

Cours De Résidanat

Sujet: 51

Maladies veineuses thrombo-emboliques

Physiopathologie, Diagnostic, Traitement

Objectifs :

1. Décrire l'étiopathogénie et les conséquences physiopathologiques de la maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE).
2. Citer les facteurs de risque de la MVTE.
3. Evoquer à partir des données de l'anamnèse et de l'examen physique le diagnostic de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.
4. Hiérarchiser la prescription des examens paracliniques d'une MVTE en fonction du terrain et des signes de gravité en vue de confirmer le diagnostic.
5. Etablir le diagnostic étiologique de la MVTE à partir des données de l'anamnèse, de l'examen physique et des examens paracliniques.
6. Décrire les formes cliniques (symptomatiques, topographiques et selon le terrain) de la MVTE.
7. Décrire les complications de la MVTE à court, à moyen et à long terme.
8. Citer les diagnostics différentiels d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs.
9. Planifier le traitement curatif, préventif et la surveillance de la MVTE.
10. Décrire les principales interactions médicamenteuses des anticoagulants.

1. INTRODUCTION

La maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) est une pathologie fréquente à laquelle tout praticien, qu'il soit généraliste ou spécialiste, est fréquemment confronté. La MVTE regroupe la thrombose veineuse profonde (TVP) et son risque vital immédiat **l'embolie pulmonaire (EP)**. Il s'agit d'une pathologie plurifactorielle (thrombophilie biologique, stase veineuse, circonstances favorisant multiples) qui accompagne le plus souvent une autre pathologie. La MVTE est une pathologie fréquente et grave. Elle constitue une importante cause de morbidité et de mortalité avec une incidence moyenne annuelle > 1 par 1000 personnes/année. L'écho-doppler permet d'affirmer le diagnostic de TVP. La scintigraphie pulmonaire et/ou la tomodensitométrie spiralée permettent d'affirmer le diagnostic d'EP. Le pronostic vital est menacé à court terme par le risque d'embolie pulmonaire et à long terme par le risque de survenue de syndrome post-phlébitique. Le traitement repose sur la prévention des récurrences par les anticoagulants (HBPM et antivitamines K (AVK)) et la prévention des séquelles veineuses par le biais de la contention élastique et les mesures d'hygiène de vie. Les anticoagulants nécessitent une surveillance clinique et biologique afin de limiter au maximum leurs effets indésirables, essentiellement représentés par le risque hémorragique.

2. DÉFINITION

La thrombose veineuse ou thrombophlébite est la coagulation de sang dans une lumière veineuse. Le thrombus est le caillot sanguin qui résulte de la thrombose.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

3.1. ÉTIOPATHOGÉNIE DE LA MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE :

C'est au pathologiste berlinois Rudolph **Virchow** au milieu du XIX^e siècle que revient le mérite d'avoir décrit les principaux mécanismes impliqués dans la survenue des thromboses dans une **triade** qui porte désormais son nom (figure 1) et qui reste toujours d'actualité :

- ralentissement de l'écoulement sanguin (**Stasesanguine**)
- altération de la paroi vasculaire ou facteur pariétal (**Lésionpariétale**)
- modification de l'hémostase (**hypercoagulabilité** ou thrombophilie)

Au cours de certaines pathologies, la thrombose peut être secondaire à plusieurs de ces mécanismes en même temps.

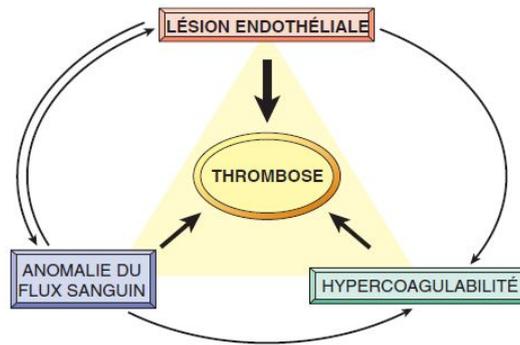


Figure 1 : Triade de Virchow

3.1.1stase : ralentissement de l'écoulement sanguin

Les thrombus veineux sont constitués essentiellement de fibrine et de globules rouges avec un contenu en plaquettes et leucocytes variable. Ils se développent préférentiellement au niveau des valvules veineuses, région où la stase est importante en raison de flux rotatoires de faible vitesse (figure 2).

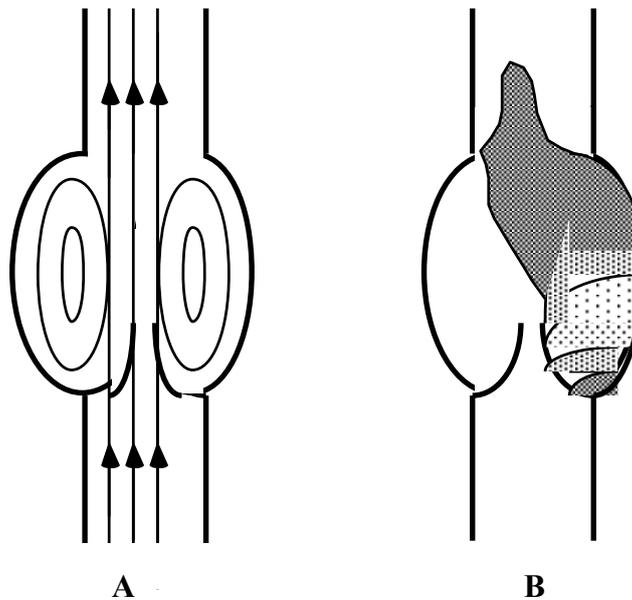


Figure 2 : A. Schéma du flux circulaire d'une valvule veineuse
B. Progression du thrombus par strates successives

3.1.2.Lésion endothéliale: altération de la paroi du vaisseau.

La stase induit une hypoxie locale qui génère des lésions endothéliales favorisant l'adhérence de plaquettes et de leucocytes conduisant à la thrombose.

Certaines pathologies peuvent entraîner des lésions endothéliales même en absence de stase, c'est le cas par exemple des vascularites.

3.1.3.Anomalies de l'hémostase :

N° Validation : 0851201969

La coagulation est une succession de réactions enzymatiques permettant une activation de zymogènes (facteur XII, XI, IX, et II) qui vont aboutir, au sein de complexes enzymatiques contenant du calcium et des phospholipides, à la génération de la thrombine (figure 3). La thrombine va activer le fibrinogène circulant pour former un réseau de fibrine insoluble qui participera, avec les globules rouges et les plaquettes, à la formation de thrombus. Le Vactivé (Va) et VIIIa contribuent à amplifier la génération de thrombine, cette dernière exerce un feed back positif sur sa propre génération. Cependant, la thrombine exerce un contrôle indirect sur ce feedback puisqu'elle active le système PC-PS-Thrombomoduline qui inactive les facteurs Va et VIIIa.

La coagulation est contrôlée par des **inhibiteurs**. Un déficit héréditaire en inhibiteur de la coagulation (antithrombine, PC, PS), ou une anomalie responsable d'une accélération de la génération de thrombine peuvent être la cause, ou du moins constituer un facteur de risque, de thrombose.

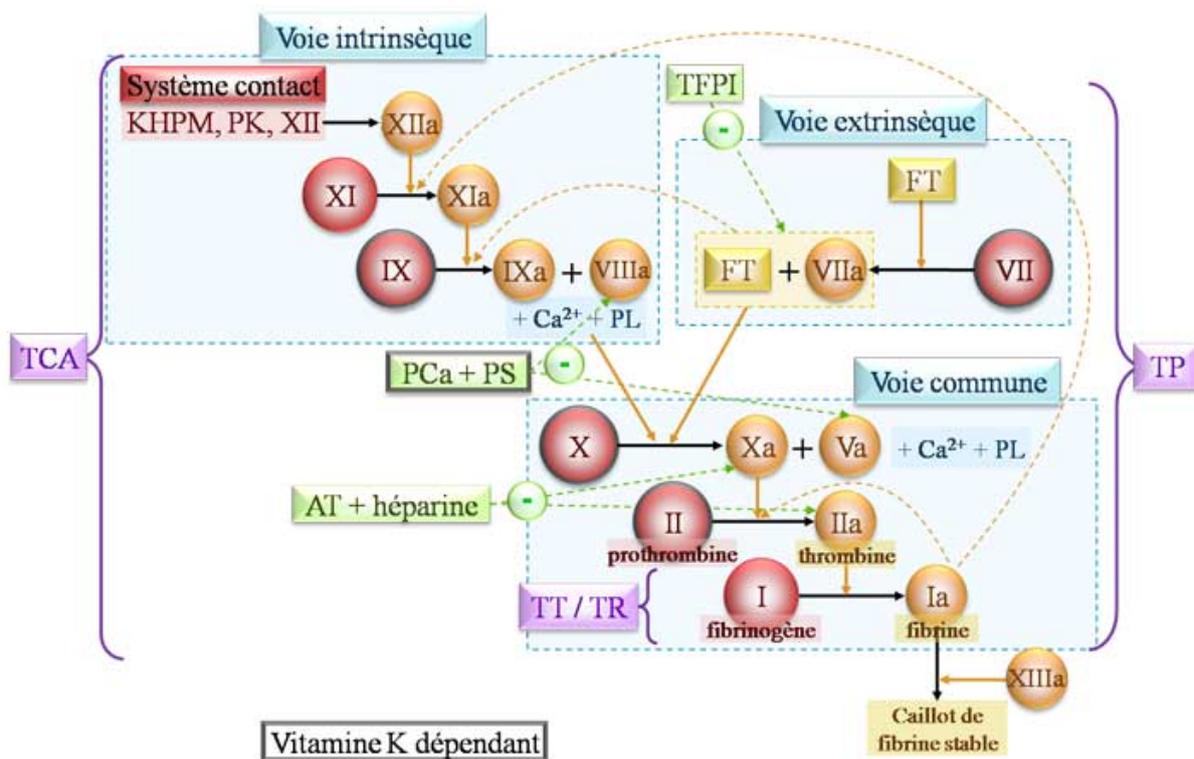


Figure 3 Schéma de la coagulation et de ses systèmes régulateurs

PC : protéine C, PCa: protéine C activée, PS : protéine S, AT : anti Thrombine

a. L'antithrombine :

Elle est le principal inhibiteur physiologique de la coagulation. C'est une glycoprotéine synthétisée par le foie. Elle agit essentiellement sur la thrombine mais aussi sur le facteur X

N° Validation : 0851201969

activé (Xa) et les acteurs IXa, XIa et XII a. L'antithrombine est aussi le cofacteur de l'héparine: sa présence est donc indispensable pour son activité anticoagulante.

b. La protéine C :

