

université  
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE  
PHARMACIE



## Maladie Thrombo-Embolique veineuse

« Du Fondamental à l'appliqué: exemple de la biologie Vasculaire »

**Delphine Borgel**

*Pr Hématologie*

*Faculté de Pharmacie Paris Sud*

*Hôpital Necker*

## Cas de Mme N.

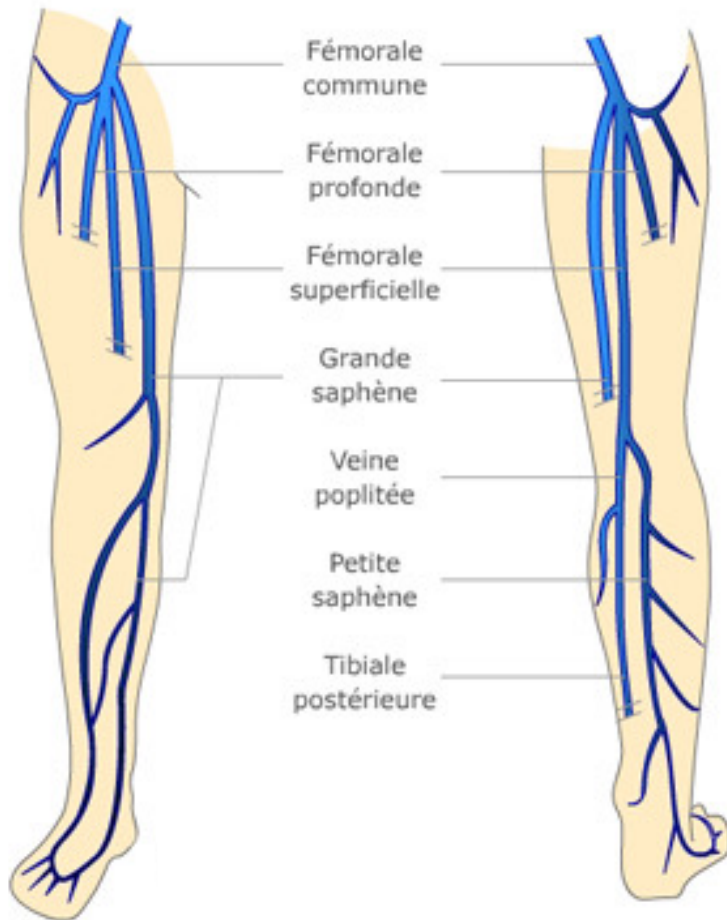
Mme N., 27 ans, se plaint d'une douleur à la jambe droite après un long trajet en avion. Le mollet droit est tendu et chaud. Sa température est de 38.5° C, il n'a pas de dyspnée ni de douleur thoracique.

Ces symptômes font suspecter à son médecin une thrombose veineuse. Elle est donc adressée aux urgences de l'hôpital.

**Dans l'immédiat, quels examens complémentaires pouvez-vous demander pour confirmer l'hypothèse d'une TVP?**

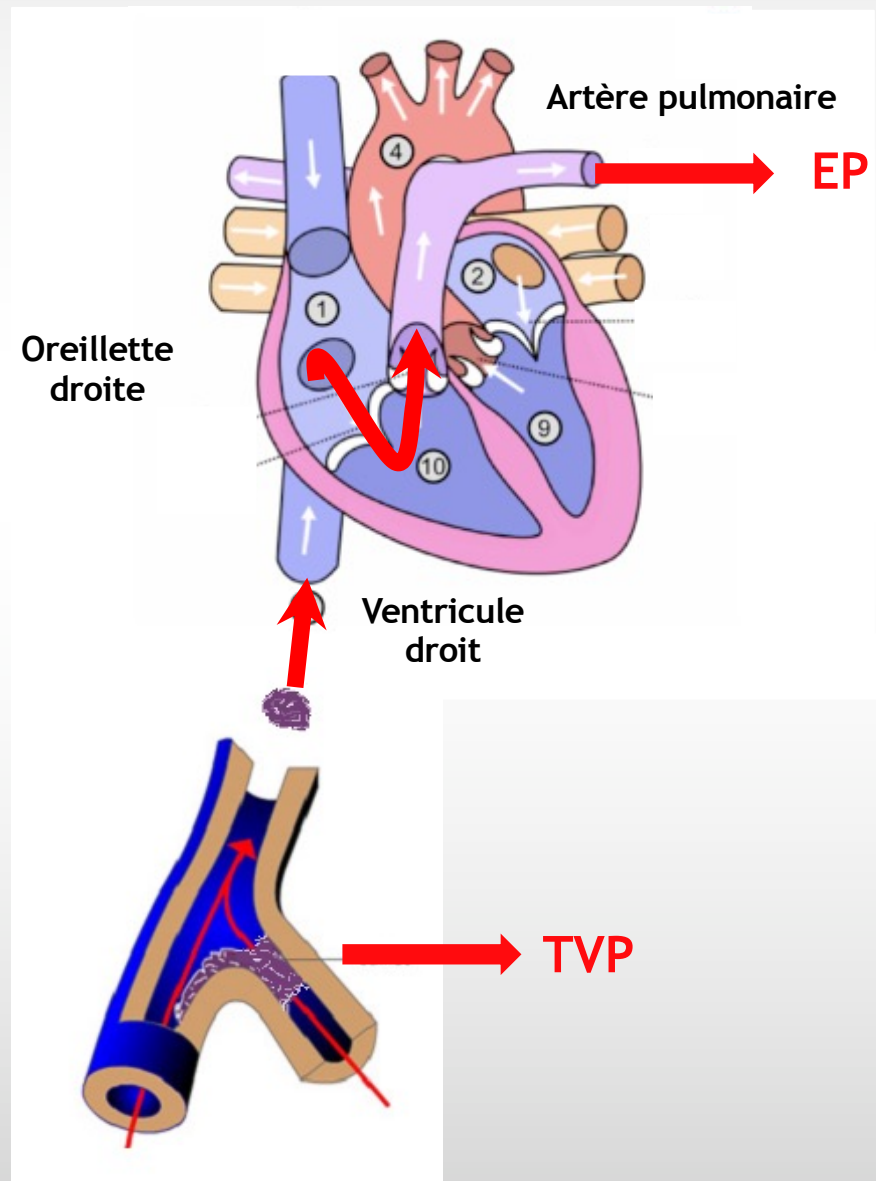
# Maladie Thrombo-Embolique Veineuse (MTEV)

