

MTEV

- TVP
 - Risque d'embolie pulmonaire 50% si TVP proximale
 - Mortalité ?
 - 10 à 13%
 - Laroche JP. JEMU 1995;16(4): 164-169*
 - Vaitkus PT. Thromb Haemost. 2005;93(1):76-79*
- Embolie pulmonaire
 - Mortalité 12 à 17%
 - Goldhaber. Circulation 1997;96: Suppl I:I-159*
 - Siddiquee. Arch Intern Med 1996;156:2343-7*

La thrombophlébite (1)

- Obstruction partielle ou complète d'une veine par un thrombus
- Signes cliniques peuvent être frustrés
 - Fièvre
 - Tachycardie
 - Inflammation locale (# érysipèle)
 - Douleur
 - Chaleur
 - Rougeur
 - Oedème
 - Signes de Homans



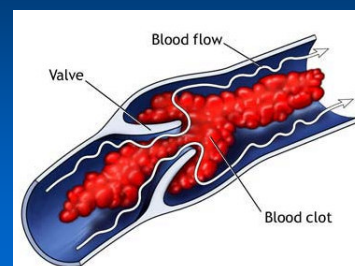
La thrombophlébite (2)

- Risque immédiat
 - Embolie pulmonaire
- Risque secondaire
 - Troubles trophiques
 - Veino-capillaire : maladie post-phlébitique
 - Dilatation et destruction valvulaire

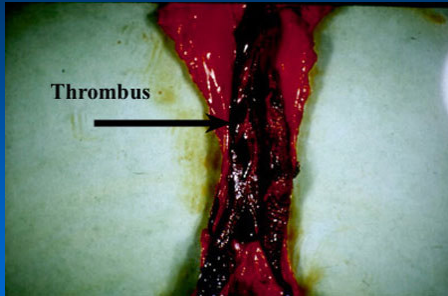
Facteurs favorisants: La triade de Virchow

- Diminution du péristaltisme: stase sanguine
 - Immobilisation
 - Compression
 - Dilatation veineuse
- Altération pariétale
 - Lésion de l'endothélium vasculaire
- Modification du sang circulant
 - Hyperviscosité
 - Anomalie de la coagulation

Thrombophlébite



Thrombose fibrino-cruorique



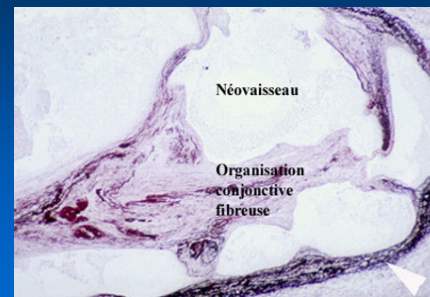
Maladie post-phlébique

- Causes
 - Persistance d'une obstruction
 - Destruction veineuse et valvulaire
 - Réorganisation fibro-conjonctive ou hyaline
 - Circulation veineuse collatérale de suppléance sans fonction valvulaire
- Conséquences
 - Stase veineuse et hyperpression veineuse
 - Insuffisance veineuse, œdème
 - Troubles trophiques
 - Dermite ocre
 - Ulcères...

Réorganisation fibro-conjonctive



Reperméabilisation: néovaisseaux



Dermite ocre



Ulcère veineux

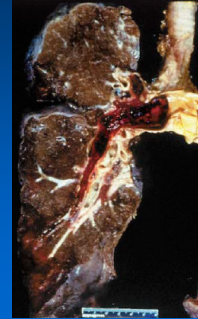


Troubles trophiques jusqu'à la nécrose



L'embolie pulmonaire

- Oblitération d'une ou de plusieurs branches de l'AP
 - Caillot fibrino-cruorique
 - TVP
 - Arythmie cardiaque
 - Mais aussi
 - Gazeuse
 - Graisseuse
 - Cancéreuse
 - Septique
 - Amniotique



Les facteurs de risque thrombo-emboliques

Data from

Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-1173

Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. *Semin Vasc Med* 2001;1:7-26

Risk Factor	Estimated Relative Risk
Inherited conditions†	
Antithrombin deficiency	25
Protein C deficiency	10
Protein S deficiency	10
Factor V Leiden mutation	
Heterozygous	5
Homozygous	50
G20210A prothrombin-gene mutation (heterozygous)	2.5
Dysfibrinogenemia	1.8

