



**HAL**  
open science

## Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée

Eva Acheriteguy

► **To cite this version:**

Eva Acheriteguy. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02100354

**HAL Id: dumas-02100354**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02100354>**

Submitted on 15 Apr 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée

Eva Acheriteguy

► **To cite this version:**

Eva Acheriteguy. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02100354

**HAL Id: dumas-02100354**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02100354>**

Submitted on 15 Apr 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE BORDEAUX  
COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

**THESE 6**

**ANNEE : 2018**

**THESE**  
**Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN**  
**PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par ACHERITEGUY Eva

**PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE**  
**THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE CHEZ LA PERSONNE**  
**AGEE**

Le 23 octobre 2018

Directeur de thèse : Mme MICHEL Véronique

Jury :  
Mr Quignard  
Mme Hicaubé-loustalot Sophie  
Mr Taillade Dominique

# Remerciements

**A mon président du jury,**

**Mr Quignard Jean-François**

Maître de conférences, chercheurs et Enseignants chercheurs

Je vous remercie pour bien avoir voulu présider ma thèse

**A ma directrice de thèse,**

**Mme MICHEL Véronique,**

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et de superviser mon travail tout en m'accompagnant durant cette épreuve afin de concrétiser ce projet de fin d'étude.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Sincères remerciements.

**A mes juges,**

**Mme HICAUBE-LOUSTALOT Sophie**

Pharmacienne titulaire d'une officine à Saint Paul lès Dax

Je vous remercie, vous et votre équipe officinale pour m'avoir accueillie au sein de votre pharmacie pour la mise en application de mes connaissances au cours des stages officinaux, pour les connaissances supplémentaires que vous m'avez apporté ainsi que pour le perfectionnement que vous m'avez apporté pour mes années futures.

**Mr TAILLADE Dominique**

Directeur de la société de formation MADEA

Je vous remercie à vous et à votre équipe pour votre accueil, votre soutien, vos conseils mais également votre écoute.

**A ma famille et mes proches,**

**Mes parents Mr ACHERITEGUY Denis et Mme DUCASSE Sylvie**

Pour avoir toujours apporté à moi et à ma sœur l'amour, le bonheur, la gaieté, la tendresse, le respect....

Pour m'avoir toujours laissé libre dans le choix de mon orientation professionnelle et au soutien que vous m'avez amené au cours des moments difficiles

**Ma grande sœur ACHERITEGUY Mélanie,**

Pour les liens forts de fraternité qui nous lient,  
Pour avoir été à mon écoute dans les moments de doutes et pour m'avoir accompagnée au fil de ces années.

**Mes grands parents Mr et Mme ACHERITEGUY et Mr et Mme DUCASSE**

Pour l'amour que vous m'avez apporté  
Pour avoir toujours cru en moi et en ma réussite  
Pour m'avoir suivi avec intérêts durant ces six années d'études.

**Mon oncle et ma tante et leurs filles Mr et Mme JANNOT Eric, Isabelle, Léa et Axelle**

Pour leur soutien, leur amour, leur espoir dans ma réussite et dans ma vie.  
Pour avoir toujours cru en moi dans n'importe quelle épreuve.

**Le reste de ma famille,**

Qui n'ont pas été cités et avec qui j'ai passé de très bons moments en votre compagnie.

**Mes amis de la faculté des sciences pharmaceutiques de Bordeaux,**

Pour tous les bons et mauvais moments passés ensemble et les soirées mémorables.

**A mes amis d'enfance,**

Qui ont toujours su être là malgré la distance, les études et les activités professionnelles de chacun qui nous ont séparés.

**A mes amis du rugby les Pachys d'Herm**

Pour tous les agréables moments passés ensemble dans la victoire comme dans la défaite sur le terrain comme en dehors.

Pour leur soutien dans les moments de doutes, pour avoir cru en moi dans tous les domaines aussi bien professionnel que sportif.

Pour tout l'amour que vous m'avez apporté et que vous m'apportez encore bien sûr.

Pour tous ces moments inoubliables gravés à tous jamais.

Pour terminer, je voudrais dire un grand merci aux personnes qui ne sont reconnues dans aucun des paragraphes mais qui ont toujours été à mes côtés.

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	2
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	7
<b>INTRODUCTION</b> .....	9
<b>I- RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUE</b>	
A-Anatomie du système veineux .....	10
1. Structure de la paroi veineuse .....	10
2. Système valvulaire .....	11
3. Anatomie descriptive .....	12
B- Physiologie du système veineux .....	15
1. Eléments de l'hémodynamisme .....	15
a) <i>la pression veineuse</i> .....	15
b) <i>le conduit veineux</i> .....	17
c) <i>l'écoulement du sang et viscosité</i> .....	17
d) <i>la vitesse de circulation du sang</i> .....	18
2. Le retour veineux .....	19
a) <i>la pompe musculaire du mollet</i> .....	19
b) <i>compression des veines de la voûte plantaire</i> .....	20
c) <i>jeu articulaire</i> .....	21
d) <i>action des valves vineuses</i> .....	21
e) <i>la fonction respiratoire</i> .....	22
f) <i>la succion cardiaque</i> .....	22
C- Rappel sur la coagulation .....	23
1. L'hémostase primaire .....	23
2. La coagulation plasmatique .....	24
3. la fibrinolyse plasmatique .....	25

## II- GENERALITES SUR LA MTEV

A- Physiopathologie chez la personne âgée .....	26
1. La TVP .....	26
a) <i>la stase sanguine</i> .....	28
b) <i>les altérations de la paroi veineuse</i> .....	28
c) <i>les troubles de la coagulation</i> .....	29
d) <i>progression du thrombus initial</i> .....	29
2. L'EP .....	30

B- Les facteurs de risques chez la personne âgée .....	30
C- Sémiologie .....	32
1. Tableau clinique des TVP .....	32
2. Tableau clinique de l'EP .....	32
D- Diagnostic .....	33
1. Approche diagnostique et score de probabilité .....	33
2. Examens complémentaires .....	35
a) dosage des D-Dimères .....	35
b) écho-doppler veineux .....	36
c) phlébographie .....	37
E- Recherche des étiologies .....	39
. Recherche d'un facteur déclenchant .....	39
. Recherche d'une thrombophilie .....	39
. Recherche d'une néoplasie .....	39
F- Moyens diagnostics de l'EP .....	40
1. Sémiologie et premiers examens .....	40
2. Les scores de probabilité .....	41
G- Examens complémentaires .....	42
1. Dosage des D-Dimères .....	42
2. L'angiographie pulmonaire .....	42
3. La scintigraphie pulmonaire .....	42
a) la scintigraphie de ventilation .....	43
b) la scintigraphie de perfusion .....	43
4. L'angioscanner spiralé .....	43
5. L'échocardiographie .....	44

### III- MTEV ET PERSONNES AGEES

A- Prise en charge thérapeutique .....	47
1. Les héparines .....	47
a) les HNF .....	47
b) les HPBM .....	51
c) le fondaparinux .....	54
2. Les AVK .....	56
3. Les AOD .....	67
a) inhibiteurs direct du facteur Xa .....	67
b) inhibiteurs direct de la thrombine par voie orale .....	71

4. Les thrombolytiques hospitaliers .....	73
a) <i>l'urokinase</i> .....	74
b) <i>l'altéplase</i> .....	74
<b>B- Traitement spécifique de l'EP</b> .....	75
1. Oxygénothérapie .....	75
2. Expansion volémique .....	75
3. Médicaments inotropes .....	76
4. Médicaments vasoconstricteurs .....	76
5. Médicaments vasodilatateurs .....	76
<b>C- Traitement non médicamenteux</b> .....	77
1. La compression veineuse .....	77
2. Le filtre cave .....	80
3. L'embolectomie pulmonaire .....	82
<b>D- Prévention de la MTEV et éducation thérapeutique</b> .....	83
1. Prévention mécanique .....	83
a) <i>la compression veineuse</i> .....	83
b) <i>la compression pneumatique intermittente</i> .....	84
c) <i>la compression plantaire</i> .....	86
2. Prophylaxie médicamenteuse .....	86
a) <i>les héparines en traitement préventif</i> .....	86
b) <i>le dabigatran</i> .....	88
c) <i>le rivaroxaban</i> .....	89
3. Education thérapeutique .....	89
a) <i>notion d'éducation thérapeutique</i> .....	90
b) <i>informations à fournir aux patients sous AVK</i> .....	91
c) <i>informations à fournir aux patients sous HNF/HBPM</i> .....	93
d) <i>conseils sur la contention</i> .....	94
<b>CONCLUSION</b> .....	96
<b>ANNEXE 1</b> .....	97
<b>ANNEXE 2</b> .....	110
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	118

# LISTE DES ABREVIATIONS

MTEV	maladie thromboembolique veineuse
TVP	thrombose veineuse profonde
EP	embolie pulmonaire
AVC	accident vasculaire cérébral
PDF	produit de dégradation de la fibrine
ELISA	enzyme linked immuno sorbet assay
Ac	anticorps
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée
NFS	numération formule sanguine
VS	vitesse de sédimentation
CRP	protéine C réactive
TCA	temps de céphaline avec activateur
ATIII	antithrombine III
PC	protéine C
PS	protéine S
FV	facteur V
ECG	electrocardiogramme
PO <sub>2</sub>	pression artérielle en oxygène
PCO <sub>2</sub>	pression artérielle en dioxyde de carbone
<sup>99m</sup> Tc	technitium 99
RX	rayon X
NaCl	chlorure de sodium
VD	ventricule droit
VG	ventricule gauche
ETT	échocardiographie trans-thoracique
ETO	échocardiographie transœsophagienne
ADP	adénosine diphosphate
TPA	tissu plasminogen activator
UK	urokinase
AVK	antivitamine K
HNF	héparine non fractionnée
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
IV	intraveineuse
SC	sous-cutanée
UI	unité internationale
TIH	thrombopénie induite par les héparines
Cl <sub>cr</sub>	clairance de la créatinine
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM	autorisation de mise sur le marché
INR	international normalized ratio
PIVKA	protein induced vitamin K antagonist or absence
VKOR	vitamine k époxyde réductase
TQ	temps de Quick
TP	taux de prothrombine
ALAT	alanine amino-transférase
ASAT	aspartate amino-transférase
PAL	phosphatases alcaline
rT-PA	recombinant tissue plasminogen
P-gP	glycoprotéine P
Cmax	concentration maximale
CYP3A4	cytochrome P3
ETP	éducation thérapeutique du patient
PTG	prothèse totale du genou
PTH	prothèse totale de hanche
HTA	hypertension artérielle
ANSM	agence national de sécurité du médicament
HPST	Hôpital, Patient, Santé, Territoire
RCP	Résumé des caractéristiques du produit

# INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) associe la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire. Elle est très fréquente chez le sujet de plus de 75 ans et concerne un nombre croissant de patients du fait du vieillissement de la population depuis plusieurs dizaines d'années.