La protéine C est un inhibiteur physiologique de la coagulation, vitamine K dépendant, synthétisée par le foie. Elle circule dans le sang sous forme inactive. Elle est activée par le complexe thrombine-thrombomoduline. La protéine C activée, inactive les facteurs V et VIII activés. Cette inactivation est accélérée par la présence de calcium et de phospholipides et potentialisée par la présence d'un cofacteur : la protéine S (Figure 3).

c. La protéine S :

La protéine S est une glycoprotéine, vitamine K dépendante, synthétisée dans le foie. Elle a une activité de cofacteur de la protéine C activée. Elle favorise sa fixation aux phospholipides et est donc nécessaire à l'expression de l'activité anticoagulante de la protéine C activée, augmentant ainsi le taux d'inactivation des facteurs Va et VIIIa dans la cascade de la coagulation. Dans le plasma, elle existe sous deux formes: libre (seule forme active) et liée à la C4b binding protéine (C4bBP), protéine qui augmente en cas d'inflammation.

c. Progression du thrombus initial :

Une fois le thrombus formé, sa progression s'effectue ensuite vers le centre de la lumière par strates successives. Des couches de fibrine et de globules rouges sont successivement apposées, séparées par de minces dépôts de plaquettes formant les lignes de Zahn, qui témoignent de la progression par strates successives du thrombus rouge. Quand la lumière veineuse est complètement occluse, l'absence de flux aboutit à la progression rapide de thrombus vers l'amont et l'aval. Initialement, le thrombus n'adhère pas à la paroi vasculaire et son extrémité supérieure peut même flotter librement dans la lumière veineuse et pouvant être responsable d'embolie pulmonaire. Par la suite l'évolution se fait vers la rétraction et l'épaississement de la paroi veineuse et à la destruction du jeu des valvules responsables de la survenue de la maladie veineuse post-thrombotique par incontinence valvulaire.

3.2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE :

La stase veineuse et les lésions endothéliales prédisposent à la thrombose. La plupart des thrombi (fibrino-cruoriques) proviennent des veines profondes des membres inférieurs.

3.2.1. Conséquences hémodynamiques de l'EP :

L'obstruction brutale de la circulation pulmonaire par des thrombi provoque une:

N° Validation : 0851201969

- augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP), de la post-charge du VD qui entraîne une dilatation du VD, du travail du VD et de la consommation en oxygène du VD
- ischémie du VD par écrasement des vaisseaux coronaires sous-épicaux, diminution de la contractilité du VD
- compression du VG par le VD avec diminution de la précharge du VG
- bas débit cardiaque, hypotension artérielle et état de choc

La réponse hémodynamique dépend de la gravité de l'embolie et de l'état cardiovasculaire préexistant. Le retentissement hémodynamique n'est patent chez le sujet sain que pour une obstruction de 50-60% du lit vasculaire pulmonaire ou lorsque surviennent des embolies répétées.

3.2.2. Conséquences respiratoires de l'EP :

Effet espace mort initial (territoires ventilés mais non perfusés), puis diminution de la ventilation dans les territoires embolisés et redistribution du débit de perfusion vers des territoires normalement ventilés aboutissant à un effet shunt (zones dont le rapport ventilation/perfusion est abaissé). L'hypoxémie est principalement expliquée par cet effet shunt.

Autres causes d'hypoxie :

- shunt droit gauche par réouverture du foramen ovale
- altération de la diffusion alvéolo-capillaire en raison d'une diminution régionale du temps de transit capillaire
- diminution de l'admission veineuse secondaire à la chute du débit cardiaque (uniquement dans les EP graves)

4. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de MVTE est évoqué dans deux situations : suspicion de TVP ou suspicion d'EP.

4. 1. TYPE DE DESCRIPTION: Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs

4.1.1. Diagnostic clinique :

a- Signes locaux :

- **Douleurs** spontanée ou provoquée à la palpation du **mollet** et surtout à la **dorsiflexion** du pied (signe de **Homans** présent dans 60% des cas). l'intensité de la douleur est variable allant d'une simple gêne à une impotence fonctionnelle.
- **Œdème** ferme, prenant peu ou pas le godet, limité au mollet ou remontant à la cuisse. Le siège de l'œdème est conditionné par celui de la thrombose, l'œdème peut être localisé au mollet

N° Validation : 0851201969

(phlébite surale), à la jambe (poplité) ou remontant jusqu'au pli de l'aîne (fémoro-iliaque). L'œdème est d'intensité variable, souvent discret et ne se traduisant que par une **diminution du ballotement** du mollet. (Son importance est appréciée par la mesure comparative des circonférences des deux mollets par exemple, à la recherche d'une **asymétrie**).

- **Signes inflammatoires** avec augmentation de la chaleur locale et dilatation veineuse superficielle par obstruction d'un réseau veineux profond.

Chacun de ces signes peut être isolé. Lorsqu'ils sont associés, leur valeur diagnostique est majorée. L'examen doit être toujours comparatif par rapport au membre controlatéral.

Plusieurs scores sont disponibles pour l'évaluation de la probabilité clinique devant la suspicion d'une TVP. Le score de Wells est le plus validé et le plus utilisé pour l'évaluation de la probabilité clinique de TVP (Tableau 1).

Tableau 1 : Score de probabilité clinique de TVP selon Wells

Variable clinique	Points
Cancer actif (en cours de traitement, traitement < 6 mois ou palliatif)	1
Paralysie, parésie ou immobilisation plâtrée récente des membres inférieurs	1
Alitement \geq 3 jours ou chirurgie majeure récente de moins de 12 semaines nécessitant une anesthésie générale ou régionale	1
Douleur localisée sur le trajet d'une veine profonde	1
Augmentation de volume de tout le membre inférieur	1
Augmentation de volume du mollet dépassant de plus de 3 cm celui du côté asymptomatique (mesure à 10 cm sous la tubérosité tibiale)	1
Œdème prenant le godet confiné au membre inférieur symptomatique	1
Circulation collatérale veineuse superficielle (non variqueuse)	1
Antécédents de thrombose veineuse profonde documentée ^a	1
Alternative diagnostique au moins aussi probable que le diagnostic d'une thrombose veineuse profonde	-2

L'estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde selon le score de Wells initial (7) est comme suit : score \leq 0 : probabilité faible ; score 1-2 : probabilité intermédiaire ; score \geq 3 : probabilité forte.

L'établissement de la probabilité clinique permet de guider le choix des examens complémentaires (Figure 4).

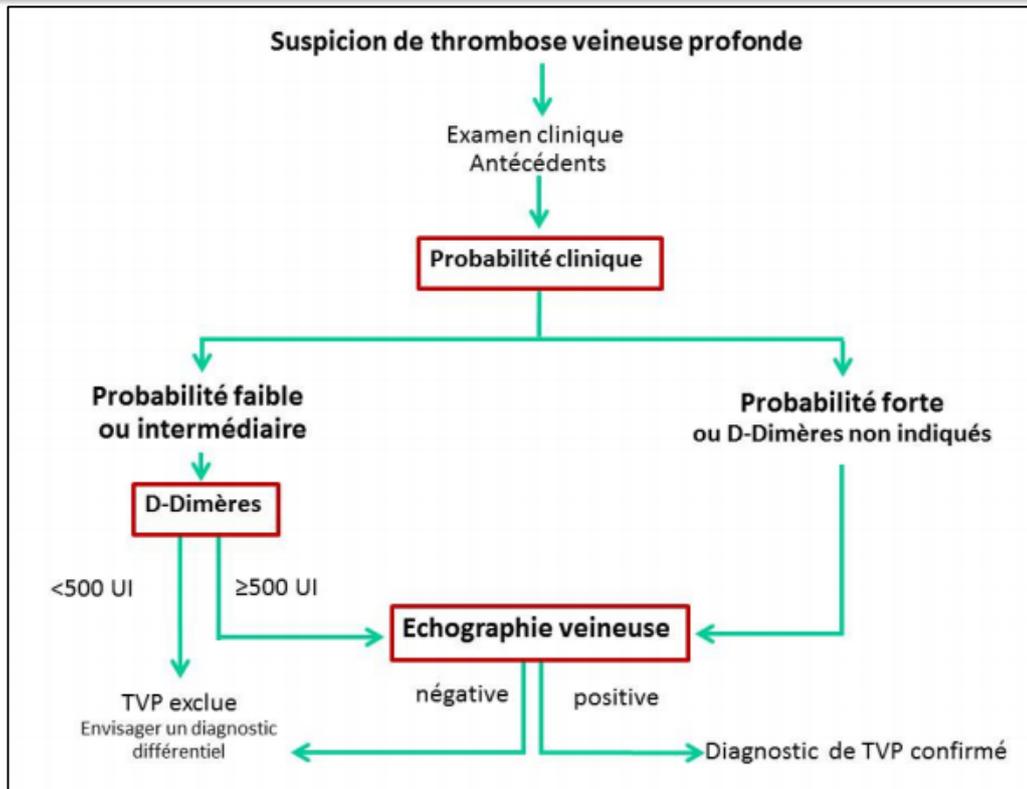


Figure 4 : Stratégie diagnostique de la TVP

<file:///C:/Users/Federico/Downloads/15%20pages-unlocked.pdf>

b- Signes généraux :

- **Fièvre** : elle peut osciller d'une simple fébricule à une hyperthermie pseudo septicémique qui est exceptionnelle. La fièvre est quasi constante, résistante aux antibiotiques et cède à l'héparine et aux anti-inflammatoires.
- **Pouls** : le pouls s'accélère mais beaucoup plus que ne voudrait la température, sa fréquence croît de jour en jour réalisant le « pouls grimant de Mahler ».

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques. Ils peuvent être absents, la thrombose peut être découverte systématique à l'imagerie, après une embolie pulmonaire. La présence de l'un de ces signes va permettre d'évoquer une thrombose veineuse, la présence de plusieurs signes à la fois, est fortement évocatrice de thrombose veineuse, mais ne doit pas faire retenir le diagnostic. Le diagnostic sera retenu par les examens d'imagerie.

4.1.2. Examens complémentaires :

Une fois évoqué par le clinicien, le diagnostic de TVP doit être prouvé. Tout retard ou toute erreur diagnostique expose à des complications emboliques (diagnostic par défaut) et des complications iatrogéniques (diagnostic par excès).

N° Validation : 0851201969

a- Echo-doppler veineux :

C'est l'examen de **référence**, c'est le « gold standard » pour faire le diagnostic positif. C'est un examen anodin, indolore, répétitif, réalisable au lit du malade. Une TVP se traduit par la présence d'une **zone échogène endoveineuse (signe direct)** et **l'incompressibilité veineuse à l'appui de la sonde (signe indirect)**.

