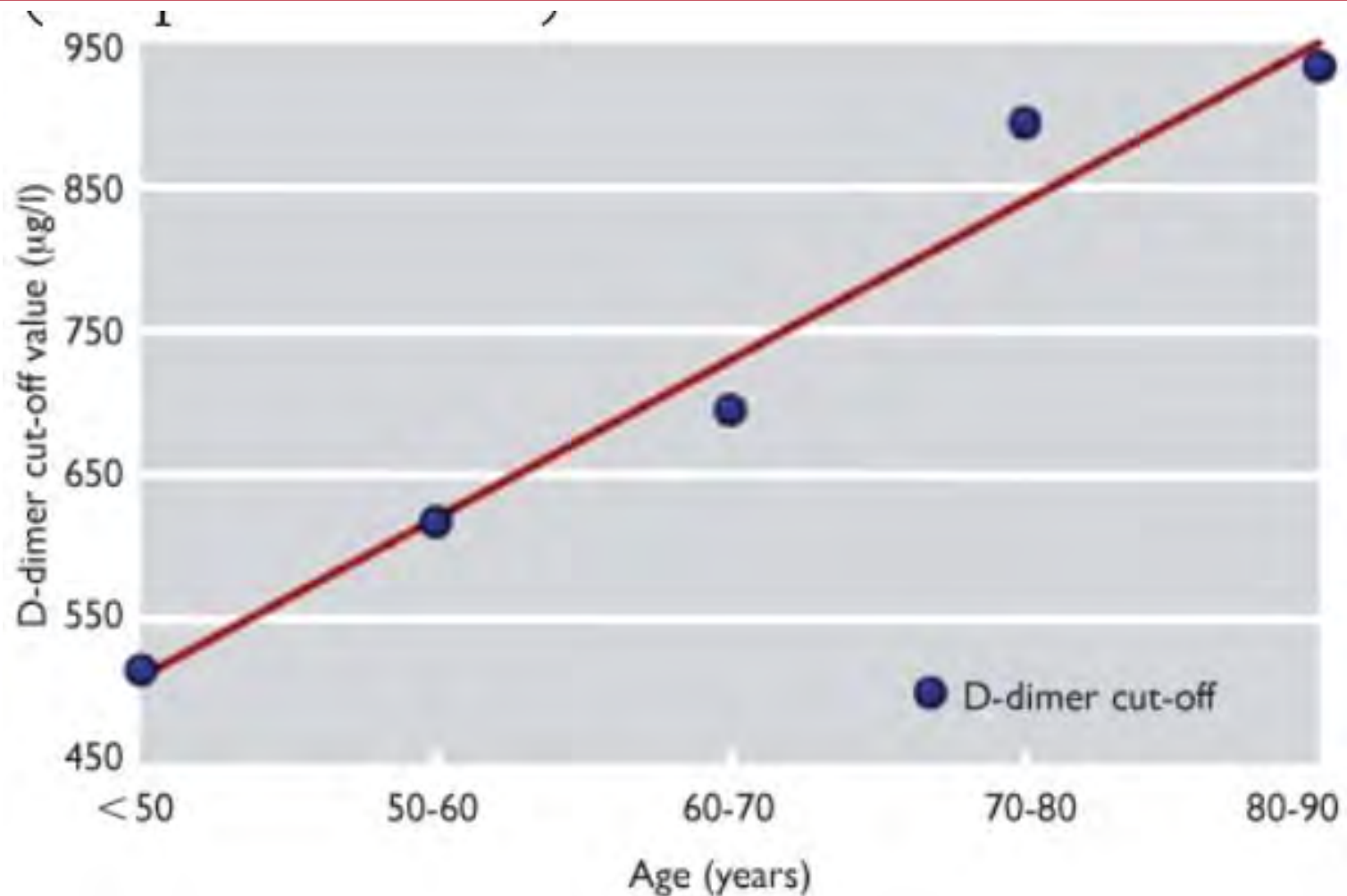


## Confirmation





# Valeurs seuil en fonction de l'âge









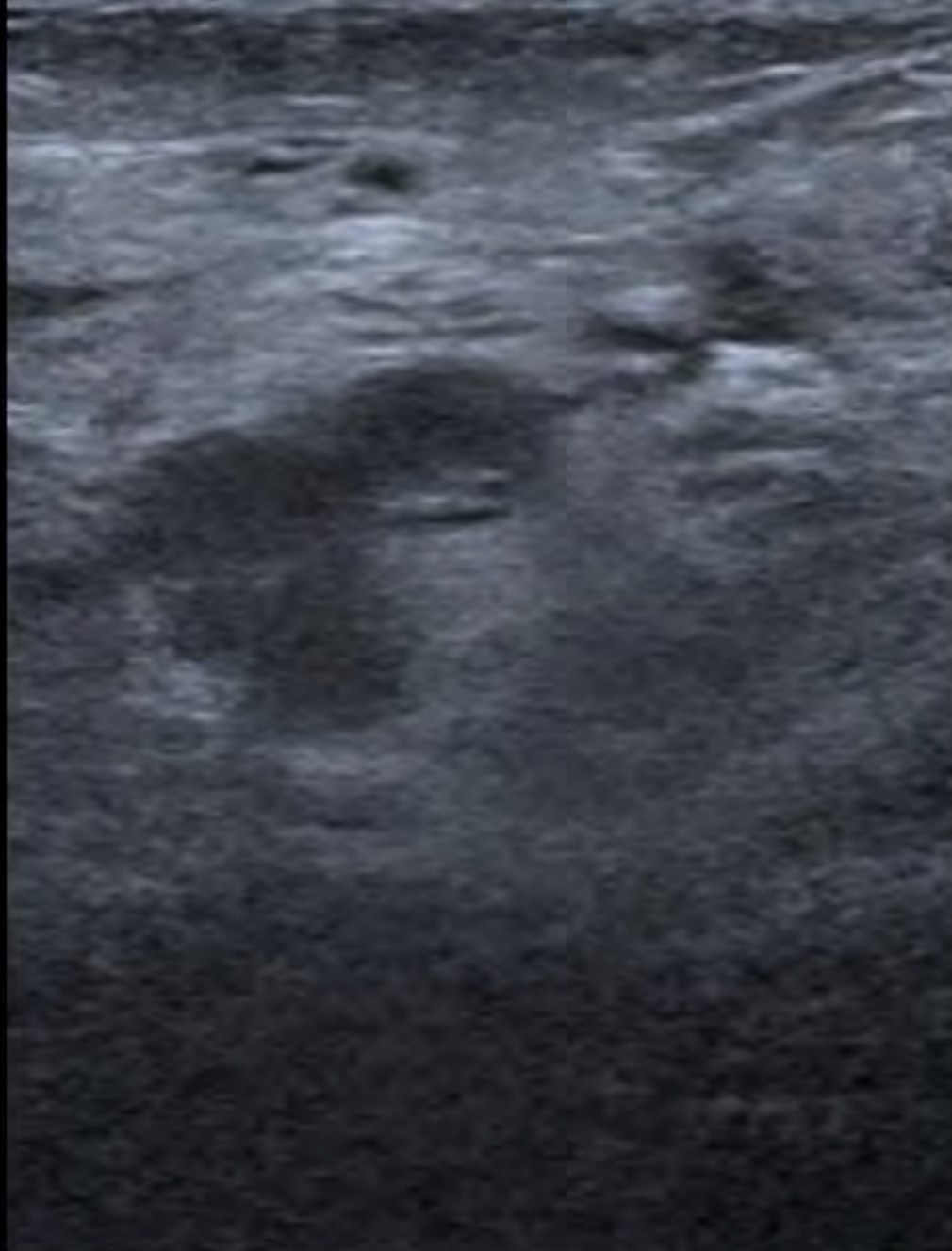
*Quelques situations cliniques*

# Patiente de 82 ans

---

- *Etat fébrile sur infection urinaire, ttt ambulatoire, insuffisance rénale en **voie d'amélioration***
- *Gêne à la cuisse droite depuis 48 heures, tuméfaction depuis hier au mollet*
- *+ 1.5 cm au mollet, discrète sensibilité à la palpation*







# *TTT ?*

---

- *HBPM puis AVK ?*
- *ACOD ?*
- *Durée ?*



# NACO et insuffisance rénale

**TABEAU 2**

**Posologies**

\* Estimation de la fonction rénale selon la formule de Cockcroft-Gault:  $\text{ClCr C-G (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatinine plasmatique}] \times k$  (k homme 1,23; k femme 1,03); \*\* La limite inférieure de la clairance à la créatinine fixée à 15 ml/min proposée dans le Compendium nous semble risquée; \*\*\* Dose non testée dans les études de phase III mais basée sur des études pharmacocinétiques.

MTEV: maladie thromboembolique veineuse.

Indication	ClCr C-G (ml/min)*	Posologie recommandée			
		Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Prévention de la MTEV en chirurgie orthopédique majeure	≥ 30 **	10 mg 1 x/j; première dose 6-10 heures post-op	2,5 mg 2 x/j; première dose 12-24 heures post-op	Non autorisé en Suisse	Non autorisé en Suisse
	< 30 **	Contre-indiqué	Contre-indiqué		
Traitement de la MTEV	≥ 50	15 mg 2 x/j pendant les 21 premiers jours puis 20 mg 1x/j avec les repas	10 mg 2 x/j pendant les 7 premiers jours puis 5 mg 2x/j	Anticoagulation parentérale 5 jours, puis 60 mg 1 x/j (30 mg 1 x/j si poids ≤ 60 kg et/ou utilisation d'inhibiteurs de la P-gp)	Anticoagulation parentérale 5 jours puis 150 mg 2 x/j
	30-49	15 mg 2 x/j pendant les 21 premiers jours puis 20 mg 1x/j avec les repas	10 mg 2x/j pendant les 7 premiers jours puis 5 mg 2x/j	Anticoagulation parentérale 5 jours, puis 30 mg 1 x/j	Anticoagulation parentérale 5 jours puis 110 mg 2 x/j***
	< 30	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Prévention au long cours de la récurrence de la MTEV	≥ 50	20 mg 1x/j avec les repas	2,5 mg 2x/j	60 mg 1x/j (30 mg 1x/j si poids ≤ 60 kg et/ou utilisation d'inhibiteurs de la P-gp)	150 mg 2 x/j