**TVP :** formation d'un thrombus dans la lumière veineuse des vaisseaux




70%-80% of DVTs involve the proximal veins on ultrasound, most commonly the popliteal vein and superficial femoral vein

20%-30% of DVTs are isolated in veins of the calf: the anterior tibial, peroneal and posterior tibial veins



## Signes cliniques TVP des membres inférieurs

1. Douleur du mollet
2. Stase veineuse sur une jambe horizontale d'un patient couché
3. œdème du mollet
4. Augmentation de la chaleur locale
5. Température  $>38^{\circ}$

Deux des 5 signes  diagnostic de thrombose veineuse avec  
*Spécificité de 72%*  
*Sensibilité de 78%*

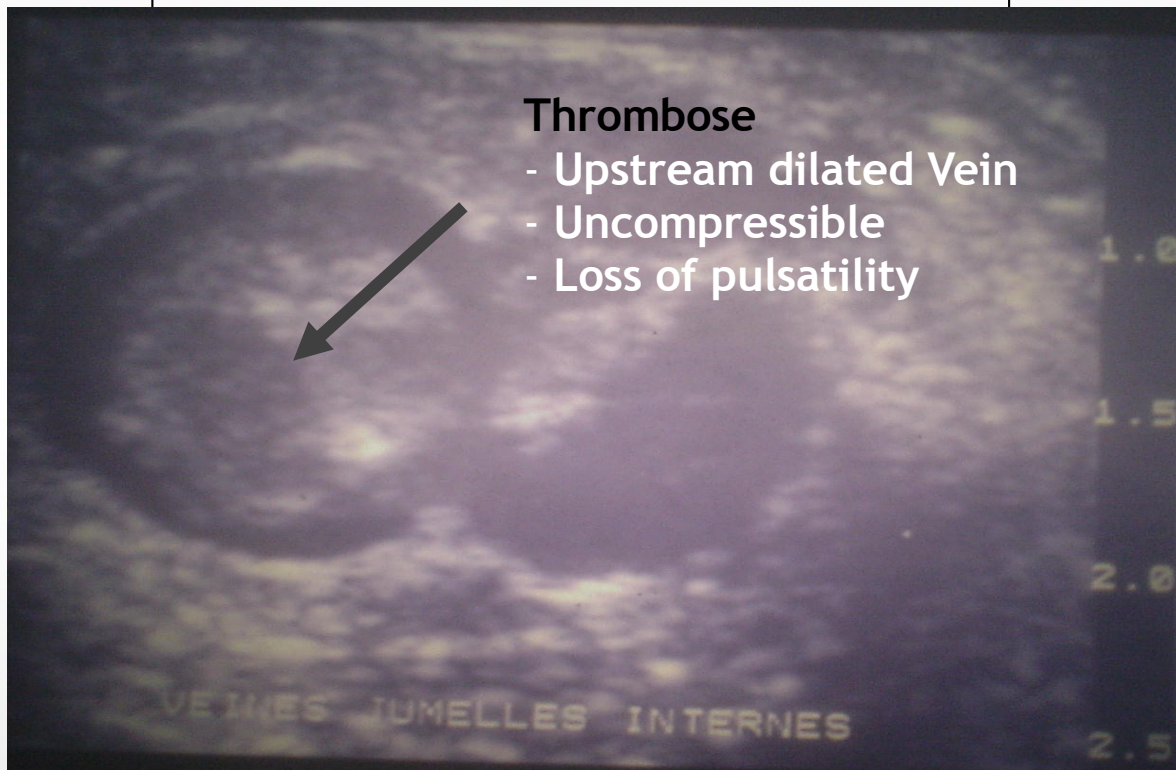
Signes cliniques inconstants et non spécifiques  stratégie diagnostique

## Score clinique TVP

<b>Paramètre</b>	<b>Points</b>
Cancer	+1
Paralysie ou immobilisation récente	+1
Alitement > 3j ou chirurgie/trauma < 4 semaines	+1
Douleur à la palpation des veines profondes	+1
Œdème de la cuisse ou du mollet	+1
Œdème prenant le godet (du côté symptomatique)	+1
Veines superficielles dilatées sans varices (du côté symptomatique)	+1
Antécédents de TVP documentés	+1
Diagnostic alternatif au moins aussi probable que celui de TVP	- 2
<b>Probabilité clinique</b>	
Faible (5%)*	≤ 0
Modérée (17%)*	1-2
Elevée (53%)*	≥ 3

