



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Prise en charge de la thrombose veineuse profonde en 2015

Management of deep-vein thrombosis: A 2015 update

E. Messas^{a,*}, D. Wahl^b, G. Pernod^c, pour le Collège des enseignants de médecine vasculaire (CEMV)

^a Service de médecine vasculaire, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

^b Service de médecine vasculaire, hôpital Brabois, CHU de Nancy, rue de Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France

^c Service de médecine vasculaire, université Grenoble Alpes, CNRS/TIMC-IMAG UMR 5525/Themas, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 09, France

Reçu le 5 mars 2015 ; accepté le 10 juillet 2015

MOTS CLÉS

Thrombose veineuse profonde ;
Épidémiologie ;
Diagnostic ;
Traitement ;
Anticoagulant

Résumé La thrombose veineuse profonde (TVP) est une pathologie fréquente, multifactorielle, dont les deux complications majeures sont le syndrome post-thrombotique et l'embolie pulmonaire. La connaissance des facteurs de risque transitoires (alitement, chirurgie, immobilisation plâtrée...) ou permanents/persistants (âge, cancer, thrombophilies cliniques ou biologiques...) influence la durée du traitement. La démarche diagnostique repose sur l'évaluation de la probabilité clinique associée à la réalisation d'examens complémentaires. L'examen de confirmation diagnostique de référence actuel est l'écho-Doppler veineux. Les traitements anticoagulants à dose curative, pour une durée d'au moins trois mois en cas de TVP proximale (i.e. TVP poplitée ou plus proximale), constituent la pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique. L'avènement des anticoagulants oraux directs, qui ont démontré dans les études cliniques une efficacité et une sécurité d'utilisation au moins équivalentes à celles des traitements antivitamines K, devrait permettre d'optimiser la prise en charge ambulatoire de cette pathologie.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Deep vein thrombosis;

Summary Deep vein thrombosis (DVT) is a frequent and multifactor disease, with two major complications, post thrombotic syndrome and pulmonary embolism. Both transient (surgery, plaster immobilization, bed rest/hospitalization) and chronic/persistent (age, cancer, clinical

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : emmanuel.messas@egp.aphp.fr (E. Messas).

Epidemiology;
Diagnosis;
Treatment;
Anticoagulant

or biological thrombophilia...) risk factors modulate treatment duration. Diagnostic management relies on clinical evaluations, probability followed by laboratory tests or imaging. So far, compression ultrasound is the diagnostic test of choice to make a positive diagnosis of DVT. Anticoagulants at therapeutic dose for at least 3 months constitute the cornerstones of proximal (i.e. involving popliteal or more proximal veins) DVT therapeutic management. The arrival of new oral anticoagulants should optimize ambulatory management of DVT.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La thrombose veineuse profonde (TVP) constitue avec l'embolie pulmonaire (EP) l'une des deux manifestations de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) [1]. La TVP est une maladie fréquente dont les deux complications majeures sont le syndrome post-thrombotique (SPT) et le risque d'EP. Sa présentation clinique est polymorphe et le diagnostic repose sur des stratégies non invasives, basées sur des scores de probabilité clinique, associées à un dosage de marqueurs biologiques et à des examens d'imagerie (échographie Doppler veineuse). Le traitement repose sur l'utilisation d'anticoagulants à dose curative.

Épidémiologie et facteur de risque de la thrombose veineuse profonde

Épidémiologie

L'incidence en France de la MTEV augmente de façon quasi exponentielle avec l'âge, passant de 0,1 pour mille personnes pour les hommes de 20 à 39 ans à 8,9 pour mille après 75 ans [2].

En cas de TVP proximale, jusqu'à 50% des patients présentent une EP – symptomatique ou non – associée. Le potentiel thromboembolique des TVP est imparfaitement connu mais des données historiques précédant le développement des anticoagulants suggèrent qu'environ 20% des patients hospitalisés avec des signes de TVP (proximales) décédaient d'une EP [3]. À plus long terme, 20 à 40% des patients développeront un SPT (i.e. insuffisance veineuse secondaire) après une TVP proximale [4].

Facteurs de risque

Il faut différencier les facteurs de risque majeurs permanents, les facteurs de risque majeurs transitoires et les autres facteurs de risque (Tableau 1). La présence ou non de ces facteurs de risque conditionne la durée du traitement [5].

En dehors de ces facteurs de risque majeurs transitoires ou permanents, d'autres facteurs de risque sont impliqués dans la survenue d'une MTEV. Toutefois, leur importance relative sur le risque de récurrence de MTEV est moindre: il s'agit de l'âge, des antécédents personnels de MTEV, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance veineuse,

l'obésité, la grossesse et le post-partum, la contraception œstroprogestative, le traitement hormonal substitutif de la ménopause, un voyage prolongé, les thrombophilies biologiques (déficit en protéine C, S, polymorphismes génétiques du facteur V [facteur V Leiden] et du facteur II [mutation G20210A]).