La thrombose veineuse profonde est indissociable de l'embolie pulmonaire (complication immédiate) puisque 70% à 90% des embolies pulmonaires sont successives à une thrombose veineuse profonde, et d'une complication plus tardive que sont les séquelles post-thrombotiques, aussi sévères car extrêmement invalidantes et de traitement difficile. La MTEV est une pathologie grave si aucun traitement n'est mis en place ou s'il est débuté de façon trop tardive. Elle occupe tout de même le troisième rang des maladies cardio-vasculaires, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge thérapeutique dans un délai relativement court.

Malgré l'absence de statistiques exactes concernant la fréquence des MTEV en France, on considère une incidence annuelle de l'ordre de 50000 à 100000 cas responsables de 5000 à 10000 décès. Une augmentation de cette prévalence est observée chez les sujets hospitalisés avec un taux de mortalité et de morbidité non négligeable et souvent sous-estimés. Cette sous-estimation est souvent due à la présence de co-morbidités fréquentes qui doivent être recherchées pour la mise en place d'un traitement.

La prise en charge thérapeutique chez la personne âgée ne peut être qu'individuelle et est discutée selon l'état de santé du patient. Avant d'initier tout traitement antithrombotique, qu'il soit à visée prophylactique ou curative, la balance bénéfique/risque est évaluée du fait de la présence de pathologies intercurrentes et d'un grand nombre de médicaments associés qui compliquent le maniement des antithrombotiques.

# I- RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

## A- ANATOMIE DU SYSTEME VEINEUX

### 1. Structure de la paroi veineuse

L'ensemble du réseau veineux appartient au système à basse pression par opposition au système à haute pression constitué par le réseau artériel.

Les veines ont une structure générale similaire à celles des artères et sont composées de trois tuniques : l'intima, la media et l'adventice (figure 1) (1) (6) (9)

**L'intima** : est la paroi la plus interne du vaisseau qui repose sur une lame basale. Elle est formée par un endothélium vasculaire (jointif en contact avec le sang) et d'une couche sous endothéliale formée de tissu conjonctif pouvant renfermer quelques fibres élastiques et quelques myocytes. Cette membrane basale se replie dans la lumière des vaisseaux pour former des invaginations formant des valves bicuspides, qui permettent d'orienter vers le cœur, la circulation du sang dans les veines.

**La media** : sa composition varie en fonction des territoires veineux concernés. Elle détermine les propriétés mécaniques des veines. La media est formée de fibres musculaires lisses en majorité associées à une trame conjonctivo-élastique. Les veines de petit et moyen calibres sont riches en élastine et en cellules musculaires lisses, ce qui leur permet d'être distendues ou de se contracter, et leur confèrent ainsi cette fonction essentielle de réservoir sanguin dynamique.

Les veines de plus gros calibre sont riches en collagènes ce qui les rend peu déformables mais plus résistantes.

**L'adventice** : reçoit les terminaisons nerveuses sympathiques et parasympathiques qui contrôlent la veinomotricité. Elle a une structure fibreuse lâche et contient les *vasa vasorum* qui sont les vaisseaux nourriciers de la veine et du système lymphatique. L'adventice est plus épaisse que la media et contient de nombreuses fibres de collagène et peu de fibres d'élastine.

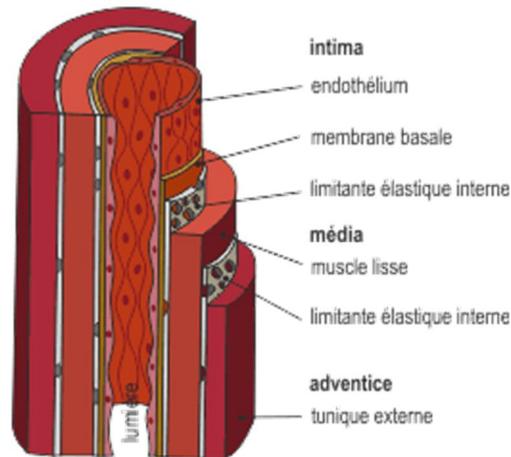


Figure 1 : Paroi veineuse

De façon générale, la paroi veineuse est quantitativement différente de la paroi artérielle en accord avec les conditions hémodynamiques veineuses : pression sanguine très faible et circulation lente.

Le calibre des veines est quant à lui plus important que celui des artères correspondantes et environ 70% du volume sanguin est contenu dans le système veineux.

La distinction des trois tuniques n'est pas toujours aussi nette que pour les artères. Leur composition, leur épaisseur varie selon le calibre des vaisseaux et l'âge du sujet, et en fonction des conditions mécaniques auxquelles elles sont confrontées.

## **2. Système Valvulaire**

Les valves veineuses sont des replis avasculaires de l'intima constituées d'un endothélium et renforcées par une lame fibro-élastique. Elles sont caractéristiques des veines des membres supérieurs et de la partie inférieure du corps puisque les veines du thorax et de l'abdomen en sont dépourvues (1) (8) (9) (10)

En règle générale, la valve est composée de deux valvules ou cuspidés étagées le long des troncs veineux avec une densité qui augmente de la racine des membres vers l'extérieur. Chaque valvule possède deux faces :

- l'une dite pariétale concave en direction du cœur
- l'autre dite axiale convexe en regard de la lumière veineuse

Les valvules sont mobiles à leur extrémité et par leur fermeture, elles empêchent le reflux du sang. Le bon fonctionnement des valvules permet au cœur d'être irrigué en sang et donc en oxygène. Elles ont donc un rôle essentiel (figure 2).

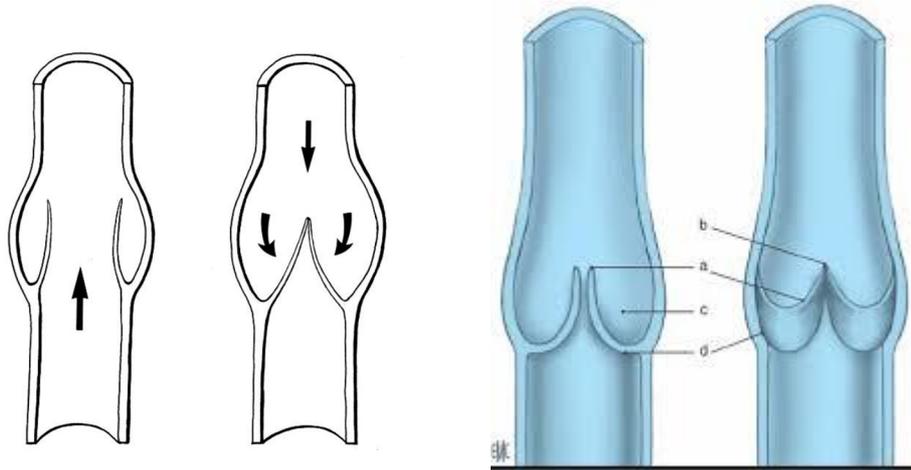


Figure 2 : Système valvulaire (8)

(a) : bord libre de la valvule (cuspid)

(b) : commissure valvulaire

(c) : sinus valvulaire

(d) : implantation de la valvule sur la paroi veineuse

### **3. Anatomie descriptive**

Le réseau veineux des membres inférieurs est divisé en trois réseaux sur le plan anatomique et sur le plan fonctionnel (figure 3-4-5) (1) (4) (9) (32)

Le réseau veineux profond suit le trajet des artères depuis le pied jusqu'à l'aîne. Les veines de ce réseau portent le même nom que les artères qui l'accompagnent et sont dédoublées de la cheville au genou puis unique de la poplitée au confluent ilio-cave. Ce réseau aboutit à la veine cave qui remonte vers le cœur.

Il draine 80 à 90% du sang. (3) (9)

Le réseau superficiel sus aponévriqué ou épifascial draine 1/10ème du retour sanguin. Il est représenté par les deux veines saphènes interne et externe naissant à partir des veines marginales interne et externe du pied qui drainent l'arcade dorsale superficielle. (3) (9)

Le troisième réseau est celui des veines perforantes et communicantes qui permet la connexion entre les deux réseaux précédents. Ces veines sont munies de valvules orientées de façon à n'autoriser le passage du sang que de la superficie vers la profondeur.

Ce réseau est constitué par les ostia saphènes et les perforantes de la cuisse, du genou, de la jambe, de la cheville et du pied.

Dans ce type de réseau, on distingue les veines perforantes dites directes qui relient directement les veines profondes aux veines superficielles et les veines perforantes dites indirectes qui connectent ces deux réseaux en passant par l'intermédiaire d'une veine intra-musculaire (8) (9)

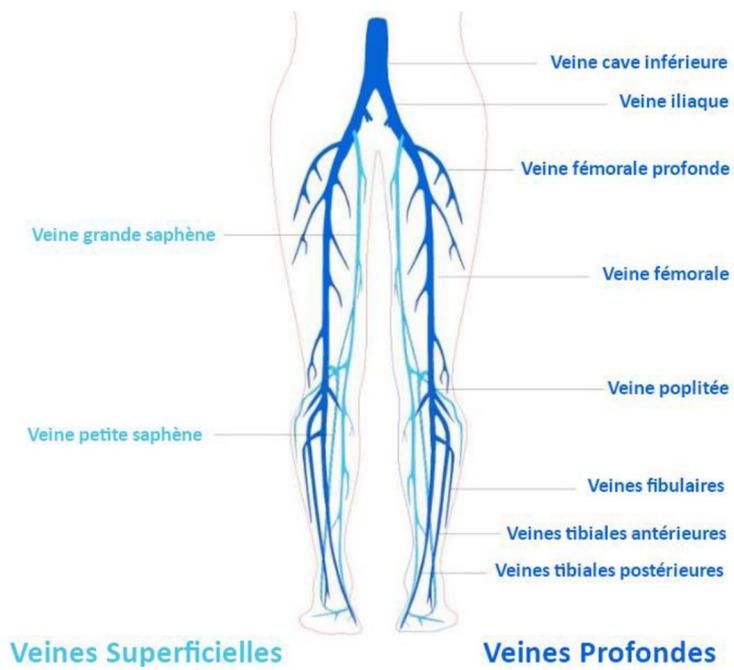
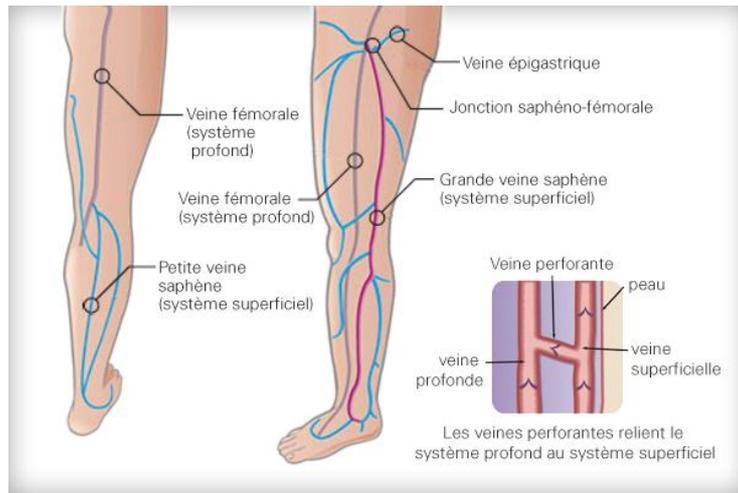


