

# THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ET EMBOLIE PULMONAIRE

Pr Guy Meyer, Dr Olivier Sanchez

Service de pneumologie, université Paris Descartes, Hôpital européen Georges-Pompidou, 75015 Paris, France  
guy.meyer@egp.aphp.fr

OBJECTIFS

**DIAGNOSTIQUER** une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire.

**IDENTIFIER** les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

**ARGUMENTER** l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

L'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse sont les deux manifestations d'une même entité : la maladie veineuse thrombo-embolique. Leurs causes sont identiques et, en dehors des rares formes graves, leur traitement est sensiblement le même. Il s'agit d'une pathologie fréquente, difficile à diagnostiquer, potentiellement grave. C'est une urgence thérapeutique, qui peut s'aggraver subitement en l'absence de traitement.

## Physiopathologie

### Mécanismes favorisant les thromboses

La stase veineuse (immobilisation, œdèmes, insuffisance veineuse, compression), les lésions endothéliales (mécaniques : chirurgie, traumatisme ; biochimiques : inflammation, vasculaires, chimiothérapie) et certaines anomalies de l'hémostase, congénitales (déficits en antithrombine, protéine S ou protéine C ; mutation Leiden du facteur V, mutation du facteur II) ou acquises (contraception, grossesse, cancer, syndrome des antiphospholipides) prédisposent à la thrombose.

La plupart des thrombus proviennent des veines profondes des membres inférieurs et du pelvis. Les thromboses des membres supérieurs sont majoritairement liées à la présence d'un cathéter.

### Conséquences respiratoires de l'embolie pulmonaire

Initialement existe un effet espace mort (zones ventilées non perfusées), rapidement suivi d'un effet shunt en raison d'une bronchoconstriction provoquée par la baisse du débit sanguin qui dépasse les territoires occlus et de zones de shunt vrai par suffusion hémorragique alvéolaire (infarctus pulmonaire).

L'augmentation de la ventilation globale explique l'hypocapnie et peut corriger l'hypoxémie (possibilité d'une hypocapnie isolée avec alcalose ventilatoire sans hypoxémie).

L'hypoxémie peut également être due à l'ouverture du foramen ovale (en raison de la surpression auriculaire droite qui explique également les embolies paradoxales) et, dans les formes graves, à une baisse du débit cardiaque (en raison de la baisse de la  $PvO_2$ ).

L'hypoxémie est en général modérée (effet shunt prédominant) et facilement corrigée par l'oxygénothérapie.

### Conséquences hémodynamiques de l'embolie pulmonaire

La réponse hémodynamique dépend de l'importance de l'obstruction vasculaire pulmonaire et de l'état cardiovasculaire pré-existant. La tachycardie est souvent le seul signe cardiaque. Les signes d'insuffisance cardiaque droite ne surviennent que pour les niveaux d'obstruction vasculaire > 50 %, sauf terrain cardio-respiratoire préalablement altéré.

Chez le sujet sain, le retentissement hémodynamique n'est patent que pour une obstruction de 50 % du lit vasculaire. Au-delà de cette valeur, l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire entraîne une tachycardie, une dilatation ventriculaire droite, puis une baisse du volume d'éjection systolique du ventricule droit, une augmentation de la consommation d'oxygène et une ischémie ventriculaire droite (responsable de l'élévation de la troponine). Les cavités droites dilatées compriment les cavités gauches (interdépendance ventriculaire).

Dans les formes les plus graves, le débit cardiaque est abaissé par la baisse du débit ventriculaire droit et la compression des cavités gauches. L'hypotension artérielle systémique est un phénomène terminal (fig. 1).

## Épidémiologie

### Incidence annuelle de la maladie veineuse thromboembolique

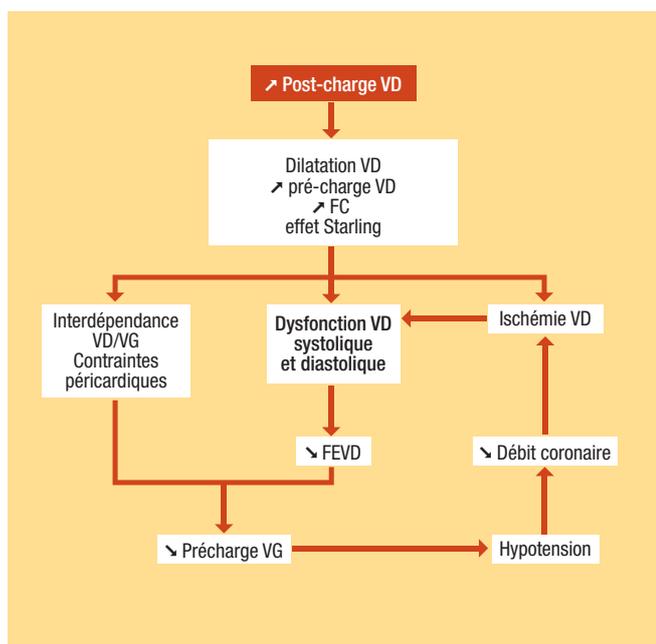
En France, l'incidence annuelle de la maladie veineuse thromboembolique est de 2-3/1 000. Exceptionnelle chez l'enfant, elle augmente avec l'âge : de 0,01 % chez l'adulte jeune à plus de 1 % au-delà de 60 ans.

La manifestation clinique la plus fréquente est la thrombose veineuse (2/3 des cas), mais la majorité des thromboses veineuses s'accompagne d'une embolie pulmonaire asymptomatique, et la majorité des embolies pulmonaires s'accompagne d'une thrombose veineuse asymptomatique.

### Circonstances étiologiques (tableau 1)

Il peut s'agir de facteur de risque transitoire/réversible (environ 40 %) ou permanent (environ 20 %, surtout des cancers), la thrombose est idiopathique (30-40 %) lorsqu'il n'y a pas de facteur de risque identifié.

Le tabac, l'hypercholestérolémie, l'hypertension et le diabète ne sont pas des facteurs de risque de maladie veineuse thromboembolique.



**FIGURE 1** Mécanisme de la défaillance cardiaque au cours de l'embolie pulmonaire. VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; FEVD : fraction d'éjection du ventricule droit ; FC : fréquence cardiaque.