Le diagnostic

Clinique

Les signes cliniques sont peu spécifiques et peu sensibles. Une TVP peut se manifester par :

- une douleur spontanée ou provoquée par la palpation présente dans 60% des cas ;
- une douleur localisée sur le trajet veineux profond ;
- un œdème prenant le godet avec une perte du ballant du mollet ;
- une tuméfaction unilatérale du mollet ou de tout un membre ;
- des signes inflammatoires avec un aspect érythémateux de la jambe, une fièvre ;
- des veines superficielles (non variqueuses) collatérales.

L'examen physique doit toujours être bilatéral et comparatif.

Il existe une forme clinique particulière: la phlébite bleue ou phlegmatia caerulea. Elle correspond à une ischémie veineuse par obstruction totale du retour veineux. C'est une urgence médico-chirurgicale dont le traitement repose sur la levée de l'obstacle veineux.

Biologie : les D-dimères

Les D-dimères (DD) sont des marqueurs biologiques de la fibrinolyse qui se produit lors d'un épisode de thrombose veineuse. Ils ont une valeur prédictive négative supérieure à 98% en cas de TVP proximale.

Ainsi, un taux de DD inférieur à un seuil déterminé (500 ng/mL par la technique Elisa) exclut un épisode aigu récent de MTEV (EP ou TVP) en l'absence de traitement anticoagulant, si la probabilité clinique est faible ou intermédiaire. En dehors de la MTEV, les DD peuvent augmenter en cas d'âge avancé, de coagulation intravasculaire disséminée, de cancer, d'infection/inflammation, d'hématome, de grossesse et en postopératoire [6]. Un seuil ajusté à l'âge

Tableau 1 Facteurs de risque majeurs de TVP.
Major risk factors of DVT.

<i>Facteur déclenchant majeur persistant</i>	
Cancer	Cancer actif ou traité; syndrome myéloprolifératif
Thrombophilie biologique	Syndrome des antiphospholipides, déficit en antithrombine
<i>Facteur déclenchant majeur transitoire</i>	
Chirurgie récente	Ex. : orthopédie (PTH, PTG, fracture de hanche) neurochirurgie ; abdominale lourde ; carcinologique
Traumatologie	Fractures des membres inférieurs < 3 mois, immobilisation prolongée (plâtre, attelle)
Immobilisation	≥ 3 j (AVC, Insuffisance cardiaque aiguë, décompensation respiratoire aiguë, sepsis...)

a été récemment proposé et vient d'être validé en cas de suspicion d'EP [7,8].

L'échographie Doppler veineuse

L'échographie Doppler veineuse des membres inférieurs (EDV) est l'examen de référence pour diagnostiquer une TVP. Elle permet une exploration de la veine cave inférieure aux veines distales du mollet. Elle a une sensibilité et une spécificité proches de 100% pour les thromboses veineuses profondes proximales. Ses performances sont moindres au niveau sural pour diagnostiquer les TVP distales.

Les signes EDV directs en faveur d'une TVP sont une incompressibilité de la veine thrombosée, un thrombus endoluminal hypoéchogène (si TVP récente), l'absence de flux veineux, une augmentation du diamètre veineux à la phase aiguë, un épaississement de la paroi veineuse. Les signes EDV indirects sont la perte de la modulation respiratoire du flux, l'absence de modification du calibre veineux lors de la manœuvre de Valsalva, une petite augmentation du flux veineux après compression musculaire au niveau du mollet, un flux augmenté dans les veines superficielles, la présence de collatérales profondes. Cependant, l'incompressibilité de la veine reste un des critères diagnostiques essentiels de la TVP.

Stratégies diagnostiques

En l'absence de signes cliniques suffisamment sensibles et spécifiques pour affirmer ou infirmer le diagnostic de TVP, la démarche diagnostique repose dans un premier temps sur l'estimation de la probabilité clinique. Celle-ci permettra de guider la réalisation des examens complémentaires. Parmi les scores de probabilité cliniques développés, le score de Wells est le plus utilisé (Tableau 2) [9].

Si le score est inférieur ou égal à 1, la probabilité de TVP est faible (prévalence de TVP 5%), si le score est compris

Tableau 2 Score de Wells de TVP [30].
Wells score for DVT [30].