L'examen offre une sensibilité et une spécificité avoisinant 95% si certaines conditions sont exigées : l'appareillage doit être de bonne technicité (haute résolution et sonde adaptée) et l'opérateur doit être expérimenté (examen opérateur dépendant).

b- Phlébographie :

Cet examen **était** considéré comme l'examen de référence ; actuellement la phlébographie, geste invasif, est de moins en moins pratiquée. Après injection de produit de contraste iodé au dos de pied, les critères de TVP qui sont recherchés sont la lacune (radioclaire) et la cupule (extrémité de la lacune). Deux critères secondaires sont représentés par l'absence d'un segment veineux principal et la présence d'une circulation collatérale. Les limites de la phlébographie sont la nécessité d'une injection iodée, une variabilité inter observateur, un coût élevé et la difficulté voire l'impossibilité d'explorer certaines veines (fémorale profonde, pelvienne, jumelles...).

c- Dosage des D-dimères :

Les D-dimères ont une excellente **valeur prédictive négative**. S'ils sont négatifs, le diagnostic de thrombose veineuse est très peu probable. Un test négatif permet d'exclure une TVP avec un risque d'erreur inférieure à 5% par le test ELISA.

Un test de D-dimères négatif est défini par:

- < 50 ans : concentration plasmatique < 500 µg/L
- ≥ 50 ans : < à un seuil ajusté à l'âge (âge x 10) (ex : âge 78 ans, seuil 780 µg/L).

Par contre leur spécificité est mauvaise, ils peuvent être positifs dans plusieurs circonstances (Tableau 2). En effet, les D-dimères sont issus de la dégradation de la fibrine, liée à la présence d'un thrombus récent. Ils peuvent être positifs en cas d'inflammation, de cancer, de traumatisme, de grossesse, de période post-opératoire et chez les sujets âgés et/ou alités.

Tableau 2 : Les causes d'élévation des D-Dimères

Physiologique	Pathologique
Âge	Maladie thromboembolique veineuse
Grossesse	Ischémie myocardique
Période néonatale	Artériopathie périphérique
Période postopératoire	Insuffisance cardiaque
Populations noires	Fibrillation auriculaire
	Dissection aortique
	AVC
	Traitement thrombolytique
	Cancer
	Infections
	Traumatismes récents
	Hémorragies
	Hémolyse
	CIVD
	Insuffisance rénale et hépatique
	Hospitalisation
	Alitement

5. FORMES CLINIQUES

5.1. FORMES SYMPTOMATIQUES :

5.1.1. Phlegmaticoeruleadolens ou Phlébite bleue :

Le caractère très obstructif de la TVP, avec des signes inflammatoires et des œdèmes très importants au niveau d'un membre, peut être responsable d'une compression et d'un ralentissement artériel avec ischémie du membre (extrémité froide, cyanosée avec abolition des pouls). C'est une urgence vasculaire qui outre le traitement anticoagulant, nécessite une prise en charge dans un centre spécialisé en vue d'une thrombectomie ou d'une aponévrotomie de décharge en urgence.

5.1.2. Forme latente :

La TVP est être asymptomatique, de découverte fortuite, révélée par un examen d'imagerie faisant suite à une EP dans pas mal de cas. (Dans certaines séries de la littérature, seulement 20% des patients décédés d'EP, avaient une symptomatologie de thrombose avant le décès).

5.2. FORMES TOPOGRAPHIQUES :

5.2.1. Thromboses veineuses superficielles (TVS) :

Les TVS méritent la même attention que les TVP isolées car les risques de complications emboliques et les étiologies des TVS peuvent être comparables à ceux des TVP. Le risque embolique est moindre qu'une TVP, mais ce risque existe, il n'est pas nul. D'autre part, une TVS

N° Validation : 0851201969

peut être associée à une TVP méconnue, ou elle peut se compliquer de TVP si elle n'est pas bien prise en charge.

5.2.2. Thromboses veineuses des membres supérieurs :

Le tableau est habituellement évocateur avec des douleurs et un œdème d'un membre supérieur, dans un deuxième temps apparaît une circulation collatérale du moignon de l'épaule et de la face antérieure du thorax. Les étiologies sont dominées par les thromboses sur cathéter, la pathologie néoplasique et les anomalies de l'hémostase (Tableau 3).

Tableau 3 : Étiologies des thromboses veineuses du membre supérieur

Thromboses veineuses profondes du membre supérieur secondaires (70-80% des cas)
Dispositifs intraveineux Dispositifs d'accès veineux implantables (DAVI) Pacemakers et défibrillateurs Cathéters d'hémodialyse Voies veineuses centrales
Cancers Compression veineuse par une masse cervicale ou intrathoracique Etat hypercoagulable lié à la néoplasie Etat hypercoagulable lié aux traitements
Traumatisme local Fracture de la clavicule déplacée Chirurgie de l'épaule
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
Thromboses veineuses profondes du membre supérieur primaires (20-30% des cas)
Idiopathiques Aucun facteur de risque identifiable
Thromboses veineuses profondes du membre supérieur induites par l'effort (syndrome de Paget-Schroetter) Effort intense (muscultation, port de charges lourdes sur l'épaule...) Effort répété du membre supérieur en hauteur ou en hyperabduction
Syndrome du défilé thoracique veineux Compression de la veine sous-clavière dans la pince costo-claviculaire, surtout évident en cas d'anomalie anatomique (cal osseux d'ancienne fracture claviculaire/costale, côte surnuméraire, anomalies d'insertion tendineuse...)

5.2.3. Thromboses de la veine cave inférieure :

Elle peut être le résultat de l'extension d'un thrombus iliaque ou d'un thrombus veineux rénal ou elles peuvent elles mêmes se compliquer d'une thrombose d'une veine rénale. Les signes

N° Validation : 0851201969

cliniques peuvent être bilatéraux au niveau des deux membres inférieurs, notamment l'œdème peut être étendu jusqu'aux cuisses. Une circulation veineuse collatérale superficielle peut être perçue au niveau abdominal.

5.2.4. Thromboses de la veine cave supérieure :

Elles sont très souvent satellites d'une néoplasie profonde, d'une thrombose sur cathéter ; parfois elles sont dues à l'extension d'une TVP du bras, à une maladie de système ou une thrombophilie. Elles se manifestent de manière progressive par une dyspnée, une toux, une saillie des jugulaires, un œdème en pèlerine, un œdème de la glotte.

5.2.5. Thromboses veineuses pelviennes :

Elles surviennent dans un contexte de chirurgie abdomino-pelvienne, de grossesse, de post-partum. Les signes cliniques, lorsqu'ils sont présents, sont pelviens (douleur utéro-vaginale, troubles urinaires, dysurie, ténésme rectal, syndrome sub-occlusif) ou généraux (fièvre). Le diagnostic est difficile car les veines thrombosées sont ovariennes, utérines, hypogastriques et pouvant s'étendre au réseau iliaque profond.

5.2.6. Thrombose des veines rénales :

Ces thromboses peuvent se présenter comme une douleur abdominale aiguë et/ou une douleur lombaire, une hématurie, une protéinurie, un rein palpable, ou être asymptomatiques. Les circonstances de survenue sont variables (cancer, abcès du rein, fibrose-rétro péritonéale, glomérulonéphrite extra-membraneuses...). Le diagnostic est fait par le doppler ou par le scanner.

5.2.7. Thromboses veineuses digestives :

Il peut s'agir d'une thrombose porte, d'une thrombose mésentérique ou d'une thrombose des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari). Les signes cliniques peuvent être à type de tableau d'hypertension portale (splénomégalie, varices oesophagiennes, hépatomégalie..), d'infarctus mésentérique, d'anomalies du bilan hépatique...les étiologies sont variables (maladie de Behçet, un syndrome myéloprolifératif, un cancer...).

5.2.8. Thrombophlébite cérébrale :

La thrombophlébite cérébrale, occlusion par un thrombus des sinus dure-mériens, des veines cérébrales superficielles ou profondes est une pathologie rare et grave par rapport aux sites habituels des thromboses. Elles peuvent être découvertes dans le cadre d'un tableau d'hypertension intracrânienne (céphalées, nausées, vomissements, œdème papillaire au FO). Le diagnostic est fait par l'angio-scanner ou l'angio-IRM cérébrale. Très souvent, différents facteurs sont intriqués et la recherche d'une étiologie doit être systématique. Chez la femme jeune, la

prise d'oestrogénostatifs, la grossesse et le post-partum occupent une place particulière. Parmi les causes locales, on décrit classiquement les infections, mais cette étiologie est devenue rare par la large utilisation des antibiotiques.

5.3. FORMES SELON LE TERRAIN :

5.3.1. Thromboses veineuses au cours de la grossesse :

La grossesse est considérée comme un facteur de risque thrombotique, mais la survenue d'une thrombose en cours de grossesse ou au post-partum impose la recherche d'une autre anomalie thrombogène associée, en particulier un déficit en inhibiteurs physiologique de la coagulation.

5.3.2. Thromboses veineuses de l'enfant :

La TVP est exceptionnelle chez l'enfant (en raison du taux élevé de l'alpha 2 macroglobuline qui confère un rôle protecteur par son action anti-thrombotique), sa survenue impose une enquête étiologique soigneuse, à la recherche de thrombophilie familiale ou de néoplasie sous-jacente.

5.3.3. Thromboses veineuses du sujet âgé :

Les signes cliniques peuvent être atypiques. La fréquence de la thrombose augmente avec l'âge néanmoins une néoplasie doit être recherchée.

6. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Le diagnostic clinique de TVP, notamment distales, est peu fiable. Aucun des symptômes ou signes physiques n'est vraiment spécifique.

En effet, le bien classique **signe de Homans** n'est pas spécifique d'une TVP. Il peut être présent en cas de kyste poplité (kyste de Baker).

La **douleur** peut faire évoquer une sciatalgie tronquée, un hématome, une déchirure musculaire, une tendinite...

L'**œdème** peut traduire une compression veineuse par adénopathie ou tumeur pelvienne, la présence d'un kyste synovial (de Baker), un lymphoedème ou un syndrome post-thrombotique.

Les **signes inflammatoires** sont retrouvés au cours d'un érysipèle, d'une lymphangite ou d'une cellulite inflammatoire.

Une **dilatation des veines superficielles** peut accompagner une insuffisance veineuse chronique ou une compression veineuse.

Il est dès lors évident qu'au-delà des différents diagnostics susceptibles d'être évoqués (Encadré 1), toute suspicion doit être affirmée ou infirmée par les examens complémentaires appropriés.

- a. Étirement et déchirure musculaire
- b. Lymphangite-obstruction lymphatique
- c. Insuffisance veineuse chronique-varicosité
- d. Kyste de Baker
- e. Cellulite
- f. Affections au genou

Encadré 1 : Diagnostics différentiels de la thrombose de la veine poplitée

7. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

7.1. ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE :

Elle ne doit en aucun cas retarder la mise en route d'un traitement anticoagulant. Il s'agit d'une étape incontournable, indispensable et impérative car elle permet de préciser la durée du traitement anticoagulant, de prévenir, dans certains cas, les récurrences et peut mettre en évidence des pathologies méconnues avant la survenue de thrombose telle qu'un cancer ou un syndrome des antiphospholipides.