# Probabilité clinique

## Évaluation de la probabilité clinique de TVP



Forte

Écho-Doppler veineux

Pas TVP

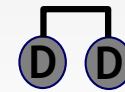
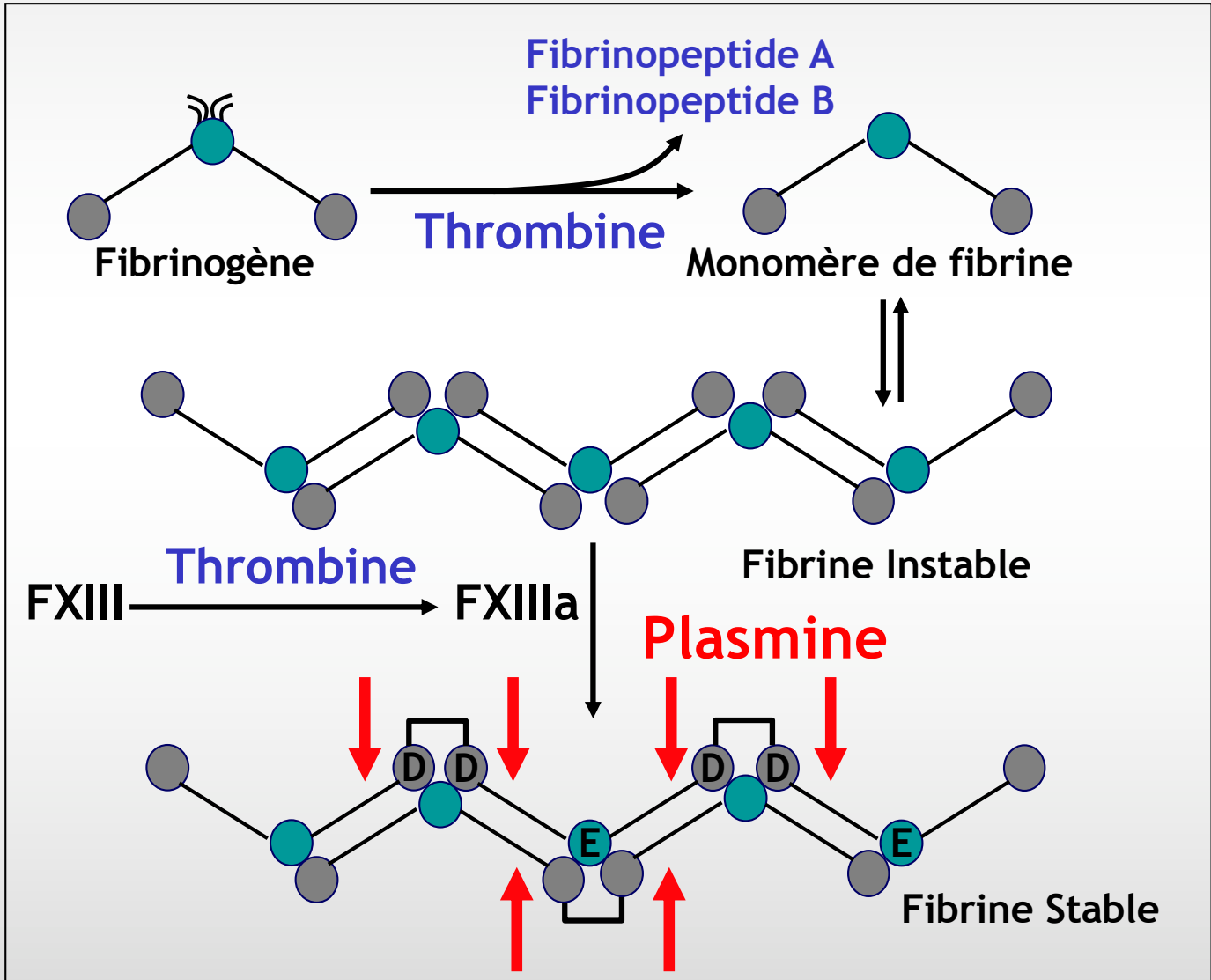
TVP