Caractéristiques cliniques	Score
<i>Contexte</i>	
Antécédent de TVP (ou d'EP)	1
Cancer actif (en cours de traitement < 6 mois ou soins palliatifs)	1
Paralysie, immobilisation plâtrée du membre	1
Alitement récent > 3 jours ou chirurgie majeure < 12 semaines	1
<i>Signes cliniques</i>	
Douleur localisée sur le trajet veineux profond	1
Augmentation de volume de tout un membre	1
Augmentation de volume unilatérale du mollet (≥ 3 cm)	1
Œdème prenant le godet	1
Collatéralité veineuse superficielle (non variqueuse)	1
Existence d'un diagnostic alternatif autre que la TVP au moins aussi probable	-2

Score à 2 niveaux : TVP improbable : score < 2 ; TVP probable : score ≥ 2.

Score à 3 niveaux : TVP faible : score = 0 ; TVP intermédiaire : score 1 ou 2 ; TVP élevée : score ≥ 3.

entre 1 et 2, la probabilité de TVP est modérée (prévalence 17%) et si le score est supérieur ou égal à 3, la probabilité de TVP est élevée (prévalence 53%). Une probabilité faible ou intermédiaire conduit en premier lieu à la réalisation de DD qui, négatifs, permettront d'exclure le diagnostic. Au contraire, une probabilité élevée doit conduire à la réalisation d'une imagerie EDV (Fig. 1) [10].

Diagnostics différentiels

Ils sont nombreux, de diagnostic clinique ou révélés lors de l'échographie veineuse : érysipèle, cellulite, syndrome des loges du mollet (forme aiguë), lymphangite, thrombose veineuse superficielle, hématome sous-aponévrotique, lymphoedème, insuffisance veineuse, rupture de kyste poplité, traumatisme, déchirure, rupture musculaire.

Les modalités de la prise en charge

Un alitement systématique n'est plus de mise ; au contraire, une mobilisation précoce (lever) est recommandée dès qu'elle est possible [5].

Une mesure de la créatininémie en début de traitement, ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement, doit être réalisée pour évaluer la fonction rénale, à partir d'une estimation de la clairance de la créatinine selon Cockcroft, qui permettra de déterminer le choix du traitement anticoagulant.

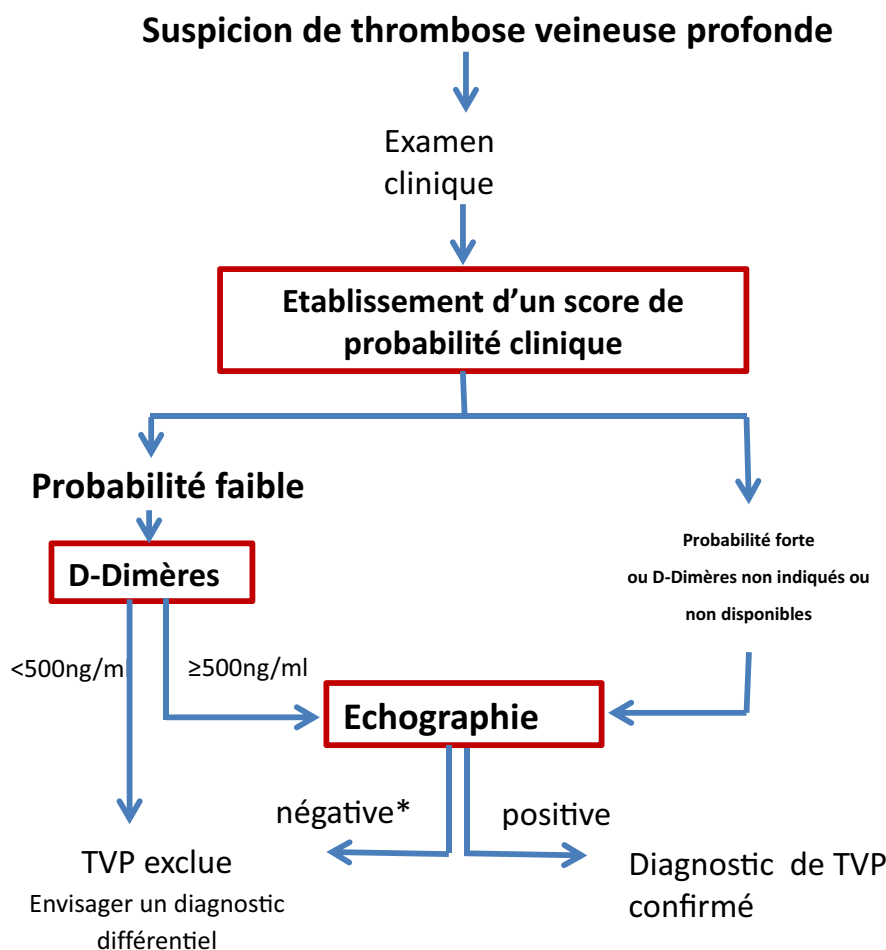


Figure 1 Stratégie diagnostique d'une TVP en fonction de la probabilité clinique. *En cas de forte probabilité, l'EDV peut être répétée.