Acquired conditions	
Major surgery or major trauma	5–200 ¹
History of venous thromboembolism	50
Antiphospholipid antibodies	
Elevated anticardiolipin antibody level	2
Nonspecific inhibitor (e.g., lupus anticoagulant)	10
Cancer	5
Major medical illness with hospitalization	5
Age	
>50 years	5
>70 years	10
Pregnancy	7
Estrogen therapy	
Oral contraceptives	5
Hormone-replacement therapy	2
Selective estrogen-receptor modulators	
Tamoxifen	5
Raloxifene	3
Obesity	1–3
Hereditary, environmental, or idiopathic conditions	
Hyperhomocysteinemia‡	3
Elevated levels of factor VIII (>90th percentile)	3
Elevated levels of factor IX (>90th percentile)	2.3
Elevated levels of factor XI (>90th percentile)	2.2

Bates. *NEJM* 2004;351: 268-277. Data from Rosendaal and Kearon

Thrombophilie Définition

- Histoire personnelle et/ou familiale de MTEV
 - <45 ans, localisation inhabituelle
- Au moins 1 facteur de risque génétique identifié
 - Déficit en inhibiteur de la coagulation
 - Facteur V Leiden
 - Facteur II 20210A
- A différencier du risque acquis de MTEV
 - APL
 - Hyperhomocystéinémie

Thrombophilie

Paramètres biologiques consensuels

- Déficit constitutionnel en inhibiteurs de la coagulation (autosomique dominant)
 - Anti Thrombine
 - 1/10 000
 - Risque MTEV si < 60%
 - Protéine C
 - 2/1 000
 - Risque MTEV si < 60%
 - Protéine S
- (Dysfibrinogénémie)
 - Fréquemment associée au risque hémorragique

Thrombophilie

Paramètres biologiques non consensuels

- élévation des taux plasmatiques FVIII
 - FVIII > 150%
 - RR de MTEV = 4,8
- élévation des taux plasmatiques des F IX, X et XI
 - > 130%
 - RR de MTEV = 1,6 à 3
- Hyperhomocystéinémie
 - RR de MTEV = 2

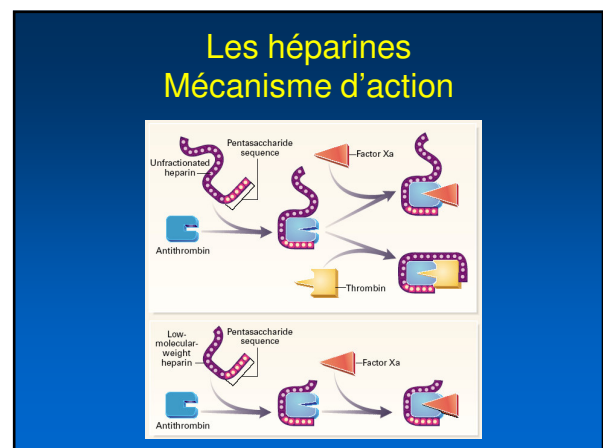
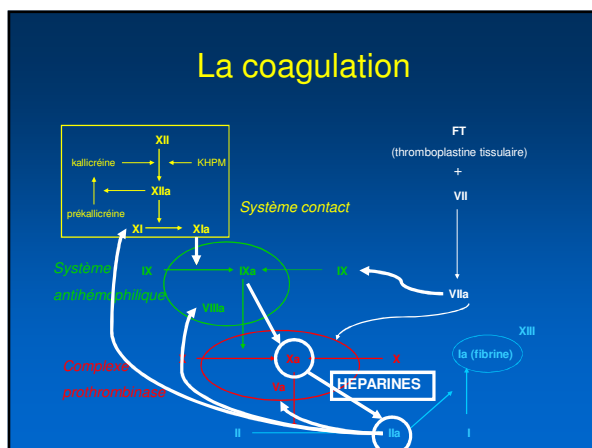
FDR biologiques de MTEV acquise

- Anticorps anti-phospholipides (Σ d)
 - Thromboses veineuses et artérielles
 - Récidivantes
 - Adulte jeune
 - > 3 fausses couches spontanées avant 10 SA
 - Recherche ACC et ACL
 - Primitif ou secondaire (LED, connectivite...)
- Hyperhomocystéinémie

Les moyens de la prévention de la thrombo-phlébite

HNF
HBPM

Bas de contention élastique gradué
Compression pneumatique intermittente
Mobilisation



Prévention de la thrombophlébite HBPM ou HNF?