Figure 3 : Principales veines superficielles et profondes des membres inférieurs

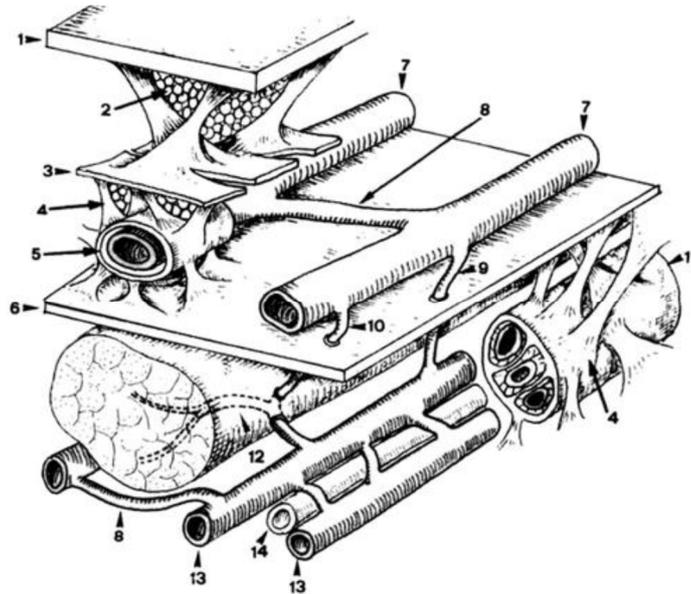


Figure 4 : Les trois réseaux veineux des membres

1. Peau, 2. Hypoderme, 3. Fascia sous-cutané, 4. Fibres d'ancrage 5. Gaine veineuse 6. Aponévrose ou fascia musculaire, 7. Veines superficielles, 8. Veine communicante, 9. Veine perforante directe, 10. Veine perforante indirecte, 11. Gaine vasculaire, 12. Veine musculaire, 13. Veine profonde, 14. Artère

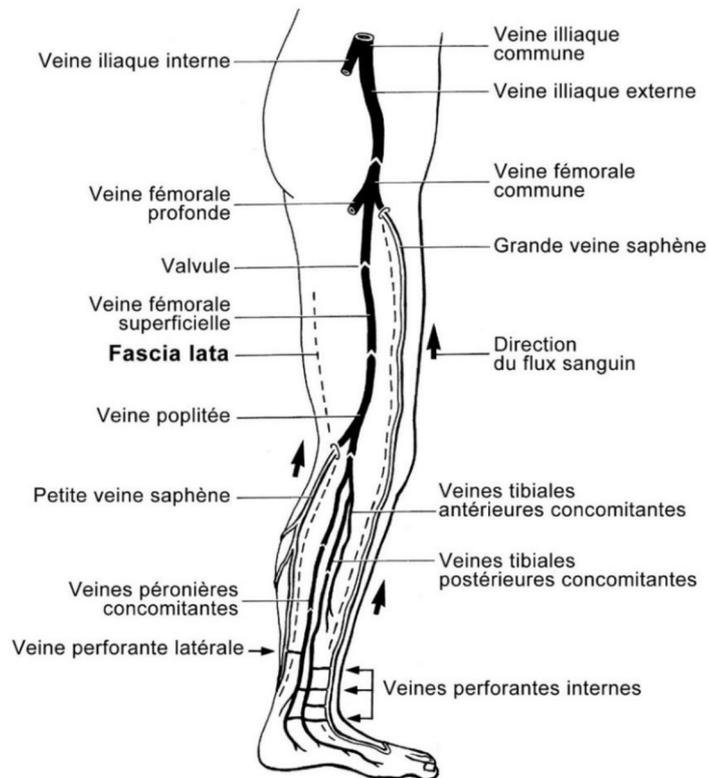


Figure 5 : Réseau veineux des membres inférieurs (8)

## **B- PHYSIOLOGIE DU SYSTEME VEINEUX**

La capacité des veines (volume de sang que les veines peuvent contenir) dépend de la distensibilité propre des parois et surtout de la pression appliquée à l'extérieur des parois. A volume de sang constant, il y a plus de sang dans les veines quand leur capacité augmente ce qui réduit le volume de sang circulant efficace c'est-à-dire le volume de sang qui revient au cœur pour y être pompé. A l'opposé, le sang revient plus au cœur quand la capacité veineuse est réduite. Les modifications de la capacité veineuse influencent donc fortement le retour veineux qui est un facteur important du volume sanguin circulant effectif.

Le retour veineux est égal au volume de sang entrant dans l'oreillette droite chaque minute (retour du sang au cœur droit par les veines caves). Il y a une faible différence mais suffisante de pression pour l'écoulement du sang dans le réseau veineux dont la résistance est faible. Si la pression de l'oreillette est anormalement haute (en cas de fuite), la différence sera réduite entre artères et veines, il y a donc une réduction du retour veineux et donc une accumulation de sang dans le réseau veineux.

Pour contrebalancer avec ces forces qui peuvent entraîner un reflux sanguin, divers mécanismes positifs sont mis en place pour maintenir une pression basse dans les veines des membres inférieurs et assurer une pression de remplissage cardiaque adaptée. C'est pourquoi, en fonction de la situation, il y a une variation des comportements hémodynamiques (4) (9)

### **1. Eléments de l'hémodynamisme**

#### **a) la pression veineuse**

La pression dans le réseau veineux est basse contrairement à la pression artérielle qui est plus élevée. Cette pression artérielle est produite par la pompe cardiaque, permettant de perfuser tous les tissus de l'organisme. Après les artères, le sang passe par les capillaires pour rejoindre les veines. A la sortie des capillaires, la pression veineuse est de 15-20 mmHg seulement pour atteindre une pression presque nulle au niveau de l'oreillette droite. Cela est dû à la déperdition de pression induite par le passage de vaisseaux de grand diamètre vers des vaisseaux de petits diamètre. L'écoulement sanguin ne peut avoir lieu que de la périphérie vers le cœur, sachant que le sang va toujours dans le sens des hautes pressions vers les plus basses.

En fonction de la position du sujet (figure 6), une forte variation de la pression est observée, principalement au niveau des membres inférieurs. Cela est dû à la contrainte de la pesanteur. Chez un sujet allongé, la pression des veines à la cheville est de l'ordre de 12-18mmHg. En revanche, chez le sujet en position debout et immobile, la pression va augmenter de façon importante pouvant aller jusqu'à 100mmHg. Lors de la marche, la pression à la cheville va diminuer considérablement, sous l'effet de divers mécanismes permettant le retour veineux comme la pompe musculaire. (9) (10)

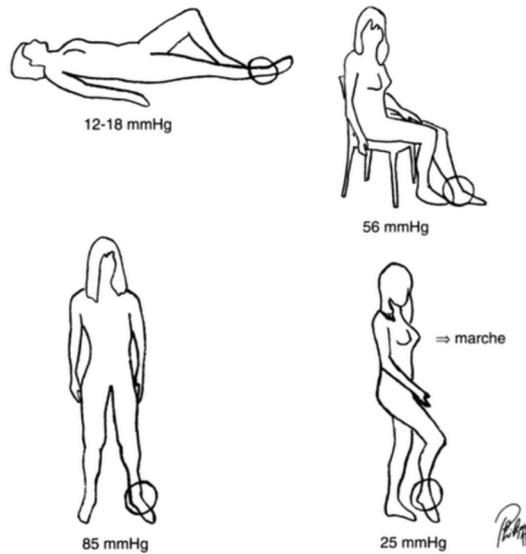


Figure 6: Pression veineuse à la cheville suivant la position du sujet

Chez un sujet debout et immobile (figure 7), la pression des vaisseaux situés plus bas que le cœur augmente par le poids de la colonne de sang entre le cœur et ce vaisseau. Suivant la personne, pour un même point, la pression exercée par la colonne sera variable. Par exemple, le trajet sanguin sera plus long chez une personne de grande taille et cela engendrera une pression plus importante.

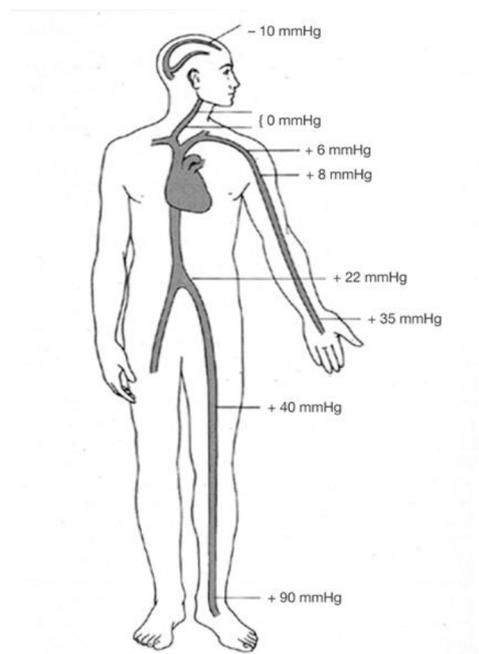


Figure 7 : Différents points de pression veineuse en position debout

## b) le conduit veineux

Les veines ont des propriétés structurelles particulières, elles sont déformables, elles peuvent se gonfler quand la pression transmurale est positive et s'affaisser quand elle devient négative (figure8). Leur distensibilité est grande et leur capacité de recueil sanguin peut varier de façon importante en fonction de la pression. C'est pourquoi, on qualifie le réseau veineux de réservoir. Le rôle dynamique de la paroi veineuse est déterminé par ses dimensions et par ses propriétés élastiques. L'élasticité est permise au niveau de la paroi médiane grâce à un maillage de couche de fibres (élastine, collagène et muscle lisse).