La MTEV est une maladie multifactorielle (Encadré 2). Parmi les facteurs étiologiques, il est commode de distinguer les facteurs transitoires, correspondant aux événements déclenchants (circonstances à risque), et les facteurs permanents, propres au patient. Globalement, le risque relatif de MTEV lié aux circonstances déclenchantes est beaucoup plus élevé que celui en rapport avec le terrain du sujet.

- Les facteurs de risques de MTE reconnus sont présentés dans le tableau 1. A noter que dans la majorité des cas de thrombose veineuse, on trouve plusieurs facteurs de risque concomitants. Age avancé (>65 ans)
- Chirurgie récente
- Traumatisme d'un membre
- Antécédents de TVP ou d'EP
- Immobilisation/alitement de toute origine (hospitalisation, voyage de plus de 4 heures, etc.)
- Néoplasie (en particulier pour les cancers suivants : pancréas, lymphome, leucémies, tumeurs digestives, tumeurs malignes du cerveau)
- AVC
- Obésité
- Femmes sous contraception orale ou hormonothérapie substitutive (les contraceptifs oraux de 1^{ère} et 3^{ème} génération présentent plus de risque thrombogène que ceux de 2^{ème} génération)
- Grossesse et de période post-partum (le post partum immédiat présente le risque le plus important)
- Tabagisme chronique^b
- Traitement : modulateurs des récepteurs des œstrogènes, thérapie oncologique immunosuppressive ou cytotoxique
- Thrombophilies héréditaires (mutation du facteur V Leiden, mutation du gène de la Prothrombine, déficit en protéine S ou C, déficit en antithrombine, anomalies du fibrinogène)
- Thrombophilies acquises : syndrome des anticorps antiphospholipides (présence de lupus anticoagulant, anticorps anticardiolipines, β 2 glycoprotéine 1)
- Autres maladies associées:
 - Syndrome néphrotique
 - Insuffisance rénale terminale
 - Insuffisance cardiaque
 - Maladies induisant une hyperviscosité (myélome multiple, polycythemia vera, leucémie, anémie falciforme, etc.)
 - Thrombopénie induite par l'héparine
 - Purpura thrombotique thrombocytopénique
 - Hémoglobinurie paroxystique nocturne
 - Hyperhomocystéinémie
 - Maladies auto-immunes (Behçet, lupus, maladie de Crohn, RCUH, etc.)
- Présence de pacemaker transveineux ou de cathéters centraux (TVP du membre supérieur)
- Toxicomanie IV
- Pollution (risque proportionnel à l'augmentation de la concentration des particules fines)

Encadré 2 : Facteurs de risque de maladie thromboembolique

7.1.1. Anamnèse :

L'interrogatoire est un temps capital. Il va permettre de rechercher des facteurs de risque ou des symptômes orientant vers des étiologies de thrombose veineuse. L'interrogatoire doit préciser :

- L'âge, la profession, les prises médicamenteuses, un voyage récent, une perte de déambulation ayant précédé l'épisode thrombo-embolique (par alitement et/ou immobilisation).
- Un contexte de chirurgie récente ou de traumatisme.
- Une grossesse ou le post-partum.

N° Validation : 0851201969

- Une contraception par œstro-progestatifs, un traitement hormonal substitutif de la ménopause.
- Des antécédents familiaux ou personnels de maladie veineuse thrombo-embolique.
- L'existence d'antécédents familiaux ou personnels de déficit constitutionnel en protéines inhibitrices de la coagulation.
- Des antécédents familiaux ou personnels de connectivite ou de vascularite.
- Un cancer évolutif connu, des antécédents de radiothérapie ou de chimiothérapie.
- L'existence d'antécédents ou de symptomatologie orientant vers : une maladie systémique (lupus, SAPL), une vascularite (maladie de Behçet), une maladie inflammatoire chronique (MICI), une cause néoplasique ou infectieuse chronique.
- Des antécédents d'insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique.

7.1.2. Examen physique :

L'examen physique doit rechercher :

- Une obésité, une paralysie d'un membre inférieur.
- Une maladie post-phlébitique, des varices des membres inférieurs.
- Des lésions cutanées, des anomalies oculaires (uvéite ou vascularite) orientant vers une connectivite ou une vascularite (maladie de Behçet).
- Des adénopathies, une organomégalie ou des masses abdominales ou pelviennes orientant vers une néoplasie ou une compression tumorale.
- Les touchers pelviens et l'examen des seins doivent être systématiques chez le sujet âgé.

7.1.3. Examens complémentaires :

Les examens complémentaires à la recherche d'une étiologie d'une MVTE doivent être demandées selon les cas de présentation. Le bilan à faire ne pouvant être univoque. Seront proposés :

Un bilan biologique: une numération de la formule sanguine, une vitesse de sédimentation, un dosage de la C-protéine réactive, une électrophorèse des protides, un bilan hépatique.

- La recherche d'hématurie ou de protéinurie.
- Une radiographie du thorax, doit être systématique surtout chez les tabagiques.
- Des anticorps antinucléaires, les antiphospholipides, un bilan de thrombophilie constitutionnelle, une hyperhomocystéinémie seront demandés en fonction du contexte, et en particulier chez les sujets jeunes (âge ≤ 45 ans) et en cas d'antécédents familiaux ou personnels de MVTE (tableau 1).

N° Validation : 0851201969

- La pratique d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale, d'une colonoscopie, d'une mammographie, d'un frottis cervico-vaginal, d'une échographie ou d'une tomодensitométrie abdominale et/ou pelvienne, le dosage des marqueurs tumoraux et la pratique de gestes invasifs (ponctions et biopsies) seront réalisés en fonction des autres éléments cliniques et paracliniques.
- Un test pathergique et un examen ophtalmologiques seront demandés en cas de signes orientant vers une maladie de Behçet.
- Une cytométrie de flux serait réalisée en cas de thrombose digestive ou d'anomalies de l'héмограмme orientant vers une hémoglobinurie paroxystique nocturne.

7.2. FACTEURS DE RISQUE ET ÉTIOLOGIES :

Dans 30% des cas de thrombose veineuse, l'enquête étiologique peut rester négative, une surveillance s'impose.

7.2.1. Terrain :

- **L'âge** : une liaison positive indiscutable existe entre fréquence de la MTE et âge. Le risque double à chaque décade après 40 ans.
- Les **antécédents de TV**, l'**obésité** ainsi que les **antécédents d'insuffisance veineuse** et de **varices** des membres inférieurs sont également des facteurs de risque.
- Le **groupe sanguin O** a été rapporté dans plusieurs études comme étant protecteur vis-à-vis de la MVTE, ceci pourrait être lié à une moindre concentration de facteur VIII.

7.2.2. Facteurs favorisants :

- L'alitement prolongé à domicile ou en milieu hospitalier, quelque soit sa cause.
- L'immobilisation est un facteur de risque indéniable, mais ne doit en aucun cas dispenser d'une recherche étiologique.
- Les **voyages aériens de longues distances et prolongés (plus que 6 heures de station assise)**
- La chirurgie récente : Certaines circonstances chirurgicales sont à haut risque thrombogène. L'âge supérieur à 40 ans, l'alitement de plus de 5 jours, les antécédents de MVTE, la chirurgie orthopédique et carcinologique sont les facteurs prédictifs les plus importants de survenue de TVP en milieu chirurgical.
- La **grossesse et le post-partum** : à âgeségaux chez deux femmes jeunes, la grossesse multiplie par 5 le risque de TVP, qui survient dans 80% des cas après la 28e semaine et surtout en post-partum.

N° Validation : 0851201969

La présence de ces facteurs de risque, ne dispense pas la recherche d'une autre étiologie sous-jacente.

7.2.3. Causes médicales :

a. Le cancer :

L'association clinique existant entre la thrombose et le cancer est incontestable. Les thromboses peuvent compliquer aussi bien les cancers solides que les hémopathies malignes. La triade de Virchow constitue toujours un point de départ de l'approche du développement de la thrombose dans le cancer. Il peut s'agir d'une hypercoagulabilité (hyperviscosité, agrégation plaquettaire, perturbation de la fibrinolyse, production de pro-coagulant...), d'une altération de la paroi vasculaire (cathéter, engainement vasculaire...), d'une stase (compression par une adénopathie ou une masse, alitement...). Le potentiel thrombogène est différent selon les types et les stades de cancer. Les cancers du pancréas et de l'estomac semblent venir en tête des néoplasies révélées par une TVP, mais presque tous les cancers peuvent s'associer à une thrombose. La thrombose peut survenir en cas de cancer connu, ou elle peut inaugurer le cancer. La recherche d'une néoplasie profonde se fait par un examen clinique (interrogatoire et examen physique complet, touchers pelviens...), biologique (une NFS, une calcémie, un bilan hépatique, une PSA...), une imagerie (radiographie du thorax, une échographie abdominale, pelvienne). L'indication d'un scanner abdomino-pelvien et d'autres explorations, digestives en particulier, est à discuter au cas par cas (exemple : une TDM thoracique s'impose en cas de présence d'un hippocratisme digital chez un tabagique, une colonoscopie s'impose en cas d'anémie ferriprive inexplicée...) en cas de cancer, les TVP peuvent être récidivantes et de localisations atypiques.

b. Pathologie cardiovasculaire :

L'incidence des TVP augmente au décours de l'infarctus du myocarde non anticoagulé et dans l'insuffisance cardiaque congestive. Au décours de l'accident vasculaire cérébral constitué, le risque de TVP est élevé particulièrement dans la jambe hémiplegique.

c. Maladies systémiques :

Le **syndrome des antiphospholipides (SAPL)** se définit par des manifestations cliniques (thromboses veineuses et / ou artérielles, fausses couches à répétition) associée à la présence d'une thrombopénie et d'APL. Il s'agit principalement de l'apparition d'un anticorps antiphospholipides (APL) responsable de thromboses. Les APL peuvent s'exprimer soit sous forme d'anticoagulant circulant de type lupique, qui allonge le TCA in vitro, soit sous forme d'anticardioline ou d'anti B2GPI.

N° Validation : 0851201969

La grande hétérogénéité des manifestations cliniques observées au cours du SAPL peut être à l'origine de difficulté diagnostique d'où l'intérêt des critères de classification. Les plus utilisés sont celles de SAPORRO révisés en 2006 lors de la conférence de consensus à Sydney (Encadré 3).