- Recommandation experts SRLF 2001
 - HBPM (1 injection) = HNF (2 ou 3 injections selon le risque)
 - HBPM plus efficaces que HNF pour prévention de la MTEV en traumatologie (risque élevé)
- RPC SFAR 2005 (péri-opératoire)
 - HBPM plus efficaces que HNF après PTH, PTG, FH
 - Réduction TVP après chirurgie abdominale majeure
 - En faveur des HBPM (niveau 1) : - 72% vs - 60%

HBPM ou HNF?

- CI aux HBPM:
 - Curatif: Clairance créatinine < 60 ml/mn
 - Préventif: Clairance créatinine < 30 ml/mn
 - ! **Monitoring de l'activité anti-Xa**
- Surveillance biologique HBPM
 - Activité anti-Xa
 - Si et seulement si
 - Âges extrêmes de la vie
 - Poids extrêmes
 - Insuffisance rénale

Prévention de la thrombophlébite chez les patients « médicaux »

- Traitement pharmacologique limité à la phase aiguë.
- Peu de place d'un traitement pharmacologique pour les patients « chroniques stable » sauf facteurs de risque ajoutés :
 - Peu mobiles
 - Allités à domicile

Prévention de la thrombophlébite en péri-opératoire

Identifier le risque chirurgical
et
Identifier les patient à risque

En pratique, par exemple...

Risque lié à la nature de la chirurgie	Risque lié au malade	Risque thrombo-embolique		
Risque faible 1 -Chirurgie mineure -Evénement aiguë	Risque faible 1 -Absence de facteur de risque autre que l'âge	1	1	Faible
		2	2	
		3	3	
Risque modéré 2 -Age > 40 ans -Contraception orale ou THS -Allègement péri-op. > 4 jours -Varices -Infection aiguë pré-op. -Obésité -Post-partum (1 mois)	Risque modéré 2	1	1	Modéré
		2	2	
		3	3	
Risque élevé 3 -Chirurgie lourde -Oncologique -Cancer digestif -Cancer uro-génital -Chirurgie thoracique -Neurochirurgie -Coelochirurgie > 1h	Risque élevé 3 -Cancer évolutif -ATCD thrombo-embolique -Thrombophilie -ACC,APL	1	1	Élevé
		2	2	
		3	3	

Prévention de la thrombophlébite péri-opératoire

- Prophylaxie mécanique: associée chaque fois que possible à la prophylaxie médicamenteuse
- L'aspirine ne peut être considérée comme une mesure prophylactique du risque TE veineux
- En orthopédie la dose « risque modéré » d'HBPM n'a plus cours
- Injection pré-opératoire d'HBPM: inutile

Durée de la prophylaxie

- Orthopédie
 - Notion d'appui complet
 - PTH: 42 jours post-opératoire
 - PTG: 14 jours, 30 jours si risque surajouté
 - FH: variable
- Autres chirurgie
 - 7 à 14 jours
 - Sauf chirurgie carcinologique: 1 mois minimum

Prévention de la thrombophlébite péri-opératoire

- Risque faible
 - Mobilisation précoce
- Risque modéré
 - HNF 5 000 UI 2/j
 - HBPM < 3 400 UI 1/j

HBPM	unités producteur	unités anti-Xa
Nadroparine (Fraxiparine)	7500 IC E	2850
Enoxaparine (Clexane)	20 mg	2000
Daltéparine (Fragmin)	2500 E	2500
Tinzaparine (Innohep)	50 E/kg	3500

- Risque élevé
 - HNF 5 000 UI 3/j
 - HBPM > 3 400 UI /j

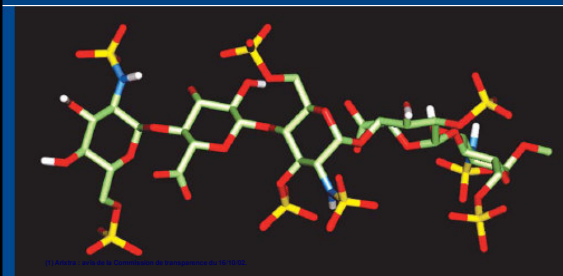
HBPM	unités producteur	unités anti-Xa
Nadroparine (Fraxiparine)	150 IC E/kg ⁽²⁾	4000
Enoxaparine (Clexane)	40 mg	4000
Daltéparine (Fragmin)	5000 E	5000
Tinzaparine (Innohep)	4500 E	4500