	30-49	20 mg 1x/j avec les repas	2,5 mg 2x/j	30 mg 1 x/j	110 mg 2 x/j***
	< 30	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Prévention des AVC en cas de FA non valvulaire	≥ 50	20 mg 1x/j avec les repas	5 mg 2x/j	60 mg 1x/j (30 mg 1x/j si poids ≤ 60 kg et/ou utilisation d'inhibiteurs de la P-gp)	150 mg 2x/j (110 mg 2x/j si ≥ 80 ans)
	30-49	15 mg 1x/j avec les repas	5 mg 2x/j (2,5 mg 2x/j si un ou plus des facteurs suivants: > 80 ans, < 60 kg)	30 mg 1x/j	110 mg 2x/j
	< 30	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué



**Interactions significatives avec les xabans  
rivaroxaban, apixaban, edoxaban \***

<b>Recommandation</b>	<b>Inhibiteurs CYP3A4/P-gp ↑ AUC</b>	<b>Inducteurs CYP3A4 ↓ AUC</b>
	Puissants	Puissants
Association contre-indiquée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimycotiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole)</li> <li>• Inhibiteurs de la protéase VIH (ritonavir)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampicine</li> <li>• Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital</li> <li>• Millepertuis</li> </ul>
	Puissants/modérés**	
Association à éviter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clarithromycine</li> </ul>	
Pas de recommandation claire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythromycine</li> <li>• Amiodarone</li> <li>• Diltiazem</li> </ul>	

**Interactions significatives avec le dabigatran \***

<b>Recommandation</b>	<b>Inhibiteurs P-gp ↑ AUC</b>	<b>Inducteurs P-gp ↓ AUC</b>
Association contre-indiquée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quinidine</li> <li>• Antimycotiques azolés (kétoconazole, itraconazole)</li> <li>• Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus)</li> </ul>	
Association à éviter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodarone</li> <li>• Vérapamil</li> <li>• Ritonavir</li> <li>• Clarithromycine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampicine</li> <li>• Phénytoïne, carbamazépine</li> <li>• Millepertuis</li> </ul>



# *Durée du ttt TVP aiguë*

---

- *Au moins 3 mois, puis selon situation du patient*
  - *Provoquée*
  - *Spontannée*
  - *Récidivante*
  - *Facteur favorisant persistant*