Phlébographie

Pas de TVP

TVP

# Diagnostic de la TVP des membres inférieurs

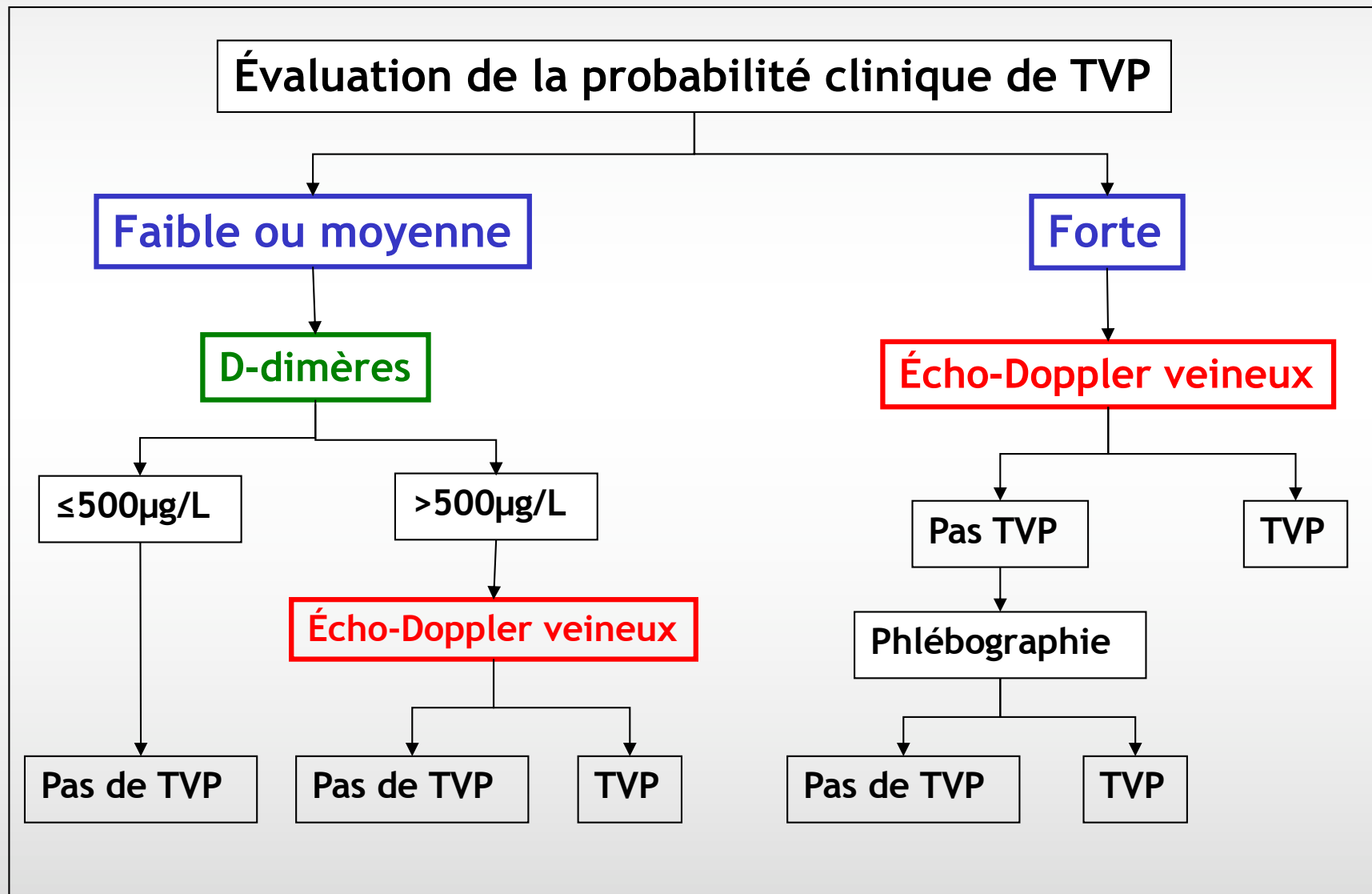


## Dosage D-Dimères ELISA

- sensibilité 98%
- spécificité 54%

**<500 µg/L**  
**Exclusion TVP**  
**VPN >98%**

# Probabilité clinique





## Traitement de la MTEV

Le diagnostic de TVP est posé → Faut-il traiter la patiente?

	N	Décès EP	Récidives	Décès
Non traité	19	3	7 (2DC)	5
Héparine IV+ AVK	54	0	1	2 (hémor)

*Barritt DW, Jordan SC Lancet 1960*

Traitement par Apixaban 10 mg 2x/j pendant 7j puis 5 mg 2 x/j

*Alternative: Lovenox® (6000UI 2x/jour) puis Previscan® débuté à 1cp/j*

## Traitement et prévention de la MTEV

Héparines

Voie parentérale (SC ou IV)

AVK

Voie orale

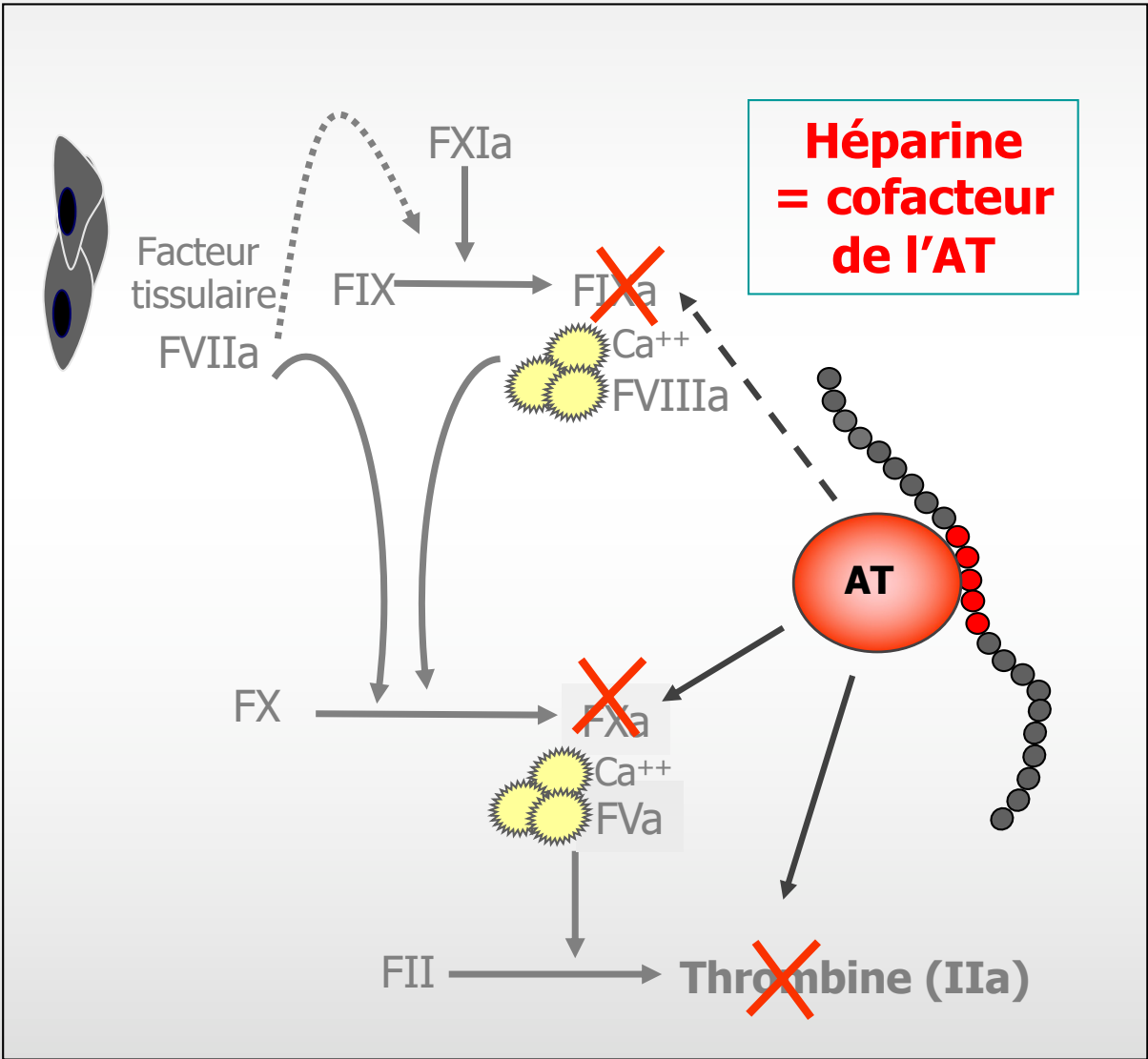
Anti-Xa Direct

Voie orale

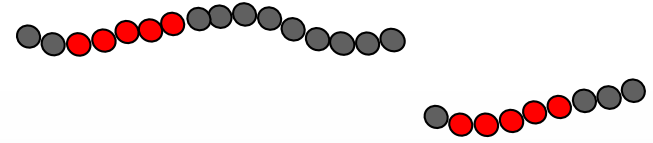
Anti-IIa Direct

Voie orale

# Héparines: Mécanisme d'action



Héparine Non Fractionnée (HNF)  
 Activité anti-Xa = Activité anti- IIa



Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM)  
 Activité anti-Xa > Activité anti- IIa