Nouvelles molécules

- Fondaparinux : SC (! 6h)
- Rivaroxaban : peros (! 6h)
- Dabigatran : peros (inhibiteur direct de la thrombine)



Le fondaparinux sodique est un pentasaccharide obtenu par synthèse chimique ⁽¹⁾



Le cas du Fondaparinux (ARIXTRA)

- Pentasaccharide de synthèse
- Inhibiteur sélectif du Xa
- 1 seule injection par jour
- Pas de mesure systématique activité anti-Xa
- Pas de contrôle des plaquettes
 - « très faible risque de TIH »...pas de TIH de type 2
 - Pas de réaction croisée avec patients TIH
- CI insuffisance rénale (clearance < 30 ml/mn)

Greinacher A. Thromb.Hemost. 1995

Arixtra

- En préventif CI si CI Créat < 50 mL/mn
- En curatif CI si CI Créat < 30 mL/mn

	Coût pour 10 jours de traitement ambulatoire
Lovenox	118 €
Arixtra	78 €

Indications ARIXTRA (Janvier 2008)

- Prévention de la MVTE en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur
– 2,5 mg/j quelque soit poids (à partir de 50Kg)
- Traitement curatif des TVP et EP non grave
– 3 dosages: 5mg; 7,5mg; 10mg , tjs 1 injection/jour
- Prévention de la MTEV en situation médicale
– Remboursement sécu OK ; 2,5mg/jour
- Traitement de l'angor instable ou de l'IDM sans sus-déc du segment ST (AI/IDM ST-) ; Traitement de l'IDM avec sus-déc du segment ST (IDM ST+)
- Prévention de la MTEV en chirurgie abdominale à haut risque TE
– AMM depuis fin septembre 2007, remboursé Sécu OK

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

VOL. 358 NO. 26

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 26, 2008 WWW.NEJM.ORG

764 THIS WEEK IN THE JOURNAL

ORIGINAL ARTICLES

2765 Thromboprophylaxie après arthroplastie de hanche : rivaroxaban versus enoxaparine
B.I. Eriksson et al.

2776 Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty
M.R. Lassen and Others

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

VOL. 358 NO. 26

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 26, 2008 WWW.NEJM.ORG

764 THIS WEEK IN THE JOURNAL

ORIGINAL ARTICLES

2765 Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty
B.I. Eriksson and Others

2776 Thromboprophylaxie après arthroplastie totale de genou : rivaroxaban versus enoxaparine
M.R. Lassen and Others

CONCLUSIONS

Une dose de 10 mg de rivaroxaban, administrée par voie orale en une prise par jour, est significativement plus efficace qu'une dose de 40 mg d'enoaxaparine, par voie sous-cutanée administrée en une injection par jour, lors de la thromboprophylaxie chez des patients bénéficiant d'une arthroplastie totale de hanche. Les deux traitements ont présenté des profils d'innocuité comparables. (Numéro ClinicalTrials.gov, NCT00329628.)

CONCLUSIONS

Le rivaroxaban a été supérieur à l'enoaxaparine en thromboprophylaxie après arthroplastie totale de genou, avec des taux de saignements comparables. (Numéro ClinicalTrials.gov, NCT00361894.)

Prévention lors des voyages de longue durée

- Durée > 6 heures
- Eviter (niveau 1C)
– Vêtements serrés
– Déshydratation
- Faire de l'exercice musculaire
- Si facteur de risque supplémentaire (niveau 2B)
– Chaussette de compression au dessous du genou
– Ou 1 injection d'HBPM
– Aspirine non recommandée (niveau 1B)

Cas particuliers: Femmes enceintes Conf. consensus 2002

- 1er trimestre: HNF (effet tératogène HBPM?)
- 2ème trimestre: HNF, HBPM, AVK
- 3ème trimestre: HNF ou HBPM

Tableau 5. Traitement selon le niveau de risque de MTEV maternelle.