TABLEAU 1

## Facteurs de risque de maladie veineuse thromboembolique

### Facteurs de risque majeurs (risque relatif compris entre 5 et 20)

**Chirurgie** : les actes ayant les risques les plus élevés sont la chirurgie orthopédique de la hanche et du genou, la chirurgie carcinologique et la chirurgie pelvienne

**Cancer** : notamment pancréas, lymphome, système nerveux central, poumon, estomac, ovaire (le risque est plus élevé en cas de métastase et de traitement par chimiothérapie)

**Fractures** : notamment des membres inférieurs

**Immobilisation** : alitement hospitalier notamment, paralysie des membres inférieurs

**Antécédent thromboembolique personnel**

**Syndrome des antiphospholipides**

### Facteurs de risque modérés (risque relatif de l'ordre de 2 à 4)

**Anomalies cardiovasculaires** : insuffisance cardiaque congestive, thromboses veineuses superficielles, cathéter veineux central

**Grossesse et post-partum** : risque augmenté avec l'âge et un antécédent thromboembolique, après césarienne. Le risque existe dès le 1<sup>er</sup> trimestre et est majoré en post-partum

**Estrogènes** : contraception orale, traitement hormonal substitutif

**Voyages prolongés** : notamment avion (risque mesurable au-delà de 6 heures) mais également automobile et car

**Obésité** : le risque augmente avec l'indice de masse corporelle

**Anomalies connues de la coagulation prédisposant aux thromboses** : déficit en antithrombine, protéine C ou protéine S, mutations Leiden du facteur V et du facteur II, anticorps anticardiolipine

## Symptômes et signes d'examen clinique

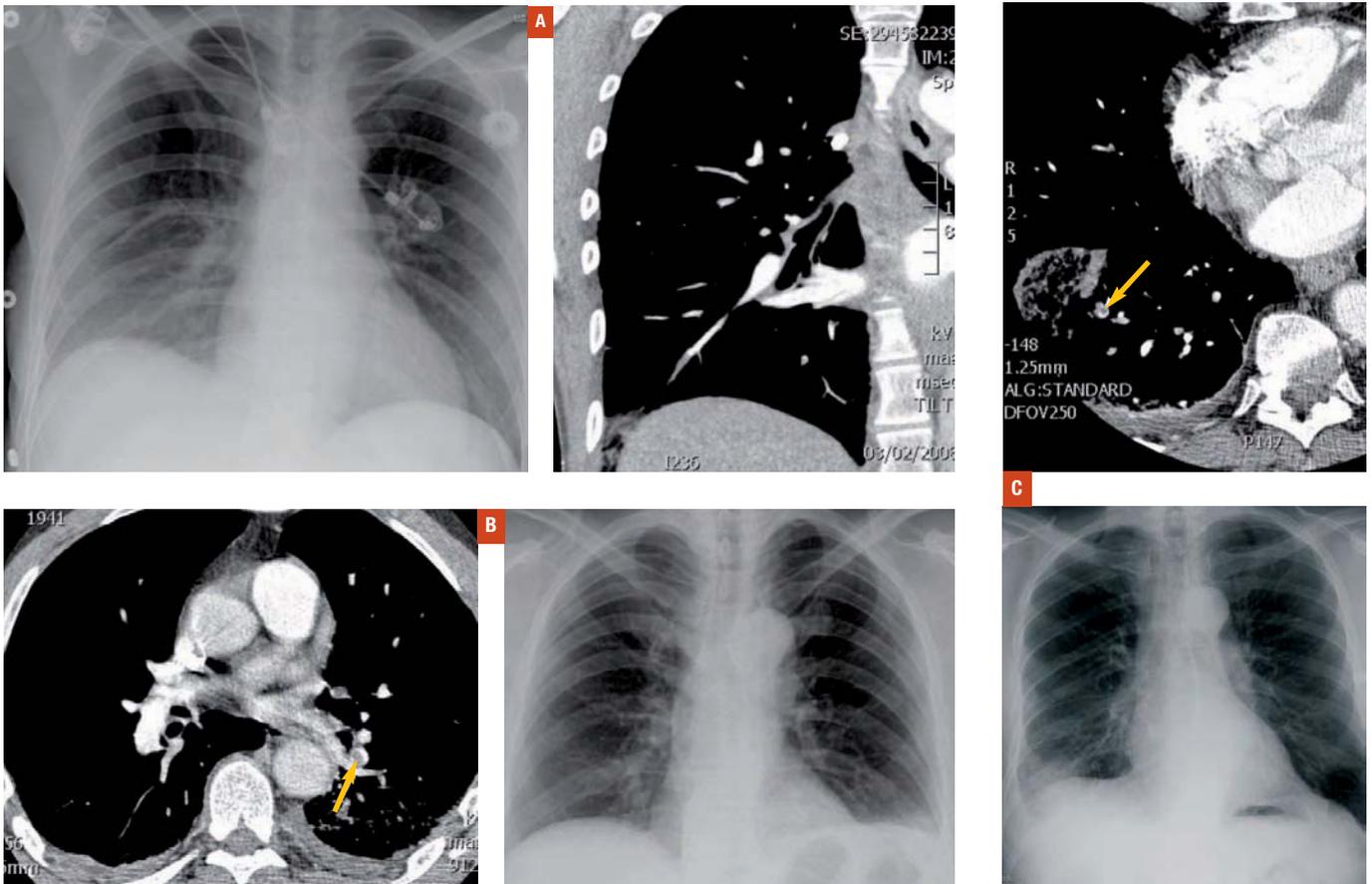
### Embolie pulmonaire

#### 1. Symptômes

L'EP se manifeste par une des trois présentations cliniques suivantes.

L'**infarctus pulmonaire** associe à des degrés divers : une douleur thoracique pleurale (latéro-thoracique, augmentée à l'inspiration), souvent intense, qui peut être augmentée par la percussion des côtes ; des expectorations hémoptoïques (en règle générale modérées) ; une toux et une fièvre souvent modérées. Dans ce tableau, la dyspnée est souvent au second plan. Le principal diagnostic différentiel est la pneumonie.

La **dyspnée isolée** est souvent brutale mais parfois progressive, à l'effort. Elle s'accompagne d'un examen clinique souvent pauvre



**FIGURE 2** Aspects radiologiques de l'embolie pulmonaire. **A** : Ascension de coupole diaphragmatique. **B** : Atélectasie plane sus-diaphragmatique. **C** : Infarctus pulmonaire.

et notamment une auscultation pulmonaire normale contrastant avec la dyspnée. Les principaux diagnostics différentiels sont l'insuffisance cardiaque, la dyspnée *sine materia*, les accès d'angoisse et l'hyperventilation.

L'état de choc est plus rare, très évocateur en présence de signes droits sans anomalie auscultatoire pulmonaire (mais les signes droits sont inconstants). Les principaux diagnostics différentiels sont la tamponnade péricardique et l'infarctus du ventricule droit.

Dans tous les cas, les facteurs de risque thromboemboliques (tableau 1), une discordance entre la pauvreté de l'examen pulmonaire et la dyspnée, les signes ou symptômes évocateurs de thrombose veineuse, une hémoptysie de faible abondance et une radiographie de thorax souvent peu perturbée (aspect de « dyspnée à poumons clairs »), doivent faire évoquer l'EP.

## 2. Signes cliniques

L'examen clinique peut être normal. Des signes de thrombose veineuse sont présents dans moins de 25 % des cas. Les signes

d'insuffisance cardiaque droite (turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire) sont rares.

L'auscultation pulmonaire est souvent normale mais peut mettre en évidence un foyer localisé de râles crépitants (en présence d'un infarctus pulmonaire).

## 3. Examens complémentaires de première intention

La radiographie thoracique est normale dans 25 % des cas, elle peut montrer des atélectasies en bande, un épanchement pleural isolé, l'ascension d'une coupole diaphragmatique, un infarctus pulmonaire, mais ces aspects sont peu spécifiques (fig. 2). Elle exclut d'autres diagnostics : pneumonie, pneumothorax, fracture de côte, notamment.

L'ECG est souvent normal en dehors de la tachycardie. Les signes de prépondérance ventriculaire droite : S1Q3, bloc de branche droit, sont rares et non spécifiques. L'ECG exclut un infarctus du myocarde, une péricardite aiguë.