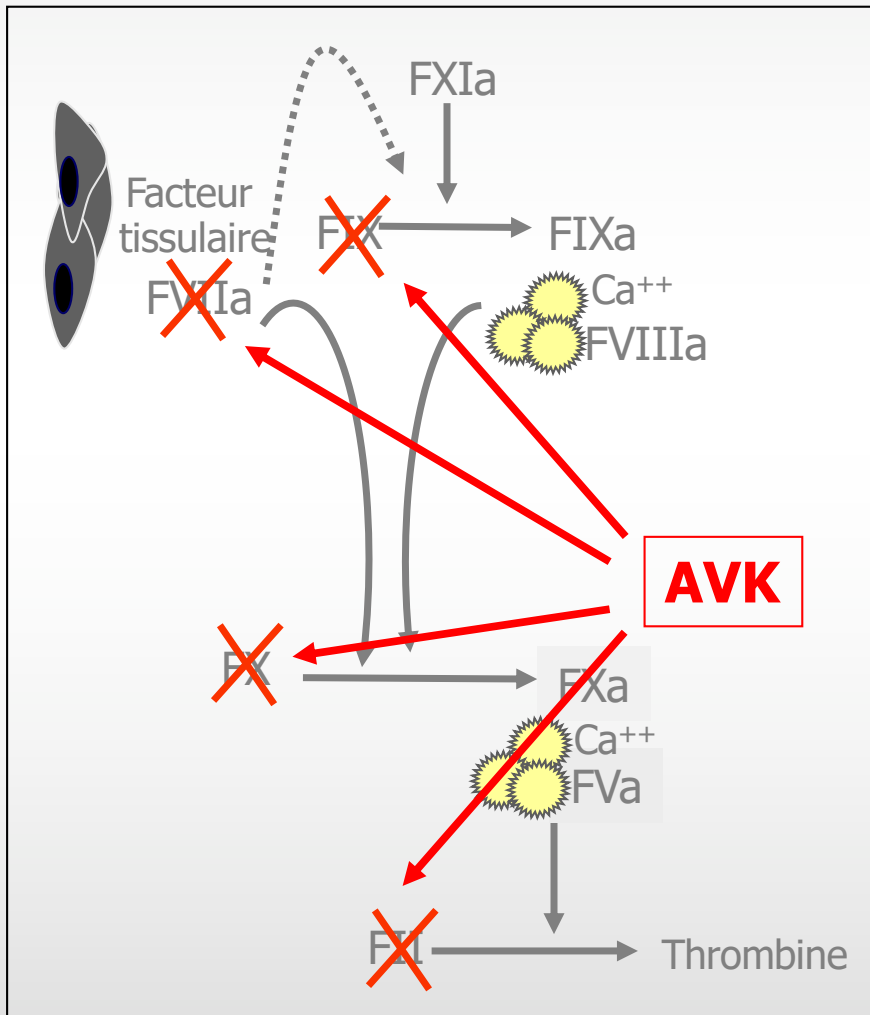


Fondaparinux (Arixtra®)  
 Activité anti-Xa pure

## Surveillance du traitement héparinique

Molécule	Surveillance	Quand surveiller?	Valeur cible en curatif
<b>HNF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TCA</li> <li>• Anti-Xa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IV: n'importe quand</li> <li>• SC: à mi-chemin entre 2 injections</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TCA x2 à x3</li> <li>• Anti-Xa: 0,3 - 0,7 U/ml</li> </ul>
<b>HBPM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inutile +++</li> <li>• Anti-Xa, si:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- IR</li> <li>- Poids extrêmes</li> <li>- Hémorragie</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 à 4 h (2 inj/jour)</li> <li>• 4 à 6 h (1 inj/jour)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-Xa: &lt; 1,2 U/ml</li> </ul> <p>(variable selon l' HBPM utilisée: cf Vidal)</p>

## AVK: Mécanisme d'action



- Blocage métabolisme de vitamine K
- **Facteurs Vitamine K dépendants** non carboxylés = inactifs
- Délai d'action

## Surveillance des AVK

**Pourquoi?** Fenêtre thérapeutique très étroite  
Interférences +++

**Comment?** Mesure de l' INR  
TQ Normalisé

$$\text{INR} = (\text{TQ patient}/\text{TQ Témoin})^{\text{ISI}}$$

## AVK: INR Cible

Indications	INR cible
<ul style="list-style-type: none"><li>• Prévention et Traitement <b>MTEV</b></li><li>• Prévention des complications thrombo-emboliques des <b>Cardiopathies emboligènes</b><ul style="list-style-type: none"><li>- IDM</li><li>- fibrillation auriculaire</li><li>- Pathologies valvulaires</li><li>- Valves biologiques</li></ul></li></ul>	<b>2 - 3</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Valves mécaniques</b> En fonction du risque thrombogénique</li></ul>	2 - 4