La distensibilité est la capacité de faire varier la section d'un tube de façon importante suivant un accroissement de la pression transmurale. Une faible distensibilité montre que la structure est raide. La pression transmurale est la différence entre la pression luminale, qui augmente le diamètre de la veine, et la pression exercée par les tissus environnants. Lorsque, que la pression transmurale est faible, la veine s'aplatit et inversement. Quand la pression augmente et excède 40mmHg, la paroi veineuse devient circulaire et rigide, elle n'est plus extensible.(9)

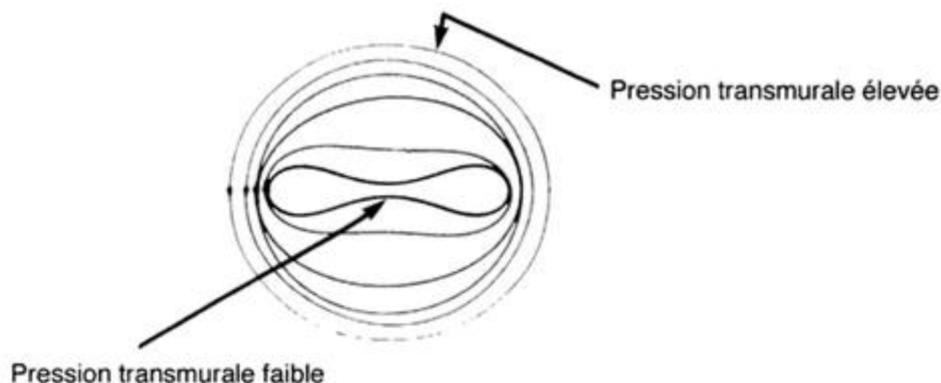


Figure 8 : Variation de l'aspect de la veine en fonction de la pression transmurale

L'élasticité est caractérisée par rapport à la répartition de la couche de fibres dans la paroi veineuse. Les veines de petits et moyens calibres possèdent beaucoup de fibres d'élastine et de cellules musculaires lisses. Ces veines sont donc plus élastiques que les veines de gros calibres qui sont riches en fibres de collagène (plus rigide).

## c) l'écoulement du sang et viscosité

L'écoulement du sang est régi par deux forces : les forces de pression auxquelles on peut intégrer la pesanteur et les forces de frottements s'opposant à l'écoulement du sang.

Les forces de frottements sont en liens avec la paroi du conduit mais aussi avec les interactions entre les éléments sanguins. En effet, le sang est un fluide non-newtonien, constitué à 45% de globules rouges et à 55% de plasma riche en protéines. Sa composition n'est pas toujours stable, ce qui joue sur la viscosité. Quand, il y a une augmentation en protéines, cela a pour conséquence une augmentation parallèle des résistances mécaniques, étant donné l'élévation de la viscosité. Cette résistance est due à des frottements au niveau la paroi des vaisseaux.

Malgré les interactions, le sang effectue toujours son trajet dans le sens de la diminution de pression motrice. Cette pression motrice ( $P_g$ ) est la somme de la pression statique ( $p$ ) et du terme de pesanteur qui prend en compte la densité du sang ( $\mu$ ), l'accélération de pesanteur ( $g$ ) et la différence de hauteur entre le point considéré et le cœur ( $z$ ). (9)

$$P_g = p + \mu g z$$

#### d) la vitesse de circulation du sang

La vitesse de circulation du sang varie en fonction de la position où l'on se trouve dans le réseau vasculaire. Elle dépend de la section du réseau, de la position du sujet et de la perte de charge (figure 9).

La section du réseau augmente de l'aorte aux lits capillaires, puis diminue ensuite jusqu'à la veine cave. En effet, les capillaires sont de petits diamètres mais leur nombre est grand, c'est pourquoi leur section globale est la plus importante. Le débit cardiaque étant constant, si la section augmente, la vitesse diminue. Donc, la vitesse de circulation est minimale au niveau des capillaires puis elle augmente progressivement des petites aux grandes veines, atteignant 10cm/s dans la veine cave.

La position dans laquelle le sujet se met, fait varier la vitesse de circulation. D'après le tableau qui suit, on peut voir cette variation en prenant pour référence une personne en position allongée sur le dos.

<i>Position du sujet</i>	<i>Vitesse de circulation</i>
Décubitus dorsal immobile (situation prise comme référence)	100 % (2 cm/s)
Orthostatisme	60 %
Avec compression élastique	180 %
Marche (orthodynamisme)	120 %
Gymnastique pieds et orteils	190 %
Surélévation pied du lit de 20 cm	250 %
Couché, jambes à la verticale	370 %
Idem, en actionnant un pédalier	440 %

Figure 9 : Influence de la posture et des mouvements sur la vitesse de circulation du sang

La perte de charge ne provoque que peu de ralentissement de la vitesse dans le réseau veineux comme elle est proportionnelle à la résistance mécanique à l'écoulement. Cette résistance est présente principalement dans le réseau artériel et capillaire. (9)

## **2. Le retour veineux**

Le retour veineux est le phénomène de la remontée du sang du bas du corps vers la partie droite du cœur pour que le sang aille se recharger en oxygène dans la circulation pulmonaire. De nombreux facteurs entrent en jeu pour permettre un bon retour veineux, les éléments hémodynamiques décrits précédemment sont en lien avec celui-ci. Le dysfonctionnement d'un des éléments peut engendrer une perte d'efficacité de ce retour.

### **a) la pompe musculaire du mollet**

La pompe musculaire du mollet joue un rôle primordial dans le retour veineux. La contraction des muscles du mollet, qui correspond à la systole, comprime les veines musculaires et les veines profondes, propulsant le sang vers les racines des membres. Ce sang est alors envoyé vers le haut, le reflux étant empêché par les valvules. Lors du relâchement musculaire (diastole), la pression, qui a pu monter jusqu'à 200mmHg, chute de façon importante. Cette diastole permet le remplissage des veines profondes par le sang provenant des capillaires et des veines superficielles (figure10).

La puissance de cette pompe dépend de la masse musculaire des muscles jumeaux et soléaire. Ainsi, on observe, d'après des variations de développements de la masse musculaire du mollet, une plus faible action de cette pompe chez la femme que chez l'homme et une action plus forte chez le sportif par rapport au sédentaire.

Ce principe de pompe est pleinement efficace lors de mouvements répétés de façon rythmée, comme la marche. A l'inverse, l'inactivité prolongée entraîne l'accumulation de sang dans les veines des membres inférieurs causées par l'effet de gravité. Cette accumulation s'accompagne d'un risque accru de douleurs, lourdeurs, varices et parfois même des thromboses veineuses profondes.

La pompe du mollet est la principale pompe du retour veineux. Cependant, deux autres pompes exercent un travail permettant ce retour. Il y a la contraction musculaire de la cuisse qui exerce le même effet que la pompe du mollet mais de façon moindre et la pompe du pied qui va être décrite dans le paragraphe suivant (8) (9) (11) (32)

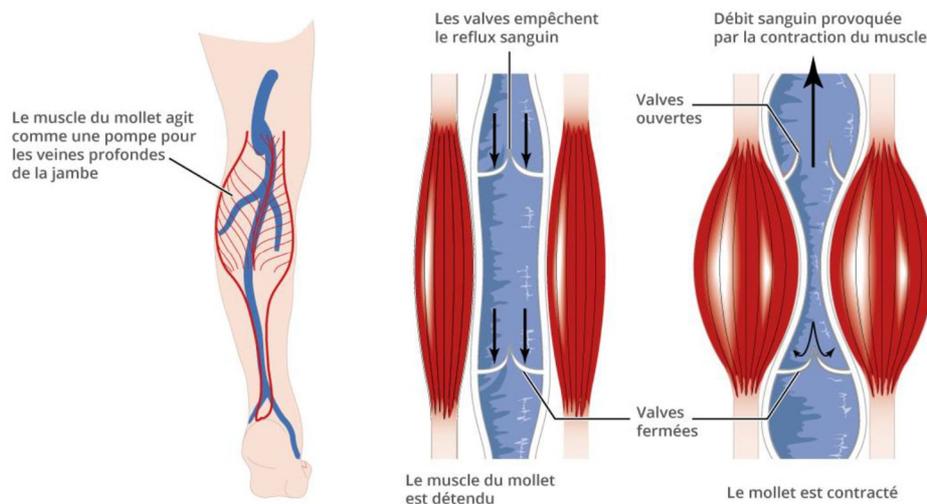


Figure 10 : Pompe musculaire du mollet

### b) Compression des veines de la voûte plantaire

Le réseau veineux superficiel du pied dit semelle de Lejars, est composé d'un nombre important de veines de très petit calibre. Il tapisse toute la plante des pieds, la voûte plantaire ainsi que le talon. Le réseau veineux profond correspond au réservoir sanguin de la pompe veineuse du pied. À chaque pas, le corps va exercer des pressions le long de la semelle veineuse superficielle et du réseau veineux profond. Le mouvement du pied lors de la marche se décompose en trois phases, écrasant au fur et à mesure les différents réseaux, et éjectant le sang de son compartiment. Ce sang est envoyé vers les veines de la jambe, ce qui amorce la pompe du mollet (figure 11). Chaque pas envoie environ 30 mL de sang.