<p><i>Critères cliniques</i></p> <p>Thromboses vasculaires Au moins un épisode clinique de thrombose artérielle, veineuse ou de petits vaisseaux quel que soit le tissu ou l'organe</p> <p>Complications obstétricales Au moins une mort fœtale inexplicée survenue au-delà de la 10e semaine de gestation Au moins une naissance prématurée avant la 34e semaine de gestation en raison d'une éclampsie, d'une pré-éclampsie sévère ou d'une insuffisance placentaire Au moins 3 fausses couches spontanées consécutives survenues avant la 10e semaine de gestation</p> <p><i>Critères biologiques</i></p> <p>Lupus anticoagulant (LA) Présence dans le plasma d'un LA détecté sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle, selon les recommandations de l'ISTH</p> <p>Anticorps anti-cardiolipine (aCL) Présence dans le sérum ou le plasma d'un aCL d'isotype IgG et/ou IgM, à des taux moyens à élevés (> 40 GPL ou MPL, ou > 99^e percentile) et détectés sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle par un test Elisa standardisé</p> <p>Anticorps anti-β2GPI Présence dans le sérum ou le plasma d'un anti-β 2GPI d'isotype IgG et/ou IgM, à des taux > 99^e percentile et détectés sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle par un test Elisa standardisé</p> <p><i>Le diagnostic de SAPL est confirmé en présence d'au moins un critère clinique associé à un critère biologique</i></p>

Encadré 3 : Critères actualisés de SAPPORO de classification du SAPL

Dans le **lupus érythémateux systémique** la survenue de TV est possible même en dehors d'un SAPL. Le risque semble essentiellement lié à la présence d'anticorps anti-phospholipides et d'anticoagulants circulants de type lupiques. Le diagnostic est évoqué chez une femme jeune présentant des atteintes cutanées, articulaires, neuropsychiatriques, une sérite, une protéinurie et des cytopénies avec des AAN positifs.

Dans la **maladie de Behçet**, les TV sont fréquentes et parfois révélatrices. Elles sont souvent de localisations insolites. Le diagnostic est évoqué devant une aphtose bipolaire récidivante, une uvéite, et des atteintes articulaires, cutanées, digestives ou neurologiques évoquant une vascularite.

Dans la **maladie de Léo Buerger**, les TV sont classiques, souvent superficielles et associées à une atteinte artérielle avec troubles trophiques chez des sujets jeunes et tabagiques.

d. les causes hématologiques :

Les affections s'accompagnant d'une augmentation de la viscosité (polyglobulie, thrombocytose, ...). Au cours des **syndromes myéloprolifératifs**, on observe une incidence très élevée de TVP. Devant un syndrome de Budd Chiari, on doit rechercher tout particulièrement une **hémoglobinurie paroxystique nocturne** (syndrome de MarchiafavaMicheli) et un syndrome myéloprolifératif avec présence d'une mutation Jak2.

e. Autres causes médicales :

Infections et maladies inflammatoires chroniques (MICI...) : elles vont s'accompagner d'une thrombocytose, d'une hyperfibrinémie et d'une augmentation des facteurs V et VIII qui sont des facteurs thrombogènes.

Les syndromes néphrotiques : se compliquent souvent de TV en particulier des veines rénales, surtout en cas de glomérulonéphrite extra-membraneuse et/ou d'hypoalbuminémie importante (albumine < 20 g/l).

Hypertriglycémie, diabète et tabagisme : Il existe une association entre hypertriglycémie, diabète non insulino-dépendant et augmentation de l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène. Ces anomalies pourraient augmenter le risque de TVP. Toutefois ces anomalies constituent plutôt des facteurs de risque classique de maladie athéromateuse et ne sont pas considérées comme d'authentiques facteurs de risque de MTVE.

7.2.3. Causes iatrogènes :

- **Œstro-progestatifs** : Les œstrogènes de synthèse multiplient le risque thrombotique par 3 à 4. Les œstroprogestatifs sont contre-indiqués en cas d'antécédents de TVP et d'anomalies congénitales de l'hémostase.
- **Chimiothérapies anticancéreuses** : le risque est multiplié par 6.
- **Tamoxifène** : utilisé en cas de cancer du sein
- **Thalidomide** : en cas de myélome multiple, une anticoagulation avant le début du traitement doit être instaurée.
- **Thrombopénies à l'héparine** : La survenue d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est un phénomène rare, mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le risque majeur est la survenue de thrombose artérielle et veineuse. Le risque de survenue d'une TIH ne dépend ni de la voie d'administration, ni de la dose administrée, ni du type d'héparine utilisée, ni de l'âge du patient. La pathogénie serait de mécanisme immuno-allergique, en rapport avec la formation à la surface plaquettaire d'un complexe ternaire, héparine-facteur 4 plaquettaire (H-FP4). Ces complexes fixent les anticorps anti-H-FP4, ce qui active les fragments Fc des anticorps de type IgG. Ces fragments Fc se fixent alors sur leurs récepteurs plaquettaires (FcR II), induisant l'activation plaquettaire et les processus thrombogènes. La fréquence de TIH serait moindre avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) qu'avec l'héparine non fractionnée (HNF). La survenue d'une TIH impose impérativement l'arrêt de l'héparine. La prévention de cette complication passe obligatoirement par une surveillance de la numération des plaquettes avant traitement, à j2 et j5, ensuite une fois par semaine.

N° Validation : 0851201969

- **Autres médicaments** : le rôle de certains neuroleptiques était incriminé, mais non prouvé. De même pour les corticoïdes.

7.2.4. Syndrome de Cockett :

Le syndrome de Cockett est évoqué devant un œdème du membre inférieur gauche, volontiers récidivant. La phlébographie est essentielle au diagnostic et doit montrer non seulement l'image de compression de la veine iliaque primitive gauche par l'artère iliaque primitive droite, mais encore le développement d'une circulation collatérale.

7.2.5. Thrombophilie constitutionnelle :

Une thrombophilie doit être recherchée devant (Encadré 4) :

- une TV survenant chez un **sujet jeune**
- Une TV **récidivante**
- Une TV à **topographie inhabituelle**
- Des antécédents **familiaux** de thromboses.

Les déficits en anti-thrombines sont incontestablement associés à un risque élevé au risque de TV élevé (risque de TV x10 à 50). Plus de 50% des sujets porteurs d'un déficit en AT présentent un épisode thrombotique avant l'âge de 30 ans. Le dosage d'AT doit être réalisé avant la mise sous héparine (pour ne pas être faussé, car l'AT est un cofacteur de l'héparine). Ce déficit est rare, il est transmis selon le mode autosomique dominant.

Les déficits en protéine C et S sont plus fréquents que le déficit en AT. L'expression clinique des déficits en PS est légèrement moins forte que celle des déficits en AT, alors que celle des déficits en PC est assez variable d'une famille à une autre. Le dosage des protéines S et C doit être réalisé avant la mise sous AVK. Un déficit en PC (plus rarement en PS) peut être révélé par l'apparition de nécroses cutanées dans les premiers jours d'un traitement AVK. (Le mécanisme invoqué est un déséquilibre entre le taux bas de PC, premier facteur abaissé par les AVK et les taux encore normaux des autres facteurs de coagulation, ce qui favoriserait l'apparition de thromboses dans la microcirculation. Cette complication peut être prévenue par l'introduction progressive du traitement AVK lorsque le déficit est connu).

Résistance à l'action de la protéine C activée (RPCa) : Dans le plasma normal, l'apport exogène de PCa, entraîne normalement un allongement du temps de céphaline activée (TCa). En cas d'une RPCa, le TCa demeure inchangé. C'est l'anomalie constitutionnelle responsable de thrombose la plus fréquente. La RPCa est due à une **mutation du facteur V ou facteur Leiden** (arginine 506 → glutamine) qui empêche son activation physiologique par la PCa. Cette anomalie peut rester longtemps silencieuse, et ce n'est qu'à l'occasion de la présence

N° Validation : 0851201969

d'un autre facteur favorisant de TV, comme par exemple une grossesse ou une contraception par oestro-progestatifs, ou un alitement qu'il va y avoir la survenue d'une thrombose.

Une mutation du gène du facteur II, une dysfibrinogénémie, une élévation du facteur VIII peuvent aussi être responsables de thrombose.

La transmission des déficits en AT, PS, PC ainsi que la RPCa s'effectue sur le mode **autosomique dominant**, et explique l'existence d'une thrombophilie familiale souvent retrouvée. La confirmation de l'origine congénitale de ces anomalies passe obligatoirement par une **enquête familiale**.

Hyperhomocystéinémie et hyperhomocystéinurie : ces anomalies peuvent être responsables de thromboses veineuses mais aussi artérielles. Elles peuvent être d'origine **constitutionnelle**, secondaire à une maladie autosomique récessive, ou **acquises**, associées à un déficit en folates et vitamine B12.

Il est suggéré de réaliser un bilan de thrombophilie constitutionnelle :

- chez les patients ayant un premier épisode de TVP proximale ou d'EP, non provoqué, avant l'âge de 50 ans et avec une histoire familiale au 1er degré de thromboses
- chez les patients avec un événement thromboembolique veineux récidivant (au moins un épisode de TVP proximale ou d'EP et au moins un épisode non provoqué, avant 50 ans)
- chez les patients ayant une thrombose veineuse non provoquée dans des sites atypiques (splanchnique, membre supérieur, cérébrale)

Lorsqu'un bilan de thrombophilie constitutionnelle est indiqué, il est suggéré de rechercher, dans un laboratoire spécialisé, les anomalies suivantes : déficits en AT, PC, PS, mutations Leiden du Facteur V et G20210A du Facteur II, entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois après le diagnostic de thrombose.

Encadré 4 : Indications de la recherche de thrombophilie constitutionnelle dans le cadre d'une recherche étiologique de TVP

Actuellement il n'est plus recommandé de réaliser le bilan de thrombophilie constitutionnelle de façon systématique après un premier épisode de MVTE.

8. COMPLICATIONS

En cas de TVP, le pronostic vital est conditionné à **court terme** par le risque de survenue d'une embolie pulmonaire ou d'une extension.

A **long terme**, le risque est celui de la survenue d'une récidive. Le pronostic fonctionnel est lié au risque de survenue d'un syndrome post-phlébitique.

N° Validation : 0851201969

8.1. Extension : en rapport avec un sous dosage ou une résistance à l'héparinothérapie (déficit en AT ou TIH). Par exemple, en cas de TVP d'un membre inférieur distale (en dessous du genou), l'extension peut donner une TVP proximale (au-dessus du genou). En cas de TVP proximale, il peut y avoir une extension vers la veine cave inférieure, ou une bilatéralisation. En cas d'extension sous traitement anticoagulant à dose efficace, une étiologie sous-jacente d'autres doit être recherchée, tel qu'une néoplasie.

8.2. EMBOLIE PULMONAIRE : (Vous pouvez aussi vous référer à l'objectif 22.4)

C'est la complication majeure, qui fait toute la gravité de toute thrombose veineuse. Elle doit être recherchée systématiquement.