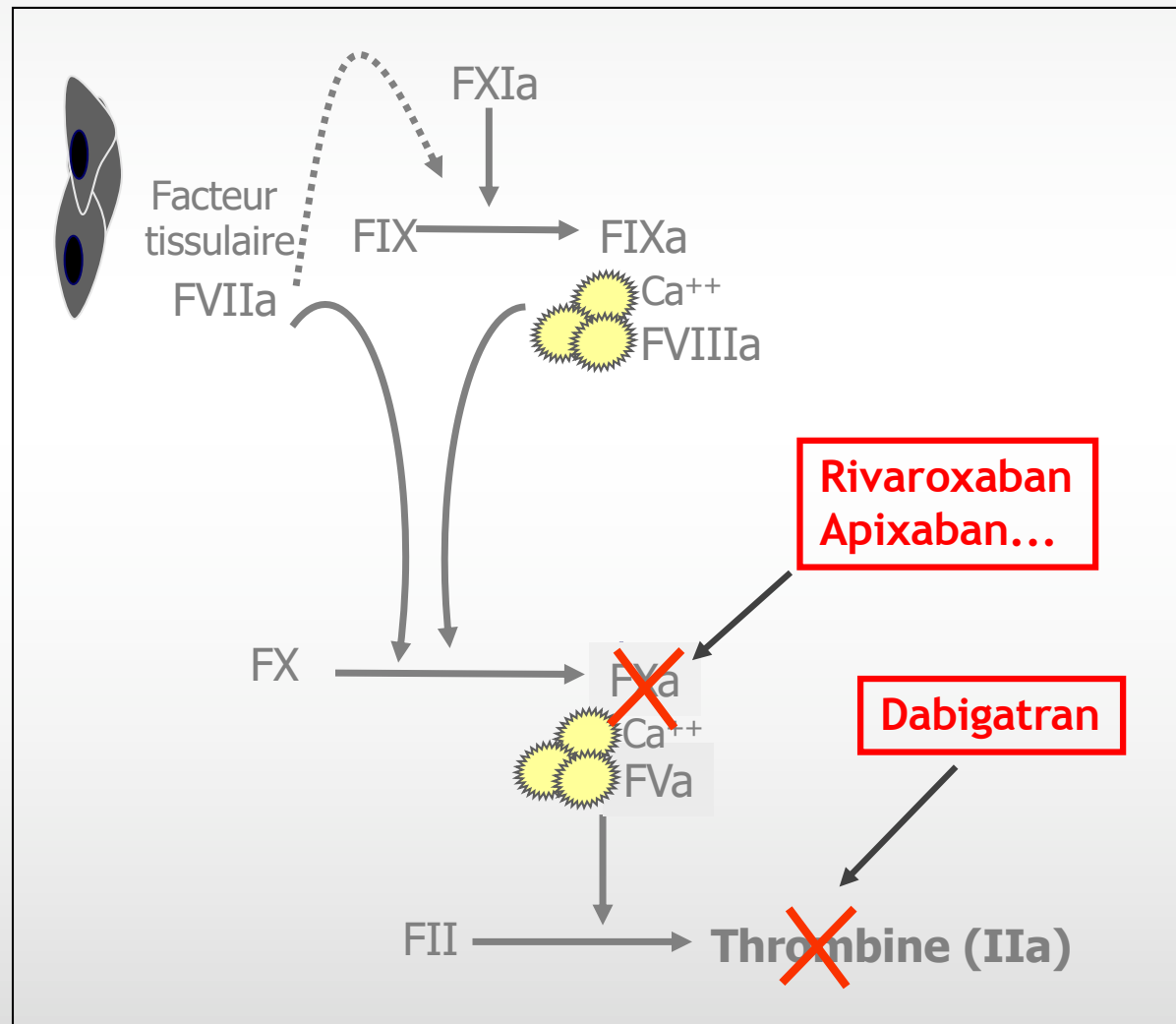
## AVK: Interférences

↗ INR	↘ INR
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dénutrition, alimentation parentérale</li><li>• Interactions médicamenteuses</li><li>• Pathologie hépatique</li><li>• Pathologie intercurrente</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alimentation riche en vitamine K<ul style="list-style-type: none"><li>- salade, épinards, choux, brocolis</li><li>- foie, abats</li></ul></li><li>• Interactions médicamenteuses</li></ul>