# Critères en faveur ou contre une prolongation du traitement d'entretien

Critère	<b>pour</b>	<b>contre</b>
Facteur de risque	persistant	passager
Origine	non élucidée	facteur déclenchant
Récidive	oui	non
Risque hémorragique	faible	élevé
Qualité de l'anticoagulation actuelle	bonne	mauvaise
D-dimères (à la fin du traitement)	augmentés	normaux
Thrombus résiduel	présent	absent
Sexe	masculin	féminin
Extension du thrombus	long trajet	trajet court
Localisation du thrombus	proximale	distale
Thrombophilie sévère	oui*	non**
Préférence du patient	pour	contre

\* par ex. syndrome des antiphospholipides  
\*\* par ex. hétérozygotie du facteur V ou hétérozygotie d'une mutation de la prothrombine

Directive interdisciplinaire S2k « Diagnostic et traitement des thromboses veineuses et de

*Pour cette patiente ?*

# *Patient de 74 ans*

---

- *Antécédents de lithiases rénales*
- *TVP MIG 2019*
  - *Pas de facteur de risque déclenchant*
  - *Pas de facteur de risque de saignement*
  - *Proposition de traitement à long terme*

- *Consulte son médecin 3 semaines après tuméfaction du mollet à gauche*
- *Cliniquement + 2cm au mollet, sans trouble cutané ou varices*
- *Traité par Xarelto, adressé pour contrôle après 3 mois de ttt*

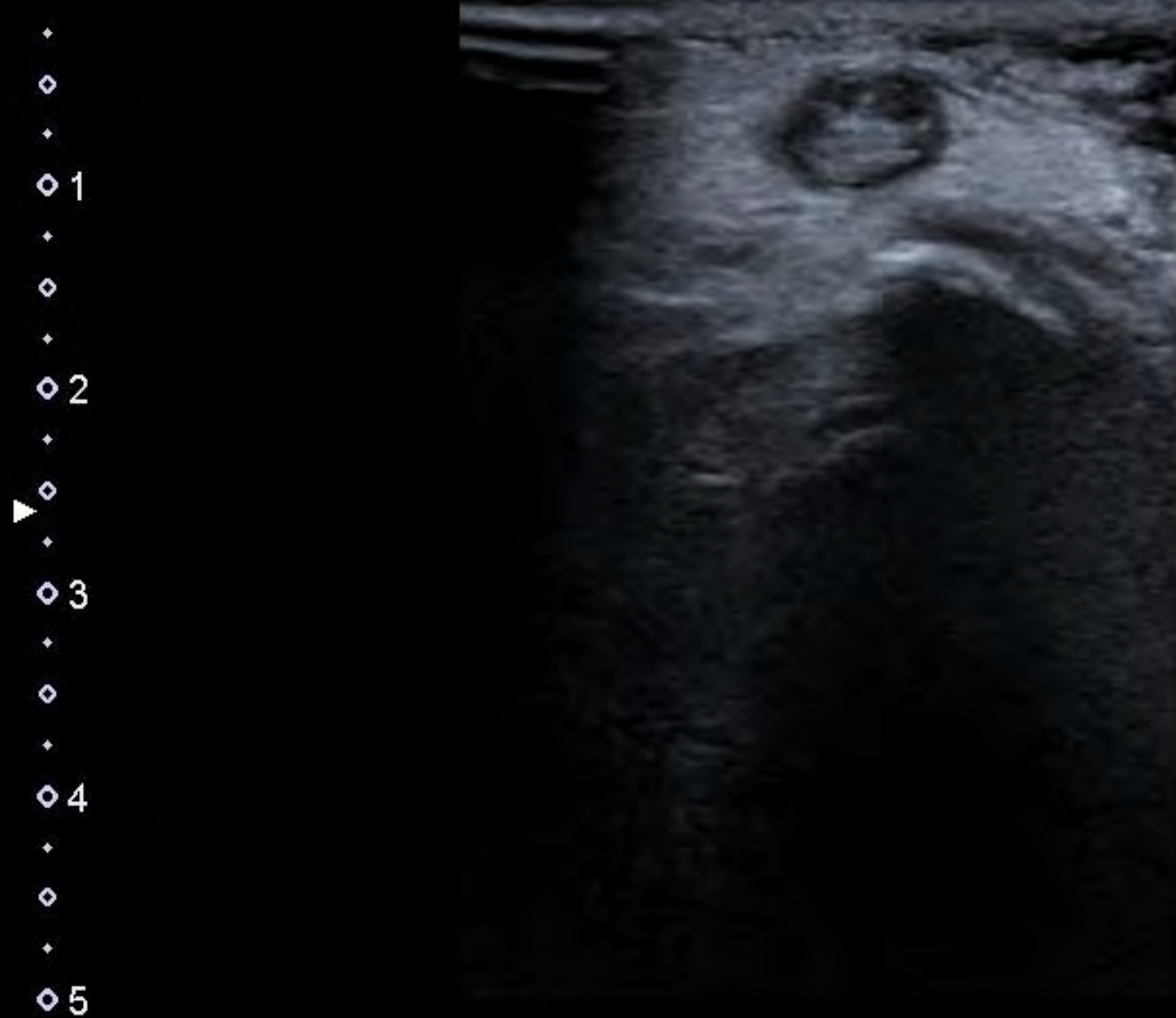
# Le patient

---

- **2019 : proposition acceptée d'une**  
*anticoagulation à long terme pour une*  
*TVP fémoro-poplitée à droite*
- 02.2020 : stoppe son anticoagulation
- 06.2020 : thrombose étendue de la  
saphène interne gauche, non  
variqueuse









# Risque de récurrence

---

- TVP post-opératoire
  - $< 1\%$  / an  $\Rightarrow$  ttt 3 mois suffisant
- TVP idiopathique
  - **5-27% à 6 mois à l'arrêt de l'anticoagulation durant la première année**
  - **5% l'année suivante**
  - 2.3% les années suivantes
- TTT réduction 90% avec E2 0.9 à 3 %

# *Evaluation du risque*

---

- *Facteurs de risque persistant*
  - *Mobilisation du patient*
  - *Polypathologie*
- 
- *Score clinique pour le risque de récidive ?*