Le diagnostic positif de l'embolie pulmonaire repose sur une démarche en trois temps :

1. Suspecter le diagnostic d'embolie pulmonaire
2. Etablir une probabilité clinique d'embolie pulmonaire
3. Prescrire un examen diagnostique

8.2.1. Suspecter le diagnostic d'EP :

Aucun score disponible ; repose sur un faisceau d'arguments :

a. Cliniques :

- **Douleur thoracique:** douleur thoracique de type pleural; parfois augmentée par la percussion ou la pression des côtes, expectorations hémoptoïques (modérées)
- **Dyspnée isolée:** dyspnée souvent brutale, inexplicée mais parfois progressive, l'examen clinique est souvent normal.
- **Etat de choc:** avec ou sans signes d'insuffisance cardiaque droite.

L'examen clinique peut retrouver une tachypnée constante, tachycardie moins constante, des signes de TVP, signes d'insuffisance cardiaque droite. L'auscultation pulmonaire est souvent normale. L'examen clinique peut être normal !

Une fois le diagnostic d'EP évoqué, le clinicien devra chercher les facteurs de risques de MVTE et prescrire les examens complémentaires de première intention.

b. Recherche de facteurs de risque de MVTE

c. Examens complémentaires de 1ère intention :

Radiographie de thorax, ECG et gaz du sang ne sont ni sensibles ni spécifiques. Leur intérêt réside surtout dans l'élimination de diagnostics alternatifs (radio et ECG).

Radiographie thoracique :

- Peut-être normale

N° Validation : 0851201969

- Atélectasie en bande ; épanchement pleural; ascension d'une coupole diaphragmatique; infarctus pulmonaire (opacité alvéolaire périphérique, appuyée sur la plèvre, de petite taille)
- **Diagnostics différentiels** : pneumonie, pneumothorax, fracture de côte.

ECG :

- peut-être normal,
- signe le plus fréquent : la tachycardie.
- signes de sévérité (signes droits) : onde S en D1 et onde Q en D3 « S1Q3 », bloc de branche droit, déviation axiale à droite: rares et non spécifiques.
- diagnostics différentiels : infarctus du myocarde, une péricardite aiguë

Gaz du sang :

- Hypoxémie, hypocapnie : aucune spécificité,
- Peuvent être normaux
- Peu utiles en pratique

8.2.2. Etablir la probabilité clinique (PC):

En l'absence d'instabilité hémodynamique, il est recommandé d'évaluer de manière formalisée le niveau de probabilité clinique lors de toute suspicion d'EP en se basant sur un score clinique validé comme le score révisé de Genève ou le score de Wells (Tableaux 4 et 5).

Tableau 4 : Score de Genève modifié simplifié

Score modifié simplifié de GENÈVE*	
> 65 ans	+ 1
Antécédent personnel d'EP ou TVP	+ 1
Chirurgie ou immobilisation	+ 1
Cancer actif	+ 1
Hémoptysie	+ 1
Douleur spontanée mollet	+ 1
FC 75-94 /min	+ 1
FC ≥ 95/min**	+ 1
Signes de TVP (œd/ douleur provoquée)	+ 1
Score révisé de Genève	
Probabilité clinique :	
<input type="checkbox"/> faible (0-1)	
<input type="checkbox"/> intermédiaire (2-4)	
<input type="checkbox"/> forte (≥ 5)	

** si la fréquence cardiaque du patient est par exemple 105 bpm, le nombre de point total assigné sera de 2 points (1 point car FC ≥ 75 bpm + 1 point supplémentaire car FC ≥ 95 bpm).

Tableau 5 : Score de Wells de probabilité clinique (PC) d'une embolie pulmonaire

Score de WELLS*	
Antécédents personnels d'EP ou TVP	+ 1,5
Chirurgie ou immobilisation <4 semaines	+ 1,5
Cancer actif	+ 1
Hémoptysie	+ 1
FC > 100/min	+ 1,5
Signes de TVP	+ 3
Diag. alternatif - probable que celui d'EP	+ 3
Score de Wells	
Probabilité clinique :	
<input type="checkbox"/> faible (0-1)	
<input type="checkbox"/> intermédiaire (2- 6)	
<input type="checkbox"/> forte (≥ 7)	

On définit 3 classes de probabilité clinique:

- PC faible : prévalence de l'EP < 10%
- PC intermédiaire : prévalence de l'EP 30 à 40%
- PC forte : prévalence de l'EP > 70%.

8.2.3. Examens paracliniques :

➤ Angioscanner spiralé thoracique multibarette:

Examen spécifique mais pas encore parfaitement sensible, notamment en cas d'embolie pulmonaire distale, sous-segmentaire. Cet examen expose à une irradiation non négligeable et une injection iodée. La TDM contribue au diagnostic et précise les indications de thromboendartériectomie. Classiquement, il montre une image de défaut intra-luminal.

- **Critère diagnostique** : présence de lacunes endovasculaires ou absence d'opacification d'une section artérielle pulmonaire sur une artère segmentaire ou plus proximale
- **Inconvénients** : irradiant et nécessite l'injection de produit de contraste iodé.
- Très spécifique : confirme le diagnostic quel que soit la PC;
- **Modérément sensible**: un angioscanner thoracique négatif exclut l'EP sauf en cas de PC forte (poursuivre les explorations).
- **Contre-indications** : allergie aux produits de contraste ; insuffisance rénale sévère.

N° Validation : 0851201969

➤ **La scintigraphie pulmonaire Ventilation /Perfusion :**

C'est un examen sensible délivrant une faible irradiation sans risque d'allergie mais peu spécifique (une scintigraphie avec une perfusion normale élimine une EP). En présence d'une pathologie pulmonaire associée, la scintigraphie sera beaucoup plus souvent de probabilité intermédiaire. Cet examen est réalisé en cas de contre-indication à l'angioscanner, notamment chez la femme enceinte, et/ou en fonction de la disponibilité dans les centres hospitaliers.

➤ **Echographie cardiaque transthoracique (ETT) :**

Indiquée en cas de suspicion d'EP grave avec une forte probabilité clinique.

- Diagnostics alternatifs : tamponnade, dissection aortique, infarctus du VD.
- Confirme le diagnostic d'EP (PC d'EP toujours forte dans cette situation) si :
 - Signes directs : thrombus dans les cavités cardiaques droites ou dans le tronc de l'artère pulmonaire (exceptionnel)
 - Signes indirects : dilatation du VD, septum paradoxal, hypertension pulmonaire.

➤ **L'Angiographie pulmonaire :**

Examen invasif, de plus en plus remplacée par l'angio-TDM.

L'indication de ces différents examens complémentaires va dépendre de l'existence ou non de signes de gravité :

- Une embolie pulmonaire grave est une EP avec un choc ou une hypotension systémique ($PAS \leq 90$ mmHg ou chute de 40mmHg pendant au moins 15 minutes). Cette situation entraîne un sur-risque de mortalité très important (en cas de choc 52% à 90 jours) et doit faire envisager une fibrinolyse. Dans ce cas la conduite à tenir est la suivante (Figure 5).

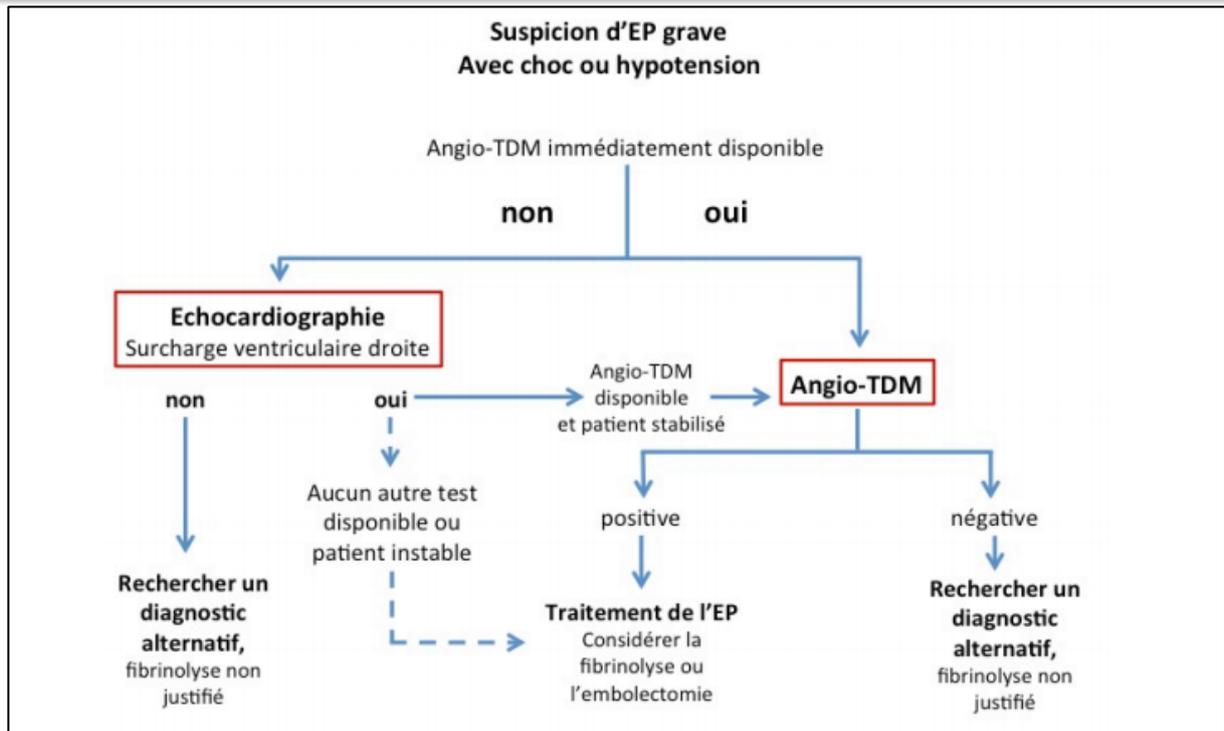


Figure 5 : Algorithme diagnostique en cas de suspicion d'EP à risque élevé de mortalité (= grave)

- Devant une suspicion d'EP à risque faible ou intermédiaire de mortalité, la conduite à tenir est la suivante (Figure 6).