Diagnostic strategy for DVT as a function of clinical probability.

Prise en charge en ambulatoire

Sauf cas particuliers, les patients avec TVP proximales ou distales sont traités en ambulatoire après avoir obtenu un diagnostic de certitude de la pathologie thrombotique et évalué les risques de récurrences thromboemboliques et hémorragiques [5]. Une étude de pratique réalisée auprès d'un échantillon tiré au sort de 111 médecins généralistes et 56 médecins vasculaires (> 80% taux de participation) a mis en évidence que la prise en charge médicale ambulatoire des TVP était collaborative (deux cas sur trois), assurée par le médecin traitant et le médecin vasculaire [11]. Le médecin vasculaire se charge plus particulièrement de déterminer la durée du traitement anticoagulant et de la compression élastique dans 93% et 91% des cas respectivement. Dans 76% des cas, il assure l'éducation thérapeutique du patient. À l'inverse, dans la majorité des cas (76%) c'est le médecin traitant qui assure la gestion quotidienne du traitement anticoagulant (adaptation posologique, suivi biologique des AVK).

Si un traitement ambulatoire de la MTEV est envisagé, il est recommandé :

- de prévoir un temps d'éducation des patients à leur traitement médicamenteux et non médicamenteux ;
- de prescrire et d'organiser la surveillance des traitements anticoagulants en concertation avec le médecin traitant et l'infirmière ;
- d'évaluer les facteurs de risque de récurrences thromboemboliques et hémorragiques et d'évaluer les facteurs psycho-sociaux limitant cette prise en charge.

Prise en charge hospitalière

Celle-ci est rare, mais recommandée chez les patients :

- insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ;
- nécessitant un traitement anticoagulant et présentant une pathologie à risque hémorragique ;
- avec une EP ne relevant pas d'une prise en charge ambulatoire ;

- chez les patients dont le contexte psycho-social et l'environnement géographique et médical ne permettent pas une prise en charge optimale à domicile ;
- en cas de TVP proximales avec syndrome obstructif sévère ou de localisation ilio-cave [5].

Traitements anticoagulants disponibles dans le traitement de la TVP en 2015

La prise en charge thérapeutique de la TVP repose sur l'utilisation d'anticoagulants à dose curative [5,12]. Ces derniers permettent de quasi abolir le risque immédiat d'EP potentiellement mortelle et préviennent efficacement la récurrence et la survenue d'un SPT [3,12,13]. Le traitement doit être débuté, dès le diagnostic. Néanmoins, dans l'attente des tests diagnostiques objectifs, en cas de forte probabilité clinique et en l'absence de risque hémorragique particulier, un traitement anticoagulant doit être débuté. Comme l'a révélé l'étude observationnelle OPTIMEV et des enquêtes de pratiques réalisées dans notre pays auprès de médecins traitants et de médecins vasculaires plus de 95% des médecins utilisent et traitent les TVP avec des anticoagulants à dose curative [14].

Le traitement « classique »

Un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou fondaparinux, ou par héparine non fractionnée (HNF) relayé par AVK est recommandé pour prévenir le risque d'EP et réduire le risque de récurrence des événements thromboemboliques veineux.

Les HBPM et le fondaparinux constituent le traitement de 1^{re} intention en cas de TVP, compte tenu d'une plus grande commodité d'emploi, de l'absence d'adaptation des doses à des tests d'hémostase et d'une réduction du risque de thrombopénie induite à l'héparine (TIH) (sous HBPM et surtout sous fondaparinux). La numération plaquettaire reste de mise à l'instauration du traitement. Par contre, en dehors d'un traitement par HNF ou d'un contexte chirurgical ou traumatologique, la surveillance plaquettaire n'est plus obligatoire. Sous fondaparinux, cette surveillance n'a pas lieu d'être. Les HBPM et le fondaparinux ne nécessitent pas de surveillance biologique systématique de l'activité anti-facteur Xa. Cette surveillance peut parfois être réalisée en cas de situation à risque d'accumulation et/ou de risque hémorragique (insuffisant rénal modéré, âge élevé, petit poids corporel...) 4 heures après l'injection afin de vérifier que les activités anti-facteur Xa obtenues sont de l'ordre de celles attendues dans la population générale.

L'HNF représente à ce jour le traitement recommandé uniquement chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Elle peut être prescrite indifféremment par voie sous-cutanée ou intraveineuse continue, selon une posologie adaptée au poids corporel puis adaptée à un test d'hémostase comme le TCA ou par la mesure de l'activité anti-facteur X activé. Les recommandations de l'ACCP préconisent la voie sous-cutanée pour l'HNF.