# HERDOO2

---

- Symptômes SPT 1 point
  - Hyperpigmentation, Œdème, Rougeur
- D-dimères >250 1 point
- Obésité : IMC > 30 1 point
- Âge avancé (>65) (Old) 1 point
- 0-1 point risque faible de récidence
- > 2 points : risque élevé

# Faut-il chercher un cancer?

---

- *Prévalence de cancer différente si thrombose provoquée ou non*
  - Provoquée : 2.6%
  - Non provoquée 10% .. et même moins  
**de l'ordre de 4%... 1 patient / 25**

# Etude Trousseau 2011

---

- Dépistage limité (anamnèse, status, labo de routine, RX thorax)  
vs
- Dépistage extensif (supra + CT thoraco-abdominal et mammographie)
- Limité      2.5% détecté,      5.3% à 5 ans
- Extensif    3.5% détecté,      3.7% à 5ans
  - Pas de différence de mortalité

# Que faire ?

---

*Identifier les patient(e)s à risque de cancer*

- *Homme, >70 ans, COPD, anémie, thrombocytose... Plutôt à risque*
- *Antécédents de MTEV et état post-op plutôt faible risque*

# Cancer et TVP

---

- *Risque de thrombose 4 – 6 X plus élevé chez patients cancéreux que contrôles*
- *Mortalité plus élevée (ovaire, mélanome)*
- *IRR (incidence rate ratio) selon le type de cancer : pancréas (IRR15), ca hématologiques (12), cerveau (10), plutôt bas avec sein(2.8), colorectal (4), prostate (4)*

# Evaluation du risque avant chimiothérapie (Khorana)

Patient characteristic	Risk score
<b>Site of cancer</b>	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hemoglobin level $< 100$ g/L or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count $> 11 \times 10^9/L$	1
Body mass index $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>	1

0= faible      1-2 intermédiaire      >3 élevé



# Et le traitement?

---

- *Hypercoagulabilité induite par un cancer*  
*phénomène complexe, essentiellement*  
*par les cytokines*
- *Triade défavorable*
  - Cancer (+/- thrombogène), stade
  - Patient (âge, comorbidités, thrombocytose..)
  - Traitements (chimio, cathéters, chirurgie..)

# Quelle molécule ?

---

- HBPM : pharmacocinétique prévisible, courte demi-vie
- Une étude montrant une supériorité sur **AVK, d'autres non**
- ACOD: comparaison Dabigatran (Pradaxa)/AVK, Rivaroxaban (Xarelto) / AVK, Edoxaban (Lixiana)

Pas de différence significative pour récidives et hémorragies

- *Edoxaban /HBPM: Idem pour récidives de thrombose, un peu plus de **d'hémorragies avec HBPM***
- *Rivaroxaban / HBPM : plus de récidives avec Rivaroxaban, hémorragies idem*

# Anticoagulant therapy for acute venous thrombo- emboism in cancer patients: a sytematic review and network meta-analysis Anne Rossel

---

- Méta-analyse dite « en réseau »
- ETEV récurrents :
  - 1<sup>er</sup> choix ACOD, 2<sup>ème</sup> HBPM, 3<sup>ème</sup> AVK
- Si risque hémorragique:
  - 1<sup>er</sup> choix HBPM, 2<sup>ème</sup> AVK, 3<sup>ème</sup> ACOD

NB interactions chimio-ACOD

- *Questions ? Commentaires ?*

*Un sportif*



# Patient de 58 ans

---

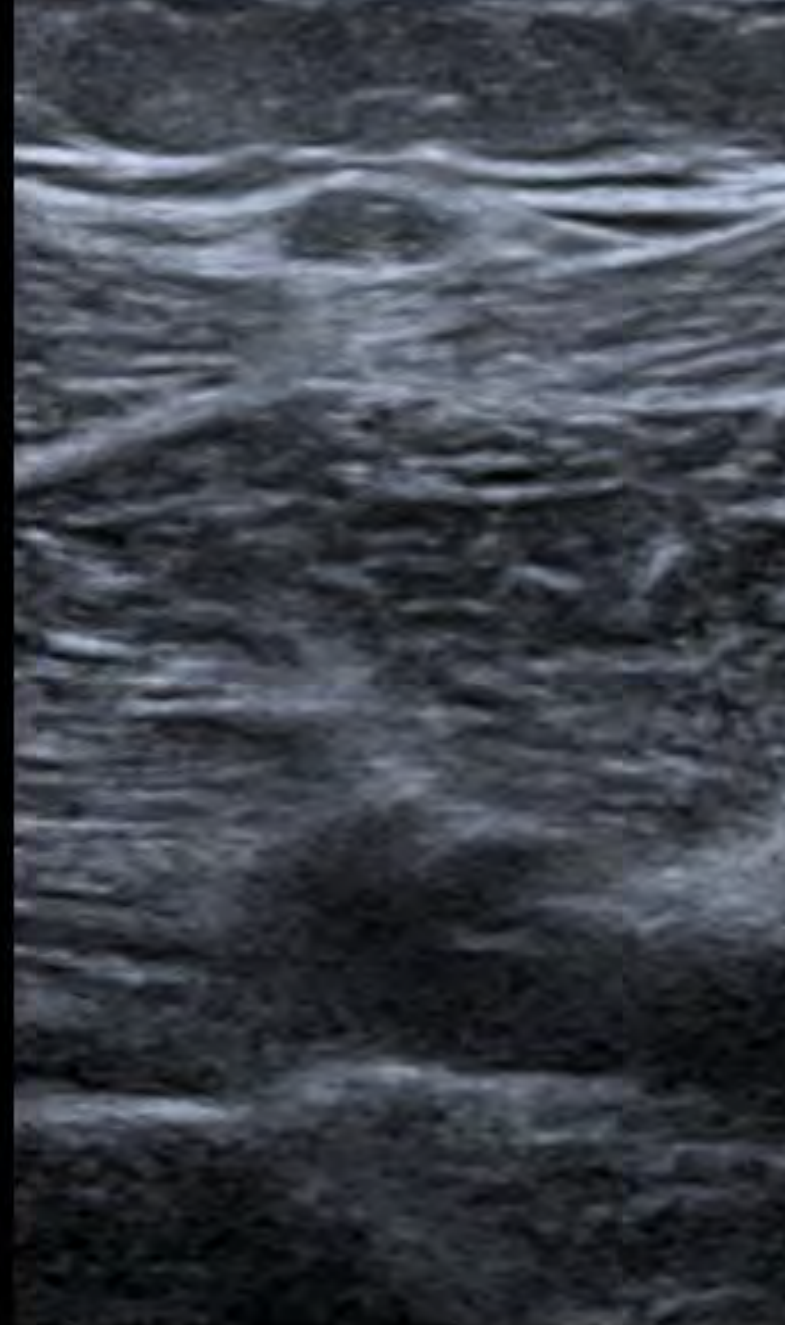
- **Professeur de ski l'hiver, travaille dans la construction l'été. Sportif, se prépare à la patrouille des glaciers**
- EP sans facteur de risque particulier en mars... Douleur banale suspecte de problème musculaire durant quelques jours auparavant au mollet à droite