Risque faible	Risque modéré	Risque élevé	Risque majeur
Pas de traitement anticoagulant pendant la grossesse et le post-partum	1. Pas de traitement anticoagulant pendant la grossesse 2. Traitement préventif par HBPM à doses fortes (enoaxaparine 4 000 UI/j ou dalteparine 5000 UI/j) 6 à 8 semaines dans le post-partum. La durée peut être plus courte lorsque le risque est plus faible (âge > 35 ans ou césarienne sans autre facteur de risque)	1. Traitement préventif fort par HBPM au 3 ^e trimestre (par ex. : enoxaparine 4 000 UI/j) prolongé 6 à 8 semaines dans le post-partum 2. Peut être débuté avant si facteurs de risque surajoutés, ou 4 à 6 semaines avant le moment de la survenue d'une précédente TVP ou embolie pulmonaire	Traitement curatif par HNF au 1 ^{er} trimestre, puis par HBPM aux 2 ^e et 3 ^e trimestres. AVK durant 3 mois dans le post-partum au minimum

Cas particuliers Valves cardiaques prothétiques

- Anticoagulation permanente
 - AVK
 - Valves à ailettes ou à disque
 - Aortiques : INR 2 – 3
 - Mitrales : INR 2,5 – 3,5
 - Valves cage et bille
 - INR 4 – 4,5
 - +/- AAP si embolie ou coronaropathie
 - Période périopératoire : relais par HNF
 - Intervention quand INR < 1,5
 - Arrêt de l'héparine 4h avant chirurgie (contrôle TCA<1,5)
 - Reprise « le plus vite possible » (risque hémorragique)

Cas particuliers Thrombophilie

- L'exploration de la coagulation à distance de l'arrêt des traitements anti-thrombotiques (3 mois)
 - HNF, HBPM : AT, ACC (lupique)
 - AVK : PC, PS
- AVK au long cours ? A discuter
- En péri-opératoire :
 - Protocole de prévention : patient considéré à « risque élevé »
 - HBPM >3600 UI/j
 - HNF : TCA 1.2-1.3
 - Ou HBPM ou HNF à dose curative

Cas particuliers Syndrome des anti-phospholipides

- Faut-il Traiter les patients asymptomatiques ?
- Si traitement : doses « modérées » d'AVK
 - INR 2-3
- Prévention péri-opératoire: « risque élevé » ou héparine dose curative si ttt par AVK pré-opératoire
- Aspirine seule aussi efficace que aspirine + HBPM dans la récurrence des fausses couches spontanées

Les moyens de la prévention de l'embolie pulmonaire

Prévention de la thrombo-phlébite

Diagnostic précoce et traitement
de la
Thrombo-phlébite

Prévention de l'EP

- Diagnostic précoce de la thrombophlébite
 - D-Dimères
 - Valeur prédictive négative 99%
 - Limite: tout processus contemporain qui active la coagulation (syndrome hémorragique, post-opératoire...)
 - Echo-Doppler veineux
 - (Phlébographie)

Traitement initial de la TVP

- HBPM ou HNF
- Traitement initial d'au moins 5 jours
- Initier les AVK simultanément le premier jours (sauf risque hémorragique)
- Arrêt héparine quand INR > 2 stable
- Pas de thrombolyse (sauf sauvetage d'un membre)
- Pas d'AINS
- Interruption cave inférieure
 - Si récurrence thrombo-embolique membre inférieur malgré traitement adéquat c.a.d. inefficacité du traitement ATC
 - CI au traitement anticoagulant

Traitement au long court de la TVP

- 1ère TVP sur FDR réversible
 - AVK 3 mois (INR 2-3)
- 1ère TVP idiopathique
 - AVK au moins 6 mois
- TVP sur cancer
 - AVK jusqu'à rémission du cancer
- 1ère TVP sur APL ou thrombophilie ou >1 TVP
 - AVK 12 mois
 - Traitement au long cours : évaluation du rapport bénéfice/risque

Syndrome post-phlébitique

- Prévention
 - Contention élastique durant 2 ans après TVP
- Traitement
 - Œdème sévère:
 - compression pneumatique intermittente
 - Œdème modéré:
 - Contention élastique

Traitement par héparines Risque de TIH

- Surveillance
 - Plaquettes
 - 2 / semaines jusqu'au 21ème jours
 - Puis 1 / semaine
- TIH
 - HNF > HBPM
 - Plaquettes < 100 000/mm³
 - Diminution > 40% du taux de base +++
 - Accident thrombotique artériel ou veineux +++

Traitement par héparines Risque de TIH

- En cas d'ATCD de TIH
 - Prévention par Danaparoïde (ORGARAN)
 - Réaction croisée 10%
- En cas de TIH
 - Relais par Danaparoïde (ORGARAN)
 - Si accident thrombotique documenté
 - Danaparoïde (ORGARAN)