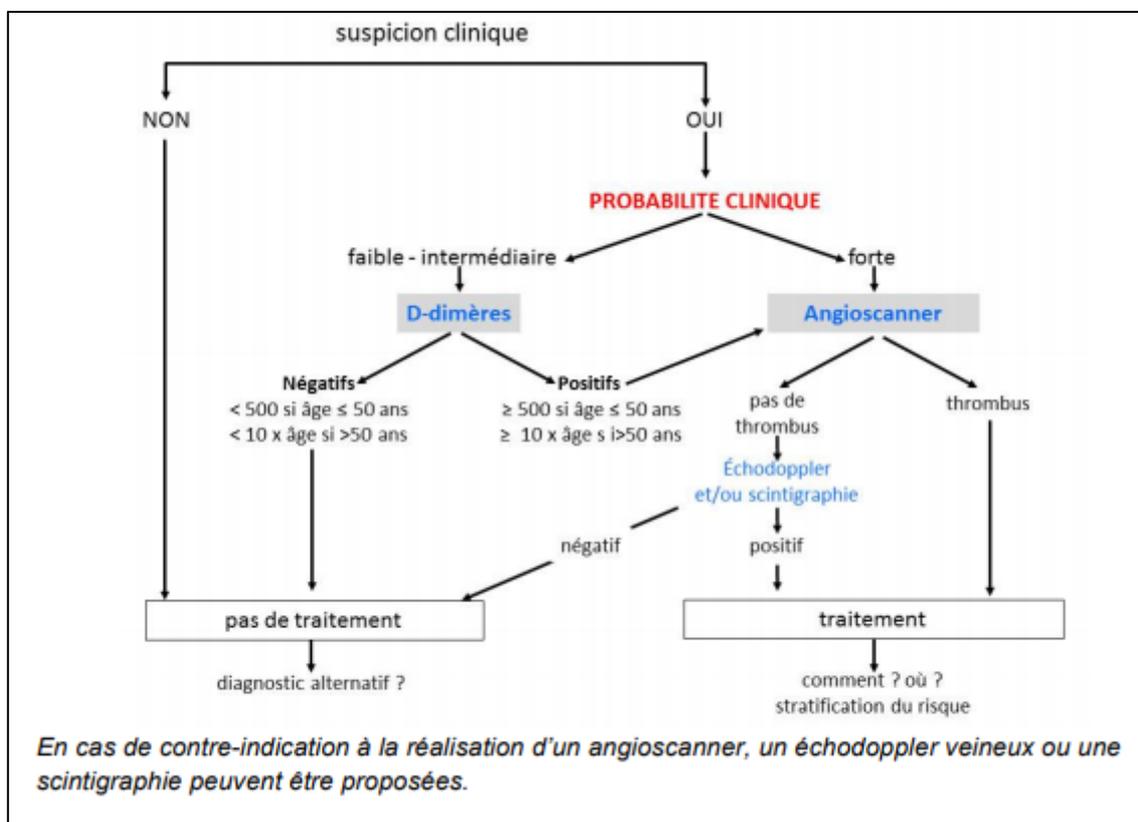


Figure 6 : algorithme diagnostique devant une suspicion d'EP à risque faible ou intermédiaire de mortalité

8.3. Récidive : le caractère récidivant d'une TVP impose la recherche d'une cause sous-jacente. Volontiers une thrombophilie chez un sujet jeune, une pathologie néoplasique chez le sujet âgé.

8.4. Maladie ou syndrome post-phlébitique : est la complication la plus redoutable après l'EP. Elle est due à une destruction des valvules et une altération de la paroi veineuse par distension pré-thrombus. Le membre inférieur est le siège d'une douleur et d'un œdème qui s'accroissent à l'orthostatisme. Ils s'y associent au cours de l'évolution des troubles trophiques à type d'hyperkératose cutanée, de dermatite ocre, de dépigmentation. L'ulcère veineux de jambe est la complication la plus redoutable du syndrome post phlébitique.

9. TRAITEMENT

9.1. BUT DU TRAITEMENT CURATIF:

Le but du traitement est de limiter l'extension de la thrombose veineuse, diminuer le risque de survenue d'embolie pulmonaire et de récurrence précoce.

Avant de démarrer un traitement anticoagulant il est impératif d'éliminer les contre-indications (Tableau 6) et de faire un bilan pré-thérapeutique comportant :

- Un groupe sanguin
- Un dosage de la créatinine avec calcul de la clearance de la créatinine
- Une NFS avec plaquettes
- Un Taux de prothrombine (TP) et un temps de céphaline activé (TCA).

Tableau 6 : Contre-indications du traitement anticoagulant

Absolues	Relatives
Hémorragie patente	Intervention chirurgicale récente
AVC hémorragique récent	Tumeur cérébrale
Intervention neuro-médullaire récente	Hémorragie digestive récente
Traumatisme crânien grave	Ulcère gastroduodéal évolutif
Thrombopénie (plq < 50000 G/l)	Hématurie macroscopique
Antécédents de TIH (pour l'héparine)	HTA sévère non contrôlée
Anomalie sévère de l'hémostase	

9.2. MOYENS DU TRAITEMENT CURATIF:

9.2.1. Traitement anticoagulant :

a. Héparine non fractionnée (HNF) :

Le traitement par HNF est administré en intraveineux ou en sous cutanée.

Il est généralement initié par un bolus intraveineux d'héparine (100 UI/Kg), suivi par une administration d'héparine en continu à la pousse seringue électrique, ou de manière discontinue en intraveineux toutes les 4 heures.

L'HNF, peut être administrée par voie sous-cutanée sous forme de Calciparine, toutes les 8 heures (3 fois par jour) ou toutes les 12 heures (2 fois par jour).

Dans les deux cas (en IV ou en sous-cutanée), la posologie initiale est de 500 UI/Kg/j (de 400 à 600). Ensuite il faut adapter la posologie selon le TCA (l'objectif thérapeutique est un rapport TCA malade/témoin entre 1,5 et 2). Quelque soit le mode d'administration du traitement par HNF, l'important étant d'obtenir le plus rapidement possible une efficacité biologique (TCA dans l'intervalle thérapeutique). Le TCA doit être pratiqué, en cas d'administration discontinue, à mi-temps entre la 2^{ème} et la 3^{ème} injection, et en cas d'administration en intraveineux continu à la pousse seringue après 4 heures du début du traitement.

L'utilisation de l'HNF est recommandée en cas de contre-indication aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Elle est utile lorsque l'on envisage d'interrompre en urgence le traitement anticoagulant (ponction, chirurgie...) car la demi-vie est courte par rapport aux HBPM.

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

b. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :

Les HBPM ont plusieurs avantages par rapport, à l'HNF :

- la facilité d'utilisation
- l'administration en sous-cutanée
- la dose fixe selon le poids, sans besoin d'adaptation de posologie

Les HBPM, administrées en une ou deux injections quotidiennes, sont actuellement devenues le traitement de référence des TVP. La dose est simplement adaptée au poids et ne nécessite

N° Validation : 0851201969

pas de contrôle (selon l'activité anti-Xa), dont la surveillance n'augmente ni l'efficacité ni la sécurité.

Les HBPM présentent également un risque inférieur de survenue de TIH, mais le contrôle bihebdomadaire de la numération des plaquettes durant le traitement demeure la règle.

La facilité d'utilisation des HBPM permet d'envisager, un traitement ambulatoire de la TVP.

Les HBPM sont administrées par voie sous cutanée à la posologie de 70 à 100 UI/kg/12h selon le produit pharmaceutique. Pour certaines formes d'HBPM, un traitement en une seule injection par jour est possible.

Exemples d'HBPM pour un sujet ayant un Poids à 80 kg:

Daltéparine (Fragmine®)	}	Poids à 80 kg donc :
Enoxaparine (Lovenox®)		(100UI/Kg) X 2/J
Nadroparine (Fraxiparine®)		soit 8000UI X 2/J ou 0,8ml X 2/J
Tinzaparine(Innohep®)		175 UI/kg soit 14000 UI une fois/J ou 0,7 ml une fois /J

Avec les HBPM, il y a un risque d'accumulation d'héparine en cas d'insuffisance rénale. On doit donc disposer d'une clairance de la créatinine, notamment chez le sujet âgé. En cas de clairance inférieure à 30 ml/min, l'HBPM est contre-indiquée. Pour les poids extrêmes (inférieur à 40 kg ou supérieur à 100 kg), certaines posologies d'HBPM ne sont pas disponibles pour les formes commercialisées. D'où l'intérêt de l'utilisation de l'HNF dans ces deux dernières situations (insuffisance rénale et poids extrêmes).

c. Le traitement anti vitamine K (AVK):

Le relais précoce par une anti vitamine K (dès le premier jour) contribue d'une part à éviter la survenue d'une TIH, et d'autre part à diminuer la durée d'hospitalisation. Après introduction de l'AVK, on doit poursuivre l'héparinothérapie jusqu'à l'obtention d'un INR efficace. L'INR sera contrôlé 72 heures après le début des AVK. La zone thérapeutique doit être comprise entre 2 et 3 pour l'INR (*international normalized ratio*).

Les interactions médicamenteuses sont très nombreuses avec les AVK. Elles peuvent augmenter l'activité de l'anticoagulant, en conséquence le risque d'hémorragie ou au contraire le diminuer, et favoriser ainsi les accidents de thrombose. Toute introduction d'un nouveau médicament, toute modification de posologie, tout arrêt d'un médicament associé aux AVK, peut modifier le niveau de l'anticoagulation. Il est de ce fait impératif de contrôler plus fréquemment son dosage d'INR, afin d'ajuster, si besoin, la d'AVK. Les interactions sont variables d'un individu à un autre, un même médicament aura des effets différents sur l'INR de chaque patient.

N° Validation : 0851201969

Les médicaments interférant avec les AVK sont très nombreux (Tableau 7), il s'agit d'une liste non exhaustive.

Tableau 7 : Interactions médicamenteuses avec les antivitamine-K

	Potentialisation de l'effet des AVK	Diminution de l'effet des AVK
Absorption digestive	Ralentisseurs de transit	Antiacides, charbon activé, cholestyramine, laxatifs
Liaison protéine-AVK	Diminution liaison : <ul style="list-style-type: none"> AINS, salicylés, les sulfamides, fibrates, Diflurex®, Daktarin®, Nizoral®, statines 	
Catabolisme hépatique des AVK	Diminution : <ul style="list-style-type: none"> cimétidine, allopurinol, chloramphénicol, Daktarin®, Nizoral®, F lagyl®, disulfirame 	Augmentation : <ul style="list-style-type: none"> barbituriques, carbamazépine, méprobamate, phénytoïne, rifampicine, griséofulvine
Synthèse des facteurs K dépendants	Diminution : <ul style="list-style-type: none"> amiodarone, quinidine, quinine, AINS 	Augmentation : <ul style="list-style-type: none"> œstrogènes, corticoïdes
Vitamine K	Diminution synthèse intestinale <ul style="list-style-type: none"> antibiotiques. Augmentation catabolisme	Vitamine K per os et alimentaire <ul style="list-style-type: none"> Vitamine K injectable

d. Les anticoagulants oraux directs:

Les **anticoagulants oraux directs** (AOD) inhibent de façon spécifique et directe (en opposition aux AVK qui exercent une inhibition "indirecte" des facteurs vitamine-K dépendants) les facteurs de la coagulation activés. Actuellement, les AOD comprennent 2 sous-classes (Tableau 8) :

- les inhibiteurs directs de la thrombine ("-gatran") avec un seul représentant : le dabigatran
- les inhibiteurs directs du facteur Xa ("-xaban") avec à l'heure actuelle le rivaroxaban et l'apixaban.