La gazométrie artérielle met en évidence une hypoxémie et une hypocapnie. Ces anomalies ne sont ni spécifiques ni sensibles ; les gaz du sang sont normaux dans 12 à 26 % des cas.

## Thrombose veineuse

Les symptômes sont parfois très évocateurs : douleur et œdème du mollet, mais parfois moins nets, limités à une douleur parfois transitoire.

L'examen clinique peut mettre en évidence un œdème douloureux et inflammatoire du membre inférieur avec une dilatation veineuse superficielle, mais il est parfois beaucoup plus pauvre, limité à une douleur à la pression du mollet ou de la cuisse.

## Diagnostic

### Embolie pulmonaire

La proportion d'EP parmi les malades chez lesquels le diagnostic est évoqué varie de 15 à 20 %.

#### 1. Établissement de la probabilité clinique

La première étape du diagnostic consiste à établir la probabilité clinique. Celle-ci s'appuie sur la présence d'un facteur de risque, le tableau clinique, notamment des signes de thrombose veineuse associés aux signes thoraciques, l'occurrence d'une hémoptysie et l'existence ou non d'un diagnostic alternatif plausible.

Au terme de cette analyse, il faut attribuer au malade une probabilité d'EP faible ( $\leq 10\%$ ), intermédiaire (30-40 %) ou forte (65-80 %). Ce calcul peut se faire de manière empirique sur les éléments décrits ci-dessus ou à l'aide d'un score (tableau 2).

TABLEAU 2

### Score de probabilité clinique d'embolie pulmonaire

Éléments cliniques	Score
<b>Facteurs de risque</b>	
Âge > 65 ans	1
Antécédent thromboembolique veineux	3
Chirurgie ou fracture de moins de 1 mois	2
Cancer traité depuis moins de 1 an	2
<b>Symptômes</b>	
Hémoptysie	2
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	3
<b>Signes d'examen</b>	
Fréquence cardiaque > 74/min et < 95/min	3
Fréquence cardiaque > 95/min	5
Œdème unilatéral douloureux d'un membre inférieur	4
La probabilité clinique est faible quand le score total est compris entre 1 et 3. La probabilité clinique est intermédiaire quand le score est compris entre 4 et 10. La probabilité clinique est forte quand le score est $\geq 11$ .	

La probabilité clinique est indispensable pour l'interprétation des examens ultérieurs. La probabilité d'EP associée au résultat d'un test diagnostique varie sensiblement avec la probabilité clinique. Par exemple, quand les D-dimères sont bas, le diagnostic peut être écarté quand la probabilité clinique est faible ; en revanche, l'EP ne peut être exclue quand la probabilité clinique est forte (WEB). D'une manière générale, s'il y a discordance entre la probabilité clinique et le résultat d'un examen complémentaire, le diagnostic est incertain.

Parmi 100 patients cliniquement suspects d'EP, environ 45 % ont une probabilité clinique faible, 45 % ont une probabilité intermédiaire et seulement 10 % ont une forte probabilité clinique.

#### 2. Examens complémentaires

**Les D-dimères** sont des produits de dégradation de la fibrine, leur élévation n'est pas spécifique de la thrombose veineuse ou de l'EP. Leur taux s'élève avec l'âge et dans de nombreuses circonstances pathologiques : cancer, infection, syndrome inflammatoire, ou physiologiques comme la grossesse. Un test « positif » n'a donc aucune valeur.

En revanche, l'examen est très sensible, un résultat « négatif », dont le taux est en dessous du seuil, est un argument fort pour éliminer l'EP et la thrombose veineuse.

Il ne faut utiliser que des tests quantitatifs, le seuil habituel est de 500  $\mu\text{g/L}$  ; les tests qualitatifs sont moins sensibles.

Seuls les résultats négatifs sont utiles. Un taux inférieur au seuil élimine l'EP à condition que la probabilité clinique ne soit pas forte.

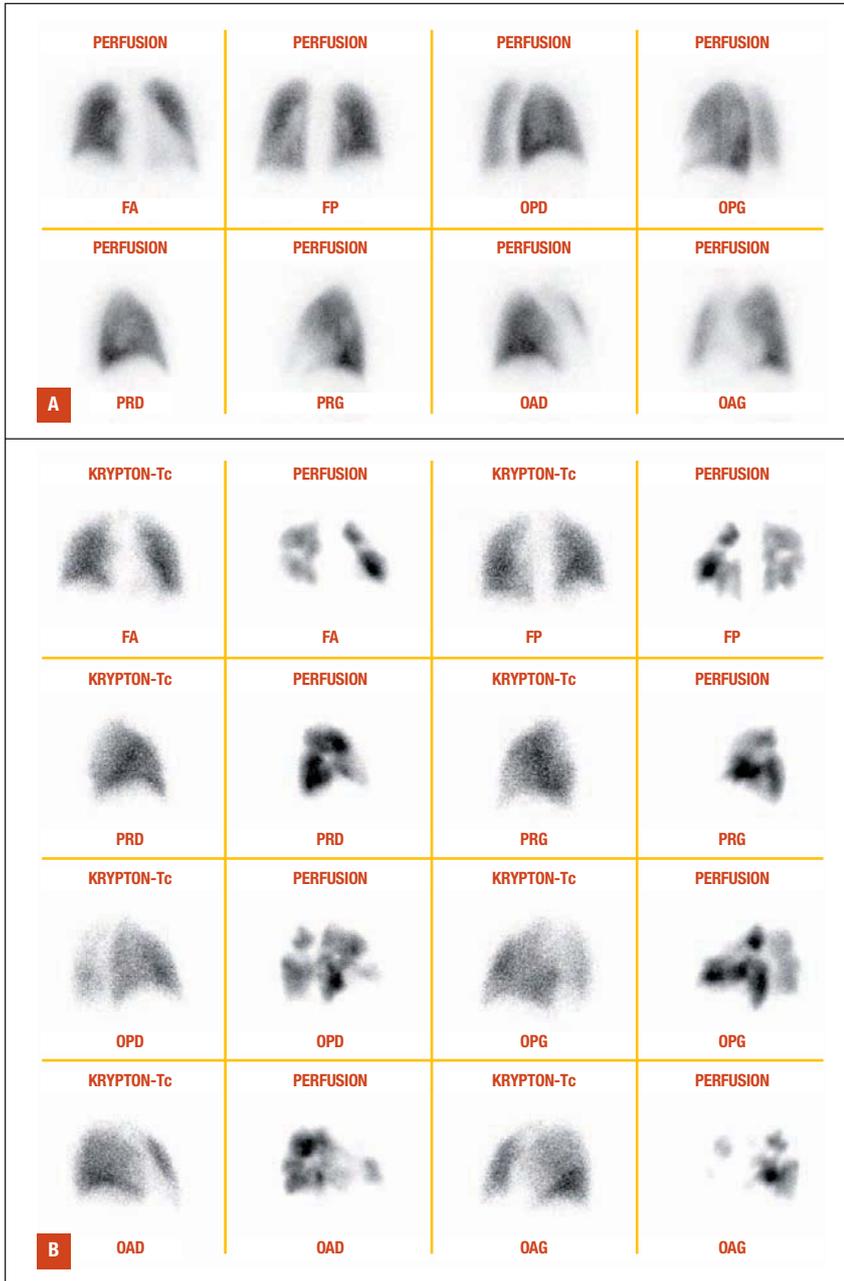
Quand la probabilité clinique est forte, un taux < 500  $\mu\text{g/L}$  n'est pas un argument suffisant pour éliminer le diagnostic. Il est donc inutile de faire le dosage quand la probabilité clinique est forte.