Compte tenu des difficultés d'adaptation du TCA, une alternative peut être une dose fixe d'HNF sous-cutanée adaptée au poids (333 UI/kg la première injection puis 250 UI/kg toutes les 12 heures) [15].

Compte tenu de l'incidence des TIH, la surveillance régulière de la numération plaquettaire reste recommandée deux fois par semaine les 3 premières semaines [5].

Les AVK disponibles en France sont au nombre de 3 : fluindione ; acénocoumarol et warfarine. Les traitements antivitamines K doivent être surveillés par la mesure de l'International Normalized Ratio (INR) (cible de 2,5 avec des valeurs extrêmes comprises entre 2 et 3). Au-delà de 6 mois de traitement, un INR cible entre 1,5 et 2 peut être proposé chez des patients avec des INR préalables instables ou chez des patients à haut risque hémorragique chez qui l'on souhaite maintenir un traitement anticoagulant. Après la période d'initiation du traitement chez les patients avec des INR stabilisés entre 2 et 3, il est recommandé de réaliser un INR au moins une fois par mois.

Le traitement par anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs (AODs) actuellement disponibles ont un effet pharmacologique prévisible avec une relation dose effet lisible et une large fenêtre thérapeutique. Ils ont peu d'interactions médicamenteuses connues (antirétroviraux VIH et antifongiques) et pas d'interaction alimentaire significative. Ils ciblent spécifiquement un seul facteur de la coagulation : facteur Xa pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban et le Facteur IIa pour le dabigatran. S'ils ont tous été testés en cas de MTEV, seul le rivaroxaban est actuellement disponible en France pour la prise en charge de la pathologie thromboembolique veineuse.

Les AODs ne nécessitent pas d'adaptation de doses, donc de suivi d'hémostase spécifique. Ils présentent donc un avantage certain chez les patients avec des INR difficiles à équilibrer qui ne présentent pas de contre-indication.

Leur utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère. Des mesures de la créatininémie devront donc être réalisées avant le début de traitement et au cours du suivi. Leur profil permet une amélioration de la balance bénéfique/risque quel que soit le type d'AOD avec notamment une diminution de 50% des hémorragies intracrâniennes.

Le rivaroxaban est indiqué dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et en prévention des récurrences et peut être utilisé d'emblée, sans traitement héparinique initial [16]. Par contre, il n'est pas indiqué en cas de thrombose veineuse superficielle, de prévention/traitement de la MTEV chez les patients cancéreux. Bien qu'il soit utilisé dans la pratique pour traiter les TVP distales, ces dernières étaient un facteur d'exclusion de l'essai thérapeutique.

La posologie est de 15 mg 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg par jour en une seule prise jusqu'à l'interruption du traitement ou 15 mg par jour en cas d'insuffisance rénale modérée ou risque hémorragique.

Durée du traitement anticoagulant

Quel que soit le contexte clinique, une durée minimale de 3 mois de traitement anticoagulant en cas de TVP proximale et/ou d'embolie pulmonaire est recommandée par les différents consensus nationaux et internationaux [5,12].

Au-delà de 3 mois, les caractéristiques de survenue de l'évènement thromboembolique veineux (existence de

Tableau 3 Contexte clinique déterminant la durée de traitement anticoagulant [5].
Clinical context determining the duration of anticoagulant treatment [5].

Circonstances de survenue	Facteurs	Risque annuel de récurrence après arrêt d'un traitement de 3 mois	Durée de traitement recommandée
Facteur déclenchant majeur transitoire ^a	Chirurgie Immobilisation prolongée ≥ 3 jours Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois	Faible (3%)	3 mois
Facteur de risque persistant majeur idiopathique ^a	Cancer en cours de traitement Syndrome des antiphospholipides	Élevé (9%)	≥ 6 mois, prolongé tant que le facteur persiste
	Absence de facteur déclenchant majeur Absence de facteur de risque persistant majeur	Élevé (9%)	≥ 6 mois
Récidive idiopathique	Absence de facteur déclenchant majeur	Très élevé ($\gg 9\%$)	Prolongée

Afssaps 2009.

^a En présence d'une thrombophilie majeure (déficit en antithrombine III, mutation facteur II ou V homozygote, thrombophilie multiple), d'EP avec signe de choc, hypertension artérielle pulmonaire, préférence du patient, on pourra proposer d'allonger la durée du traitement anticoagulant.

facteur déclenchant ou non) sont un des paramètres déterminant la durée du traitement anticoagulant (Tableau 3). En dehors de ce contexte, d'autres facteurs, dont l'influence sur le risque thromboembolique est faible ou mal démontrée, peuvent contribuer à moduler la durée optimale de traitement anticoagulant.