La marche est efficace que quand nous effectuons assez de pas consécutif. En effet, il faut un certain nombre de pas pour enclencher de façon efficace les pompes. Ce n'est qu'à partir du septième pas, que la marche favorise le retour veineux, sinon, nous sommes dans le piétinement (4) (9) (32)

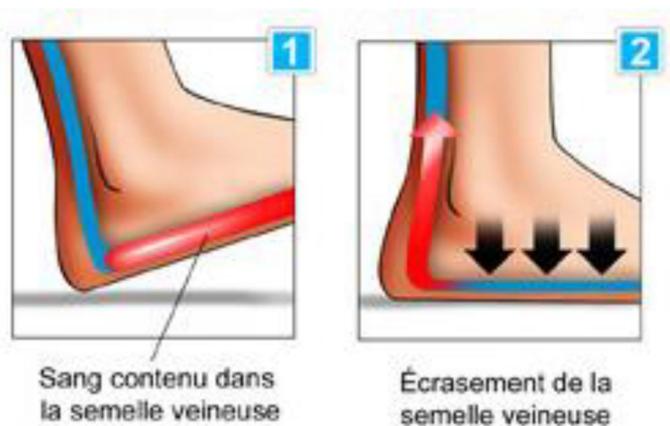


Figure 11 : Ecrasement de la semelle veineuse plantaire à la marche

### **c) le jeu articulaire**

Les articulations ont aussi un rôle important dans le retour veineux. Lors de la marche, les mouvements musculaires entraînent une mobilisation des articulations des orteils à la hanche qui chasse le sang veineux vers le cœur. Ainsi lorsqu'une articulation est bloquée (polyarthrite, talons hauts) ou ankylosés (traumatismes, rhumatismes), le retour veineux est défaillant dû à une perte de mobilité. A l'inverse, la plupart des activités sportives ont une influence positive sur le retour veineux. (9)

### **d) action des valves veineuses**

Les valves laissent passer le sang en direction du cœur et s'opposent à son reflux.(4) (9) (11)

- Phase d'ouverture : les bords libres en contact s'écartent sous l'effet de l'augmentation de pression sur la face luminale des valvules par augmentation du flux sanguin périphérique.
- Phase d'équilibre : la pression exercée sur la valve est égale de part et d'autre. Durant le passage sanguin on a une augmentation de diamètre de la lumière veineuse qui conduit à la formation de deux flux : le flux central dirigé vers le haut et le flux divergent qui bute sur les parois des vaisseaux.
- Phase de fermeture : elle résulte des flux divergent qui exercent une pression sur les faces pariétales des valvules supérieures à celle de la face luminale et également d'un ralentissement du flux périphérique.
- Phase d'occlusion : les deux bords libres des cuspidés restent en contact jusqu'à un nouveau cycle.

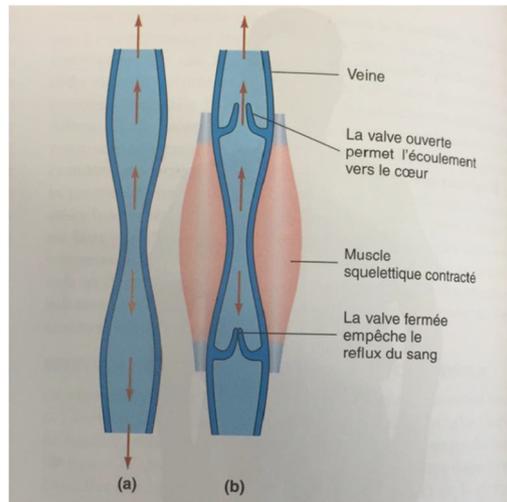


Figure 12: Rôle des valvules des veines des membres inférieurs  
 (a) : le sang est chassé dans les deux sens quand on écrase un tube  
 (b) : les valvules permettent l'écoulement sanguin en direction du cœur

### e) la fonction respiratoire

Lorsqu'une personne inspire, on observe une augmentation du volume de la cage thoracique et un abaissement du diaphragme dans la cavité abdominale. La dilatation thoracique conduit à une baisse de pression intraluminale au niveau de la veine cave intra-thoracique et simultanément l'abaissement du diaphragme provoque une compression de la veine cave sous diaphragmatique et iliaque conduisant à une augmentation de la pression intraluminale. Ce différentiel de pression permet le retour veineux vers le thorax.

A l'expiration, le diaphragme remonte et la cage thoracique diminue le volume. On a donc inversion des pressions thoraciques et abdominales et donc le sang peut affluer des membres inférieurs vers la cavité abdominale (4) (9) (11) (32).

### f) la succion cardiaque

Le cœur a un effet de succion et est considéré dans ce cas comme une pompe assistante. Le cœur a une double action sur le retour veineux, une action propulsive et une action aspirante. L'action propulsive est la partie résiduelle de la pression artérielle créée dans le cœur au niveau du ventricule gauche. Cette pression est retrouvée dans le système vasculaire entier. L'action aspirante est due à une diminution de la pression lors de la contraction ventriculaire. Cette pression passe en dessous de 0mmHg au niveau de l'oreillette, ce qui favorise l'écoulement sanguin de la veine vers l'oreillette. Par conséquent, cela augmente le retour veineux. De plus lors de la relaxation du ventricule, l'oreillette se vide brutalement pour remplir la cavité du ventricule qui a augmenté de volume. Il y a donc une nouvelle aspiration du sang veineux par le cœur. (9) (11)

## C- RAPPEL SUR LA COAGULATION

L'hémostase est un ensemble de mécanismes qui concourent à la prévention et à l'arrêt des saignements. Elle s'effectue en trois étapes : (16) (17) (18) (70)

- L'hémostase primaire où interviennent les plaquettes et le facteur de von Willebrand qui ferme la brèche vasculaire par un thrombus blanc ; on parle de clou plaquettaire
- La coagulation plasmatique qui permet la formation d'un caillot entouré d'un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges ; on parle de thrombus rouge
- La fibrinolyse plasmatique qui dissout le caillot de façon progressive.

### **1. L'hémostase primaire**

Immédiatement déclenchée dès qu'il y a une brèche vasculaire, elle aboutit à l'arrêt du saignement essentiellement pour les petits vaisseaux. Les acteurs en présence sont des éléments cellulaires comme les cellules endothéliales et les plaquettes et des éléments plasmatiques comme le facteur de von Willebrand et le fibrinogène.

La première réaction de l'organisme est une vasoconstriction localisée qui peut soit arrêter les hémorragies soit au moins réduire le flux sanguin et modifier les conditions hémodynamiques, favorisant le processus d'hémostase (concentration élevée de cellules et de substances du fait de la réduction de la lumière vasculaire, modification du régime d'écoulement avec perte de l'écoulement laminaire, ce qui, du fait des turbulences générées favorisera les interactions moléculaires et cellulaires).

Les plaquettes adhèrent à la structure sous-endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire. L'adhésion se produit en grande partie par la glycoprotéine P<sub>1b</sub> qui interagit avec le sous-endothélium grâce au facteur de von Willebrand qui sert de « ciment ». Une première couche monocellulaire de plaquettes se constitue ainsi. Les plaquettes adhérentes s'activent alors et recrutent d'autres plaquettes circulantes. Sur la première couche de plaquettes se fixent d'autres plaquettes. Les glycoprotéines IIb IIIa de surface subissent lors de l'activation plaquettaire une modification conformationnelle qui leur permet de fixer le fibrinogène en présence de calcium. L'agrégation plaquettaire se fait ainsi grâce au fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes, créant un premier thrombus fragile (agrégation réversible). Grâce à la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes, le caillot se solidifie (agrégation irréversible), constituant le thrombus blanc ou clou plaquettaire (11) (16) (17) (20).

## **2. La coagulation plasmatique**

Le thrombus plaquettaire est fragile, il doit donc être consolidé. La coagulation, comme l'hémostase primaire, met en jeu des cellules et des facteurs plasmatiques.

C'est durant cette étape que le fibrinogène est transformé en fibrine sous l'action de la thrombine (enzyme centrale) après une cascade de réactions enzymatiques protéolytiques. Avec ces différentes réactions enzymatiques, une amplification considérable du signal initial est obtenue.

L'élément déclenchant de la coagulation est le facteur T ou facteur tissulaire. Ce dernier est un récepteur membranaire de très haute affinité pour le facteur VII. Il est normalement absent de la circulation mais est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes et sera donc exposé lors d'une brèche vasculaire.

Lorsque le facteur T se trouve au contact du sang, il active le facteur VII circulant en facteur VIIa et va former un complexe facteur T-facteur VIIa qui va activer à son tour une faible quantité de facteur X en Xa qui lui-même par un effet rétroactif active le facteur VII. Ce même complexe en plus grande quantité peut activer le facteur IX en IXa qui active le facteur X à l'aide d'un cofacteur VIIIa.

Le signal ainsi amplifié, le facteur Xa avec son cofacteur va activer la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Cette dernière a un effet pro-coagulant car elle permet l'activation de cofacteurs comme le facteur V et VII ainsi que le facteur XI qui active le facteur IX. De plus, elle est un puissant agoniste plaquettaire (11) (16) (17) (20) (23).

Il existe bien évidemment des systèmes de régulation pour éviter des réactions de coagulation intempestives :

Les protéines de coagulation sont des sérines-protéases et sont inactivées par une protéine plasmatique : l'antithrombine III

Il existe un inhibiteur du facteur tissulaire produit par l'endothélium vasculaire qui bloque la première étape de la coagulation.

La thrombine reconnaît une glycoprotéine membranaire présente sur l'endothélium qui se nomme la thrombomoduline. Le complexe thrombine-thrombomoduline empêche la suite de la cascade de la coagulation en neutralisant la thrombine, et également en activant la protéine qui elle inactive les cofacteurs V et VII.

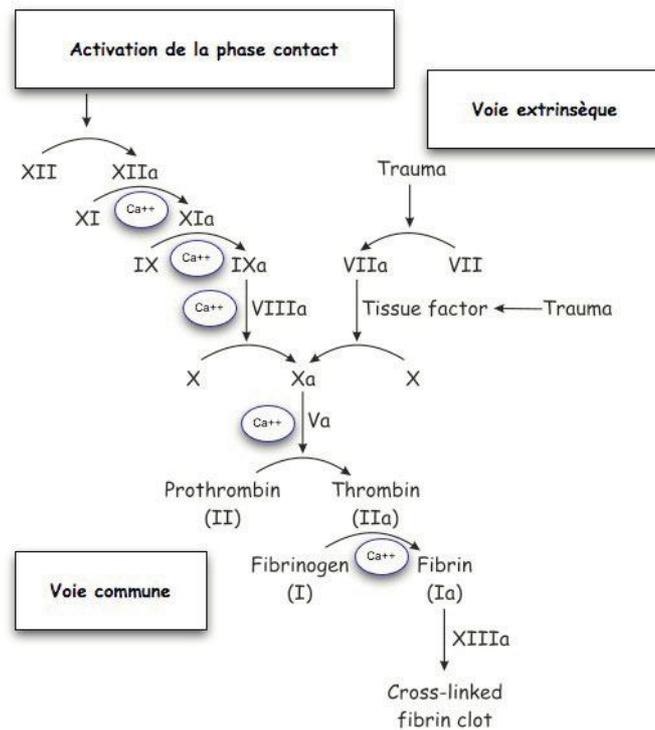


Figure 13 : la coagulation plasmatique

### 3. La fibrinolyse plasmatique

C'est la troisième étape de l'hémostase. Elle tend à empêcher l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique permet de le reperméabiliser.