De même, l'utilité du test (proportion de tests négatifs) est diminuée au-delà de 75 ans, pendant la grossesse, au cours du cancer et quand l'embolie est évoquée chez un malade hospitalisé. Certains recommandent de ne pas faire le test dans ces circonstances.

**L'échographie veineuse des membres inférieurs** : le signe échographique qui permet le diagnostic de thrombose veineuse est l'incompressibilité de la veine sous la sonde d'échographie. L'incompressibilité d'une veine profonde proximale (poplitée, fémorale ou iliaque) suffit à affirmer le diagnostic chez un malade cliniquement suspect d'EP. En revanche, toujours dans ce contexte (suspicion clinique d'EP), les signes échographiques de thrombose au-dessous de la veine poplitée ne sont pas suffisamment spécifiques pour affirmer le diagnostic.

Une échographie veineuse normale ne permet pas d'éliminer l'EP en raison d'une sensibilité insuffisante. L'examen n'est rentable que s'il est positif ; c'est le cas pour 10 % des malades suspects d'EP. Cet examen est à privilégier en cas de signes de thrombose veineuse, d'allergie à l'iode ou de restriction à l'usage des rayons X (scanner) ou des traceurs radioactifs (scintigraphie).

**La scintigraphie pulmonaire** : cet examen repose sur l'injection et l'inhalation d'un traceur radioactif. La comparaison des images de perfusion et de ventilation permet d'identifier des zones



**FIGURE 3 Aspects scintigraphiques.** A : Scintigraphie de perfusion normale, perfusion homogène des deux champs pulmonaires. B : Scintigraphie de ventilation (colonnes 1 et 3) et de perfusion (colonnes 2 et 4). Ventilation homogène, multiples lacunes systématisées sur les clichés de perfusion. Aspect de haute probabilité d'embolie pulmonaire.

ventilées mais non perfusées, témoins d'une obstruction vasculaire. De nombreuses pathologies respiratoires sont à l'origine de défauts de perfusion sur la scintigraphie, ces images ne sont pas spécifiques. Trois résultats sont possibles : normale, indéterminée ou haute probabilité d'EP (fig. 3).

Une scintigraphie normale élimine le diagnostic d'EP (très forte sensibilité).

Une scintigraphie de haute probabilité confirme le diagnostic, sauf en cas d'antécédent d'EP ou de faible probabilité clinique).

Les examens indéterminés sont nombreux (50 %), surtout chez les malades ayant des antécédents pulmonaires et les personnes âgées. Ce résultat ne permet ni d'affirmer ni d'exclure le diagnostic.

**L'angioscanner spiralé des artères pulmonaires :** c'est un examen irradiant qui nécessite une injection d'iode. Il est contre-indiqué en cas d'allergie documentée aux produits de contraste iodés et d'insuffisance rénale (donc il faut doser la créatinine avant !). En cas d'EP, l'angioscanner spiralé met en évidence une lacune intravasculaire entourée de produit de contraste ou un arrêt brutal d'une artère (fig. 2 et 4). Ces images sont très spécifiques, leur présence confirme le diagnostic. Attention toutefois aux petites images périphériques ou douteuses en présence d'une faible probabilité clinique.

L'examen est très sensible, et un scanner normal élimine l'EP, sauf forte probabilité clinique.

**L'échocardiographie** permet un diagnostic rapide au lit du malade devant un tableau évocateur d'EP grave. L'EP peut être affirmée devant une dilatation des cavités droites en présence d'une forte probabilité clinique. Les images de thrombus intracavitaire sont rares et pas toujours spécifiques, surtout pour un examinateur peu entraîné. L'échocardiographie exclut la défaillance cardiaque gauche, la tamponnade péricardique et la dissection aortique.

L'échocardiographie est inutile en l'absence de signes de gravité, car souvent normale. Même en présence de signes de gravité, une échocardiographie normale n'élimine pas le diagnostic d'EP, sauf si elle affirme un autre diagnostic.

**L'angiographie pulmonaire** a longtemps été l'examen de référence pour le diagnostic d'EP, mais son utilisation difficile, son caractère invasif – elle nécessite la montée d'un

cathéter dans l'artère pulmonaire à partir d'une veine périphérique – l'ont progressivement fait abandonner au profit du scanner spiralé.

### 3. Algorithmes diagnostiques

L'absence d'examen complémentaire permettant d'éliminer ou de confirmer le diagnostic d'EP dans toutes les circonstances impose le recours à des algorithmes combinant divers examens.

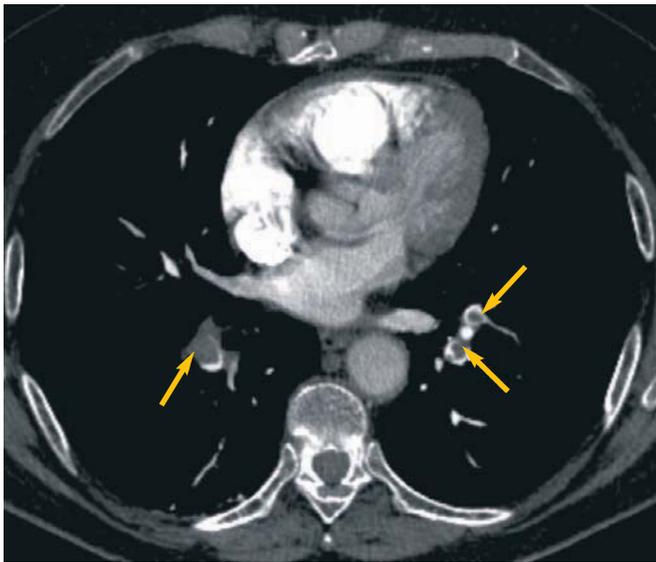


FIGURE 4 Lacunes endoluminales sur un angiogramme spiralé (flèches).

Tous ces algorithmes reposent sur l'estimation initiale de la probabilité clinique ; les examens ultérieurs sont interprétés en fonction de cette probabilité. Trois exemples sont donnés dans la figure 5. Les conditions permettant de confirmer ou d'exclure l'EP sont indiquées dans le tableau 3.

### Thrombose veineuse profonde

Les principes du diagnostic des thromboses veineuses sont identiques à ceux des EP. La probabilité clinique de thromboses veineuses doit précéder la mise en œuvre des examens complémentaires (tableau 4).

Quand la probabilité clinique n'est pas forte, un dosage de D-dimères est effectué. En cas de forte probabilité clinique ou de D-dimères supérieurs au seuil diagnostique (500 µg/L), une échographie veineuse comprenant les veines distales est réalisée ; positive, elle confirme le diagnostic ; négative, elle exclut le diagnostic quand la probabilité clinique n'est pas forte. Quand l'échographie veineuse est normale alors que la probabilité clinique est forte, il faut répéter l'examen quelques jours plus tard.