Facteurs de modulation pour un allongement de la durée de traitement

Il est suggéré d'allonger la durée de traitement en cas de récurrence de TVP proximale ou d'EP, en présence d'un filtre cave permanent, en cas de persistance d'un syndrome obstructif post-thrombotique symptomatique sévère, d'EP associée à un état de choc, en fonction de la préférence du patient (en fonction de la perception que le patient a du risque et en l'absence de consensus sur la durée optimale de traitement) ou parfois de thrombophilies majeures connues (déficit en antithrombine, facteur V Leiden homozygote, mutation homozygote sur le gène de la prothrombine, thrombophilie multiple). En pratique, les recommandations récentes de l'ACCP suggèrent de traiter au long cours avec l'accord du patient et une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque du traitement les TVP (proximales) idiopathiques [12].

Facteurs de modulation pour une réduction de la durée du traitement

Il est suggéré de diminuer la durée du traitement en cas de risque hémorragique élevé (notamment en cas d'association aux facteurs de risque tels que : âge des patients (plus de 65 ans), antécédents d'hémorragie digestive, accident vasculaire cérébral, alcoolisme chronique, diabète, prise concomitante de traitements antiplaquettaires), d'instabilité de l'INR sous AVK (en cas de contre-indication au rivaroxaban) et d'observance médiocre.

Critères ne devant pas modifier la durée du traitement

Les critères sont :

- thrombophilies : l'influence des thrombophilies biologiques sur le risque de récurrence étant inexistant pour les plus fréquentes (FV Leiden ou FII hétérozygote), celles-ci ne doivent pas influencer la durée de traitement (excepté pour le SAPL ou les déficits en antithrombine) ;
- dosage des D-dimères : à ce jour, il est recommandé de ne pas doser les D-dimères pendant ou en fin de traitement pour décider de la prolongation de la durée de traitement. Cependant, une étude récente a retrouvé que leur dosage chez la femme pourrait être utile en cas de MTEV idiopathique traitée 3 à 7 mois par anticoagulants car la négativité des D-dimères à l'arrêt et à un mois après caractériserait un groupe à faible risque de récurrence [17]. Des études complémentaires sont nécessaires.
- obstruction résiduelle à l'écho-Doppler : celle-ci ne doit pas faire décider de l'arrêt ou de la prolongation du traitement. En revanche, il est important de réaliser un EDV en fin de traitement afin d'obtenir une imagerie de référence pour une analyse comparative de l'imagerie en cas de suspicion de récurrence.

Compression élastique

Le port de chaussettes ou de bas de compression veineuse élastique délivrant 30 à 40 mmHg à la cheville a longtemps été recommandé/suggéré en cas de TVP, pour une durée minimale de 2 ans (ou plus s'il persiste des symptômes) [5, 12]. Les résultats d'une étude multicentrique en double aveugle (SOX) viennent de réévaluer l'efficacité de la compression élastique pour soulager la douleur en phase aiguë et prévenir le SPT. Cette étude a montré effectivement qu'une compression portée moins de la moitié du temps n'était pas efficace sur le SPT [18, 19]. De nouvelles études

Tableau 4 Recherche d'un cancer devant une TVP idiopathique.

Search for cancer in patients with idiopathic DVT.

Examen clinique complet incluant touchers pelviens
Radiographie de thorax
Hémogramme, vitesse de sédimentation, CRP, bilan hépatique
Chez la femme : mammographie, frottis cervico-vaginal
Chez l'homme : PSA
Les autres examens (fibroscopie digestive ou bronchique, coloscopie, scanner et échographie) doivent être réalisés en cas de point d'appel clinique

sont en cours pour mieux préciser l'intérêt de la compression dans la MTEV, même s'il ne faut pas perdre de vue, qu'un traitement anticoagulant de bonne qualité constitue sans doute la meilleure protection vis-à-vis du SPT [13].

Bilan étiologique

Des études récentes ont chiffré à environ :

- 7% la prévalence des anomalies héréditaires de l'hémostase en cas de thrombose veineuse profonde ;
- 17% le risque de cancer dans les deux ans en cas de TVP récidivante ;
- enfin à 20% la découverte d'une étiologie au terme d'une enquête exhaustive en cas de TVP idiopathique.

L'influence des thrombophilies biologiques sur le risque de récurrence étant inexistante pour les plus fréquentes, la recherche systématique d'une thrombophilie ne doit pas être proposée au décours d'une MTEV, notamment en l'absence de contexte familial (consensus SFMV-GEHT 2009) [20].