La fibrinolyse fait intervenir une substance circulante sous forme inactive dans le plasma : le plasminogène, synthétisé par le foie.

Ce plasminogène circulant dans le sang a une forte affinité pour la fibrine d'où l'accumulation au niveau du caillot. Sous l'influence d'activateurs, il se transforme en plasmine qui est une enzyme protéolytique qui est capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène.

Il existe deux types d'activateurs du plasminogène :

- L'activateur tissulaire tPA du plasminogène qui est synthétisé de façon quasi exclusive par la cellule endothéliale qui le libère sur le site du caillot lors de tout phénomène d'agression.
- L'activateur pro-urokinase UK synthétisé par les cellules rénales et d'autres cellules parenchymateuses. La pro-urokinase s'active en urokinase au contact du caillot de fibrine.

Les activateurs se fixent sur la fibrine et activent le plasminogène, qui dégrade alors de proche en proche le réseau de fibrine. Au niveau plasmatique, la plasmine ne peut pas être active compte tenu de la présence d'un antiplasmine qui la neutralise immédiatement.

Le processus d'hémostase primaire et de coagulation aboutit à la formation d'un caillot alors que la fibrinolyse tend à le détruire. Il y a donc un équilibre permanent entre d'un côté l'hémostase primaire et la coagulation et de l'autre la fibrinolyse. On parle de balance coagulolytique. Mais dans certains cas comme dans la thrombose, un déséquilibre des réactions enzymatiques conduit à la formation d'un caillot inapproprié. (11) (14) (17) (20)

## **II- GENERALITES SUR LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE**

### **A- PHYSIOPATHOLOGIE CHEZ LA PERSONNE AGEE**

#### **1. La thrombose veineuse profonde**

La thrombose profonde ou TVP des membres inférieurs se définit par la constitution, le développement, la fixation d'un caillot sanguin dans une ou plusieurs veines sous aponévrotiques des membres inférieurs et/ou éventuellement sa migration embolique.

Ce caillot sanguin, également appelé thrombus, oblitère en partie ou totalement la lumière veineuse empêchant le retour veineux.

En l'absence d'indication particulière, le terme de TVP concerne les veines profondes des membres inférieurs. On distingue deux types de TVP : la TVP proximale dès lors qu'elle englobe au moins une partie de la veine poplitée, et la TVP distale localisée en dessous de la veine poplitée.

Il existe un équilibre entre la paroi veineuse et les facteurs de coagulation permettant une libre circulation sanguine. Cet équilibre peut être rompu sous l'action de facteurs favorisants et de ce fait être responsable de l'apparition d'une thrombose.

La Triade de Virchow (figure 14) énonce les trois conditions nécessaires à la formation d'une TVP (4) (7) (11) (20) (32)

- la stase veineuse ou ralentissement circulatoire
- les lésions ou altérations endothéliales de la paroi veineuse
- les modifications de la coagulation ou de l'hémodynamique

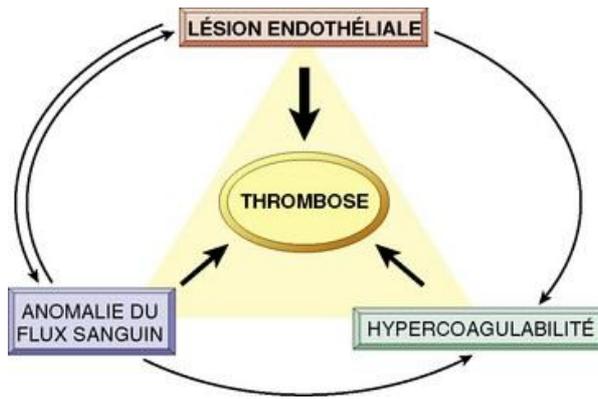


Figure 14 : la triade de Virchow

L'implication de ces mécanismes varie en fonction du processus thrombotique.

Le schéma de Sevitt (figure 15) plaide pour le rôle primordial de la stase veineuse entraînant des turbulences au niveau des valvules veineuses avec un dépôt de fibrine et une activation locale de la coagulation. L'apparition des premières traces de thrombine contribue à l'agrégation plaquettaire et à l'amplification de l'activation de la coagulation. Cette première étape a lieu dans le nid formé par une valvule et conduit à la formation de la tête du caillot, adhérente à la paroi vasculaire et source secondairement de turbulences.

La propagation du thrombus se fait alors de proche en proche, avec à chaque étape l'apparition de stries de Zahn, alternant thrombus blanc fait de plaquettes et thrombus rouge riche en fibrine dû à la stase ; cette partie forme le cœur du caillot (20).

La mise en jeu du système fibrinolytique peut faire disparaître totalement le thrombus. Dans les autres cas, le risque de migration avec embolie pulmonaire fait la gravité de la TVP. L'adhérence à la paroi est complète en une semaine et peut être responsable de la maladie post-phlébitique avec œdème de stase et trouble trophique.

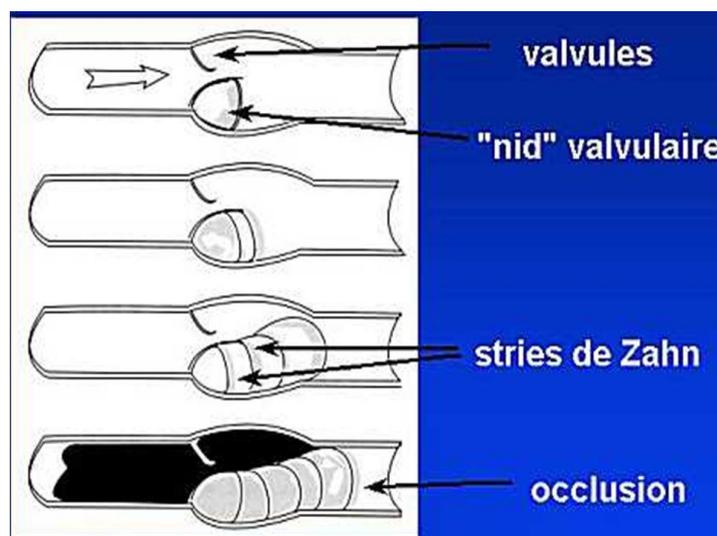


Figure 15 : Etapes de la formation du thrombus

### ***a) La stase sanguine***

La stase ou ralentissement de la circulation sanguine est un facteur prédominant de la formation des thromboses veineuses. Elle entraîne également une souffrance endothéliale par hypoxie avec accumulation des autres facteurs pro-coagulants et diminue l'élimination des facteurs activés de la coagulation.

Cette stase peut avoir plusieurs origines :

- L'immobilisation, le repos prolongé, l'alitement, la pose d'un plâtre.... Tous ces facteurs diminuent le retour veineux par la contraction musculaire et par l'étirement des veines collectrices plantaires.
- La compression extrinsèque par une tumeur, un kyste, un hématome ou par les séquelles post thrombotique, conduit à une réduction du retour veineux en modifiant l'hémodynamique et le flux circulatoire
- L'hyperviscosité dans les états de polyglobulie qui résulte d'une augmentation de la masse totale de globules rouges dans l'organisme ou d'hémoconcentration qui se caractérise par l'augmentation du taux des éléments figurés du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes). (11) (32)

### ***b) Les altérations de la paroi***

Ce facteur est plus rare et est surtout dû à des traumatismes que subissent les veines au cours de certaines interventions chirurgicales orthopédiques ou de traumatologies.

On retrouve également une augmentation des risques lors :

- De sclérothérapie : injection intraveineuse d'un agent corrosif dans la veine variqueuse ou la télangiectasie pour provoquer une lésion endothéliale et l'apparition d'une fibrose progressive qui oblitérera la lumière veineuse.
- De l'utilisation de cathéter veineux surtout pour les thromboses veineuses des membres supérieurs.
- D'injections multiples chez les toxicomanes qui associent à la fois le caractère traumatique et le pouvoir pro-coagulant des substances injectées.
- De maladie post-thrombotique provoquant des lésions valvulaires et vasculaires limitant le retour veineux.

Les lésions de l'endothélium vasculaire sont tout de même plus fréquentes sur les membres supérieurs et de ce fait sont plus impliquées dans les thromboses des membres supérieurs que dans les TVP des membres inférieurs.

Il existe également un lien, non négligeable, entre stase veineuse et lésions endothéliales car le ralentissement circulatoire favorise l'hypoxie, qui provoque une dégradation des cellules endothéliales par manque d'apports nutritifs. (11) (32)

### ***c) Les troubles de la coagulation***

Les altérations de la coagulation peuvent être acquises ou héréditaires. Chez certaines personnes, on remarque une production accrue de thrombine dû à un déficit en inhibiteurs physiologiques comme l'antithrombine, la protéine C, la protéine S...(15)

Ces déficits sont retrouvés chez 10 à 15% des patients ayant des antécédents de TVP.

On peut également trouver une surexpression d'origine génétique conduisant à une augmentation du taux de certains facteurs de la coagulation comme les facteurs VIII, IX, XI.

Enfin, il est possible de constater des mutations du facteur V (mutation Leiden), XIII, du fibrinogène amenant à une hypercoagulabilité et conduisant à la formation de thrombose (11) (32).

### ***d) Progression du thrombus initial***

Lorsque le thrombus se forme sur les valvules veineuses, il progresse vers la lumière veineuse sous forme de couches successives. Après occlusion totale de la veine, l'absence de flux sanguin accélère la progression du caillot vers l'amont et l'aval.

Quand la veine est totalement occluse, le thrombus adhère à la paroi veineuse. Il est alors colonisé par des cellules inflammatoires qui forment un tissu de granulation. Cela entraîne une rétraction et un épaissement de la paroi, et conduit éventuellement à la recanalisation et la réendothélialisation de la veine.

Par ce mécanisme, les valves sont détruites et cette dégradation est responsable de l'apparition de la maladie veineuse post-thrombotique. (11)

Comme l'indique la physiopathologie, la TVP possède un caractère multifactoriel avec des facteurs de risques environnementaux qui viennent se rajouter à un terrain génétique prédisposé.