- *Ttt par ACOD, bonne évolution*
- *Pas de SPT clinique, pas de surcharge pondérale, bien musclé*

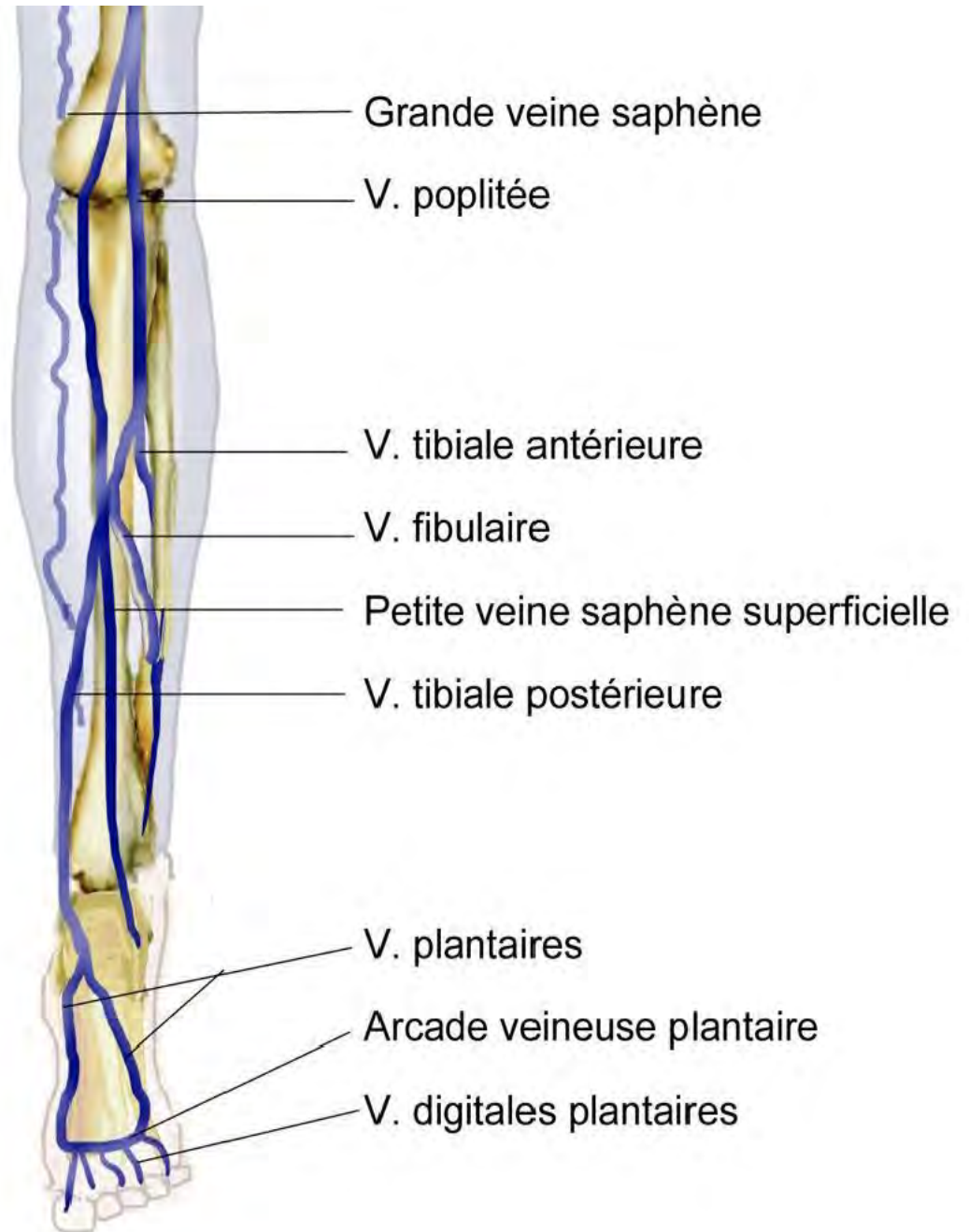




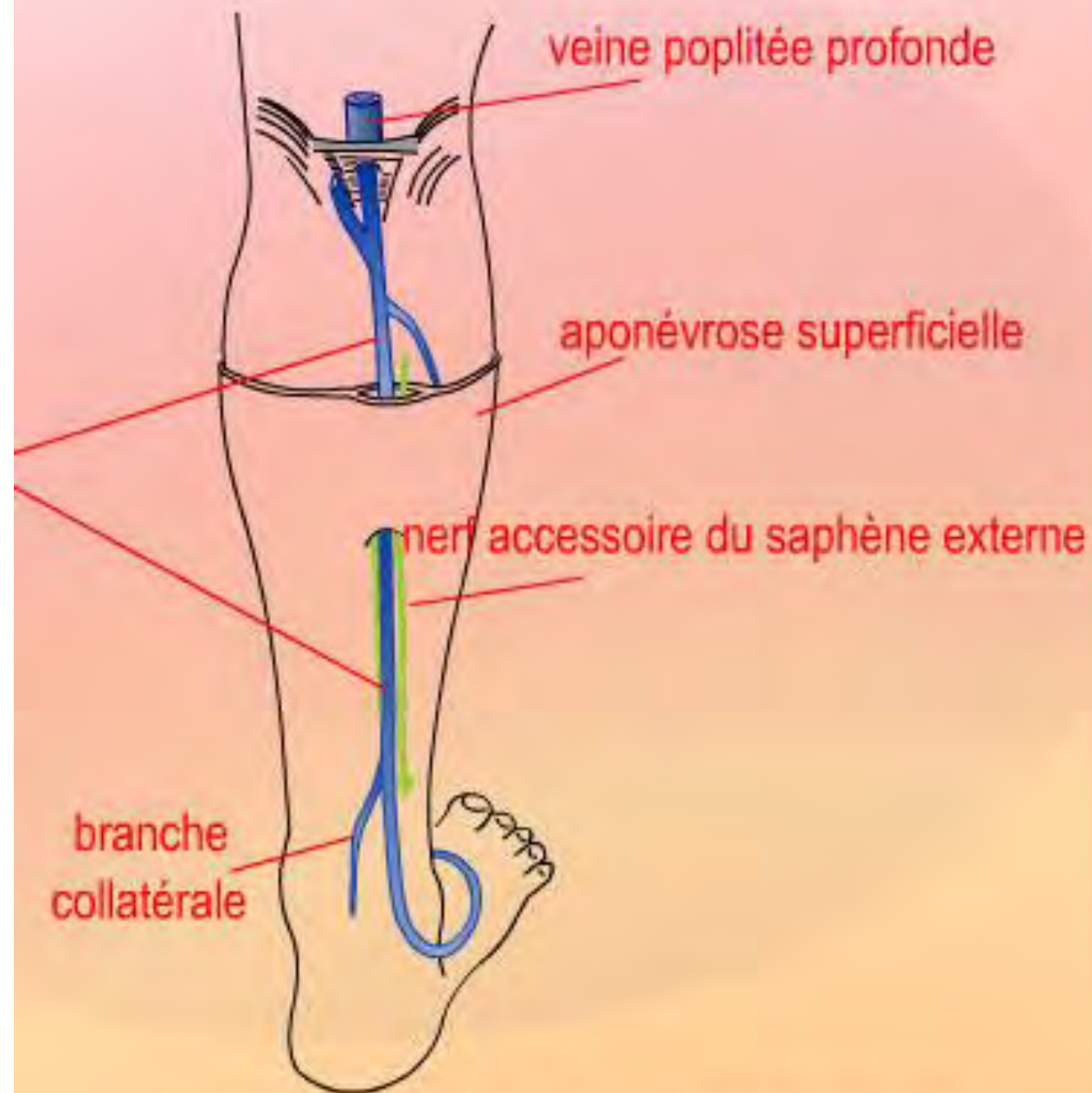




- Séquelles post-thrombotiques saphène externe droite
- Séquelles de thromboses jambières