+ facteurs génétiques  
Hypersensibilité ou Résistance aux AVK



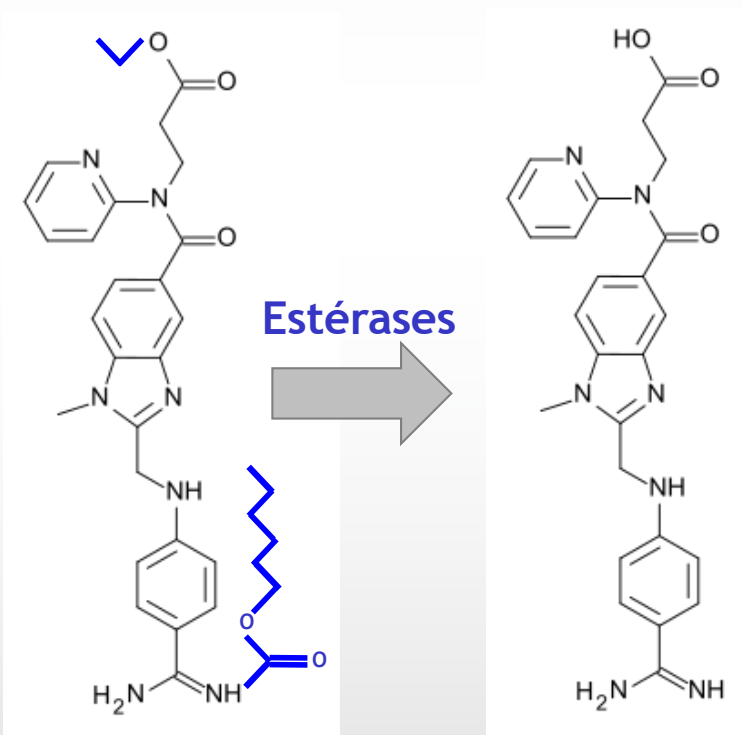
# Les inhibiteurs directs



# Structure chimique

dabigatran

628 Da (Benzydamine)



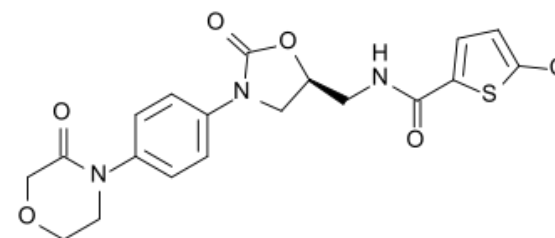
Dabigatran  
etexilate

Dabigatran

Non peptidique

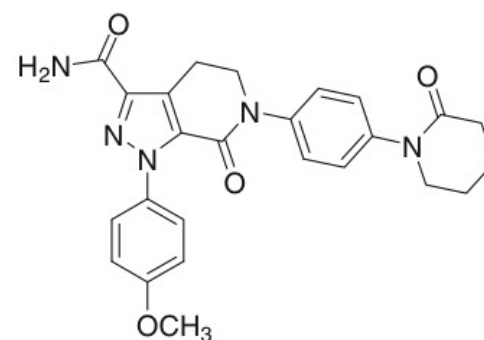
rivaroxaban

436 Da (Oxazolidinone)



Forme active

Apixaban



Forme active

## Comparaison inhibiteurs directs actifs par VO

Médicament	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Cible	FXa	FXa	<b>FIIa</b>
Ki	0.4 nM	0.08 nM	4.5 nM
Prodrogue	Non	Non	<b>Oui</b>
Biodisponibilité	80%	66%	<b>6.5%</b>
Tmax	~3h	3h	1-2h
Cmax	~130 ng/mL	~40-50 ng/mL	~100 ng/mL
½ vie	7-11h	8-15h	9-13h
Elimination	33% rénale active 33% rénale inactive 33% fécale	25% rénale active 75% fécale	<b>80% rénale active</b>
Métabolisation/Int eractions	CYP3A4 + PGP inhibiteur	CYP3A4 + PGP inhibiteur	PGP inhibiteurs
Liaison protéines	94%	~90%	<b>35%</b>

## Les tests Biologiques

Besoin d'un suivi Biologique? **NON**

Fenêtre thérapeutique large  
Peu de variabilité inter et intra-individuelle

## Les tests Biologiques

Besoin d'un suivi Biologique? **NON**

Besoin d'une mesure ponctuelle? **OUI**

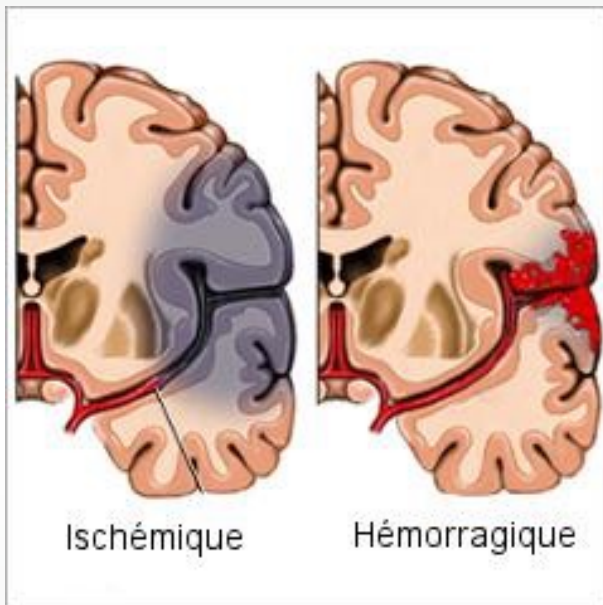
Dépister surdosage ou accumulation  
Hémorragie  
Activité résiduelle (acte invasif...)  
Observance

**INR non adapté au suivi**

Tests spécifiques développés dans certains centres

# Les AOD sont-ils équivalents aux AVK?

## Sous AOD



Idem

-50%



Saignement Majeur  
Pas de différence (NS)



Saignement GI +25%

**Mortalité -10%**

*Ruff Ct et al Lancet 2014*

## Durée du traitement antithrombotique

Après un 1<sup>er</sup> épisode

3 à 12 mois

### Indications au long court

MTEV récidivante idiopathique

Néoplasie active

Syndrome des Ac anti PL

...

Réévaluation chaque année balance bénéfique/risque

## Cas de Mme N.

Afin de trouver une explication à l'histoire clinique de la patiente, un **bilan de thrombose** est réalisé.

Ce bilan est-il justifié?

Quelles anomalies seront recherchées?



# Physiopathologie de la MTEV

## Triade de Virchow

*Décrite en 1858  
Et toujours d'actualité!*

1. Stase sanguine
1. Altération de l'endothélium
1. Hypercoagulabilité

# Physiopathologie de la MTEV

## Triade de Virchow

1. Stase sanguine



**Immobilisation**

**Compression**

**Troubles du rythme cardiaque (FA)...**

1. Altération de l'endothélium

1. Hypercoagulabilité

# Physiopathologie de la MTEV

## Triade de Virchow

1. Stase sanguine

1. Altération de l'endothélium → Chirurgie  
Traumatisme locaux  
Cancer....

1. Hypercoagulabilité

# Physiopathologie de la MTEV

## Triade de Virchow

1. Stase sanguine

1. Altération de l'endothélium

1. Hypercoagulabilité



**Déficit en inhibiteurs de la coagulation**

**Mutation du FV**

**Mutation du FII**

**APL**

## Facteurs favorisant la MTEV

```
graph TD; A[Facteurs favorisant la MTEV] --> B[Acquis]; A --> C[Génétiques];
```

### Acquis

- Chirurgie
- Age
- Immobilisation
  - Voyage
  - Hospitalisation
  - Alitement prolongé
- Obésité
- Cancer
- Grossesse
- Traitement hormonal
- Syndrome des antiphospholipides