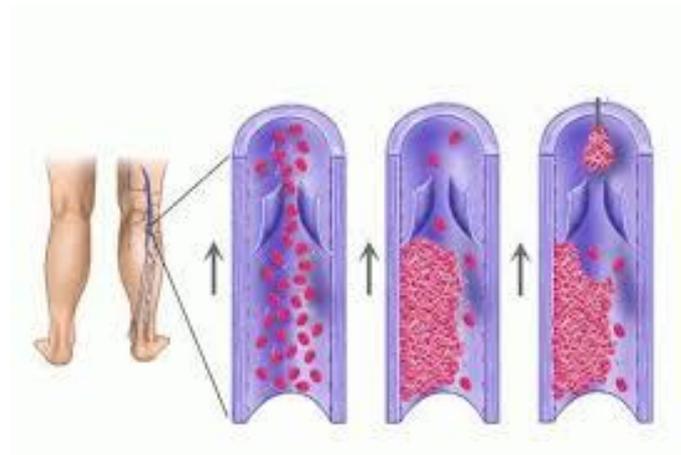


Figure16 : formation du thrombus

## **2. L'embolie pulmonaire**

La physiopathologie de l'embolie pulmonaire est beaucoup plus simple puisque le caillot responsable de l'obstruction sanguine pulmonaire ne se forme pas sur place. Le caillot oblitérant la circulation pulmonaire est en réalité un embole provenant d'un thrombus plus profond de l'organisme.

L'embolie pulmonaire survient essentiellement au début d'une TVP car à ce moment-là, le thrombus est encore fragile et n'est pas entièrement recouvert de fibrine d'où sa capacité de migration.

Quand la TVP se constitue, le caillot n'adhère pas à la paroi veineuse. La fibrinolyse se met en place et commence à dégrader le thrombus, ce qui peut conduire à la remontée d'un embole dans le système veineux pouvant se bloquer au niveau de la circulation pulmonaire. (11) (35) (36)

## **B- LES FACTEURS DE RISQUES CHEZ LA PERSONNE AGÉE**

Les facteurs de risques d'une thrombose sont nombreux et souvent intriqués les uns aux autres. De plus, la thrombose se développe sous l'action de plusieurs facteurs et non un seul, d'où l'intérêt de les rechercher afin de mettre en place une prophylaxie pour réduire le taux de mortalité. Ces anomalies ne doivent surtout pas être sous-estimées car présentes dans 40 à 60% des cas.

Ils sont nombreux et la formation d'une thrombose veineuse est due à l'association de plusieurs de ces facteurs. Ils peuvent être acquis, héréditaires ou mixtes. Le niveau de risque thromboembolique doit tenir compte à la fois des facteurs de risques liés au patient et au contexte de survenue. De plus, la thrombose développe sous l'action de plusieurs facteurs et non un seul, d'où l'intérêt de les chercher afin de mettre en place une prophylaxie pour réduire le taux de mortalité. (7) (15) (19) (21)

Les plus fréquents sont :

- ✓ **L'âge** : on remarque une augmentation de l'incidence du nombre de TVP et d'EP chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Plusieurs mécanismes sont impliqués comme la réduction de la mobilité conduisant à une stase sanguine plus importante ou la présence d'une maladie veineuse chronique, d'une perte d'élasticité vasculaire, d'un retour veineux moins efficace ...

De plus, la présence de comorbidités comme les syndromes inflammatoires ou les cancers majorent le risque. On constate également un vieillissement de l'endothélium vasculaire qui favorise l'action du facteur tissulaire, l'activation de la coagulation et un état physiologique d'hypercoagulabilité.

- ✓ Les **antécédents de MTEV** : facteur de risque majeur surtout lorsque les TVP sont classées comme idiopathique (sans cause trouvée). Si elle est non idiopathique, le risque de récurrence est diminué en traitant la cause.
- ✓ **L'immobilisation prolongée** : représente un risque réel avec une diminution de la mobilité : pose de prothèse de hanche ou du genou, fracture du col du fémur, vol long-courrier.
- ✓ Les **pathologies cardiovasculaires** : ont un rôle indirect mais sont très fréquentes chez les personnes âgées. 15 à 30% des thromboses veineuses sont secondaires à un infarctus du fait de l'insuffisance cardiaque qu'il provoque (réduction du flux sanguin), de l'immobilisation liée à l'hospitalisation, de la stimulation par voie fémorale. L'autre pathologie très impliquée est l'accident vasculaire cérébral ou AVC. La paralysie secondaire à l'AVC augmente l'incidence des TVP sur le ou les membre(s) paralysé(s).
- ✓ Les **affections médicales aiguës** : comme l'insuffisance respiratoire aiguë, l'insuffisance cardiaque aiguë, les infections avec les syndromes inflammatoires, la déshydratation sévère sont responsables d'une modification de l'hémodynamique avec des risques d'hypercoagulabilité et de stase sanguine accentués par l'alitement prolongé et par augmentation des protéines de la coagulation lors d'un syndrome inflammatoire.
- ✓ Les **cancers** : 10-20% des patients développant une thrombose sont porteurs d'un cancer au moment du diagnostic, d'où l'intérêt de rechercher la cause. Lors du diagnostic, avant de conclure à une TVP idiopathique des examens complémentaires de cancérologie sont demandés et la TVP peut même être un élément de découverte de l'état néoplasique. Le risque de récurrence pour ce type de thrombose est beaucoup plus important que pour le reste du fait de l'évolution cancéreuse.
- ✓ **L'origine iatrogène** : certains médicaments très prescrits chez les personnes âgées comme les neuroleptiques et les antipsychotiques semblent augmenter le risque mais des études sont en cours pour évaluer leurs impacts et conclure sur leurs responsabilités. Par ailleurs, certains traitements hormonaux utilisés pour les cancers hormono-dépendant favorisent l'apparition de thrombose comme le tamoxifène par exemple.
- ✓ La **thrombophilie** : due à des anomalies constitutionnelles ou acquises de l'hémostase. Ces problèmes de thrombophilie peuvent être recherchés chez des personnes âgées présentant des thromboses idiopathiques à répétition. Il faut rechercher sur un bilan biologique un déficit en antithrombine, en protéine C ou S, une mutation du gène de la prothrombine, des anticorps anti-phospholipides (dans les lupus par exemple) ...

## C- SEMIOLOGIE

Les signes cliniques, même s'ils ne sont pas toujours spécifiques de la pathologie jouent un rôle important dans le diagnostic de la MTEV.

### **1. Tableau clinique des TVP :**

La TVP des membres inférieurs est souvent asymptomatique surtout après une chirurgie. Quand on trouve des signes cliniques, ils sont aspécifiques et le diagnostic repose sur des examens complémentaires comme l'écho-doppler.

Si la TVP est symptomatique, le patient peut ressentir une douleur au niveau du mollet à type de pesanteur ou tiraillement qui s'accroît à la charge ou lors des premiers pas. De plus, cette douleur est le plus souvent unilatérale ce qui peut orienter le diagnostic.

En plus de la douleur, on a un œdème unilatéral qui peut être déjà présent au réveil ou apparaître progressivement au cours de la journée. Cet œdème prend le godet à la palpation, mais le plus souvent le signe recherché est la perte de ballotement du mollet ; en temps normal le mollet est souple alors que lors d'une thrombose, il est beaucoup plus induré.

Plus la thrombose est proximale, plus l'œdème peut être important (dans le cas de la TVP iliaque, il intéresse tout le membre jusqu'à la racine de la cuisse).

Enfin, le troisième symptôme peut être un érythème avec une augmentation de la chaleur locale. (4) (7) (14) (27) (30) (31)

L'examen clinique n'a qu'une valeur d'orientation et devant la non spécificité clinique, les examens complémentaires sont indispensables.

### **2. Tableau clinique de l'EP :**

A l'opposé des TVP, la sémiologie de l'embolie pulmonaire prend une part plus importante pour le diagnostic même si les signes ne sont ni sensibles, ni spécifiques (32).

Cliniquement, on retrouve trois tableaux d'EP :

- Présence d'une douleur thoracique latérale de type pleurétique qui est augmentée par les mouvements et la toux. A cette douleur est associée une toux accompagnée d'expectorations sanguinolentes et une fièvre le plus souvent modérée.
- Révélation d'une dyspnée brutale ou progressive, isolée. Ce cas est très complexe au point de vue diagnostique différentiel.

- Le dernier cas, beaucoup plus rare est l'état de choc. On peut avoir une syncope ou lipothymie qui est due à une hypoxémie. Le contrario entre l'auscultation pulmonaire normale et l'hypoxémie est un bon élément en faveur de l'embolie pulmonaire.

Il est possible que ces tableaux cliniques se mélangent mais pour conclure au diagnostic de l'EP, il faut rechercher des facteurs de risques thromboemboliques, des signes périphériques de TVP et réaliser des examens complémentaires. (11) (27) (28) (30) (35)

## **D- DIAGNOSTIC**

Baser le diagnostic de TVP sur les signes cliniques fait courir le risque d'un traitement inutile, coûteux et dangereux dû au manque de spécificité et de sensibilité de la sémiologie.

Néanmoins, l'évaluation clinique est fondamentale et sert de base à la démarche diagnostique.

La possibilité d'une TVP et la probabilité clinique a priori de TVP est d'autant plus élevée qu'il existe des circonstances favorisantes ; la certitude diagnostique n'étant apporté que par des examens complémentaires.

Le passage de la suspicion clinique à la confirmation paraclinique s'accompagne d'un abandon du diagnostic plus ou moins fréquent selon la localisation du thrombus.

Il existe des examens complémentaires plus ou moins spécifiques pour le confirmer.

### **1. Approche diagnostique et score de probabilité clinique de TVP.**

L'examen clinique ne permet jamais à lui seul d'affirmer ou d'exclure le diagnostic de TVP. Ainsi parmi les patients chez qui une thrombose veineuse profonde est supposée, le diagnostic n'est vérifié que dans 30 % des cas.

Les signes cliniques habituellement décrits ont des sensibilités et spécificités variables rendant hasardeux le diagnostic. Devant cette difficulté clinique, des scores de probabilité clinique et des algorithmes ont été établis afin de guider au mieux les praticiens dans le choix des examens complémentaires.

Plusieurs scores de probabilité cliniques ont été établis avec comme objectif principal d'identifier les patients à faible risque et de mieux cibler les demandes d'examens complémentaires. A ce jour, le score de Wells demeure le score de probabilité le plus utilisé, et surtout celui qui a été validé aussi bien en milieu hospitalier qu'en médecine de ville.