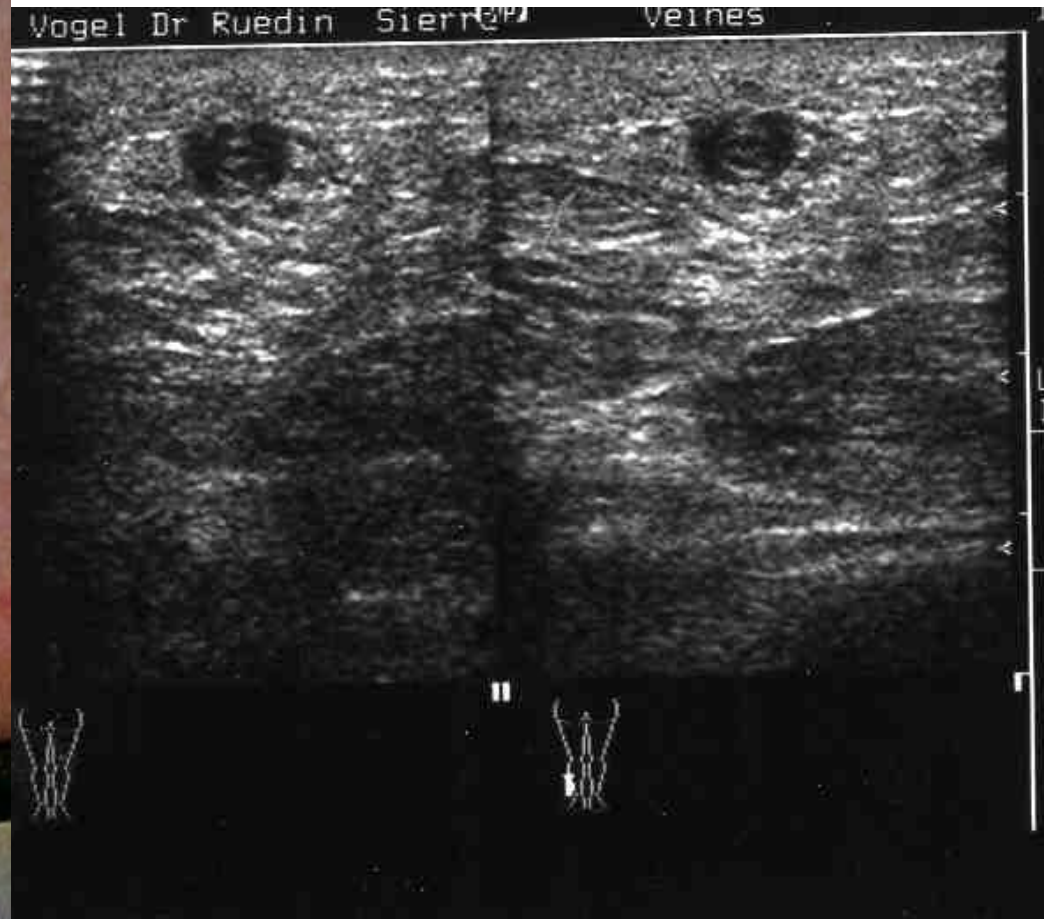
**VEINE SAPHENE EXTERNE**

# Thromboses superficielles

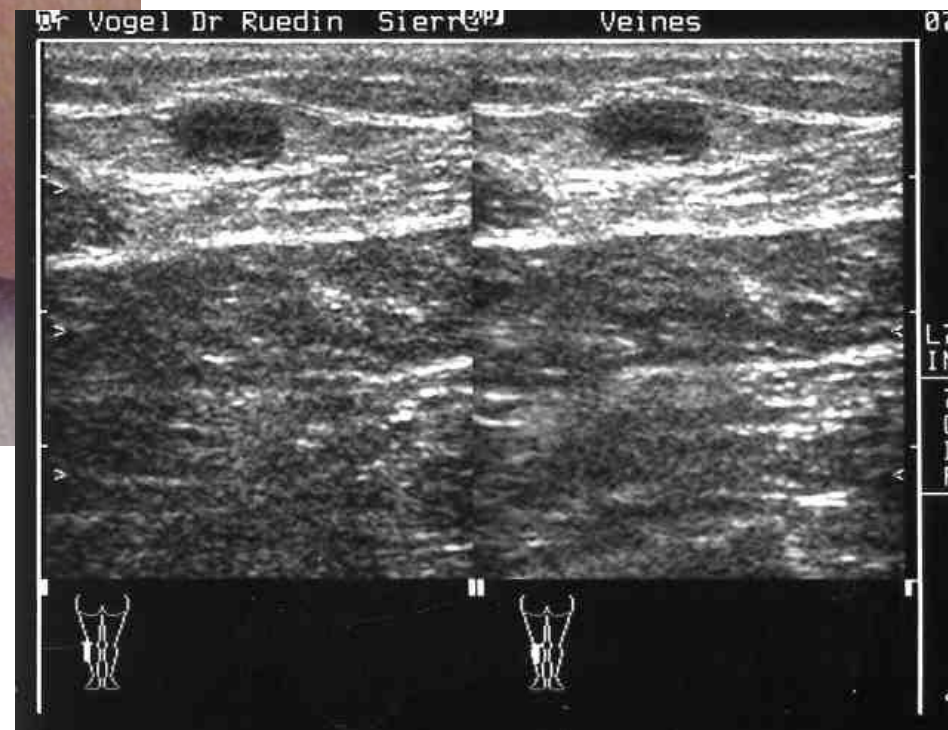
---

- *Veines saines*
  - *MI, MS ou localisations inhabituelles*
    - *Peuvent être en relation avec une anomalie de la coagulation*
- *Veines variqueuses*
  - *Jambière*
    - *Traitement symptomatique habituellement*
    - *Se méfier de la saphène externe*
  - *Cuisse*
    - *Se méfier de la localisation de la tête de thrombus*