### Génétiques

- Déficits en AT, PC, PS
- Facteur V Leiden
- Mutation G20210A du Facteur II

## Facteurs favorisant la MTEV

### T5 - Risque relatif lié aux facteurs transitoires et permanents les plus fréquents

<b>Facteurs permanents</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Facteurs transitoires</b>	<b>Odds Ratio</b>
Antécédents TVP/EP	7,9	Plâtre des membres inférieurs	36,5
Insuffisance veineuse chronique	3,5	Chirurgie orthopédique	16,2
Insuffisance cardiaque	2,7	Chirurgie générale	9,5
Cancer (ou ATCD Cancer)	2,3	Immobilisation	7,2
Obésité (IMC > 30)	2,1	Effort violent ou traumatisme	5,3
Groupe sanguin A	1,9	Voyage avec long trajet	1,6

# Quand rechercher une Thrombophilie Biologique?

## Sujets symptomatiques

- Thrombose du **sujet jeune** (< 45 ans)
  - Thrombose **récurrente**
  - Thrombose **insolite**
- 
- Surtout si TVP **spontanée**
- 
- **ATCDs familiaux** de MTEV  
(au moins 2 apparentés avec MTEV authentifiée)

## Quels facteurs de risque biologique rechercher?

### Dosage des inhibiteurs de la coagulation

- Antithrombine
- Protéine C
- Protéine S

### Recherche de mutations

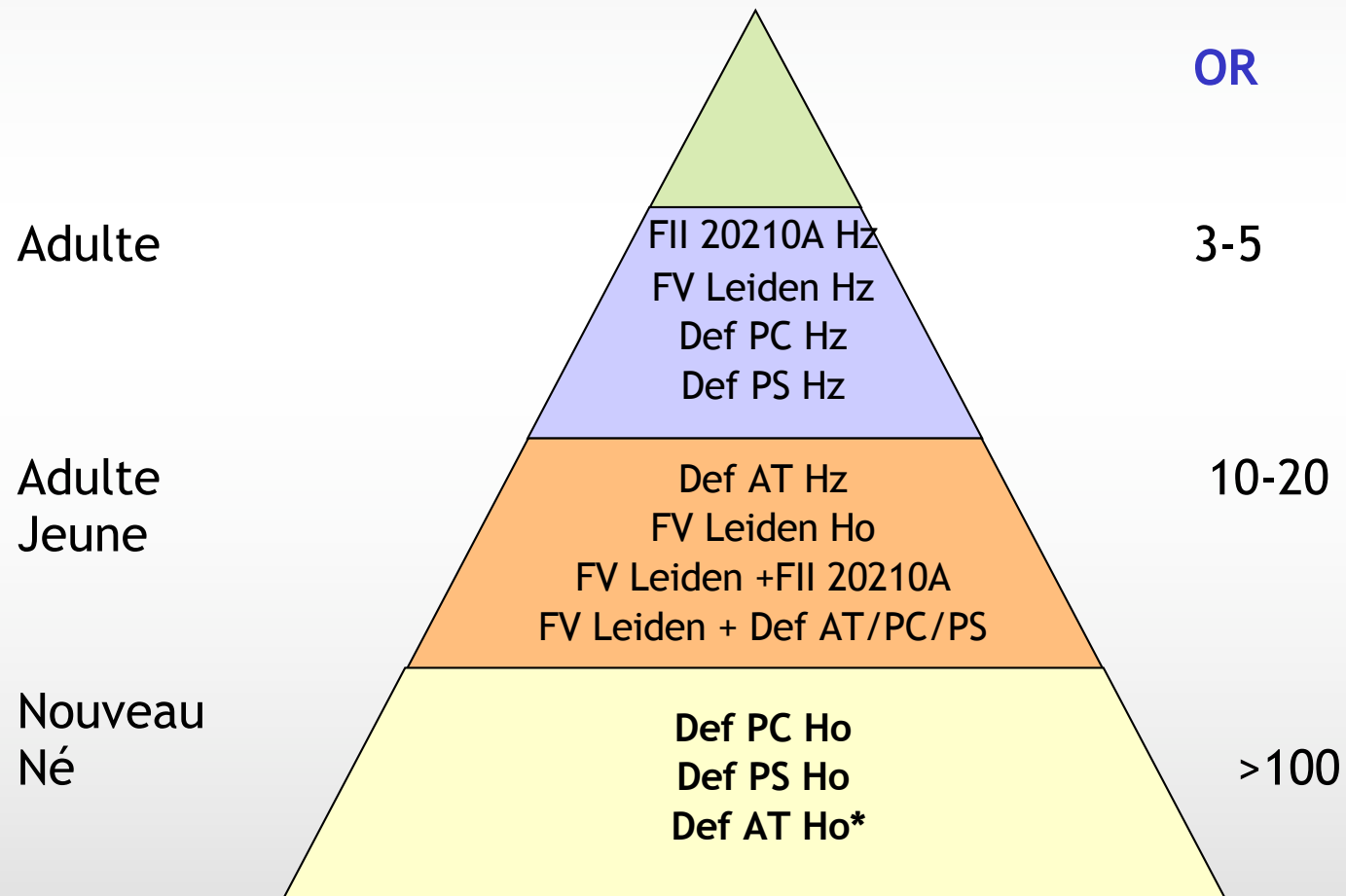
- **FV Leiden** (R506Q) Résistance du FV au clivage par la PCa
- **Prothrombine** (G20210A) Augmentation des taux de FII

### Recherche d'anti-PL (APL)

- **ACC** (coagulation); **Anti  $\beta$ 2-GPI et anti Cardiolipines** (test ELISA)



## Risque associé à ces facteurs



## Cas de Mme N.

On ne trouve à Mme N. aucun des facteurs de risque biologique recherchés.

Quelle durée de traitement allez-vous proposer à cette patiente ?

## Cas de Mme N.

Traitement par **Apixaban 6 mois**

Pas de surveillance biologique nécessaire

Remplacement du traitement oestroprogestatif par un traitement **progestatif** seul

**Compression** et maladie Post-phlébitique