Le risque de survenue d'un cancer lors de la première année suivant une TVP est augmenté, y compris en cas de TVP distale [21]. Cependant aucune étude n'a démontré l'intérêt de la réalisation d'examens complémentaires systématiques sans points d'appels cliniques. Le bilan doit donc rester simple (Tableau 4) sauf en cas de thromboses bilatérales qui justifient une enquête exhaustive.

Formes particulières

Traitement des thromboses veineuses profondes distales (TVP distales)

Elles représentent la moitié des TVP des membres inférieurs. Si leurs facteurs de risque sont identiques à ceux des TVP proximales, le poids de ces facteurs diffère : elles sont davantage associées à des facteurs transitoires qu'à des facteurs permanents [14]. Le risque de récurrence thromboembolique à l'arrêt du traitement serait deux fois moindre et le risque de SPT faible [4,22]. De façon empirique, on estime que le risque d'extension proximale serait d'autant plus grand que :

- les D-dimères sont positifs ;

- la TVP mesure plus de 5 cm de longueur, est proche des veines proximales ou intéresse plusieurs veines distales ou a un diamètre sous compression de plus de 7 mm ;
- TVP idiopathique ;
- antécédents de cancer, de MTEV ou encore patient hospitalisé. La prise en charge des TVP distales est fortement débattue et non consensuelle [5,12].

Si une TVP distale symptomatique isolée est confirmée objectivement, un traitement anticoagulant, selon des modalités identiques à la TVP proximale, peut être instauré. En cas de premier épisode de TVP distale symptomatique avec facteur déclenchant fort, et en l'absence de facteur de risque persistant, un traitement anticoagulant à dose curative raccourci à 6 semaines est préconisé en raison de l'absence de bénéfice retrouvé à un traitement plus prolongé.

La prolongation du traitement à 3 mois au moins est suggérée en cas de TVP distale symptomatique idiopathique, ou associée à un facteur de risque persistant, ou récidivante, ou survenant dans un contexte de cancer évolutif. En cas de risque hémorragique, une simple surveillance par EDV à la recherche d'une extension proximale est possible.

TVP proximale et cancer

Le traitement de la TVP par AVK en présence d'un cancer évolutif est moins efficace et moins bien toléré que chez les patients indemnes de cancer. En présence d'un cancer, le traitement prolongé par HBPM seule permet une réduction significative et importante du risque de récurrence sans réduction de tolérance. Les posologies utilisées doivent être celles évaluées dans les études citées dans les SOR de l'INCa et les recommandations de l'Afssaps (daltéparine 200 UI/kg une fois par jour pendant un mois puis 150 UI/kg une fois par jour ; tinzaparine 175 UI/kg une fois par jour) [5]. L'énoxaparine à la posologie de 150 UI/Kg/J a aussi démontré une meilleure sécurité que la warfarine mais cette posologie n'est pas habituellement utilisée en France [23].

La survenue d'une thrombopénie au décours d'une chimiothérapie (plaquettes < 50 G/L) doit faire discuter la suspension temporaire du traitement ou l'adaptation des doses.

Dans cette situation, la durée du traitement par HBPM doit idéalement être de 3 à 6 mois en fonction de la tolérance et de l'évolution du cancer ainsi que des modifications de son traitement. Au-delà de 6 mois, la conformation des soignants aux recommandations est moindre et si le traitement anticoagulant est nécessaire, ses modalités (HBPM, anticoagulant par os) doivent être discutées [24,25].

Traitement des formes obstructives des TVP ilio-fémorales

Dans certaines situations de TVP ilio-fémorales obstructives, récentes, chez des patients à faible risque hémorragique des procédés de désobstruction pharmaco-mécaniques peuvent être proposés. L'impact de telles thérapeutiques sur la réduction de tout type de SPT, sans impact sur le SPT sévère, a été démontré dans l'étude CaVent au prix d'un sur-risque hémorragique [26]. Aussi de nouvelles études sont nécessaires pour mieux préciser les indications de ces thérapeutiques invasives.

TVP de la femme enceinte

La grossesse est une période à risque accru de MTEV (risque multiplié par 4 par rapport aux mêmes femmes du même âge non enceintes) [27]. La TVP siège préférentiellement sur le membre inférieur gauche et peut intéresser une veine iliaque isolée. L'évaluation diagnostique passe d'abord par l'estimation de la probabilité clinique. En cas de risque faible, un dosage des D-dimères (d'autant plus souvent positif en l'absence de TVP que la grossesse est avancée) conserve sa valeur prédictive négative. L'écho-Doppler veineux, examen non irradiant et non invasif, est un examen central dans la stratégie pour permettre de poser un diagnostic. Le traitement repose sur l'utilisation des anticoagulants (HBPM curatives adaptées au poids) pour au moins 3 mois, en pratique tout au long de la grossesse et jusqu'à 6 semaines minimum en post-partum. Les AVK sont formellement contre-indiqués au cours des premier et troisième trimestres, et les AODs tout au long de la grossesse et en cas d'allaitement [28].