### Traitement

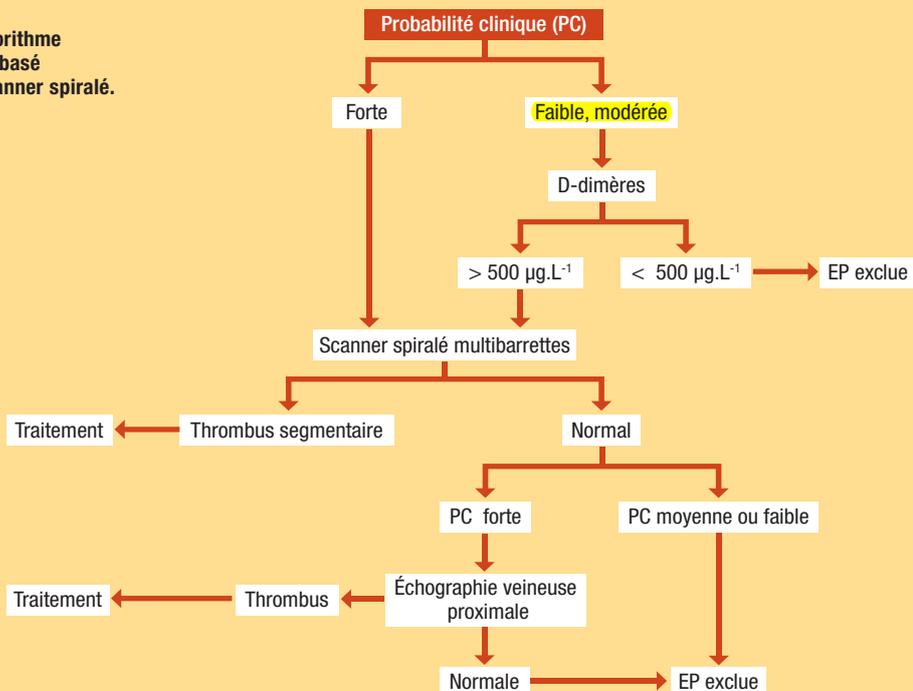
#### Évaluer la gravité de l'embolie pulmonaire

Trois groupes d'EP sont distingués.

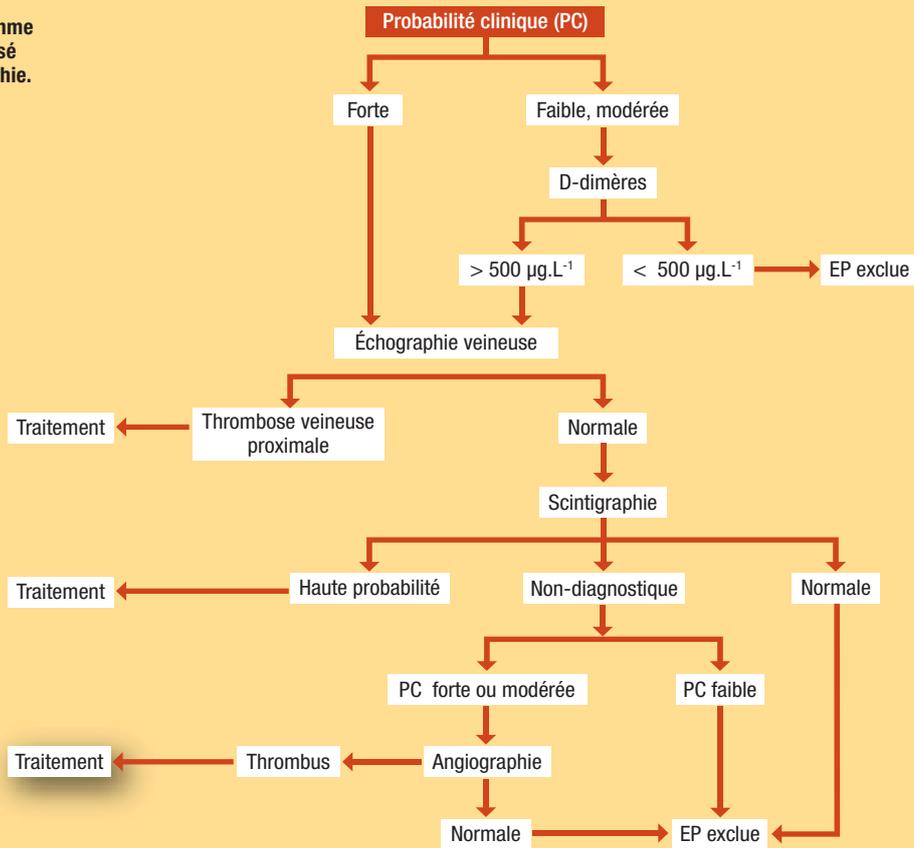
Les EP graves définies par une hypotension artérielle ou des signes périphériques de choc ; elles représentent 5 % des cas, leur mortalité hospitalière est supérieure à 25 %.

Les EP de gravité intermédiaire, définies par l'absence d'hypotension ou de signe de choc mais par une dilatation des cavités droites à l'échographie cardiaque ou au scanner ou par l'éléva-

FIGURE 5A Algorithme diagnostique basé sur l'angiogramme spiralé.



**FIGURE 5B** Algorithme diagnostique basé sur la scintigraphie.



**FIGURE 5C** Algorithme diagnostique basé sur les signes de gravité.

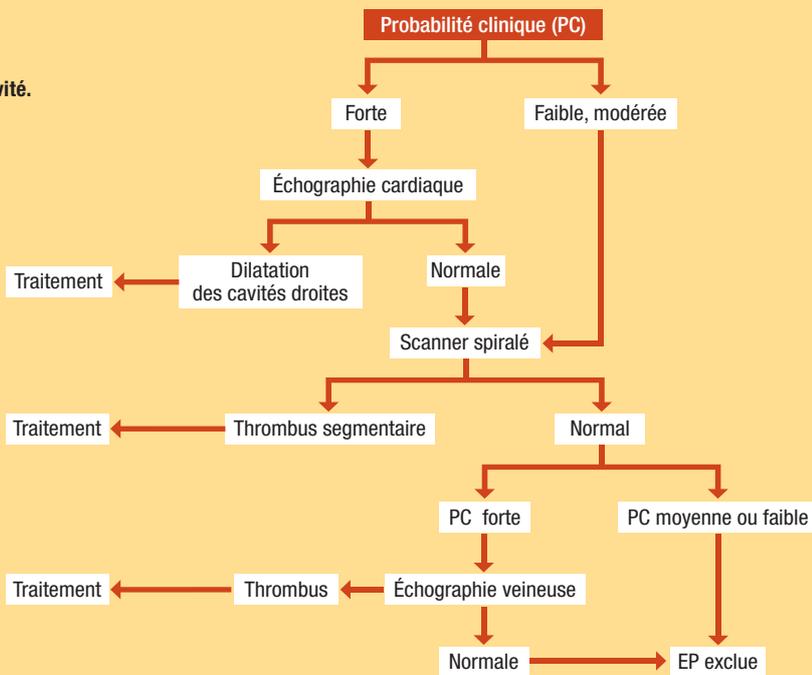


TABLEAU 3

## Conditions permettant d'exclure ou de confirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire

Probabilité clinique					
Faible		Intermédiaire		Forte	
Embolie pulmonaire exclue	Embolie pulmonaire confirmée	Embolie pulmonaire exclue	Embolie pulmonaire confirmée	Embolie pulmonaire exclue	Embolie pulmonaire confirmée
D-dimères < 500 µg/L	Angiographie positive	D-dimères < 500 µg/L	Angiographie positive	Scintigraphie normale	Angiographie positive
Scintigraphie normale	Angioscanner spiralé positif	Scintigraphie normale	Angioscanner spiralé positif	Angiographie normale	Angioscanner spiralé positif
Angioscanner spiralé normal		Angioscanner spiralé normal	Scintigraphie de forte probabilité	Angioscanner spiralé normal et échographie veineuse normale	Scintigraphie de forte probabilité
Angiographie normale		Angiographie normale	Échographie veineuse positive		Échographie veineuse positive

NB : Dans ce tableau, les caractéristiques diagnostiques annoncées pour l'angioscanner spiralé sont celles des appareils « multibarrettes ».

tion du BNP ou de la troponine ; elles représentent 10-20 % des cas, leur mortalité hospitalière est de 5 à 10 %.