Les améliorations pharmacologiques apportées par ces médicaments permettent une utilisation à **dose fixe par voie orale et sans suivi biologique** du fait de variabilités intra et inter-individuelles nettement moindres que les anti-vitamines K.

Parmi les caractéristiques pharmacocinétiques des AODs, il faut souligner le **délai d'action rapide** (2-3 heures) permettant de s'affranchir de la nécessité d'un relai héparinique et la demi-vie d'élimination rapide diminuant le risque hémorragique. Il existe certaines situations cliniques comme l'insuffisance rénale, le patient âgé ou les interactions médicamenteuses nécessitant une adaptation posologique ou des précautions d'emploi.

N° Validation : 0851201969

En Tunisie des A.M.M ont été données aux AOD pour la prévention des évènements thrombo-emboliques dans les suites de la prothèse totale du genou et de la prothèse totale de la hanche. Des AMM pour le traitement curatif de la MVTE devraient bientôt voir le jour.

Tableau 8 : Indications et schémas posologiques des anticoagulants oraux directs dans la MVTE

	Rivaroxaban (Xarelto)	Dabigatran (Pradaxa)	Apixaban (Eliquis)
Prévention de la TVP après chirurgie orthopédique majeure	10 mg 1 x/jour hanche: 5 semaines genou: 2 semaines	220 mg 1 x/jour ou 150 mg 1 x/jour hanche: 28-35 jours genou: 10 jours	2,5 mg 2x/jour hanche: 32-38 jours genou: 10-14 jours
Traitement de la TVP ou EP Prévention de la MTEV au long cours	15 mg 2x/jour (3 semaines), puis 20 mg 1 x/jour	150 mg 2x/jour	10 mg 2x/jour (7 jours), puis 5 mg 2x/jour

9.2.2. Durée du traitement anticoagulant :

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

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

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

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

Il est recommandé de traiter les malades atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse proximale ou d'une embolie pulmonaire par une héparine de bas poids moléculaire sans relais par AVK pendant les six premiers mois de traitement et ce vu le haut risque de récurrence sous AVK et une meilleure efficacité des HBPM. De même en cas de grossesse le traitement est basé sur les HBPM durant toute la grossesse.

En cas de TVP superficielle, la durée généralement ne dépasse pas 1 mois de traitement.

9.2.3. Traitements complémentaires :

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

- **Mobilisation précoce** : L'alitement n'a plus de place dans le traitement de la MTEV, notamment après démarrage du traitement anticoagulant.

N° Validation : 0851201969

- **L'interruption partielle de la veine cave inférieure par un filtre cave:** qui permet par, la mise en place d'un barrage mécanique, une prévention des migrations emboliques. Les indications principales sont les échecs et les contre-indications du traitement anticoagulant.

- **Une thrombectomie veineuse :** devient impérative en cas de phlébite bleue.

En pratique :

- Héparinothérapie
- Relais AVK précoce
- Mobilisation rapide
- Contention élastique

Les recommandations de l'American College of Chest Physicians (CHEST) proposent l'algorithme suivant (Figure 7). Néanmoins, dans notre pays, en cas de thrombose veineuse distale asymptomatique la conduite à tenir est de prescrire un traitement anticoagulant devant la difficulté pratique de faire des contrôles doppler réguliers.



Figure 7: Algorithme thérapeutique devant une thrombose veineuse profonde

N° Validation : 0851201969

9.4. TRAITEMENT DE L'EMBOLIE PULMONAIRE :

En 2014, la Société Européenne de Cardiologie a proposé de stratifier la prise en charge de l'EP selon sa gravité, selon le schéma ci-dessous (Fig 4). Les EP graves (choc, hypotension) doivent faire l'objet d'un traitement fibrinolytiques et une prise en charge en réanimation/soins intensifs. La stratification des EP dites de gravité faible ou intermédiaire repose en premier lieu sur le score de mortalité PESI simplifié (sPESI : simplified Pulmonary embolism severity index) (Tableau 9), puis sur les données d'imagerie et de biologie (Figure 8).

Tableau 9 : Score de PESI simplifié (sPESI) (simplified Pulmonary embolism severity index)

Age > 80 ans	+1
Cancer	+1
Insuffisance cardiaque chronique ou pathologie respiratoire chronique	+1
Fc \geq 110 / min	+1
PA systolique < 100 mmHg	+1
SaO ₂ < 90%	+1

Le score se calcule en sommant les points : Risque de mortalité faible = 0 / Risque élevé : 1 ou plus

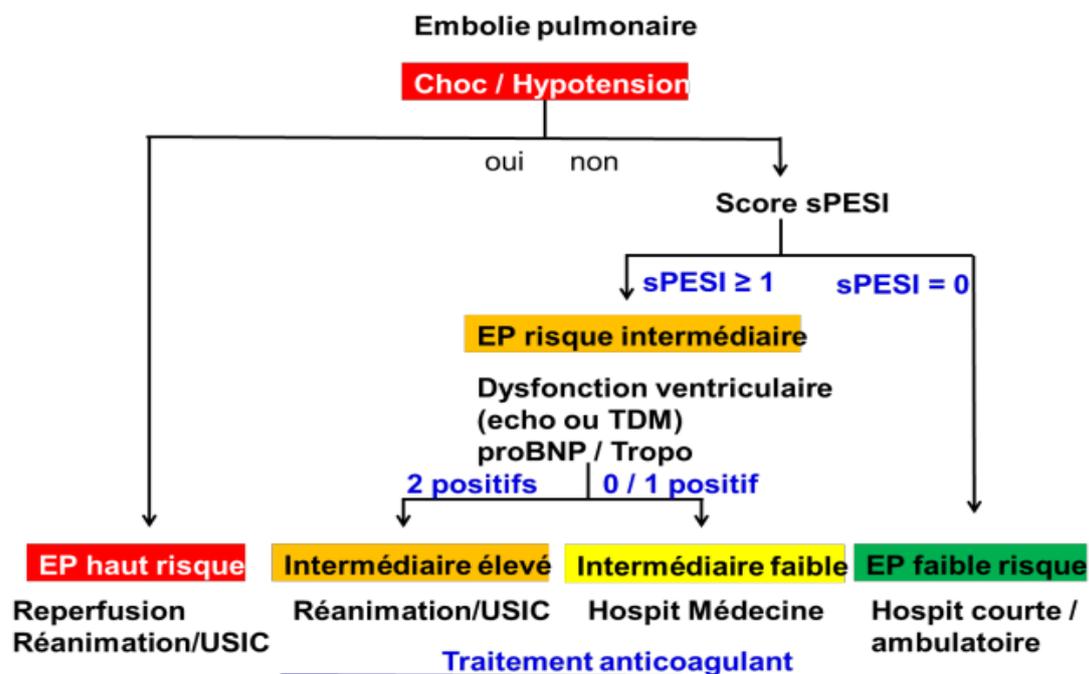


Figure 8 : Algorithme d'évaluation pronostique et de prise en charge thérapeutique de l'EP (European Society of Cardiology 2014).

9.3. TRAITEMENT PRÉVENTIF :

Il repose sur le lever précoce, une mobilisation rapide des patients et des règles d'hygiène veineuse simples, surélévation des membres, exercices respiratoires, contention élastique.

En fonction du risque de TVP qui doit être estimé individuellement on peut administrer un traitement anticoagulant à visée prophylactique. Les HBPM se sont également imposées ici comme le traitement le plus simple (une seule injection) et le plus efficace.

La prévention par HBPM permet d'éviter la survenue de TV en milieu chirurgical (post-opératoire ou lors d'une immobilisation prolongée). En milieu médical, la prévention est justifiée chez tout malade alité présentant des facteurs de risque associés : âge avancé, obésité importante, varices des membres inférieurs, antécédents de MVTE, déficit connu en inhibiteurs physiologiques de la coagulation....

La dose d'HBPM varie selon chaque héparine et selon le degré de risque (modéré ou élevé) que l'on cherche à prévenir. (Exemples du tableau 7: Tinzaparine (Innohep®) 2500 UI/J pour un niveau de risque faible, 3500 UI/J pour un niveau de risque modéré et 4500 UI/J pour un niveau de risque élevé, ou l'Enoxaparine (Lovenox® 40 mg / jour) et la Dalteparine (Fragmine®5000 U/J)).

La durée de la prophylaxie doit bien entendu couvrir la période d'hospitalisation ou d'immobilisation mais il est recommandé, tout au moins en post chirurgical orthopédique, lourd, de maintenir la prophylaxie six semaines.

Tableau 7 : HBPM en traitement préventif de la MVTE

Spécialité	Indications	Posologie (UI anti-Xa ou mg) 1 seule injection SC/24 h
Fraxiparine® Lovenox® Fragmine® Innohep®	Prévention en milieu chirurgical Risque modéré	2 850 UI 2 000 UI* 2 500 UI 2 500 UI
Innohep®	Risque majoré	3 500 UI
Fraxiparine® Lovenox® Fragmine® Innohep® Arixtra®	Prévention en milieu chirurgical Risque élevé	40 à 60 UI/kg 4 000 UI* 5 000 UI 4 500 UI 2,5 mg
Lovenox® Fragmine® Arixtra®	Prévention en milieu médical	4 000 UI* 5 000 UI 2,5 mg

UI = Unités Internationales ; SC = sous-cutanée
*100 UI = 1 mg de Lovenox®

10. CONCLUSION

La MVTE reste fréquente et grave. Le diagnostic clinique est facile mais non spécifique en raison de l'absence de sensibilité et de spécificité des signes cliniques. L'examen complémentaire de première intention est l'écho doppler veineux. Le dosage des D-dimères est une possibilité élégante(mais pas toujours disponible) pour exclure une MVTE évolutive. La crainte devant toute TVP est la survenue d'une EP à long terme, le pronostic est dominé par le risque de survenue d'une récurrence ou d'un syndrome post-phlébitique.

Souvent la TVP évolue dans un contexte clinique favorisant. Parfois, elle apparaît de façon inopinée chez un sujet jusque-là indemne et se discute alors le bilan étiologique à réaliser, en particulier lorsque la TV est récidivante ou de siège inhabituel. L'enquête étiologique est dominée par deux grands cadres : la recherche d'un cancer occulte et la recherche d'une anomalie de l'hémostase. Les HBPM sont devenues le traitement de référence; Le traitement anti vitamine K doit être débuté précocement.