# Thromboses superficielles



# *Phlébite sur veine saine*





# Varicophlébite



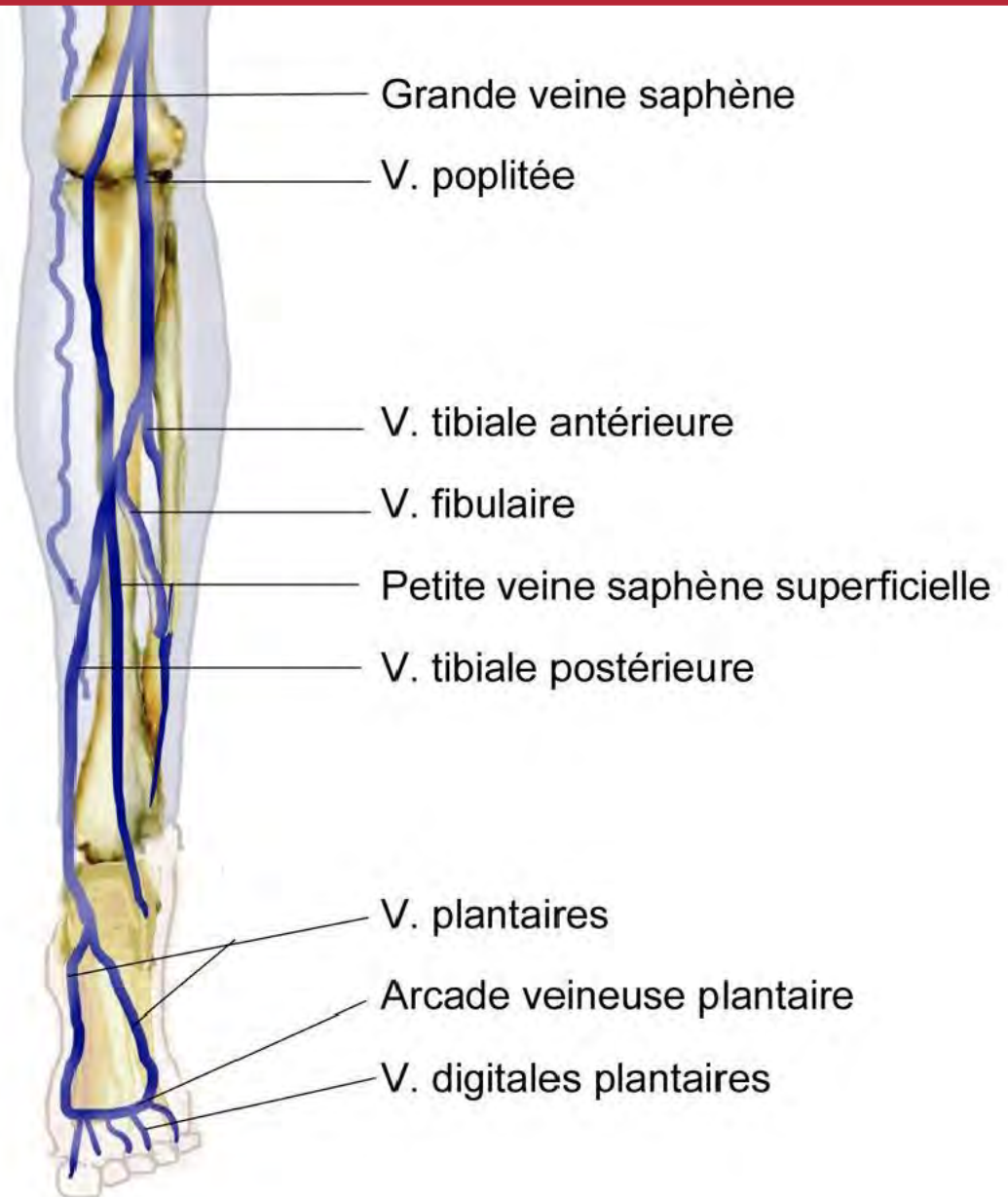
# Varicophlébite

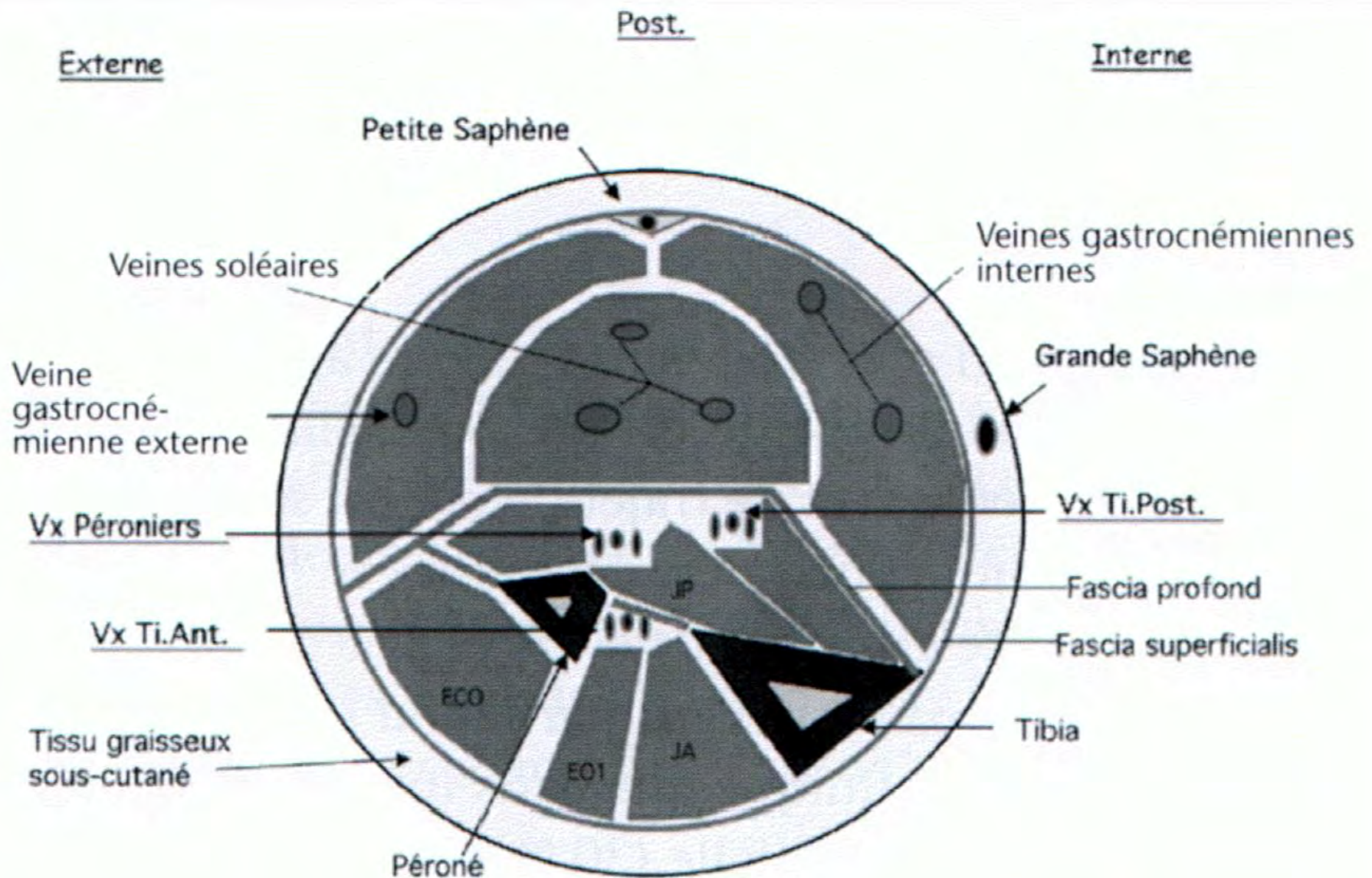
---

- *En phase aiguë*
  - **Penser à l'extraction**
- *Distale*
  - perforante ?
- *Proximale*
  - Tête de thrombus



# Et les thromboses distales ?





**Figure 4**  
**Coupe transversale du mollet, veines inter- et intramusculaires**  
 Schéma adapté de M. Th. Barrelier [4]

# Etude Cactus (GE)

---

- Evènement thrombo-emboliques lors de thromboses distales probablement 2%
- Thrombose distale
  - Rechercher TVP distale? (0.9% ETE à 6 mois si US complet vs 1.2% si uniquement recherche proximale)
  - Traiter ? pas traiter?
  - Refaire un US à 72 heures et ttt si extension?

# Etude Cactus (GE)

---

- TTT Nadroparine vs placebo
  - 4 ETE / 122 dans groupe ttt
  - 7 ETE / 130 dans groupe non ttt
- Saignements
  - 5 groupe ttt
  - 0 groupe non ttt
- Traitement discutable c/o patient à faible risque thrombotique

# *Histoire naturelle, relevance clinique*

---

- *Peu de données sur le potentiel embolique de thromboses distales isolées*
  - ***Probablement de l'ordre de 3% d'extention proximale***
  - *Complications à long terme : essentiellement liées au patient, mauvais pronostic si cancer*

# Diagnostic

---