Les EP modérées, définies par l'absence d'hypotension ou de signe de choc et par une échocardiographie et des marqueurs biologiques normaux ; elles représentent 80 à 90 % des malades, leur mortalité est habituellement inférieure à 5 %.

TABLEAU 4

## Score de probabilité clinique de thrombose veineuse profonde

Éléments cliniques	Score
Cancer actif (dernier traitement datant de moins de 6 mois, ou stade palliatif)	1
Paralysie, parésie ou plâtre d'un membre inférieur	1
Alitement de plus de 3 jours ou chirurgie majeure datant de moins de 4 semaines	1
Douleur sur un trajet veineux	1
Œdème de tout le membre inférieur	1
Plus de 3 cm de différence dans la circonférence des mollets	1
Œdème prenant le godet du côté symptomatique	1
Circulation veineuse collatérale (non variqueuse)	1
Diagnostic alternatif au moins aussi probable que le diagnostic de thrombose veineuse	- 2

## Traitement symptomatique

## 1. Thrombose veineuse profonde

L'hospitalisation n'est pas systématique, sauf EP associée.

La contention veineuse est assurée par des bandes initialement si l'œdème est important ou par des bas en l'absence d'œdème.

Les antalgiques sont prescrits si besoin.

## 2. Embolie pulmonaire modérée

Le traitement consiste en :

- hospitalisation ;
- alitement bref (< 24 h) jusqu'à obtention d'une anticoagulation efficace ;
- oxygénothérapie adaptée pour une  $\text{SaO}_2 > 95\%$  ;
- antalgiques si besoin (morphiniques non contre-indiqués si les douleurs sont intenses).

## 3. Embolie pulmonaire de gravité intermédiaire

Le traitement consiste en :

- hospitalisation ;
- surveillance continue des paramètres vitaux ;
- voie d'abord veineuse ;
- alitement jusqu'à disparition de la dyspnée et de la tachycardie ;
- oxygénothérapie et antalgiques, si besoin.

## 4. Embolie pulmonaire grave

La prise en charge nécessite :

- hospitalisation ;
- surveillance continue des paramètres vitaux ;
- voie d'abord veineuse ;

- expansion volémique rapide par sérum physiologique (500 mL en 15 minutes) ;
- en l'absence de normalisation de la pression artérielle : dobutamine (5 µg/kg/minute, rapidement adaptée à l'évolution clinique) ; en l'absence d'amélioration : adrénaline (1 mg/h) ;
- alitement jusqu'à disparition des signes de gravité ;
- oxygénothérapie (ventilation mécanique exceptionnellement requise) ;
- antalgiques, si besoin (généralement inutiles dans ces formes peu douloureuses).

### Traitement anticoagulant initial

Le traitement anticoagulant doit être démarré avant la confirmation du diagnostic si la suspicion clinique est forte ou intermédiaire. Il est identique pour la thrombose veineuse profonde et l'EP. Trois molécules peuvent être utilisées : les héparines de bas poids moléculaire, le fondaparinux et l'héparine non fractionnée (quand les deux premières ne sont pas utilisables).

#### 1. Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

L'administration se fait par voie sous-cutanée.

La dose est adaptée au poids (environ 175 à 200 UI/kg une fois par 24 h ou 80 à 100 UI/kg deux fois par 24 h selon la molécule).

Elle est contre-indiquée en cas de clairance à la créatinine < 30 mL/min.

Aucune adaptation de posologie n'est recommandée, il n'y a pas de surveillance biologique requise pour évaluer son efficacité. Par contre, il ne faut pas oublier la surveillance bi-hebdomadaire du chiffre plaquettaire.

#### 2. Fondaparinux

La dose est adaptée au poids (5 mg pour un poids < 50 kg ; 7,5 mg pour un poids compris entre 50 et 100 kg et 10 mg pour un poids > 100 kg).

Une seule administration quotidienne sous-cutanée est requise.

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Il ne nécessite pas de surveillance biologique, il n'y a pas de risque de thrombopénie, et donc pas de surveillance plaquettaire.

L'efficacité et la sécurité sont comparables à celles des héparines de bas poids moléculaire.

#### 3. Héparine non fractionnée

L'administration se fait par voie intraveineuse (ou sous-cutanée deux fois par jour) à la posologie initiale de 80 UI/kg en dose de charge IVD, puis 18 UI/kg/h à débit continu.

L'adaptation posologique se fait sur l'héparinémie (chiffre cible entre 0,3 et 0,6 UI) ou sur le temps de céphaline activé (TCA, chiffres cibles : 2 à 3 fois le temps du témoin), le test est réalisé 4 à 6 heures après le début du traitement, après chaque changement de posologie et au minimum une fois par 24 heures.

La surveillance bi-hebdomadaire des plaquettes est obligatoire.

Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire

### POINTS FORTS À RETENIR



- La première étape du diagnostic de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire repose sur l'établissement de la probabilité clinique.
- Un dosage de D-dimères < 500 µg/L élimine le diagnostic de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire quand la probabilité clinique n'est pas forte.
- Quand la probabilité clinique est forte, il faut démarrer le traitement anticoagulant avant la confirmation du diagnostic.
- Les embolies pulmonaires sont divisées en 3 groupes de gravité croissante : embolies modérées (aucun signe de gravité) ; embolies de gravité intermédiaire (absence de choc clinique mais élévation du BNP ou de la troponine ou dilatation des cavités droites sur le scanner ou l'échocardiographie) ; embolies pulmonaires graves (état de choc).
- La seule indication du traitement fibrinolytique est l'embolie pulmonaire grave définie par l'existence d'un état de choc.
- La durée du traitement est fonction de l'étiologie.

Il n'y a pas de contre-indication en cas d'insuffisance rénale.

Les seules indications persistantes sont les contre-indications et les limites aux héparines de bas poids moléculaire et au fondaparinux (insuffisance rénale ou poids extrêmes).

#### 4. Relais par antivitamine K

Sauf contre-indication spécifique, ou risque hémorragique élevé, les antivitamine K (AVK) sont démarrées dès le premier jour du traitement anticoagulant.

La posologie initiale est très variable, généralement plus faible chez les sujets âgés, ne pas donner de dose de charge.