Éducation thérapeutique

Tout patient bénéficiant d'un traitement anticoagulant quel qu'il soit doit bénéficier d'une éducation thérapeutique à ce traitement, qui a fait ses preuves en matière de réduction des risques de récurrence et de complications hémorragiques [29]. En cas de TVP, l'éducation thérapeutique est essentiellement assurée par le médecin vasculaire (> 75 % des cas lorsqu'il prend en charge le patient) [11].

Conclusion

La prise en charge de la TVP en France en 2015 a bénéficié de nombreux progrès pour la prévention, le diagnostic et le traitement. L'émergence des AOD dans son traitement va permettre de faciliter encore plus sa prise en charge et de diminuer les risques hémorragiques avec une possible diminution des saignements graves intracérébraux. Il reste encore des inconnues qui seront résolues dans les années futures comme la durée optimale du traitement anticoagulant en cas de TVP proximale idiopathique et la prise en charge thérapeutique des TVP distales.

Déclaration d'intérêts

E. Messas déclare *consultation fees* ou bourses de recherche avec Novartis, Astra Zeneca, Bayer, BMS, Pfizer, Boehringer, Portola, Fondation Beatrice Denys.

Remerciements

Ce travail a été réalisé par le CEMV avec le soutien institutionnel des laboratoires Bayer Healthcare.

Références

[1] Galanaud JP, Messas E, Blanchet-Deverly A, Quéré I, Wahl D, Pernod G. Management of venous thromboembolism: a 2015 update. *Rev Med Interne* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.06.004> [Epub ahead of print].

[2] Oger E, EPI-GETBP Study Group. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. Groupe d'étude de la thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657–60.

[3] Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013;11:402–11.

[4] Galanaud JP, Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: a 2012 therapeutic update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2013;15:153–63.

[5] Mismetti P, Baud JM, Becker F, Belmahdi F, Blanchard P, Constans J, et al. Recommendations de bonne pratique: prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. *J Mal Vasc* 2010;35:127–36.

[6] Barro C, Bosson JL, Pernod G, Carpentier PH, Polack B. Plasma D-dimer testing improves the management of thromboembolic disease in hospitalized patients. *Thromb Res* 1999;95:263–9.

[7] Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2492.

[8] Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117–24.

[9] 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.

[10] Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2013;11:412–22.

[11] Almosni J, Meusy A, Frances P, Pontal D, Quéré I, Galanaud JP. Practice variation in the management of distal deep vein thrombosis in primary vs. secondary cares: a clinical practice survey. *Thromb Research* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.06.013>.

[12] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141, e419S–94S.

[13] Galanaud JP, Righini M, Quéré I. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome. *Lancet* 2014;384:129.

[14] Galanaud JP, Sevestre-Pietri MA, Bosson JL, Laroche JP, Righini M, Brisot D, et al. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: results from the OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2009;102:493–500.

[15] Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006;296:935–42.

[16] EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499–510.

[17] Kearon C, Spencer FA, O'Keefe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;162:27–34.

[18] Kahn SR, Shapiro S, Ducruet T, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, et al. Graduated compression stockings to treat acute leg pain associated with proximal DVT. A randomised controlled trial. *Thromb Haemost* 2014;112:1137–41.

[19] Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic

- syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:880–8.
- [20] Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen, Constans J, Couturaud F, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc* 2009;34:156–203.
- [21] Galanaud JP, Arnoult AC, Sevestre MA, Genty C, Bonaldi M, Guyard A, et al. Impact of anatomical location of lower limb venous thrombus on the risk of subsequent cancer. *Thromb Haemost* 2014;112:1129–36.
- [22] Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, Kahn SR, Pernod G, Rolland C, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2014;12:436–43.
- [23] 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.
- [24] Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:56–70.
- [25] Sevestre MA, Belizna C, Durant C, Bosson JL, Vedrine L, Cajfinger F, et al. Compliance with recommendations of clinical practice in the management of venous thromboembolism in cancer: the CARMEN study. *J Mal Vasc* 2014;39:161–8.
- [26] Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:31–8.
- [27] Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025–33.
- [28] Horellou MH, Plu-Bureau G, Lepercq J. [Venous thromboembolism and pregnancy]. *Rev Med Interne* 2015;36:219–24.
- [29] Pernod G, Labarère J, Yver J, Satger B, Allenet B, Berremili T, et al. EDUC'AVK: reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study. *J Gen Intern Med* 2008;23:1441–6.
- [30] 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.