- *Probabilité pré-test moins performante pour thromboses distales isolées*
- *Sensibilité des D-dimères moins bonne pour thromboses isolée jambières (DD négatifs ad 34%)*
- *Echographie : proximale répétée vs complète*



# Faut-il traiter ?

---

- Controversé
- Etudes de qualité modérée en faveur **ou avec peu d'arguments pour un ttt**
- Sélection des patients ?
- **Recommandations de l'ACCP et de l'International Consensus statement on prevention and treatment of VTE** pas concordantes
- Etudes en cours

# *Décision selon FR du patient*

**Une TVP distale isolée est considérée comme à haut risque d'extension proximale dans les cas suivants:**

D-dimères élevés (surtout pour une nette élévation en l'absence d'autre explication)

Thrombose importante (étendue sur >5 cm, plusieurs veines touchées, >7 mm de diamètre maximal)

Thrombose proche des veines proximales

Absence de facteur de risque réversible de TEV

Présence d'un cancer actif

Récidive de TEV

Patient hospitalisé

Abréviations: ACCP = American College of Chest Physicians; TVP = thrombose veineuse profonde; TEV = thromboembolie veineuse

# Dosage, Durée

---

- *En fonction du patient:*
  - *Selon FR risque persistant*
  - *Selon FR saignements*
- *Doses prophylactiques ou thérapeutiques*

*Traitez-vous les thromboses  
distales ?*

*Merci de votre attention*