Un contrôle biologique par l'INR est nécessaire. La valeur cible est comprise entre 2 et 3. Au-dessous de cette valeur (anticoagulation insuffisante), il faut augmenter la posologie, au-dessus (anticoagulation trop importante), il faut la diminuer.

Le premier INR est fait après la 2<sup>e</sup> prise. À cette date, il est généralement inférieur à 2 en raison du délai d'action de l'AVK, mais ce résultat permet de prédire quelle sera la dose à utiliser ultérieurement.

Une période de co-administration avec l'héparine est indispensable en raison du délai d'apparition de l'activité anticoagulante des AVK.

L'héparine (ou l'HBPM ou le fondaparinux) est arrêtée après au moins 5 jours de traitement par AVK et quand deux INR espacés d'au moins 24 h sont supérieurs à 2.

Il faut faire attention aux interactions médicamenteuses et alimentaires et ne pas oublier, avant la sortie, l'éducation du malade vis-à-vis des AVK, la planification du suivi, le carnet et la carte, et la lettre au médecin traitant.

### Thérapeutiques d'exception : fibrinolyse, embolectomie, filtre cave

#### 1. Traitement fibrinolytique

Il est administré en association à l'héparine, en traitement unique par voie intraveineuse en 2 heures.

Plusieurs molécules sont disponibles : urokinase, streptokinase et activateur tissulaire du plasminogène. Elles induisent une désobstruction artérielle et une amélioration hémodynamique rapide au prix d'une augmentation des complications hémorragiques.

La seule indication est l'embolie pulmonaire grave. Il n'y a aucune indication dans la thrombose veineuse.

#### 2. Embolectomie

Elle consiste à aspirer mécaniquement les thrombus dans l'artère pulmonaire. C'est une intervention de sauvetage réalisée sous circulation extracorporelle, grevée d'une mortalité opératoire élevée.

Les seules indications sont l'état de choc réfractaire malgré le traitement symptomatique et la fibrinolyse ou en présence d'une contre-indication à la fibrinolyse.

#### 3. Filtre cave

Les filtres caves sont des appareils qui entravent la migration proximale des thrombus persistant dans les veines des membres inférieurs. Le filtre, replié dans un cathéter, est introduit par voie fémorale ou jugulaire sous anesthésie locale. Il est déployé dans la veine cave inférieure sous contrôle radioscopique. Les filtres actuels sont dits optionnels, ils peuvent être retirés par la même voie d'abord après quelques semaines d'utilisation ou être laissés en place. Les indications de cette procédure sont limitées aux contre-indications absolues aux anticoagulants en présence d'une thrombose veineuse proximale ou d'une EP ; aux accidents hémorragiques majeurs obligeant à interrompre le traitement anticoagulant à la phase aiguë et aux récidives emboliques avérées sous traitement anticoagulant optimal.

### Traitement de deuxième intention

#### 1. Nature

Les AVK sont utilisés en relais du traitement initial. Le suivi de l'INR est indispensable pendant toute la durée de ce traitement, avec un objectif de 2 à 3. Le rythme des contrôles, initialement de 2 à 3 par semaine pendant les deux premières semaines, varie ensuite entre 1 et 2 prélèvements par mois. Un contrôle est également effectué 5 à 7 jours après chaque modification de posologie, en cas de saignement mineur et lors de l'introduction d'un traitement ayant une possible interaction pharmacologique avec l'AVK.

Chez les patients atteints de thrombose veineuse ou d'EP au cours de l'évolution d'un cancer, les AVK sont moins efficaces et

TABLEAU 5

### Conduite à tenir en cas de surdosage en anti-vitamine K

Surdosage asymptomatique ou hémorragie mineure*	
INR	Mesure corrective
< 4	Diminution de la posologie
$4 \leq \text{INR} \leq 6$	Saut d'une prise et diminution de la posologie
$6 \leq \text{INR} \leq 10$	Arrêt du traitement Vitamine K : 1 à 2 mg par voie orale
INR > 10	Arrêt du traitement Vitamine K : 5 mg par voie orale
Hémorragie majeure**	
INR	Mesure corrective
INR non disponible	Concentré de complexe prothrombinique (appelé PPSB) IV en 3 minutes : 25 unités/kg Vitamine K : 10 mg <i>per os</i> ou IV Contrôle de l'INR à 30 minutes
INR disponible	Concentré de complexe prothrombinique (appelé PPSB) IV en 3 minutes : dose fonction de l'INR Vitamine K : 10 mg <i>per os</i> ou IV Contrôle de l'INR à 30 minutes

\* Dans tous les cas, manœuvres spécifiques pour le contrôle local de l'hémorragie si nécessaire et contrôle de l'INR à 24 h.

\*\* Dans tous les cas, manœuvres spécifiques pour le contrôle local de l'hémorragie, correction de l'anémie et de l'hypovolémie si nécessaire et contrôle de l'INR après 30 minutes.

moins bien tolérés que chez les malades non cancéreux. Dans cette circonstance, un traitement prolongé par HBPM à dose curative sans relais par AVK est recommandé pendant les 3 à 6 premiers mois de traitement. Au-delà, soit l'HBPM est poursuivie, soit un relais est effectué en fonction de la tolérance. La surveillance des plaquettes est poursuivie pendant les 3 premières semaines de traitement (période de risque maximal des thrombopénies), mais pas au-delà.

#### 2. Durée du traitement

Les EP ou thromboses veineuses proximales secondaires à un facteur de risque transitoire (chirurgie notamment) sont traitées **3 mois**.

Les EP ou thromboses veineuses proximales idiopathiques sont traitées **au moins 6 mois**. À l'issue de cette période, les risques et bénéfices du traitement doivent être réévalués ; le traitement est le plus souvent arrêté, mais une prolongation est discutée quand le traitement est bien toléré et qu'il existe des facteurs de risque de récurrence.

Les facteurs de risque de récurrence à l'arrêt du traitement sont : l'âge, le sexe masculin, les antécédents thromboemboliques, la présence d'anticorps anticardiolipides.

Les facteurs de risque hémorragiques sont l'âge, le sexe féminin, les antécédents d'hémorragie, la variabilité des INR, la consommation excessive d'alcool.

Les EP ou thromboses veineuses proximales récidivant ou secondaires à un facteur de risque permanent sont traitées de façon prolongée, vraisemblablement à vie, sauf complication majeure.

Les thromboses veineuses distales isolées sont traitées 6 semaines.

## Principales complications du traitement anticoagulant

### 1. Thrombopénie à l'héparine

Elle survient entre le 5<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> jour, plus tôt en cas de pré-sensibilisation. Elle se manifeste par une réduction brutale de 50 % de la numération plaquettaire ou une thrombopénie < 100 000/mm<sup>3</sup>. Le risque majeur est la thrombose artérielle et/ou veineuse. La mortalité est de 30 % quand la thrombopénie est symptomatique. Elle survient dans 1 à 5 % des traitements prolongés par héparine non fractionnée. Elle est beaucoup plus rare sous HBPM et a virtuellement disparu avec le relais précoce par les AVK.

La conduite à tenir est :

- arrêt immédiat de toute héparine (y compris « rinçures ») ;
- pas d'HBPM, car près de 100 % de réactions croisées ;
- pas d'AVK seul ; 2 possibilités : danaparôïde sodique (Orgaran), ou hirudine (Refludan) ;
- confirmation du diagnostic par recherche d'anticorps antifacteur 4 plaquettaire et d'agrégation plaquettaire en présence d'héparine ; remontée du compte plaquettaire à l'arrêt de l'héparine.

### 2. Hémorragies

Elles sont plus fréquentes au début du traitement, souvent liées à une lésion sous-jacente et peuvent toucher n'importe quel organe.

Elles surviennent dans moins de 5 % des cas.

Elles sont favorisées par les surdosages (INR > 3 pour les AVK, TCA > 3 pour l'héparine non fractionnée) mais aussi par l'âge, les pathologies majeures associées, le traitement associé par aspirine, la consommation d'alcool, le sexe féminin.

Les plus graves sont celles du système nerveux central et celles qui entraînent un choc hypovolémique.

Outre l'arrêt de l'anticoagulant, le traitement est le suivant :

- l'héparine non fractionnée : en raison de sa demi-vie courte, l'arrêt est souvent suffisant. En cas d'hémorragie grave (état de choc ou système nerveux central), injection de sulfate de protamine (1 mg pour 100 UI d'héparine en tenant compte de la dose d'héparine délivrée en une heure) ;
- HBPM : demi-vie plus longue, sulfate de protamine moins efficace. Nécessité en cas d'hémorragie grave de perfuser des facteurs de coagulation sous forme de plasma frais congelé ;
- fondaparinux : pas d'antidote, perfusion de facteurs de coagulation en cas d'hémorragie grave ;
- antivitamine K : voir tableau 5.

## Prévention de la maladie veineuse thromboembolique

### Prophylaxie postopératoire

Le risque est estimé en fonction des caractéristiques du malade et de la chirurgie. Le traitement prophylactique est indiqué en cas de risque modéré ou majeur mais pas en cas de risque faible (tableau 6).

### Alitement pour cause médicale

Le traitement prophylactique est indiqué dans les circonstances suivantes : polytraumatismes, immobilisation plâtrée, suites d'infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire aiguë et en cas d'affection rhumatologique, de maladie inflammatoire intestinale ou d'infection accompagnée d'un des facteurs de risque suivants : âge supérieur à 75 ans, cancer, antécédent thromboembolique, obésité, varices, traitement estroprogestatif, insuffisance respiratoire ou cardiaque chronique.

Dans l'ensemble de ces situations, les HBPM, l'héparine non fractionnée et le fondaparinux peuvent être employés. L'emploi des HBPM à posologie préventive est déconseillé quand la clairance de la créatinine est < 30 mL/min et le fondaparinux est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine < 20 mL/min.

Les posologies sont de 4 000 UI/j pour l'énoxaparine, 5 000 UI/j pour la dalteparine, 2,5 mg/j pour le fondaparinux.

La durée de traitement est de 10 jours pour la chirurgie sauf chirurgie de hanche (30 j) et de 6-14 jours pour les indications médicales dans lesquelles le traitement est habituellement poursuivi tant que persiste l'immobilisation, même si cette pratique n'a pas été validée.

TABLEAU 6

### Niveau de risque thromboembolique au décours d'une intervention chirurgicale

<b>Risque faible</b>	Chirurgie générale +
	Âge < 40 ans sans facteur de risque
<b>Risque modéré</b>	Chirurgie générale +
	Âge > 40 ans sans facteur de risque
<b>Risque majeur</b>	Chirurgie mineure (< 30 minutes) + âge > 40 ans sans facteur de risque
	Chirurgie de hanche ou du genou
	Chirurgie carcinologique
	Anomalie de coagulation
	Âge > 40 ans + antécédent de maladie thromboembolique

## Bilan étiologique

La recherche d'une anomalie de la coagulation chez les patients comme chez les proches n'a pas fait la preuve de son utilité dans la majorité des circonstances. Elle peut toutefois se révéler utile chez les **jeunes femmes** après un accident veineux thromboembolique, car une anomalie de coagulation peut conditionner une thérapeutique préventive durant une éventuelle grossesse, elle peut parfois également être prise en compte dans la définition de la durée du traitement, car il semblerait que la présence de plusieurs anomalies de coagulation soit associée à un risque de récurrence plus élevé après une thrombose ou une EP idiopathique. Ces bilans sont à discuter au cas par cas en consultation spécialisée.

La recherche systématique d'un cancer par des examens complémentaires n'est pas utile. Devant une thrombose ou une EP apparemment idiopathique survenant après l'âge de 60 ans, il faut faire un examen clinique complet, un examen gynécologique et ne faire des examens complémentaires que s'il y a des signes d'appel. •

Le Pr Guy Meyer déclare participer ou avoir participé à des essais cliniques pour le compte des laboratoires Bayer, avoir exercé des activités de conseils et des conférences pour les laboratoires Leo Pharma, Sanofi Aventis et GSK.

**POUR  
EN SAVOIR +**



Monographie.  
**Embolie  
pulmonaire**

Rev Prat 2007;  
57:709-68

Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133:454S-545S.

Roy PM, Colombet I, Durieux P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. Bmj. 2005; 331:259.

Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008; 29:2276-315.

## Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ?

Les questions traitant de l'embolie pulmonaire portent fréquemment sur le diagnostic, qui est la partie la plus difficile de la question ; pour éviter des questions en cascade, l'hypothèse de l'embolie est souvent formulée, et il est alors demandé, en fonction de la présentation, quel examen est réalisé en première intention. Dans ce cas, il ne faut pas oublier d'estimer la probabilité clinique (empiriquement ; il n'est pas indispensable de connaître les scores par cœur). Quand un scanner est demandé, n'oubliez pas le dosage de la créatinine et la question sur l'allergie aux produits de contraste iodés (préférer la scintigraphie dans ce cas).

L'autre questionnement classique concerne la gravité, il s'agit alors de trouver dans le tableau quels sont les signes de gravité cliniques ou paracliniques.

N'oubliez pas de démarrer le traitement avant d'avoir la confirmation du diagnostic si la probabilité clinique est forte ou intermédiaire.

Attention aux antivitamine K, une question « classique » est de demander quels conseils vous donnez au malade, n'oubliez pas l'éducation, la carte, le carnet... Attention aux interactions chez le malade traité par antivitamine K. Une autre question fréquente est la conduite à tenir en présence d'un accident hémorragique sous antivitamine K, ce d'autant que de nouvelles recommandations de la HAS viennent d'être publiées à ce sujet.

La thrombopénie à l'héparine, bien que rare, fait souvent encore l'objet d'une question. Elle est à évoquer en cas de récurrence thromboembolique

sous héparine ou héparine de bas poids moléculaire. Le bilan de thrombose est d'utilité contestée, mais certains y sont attachés. Si vous avez une question qui porte sur le bilan, parlez de la recherche d'un cancer (si la thrombose est idiopathique, surtout si elle récidive et si l'âge est supérieur à 60 ans), par des moyens essentiellement cliniques (examen clinique complet, avis gynécologique, mammographie si elle n'a pas été faite, toucher rectal). Les examens plus spécialisés (scanners et endoscopies notamment) ne se font que s'il y a un contexte évocateur (antécédent familial ou personnel ou signe d'appel). Si le malade est jeune, s'il y a une histoire familiale ou une récurrence inexpiquée avant 40 ans, évoquez le bilan de thrombophilie à faire en milieu spécialisé.