L'approche diagnostique actuellement recommandée consiste à établir dans un premier temps la probabilité clinique en listant un certain nombre d'items du score de Wells. Ces items prennent en compte à la fois les principaux facteurs de risques de thrombose et également des

signes cliniques de TVP. Une pondération a été attribuée à chaque item permettant ainsi le calcul d'un score. Les items sont listés ci-dessous : cancer actif, paralysie, parésie ou plâtre, alitement de plus de 3 jours ou chirurgie majeure datant de moins de 4 semaines, douleur sur un trajet veineux, œdème de tout l membre inférieur .....

Une fois le calcul effectué, la probabilité clinique est dite forte lorsque le score est supérieur ou égal à 3, intermédiaire si égal à 1 ou 2 et faible si le score est inférieur à 1.

**Score de Wells pour les thromboses veineuses profondes**

Paralysie, parésie ou immobilisation plâtrée récente	1 point
Douleur à la palpation du trajet des veines profondes	1 point
Oedème de la cuisse ou du mollet	1 point
Immobilisation prolongée (> 3 jours) ou chirurgie récente (≤ 1 mois)	1 point
Cancer actif	1 point
Tuméfaction du mollet d'au moins 3 cm par rapport au côté asymptomatique	1 point
Oedème unilatéral prenant le godet	1 point
Dilatation non variqueuse des veines superficielles	1 point
Antécédent de thrombose veineuse profonde	1 point
Présence d'un diagnostic différentiel au moins aussi probable	- 2 points

Probabilité de thrombose veineuse profonde selon le score de Wells :

- Forte (53%) si score ≥ 3
- Intermédiaire (17%) si score = 1 ou 2
- Faible si ≤ 0

<http://www.wikimedecine.fr>

Figure 17 : Score de Wells (70)

Une TVP est authentifiée dans 3% des cas pour un niveau du score faible, 17% des cas pour un niveau intermédiaire et 74% des cas pour un niveau des probabilités forte.

Ce score possède également des limites car dans l'étude ont été exclues toutes les personnes présentant des antécédents de MTEV ou de suspicion d'embolie pulmonaire, les femmes enceintes et les sujets sous anticoagulants. De même, on remarque la présence de 3 items redondants en rapport avec l'augmentation du volume du membre. (13) (14) (21) (27) (32)

Une fois évoqué, le diagnostic doit être confirmé par des examens complémentaires échocardiographie-doppler d'emblée si probabilité forte ou bien dosage des D-Dimères dans les autres cas.

## **2. Examens complémentaires**

### *a) Dosage des D-DIMÈRES*

Les D-Dimères sont les produits de dégradation de la fibrine. La valeur prédictive positive d'une élévation des D-Dimères est faible car de nombreuses causes à l'origine d'une hyperfibrinogénémie peuvent être responsables de cette élévation. (4) (7) (11) (27)

Dans la MTEV, un taux plasmatique élevé supérieur à 500 microgrammes par litre traduit la présence d'un thrombus actif (activation simultanée de la coagulation et de la fibrinolyse). La valeur prédictive négative d'une élévation des D-Dimères est forte (supérieure à 95%). Le diagnostic de MTEV est très peu probable lorsque le taux est normal.

Le dosage des D-dimères est donc utilisé essentiellement pour exclure le diagnostic de MTEV chez les patients dont le score de probabilité clinique est faible ou intermédiaire.

En ce qui concerne le dosage, il existe quatre méthodes :

- ✓ La méthode ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbet Assay) est la plus sensible. Il s'agit d'une méthode immuno-enzymatique quantitative. Elle se base sur l'utilisation d'anticorps anti D-Dimères qui couplés à une enzyme phosphatase ou peroxydase après fixation de l'antigène. En mettant dans le milieu un substrat chromogène de l'enzyme, celui-ci émet alors un rayonnement fluorescent, mesuré par photométrie et proportionnel à la concentration en D-Dimères. Ce test a une bonne sensibilité aux alentours de 97 à 100% avec une valeur prédictive négative supérieure à 95% (c'est-à-dire que si le test est négatif le risque d'erreur est inférieur à 5%). Les résultats sont obtenus entre 25 et 40min selon le kit utilisé.
- ✓ La méthode au latex correspond à la visualisation des D-Dimères par l'agrégation de particules de latex recouvertes d'anticorps anti D-Dimères. Il s'agit d'un test semi-quantitatif sur lame qui est moins sensible que le test ELISA (60 à 90%). De plus le nombre de faux négatifs est de l'ordre de 15 à 20%.
- ✓ Le test sur sang complet qui consiste à utiliser des anticorps dirigés à la fois vers une protéine membranaire du globule rouge en plus de D-Dimères. Ainsi au-dessus d'un certain seuil de D-Dimères, on aperçoit une agglutination érythrocytaire. Le problème avec cette méthode est la présence d'une forte variabilité inter-observateur (comme la lecture se fait à l'œil nu) et peut varier en fonction du type de sang prélevé (veineux ou capillaire).
- ✓ Le test turbidimétrique qui a montré une bonne performance avec des sensibilités proches du test ELISA.

Pour la plupart de ces tests, une valeur seuil a été fixé à 500µg/l (ou 500ng/ml). Lorsque le test est positif, quel que soit la méthode de dosage utilisée il faut faire un examen paraclinique car la valeur prédictive positive est faible comparée à la négative. C'est-à-dire que si le test est négatif on est quasiment sûr qu'il n'y a pas thrombose mais si le test est positif on ne peut pas conclure puisque les D-Dimères peuvent augmenter en dehors de la MTEV (cancer, CIVD, polytraumatisme, AVC...) et sont souvent de base à un seuil élevé chez la personne âgée. (13) (14) (21) (30) (32)

### ***b) Echo-doppler veineux***

L'échographie doppler est l'examen de référence pour le diagnostic de la TVP et a supplanté la phlébographie (examen invasif) qui reste tout de même le « gold standard ». L'écho-doppler est un examen clinique direct des veines permettant une analyse des vaisseaux et des composés circulatoires. Il se base sur l'association de deux techniques utilisant toutes deux les ultrasons :

- L'échographie qui utilise les variations de vitesse de propagation des ondes acoustiques à travers les différents tissus.
- Le doppler qui utilise la différence entre la fréquence de l'onde acoustique émise par une sonde et celle de l'onde réfléchi par une cible en mouvement.

Ainsi grâce à l'échographie, on va déterminer la structure vasculaire (diamètre de la veine, souplesse, présence d'un thrombus) et grâce à l'effet doppler on déterminera la vitesse circulatoire, le profil des flux et leurs sens (laminaire ou turbulent). (4) (7) (27)

Pour cet examen, on utilise des sondes à la fois émettrices et réceptrices d'ultrasons. Les sondes utilisées ont des fréquences différentes (hautes ou basses) selon la région examinée. Pour résumer, on considère que les sondes basses fréquences sont utilisées pour la zone abdominale (veine iliaque à veine cave) et pour les veines de la cuisse et du mollet s'il y a un œdème important ou si la personne est obèse. Pour les sondes hautes fréquences, elles sont utilisées pour les axes veineux partant de la région inguinale jusqu'au mollet.

Selon la zone examinée, le patient doit être dans une certaine position pour faciliter l'analyse et ne pas fausser les résultats. Le malade est en décubitus dorsal pour un examen se déroulant de la veine cave à la veine fémorale superficielle et en position assise pour l'étude du creux poplité et des veines du mollet.

Pour une personne âgée, la position assise ne peut pas forcément être maintenue. On réalise donc l'examen en décubitus et les résultats sont plus difficiles à interpréter.

L'étude doppler est un examen bilatéral et comparatif du réseau veineux superficiel et profond s'étendant des veines poplitées à l'abouchement de la veine cave inférieure dans l'oreillette droite se déroulant en premier lieu en balayage progressif de coupes transversales complété de coupes longitudinales pour apprécier l'étendue d'un thrombus et de son adhérence à la paroi.

S'il y a une TVP, on peut observer à l'écho doppler :

- L'absence de flux au niveau du thrombus
- L'asymétrie ou l'inversion des flux
- Le développement des collatérales en réponses aux compressions réalisées lors de l'examen.

Grâce à l'échographie on peut également dater un thrombus car celui-ci devient adhérent à la paroi en vieillissant, irrégulier et surtout échogène. On peut également distinguer une non compressibilité de la veine, une dilatation veineuse ou encore une immobilité des valvules.

L'écho-doppler est réalisé de façon systématique quand le taux de D-Dimères est supérieur 500µg/ml du fait de sa très bonne sensibilité et spécificité. De plus, il présente de très nombreux avantages comme il est non invasif, non irradiant, moins couteux que la phlébographie et la possibilité de le réaliser au lit du patient. (13) (14) (31) (32)

### *c) Phlébographie*

Elle est obtenue après injection de 60 mL de produit iodé dans une veine dorsale de chacun des pieds. Un garrot est placé à la cheville et à la cuisse pour opacifier le réseau veineux profond. Même si l'écho-doppler reste le plus utilisé, la phlébographie reste l'examen de référence du diagnostic de la TVP. Elle est utilisée aujourd'hui chez des patients qui ont des résultats non significatifs à l'écho-doppler ou pour tous les essais cliniques. (7)

On distingue la phlébographie ascendante (la plus fréquemment utilisée) et la phlébographie rétrograde où le produit est injecté au niveau fémoral. L'examen est réalisé chez un patient à jeun depuis au moins 6h et une préparation est possible pour éviter un risque d'allergie au produit de contraste iodé. Elle est souvent impossible à réaliser chez la personne âgée car elle ne peut pas être réalisée au chevet du patient et elle est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère. (11) (13) (14) (30) (31)

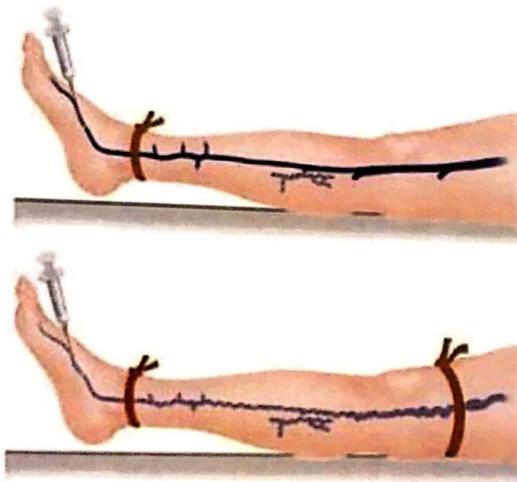


Fig 29.7 Phlébographie ascendante. Le réseau des veines profondes est visualisé de façon plus détaillée en plaçant un garrot au-dessus du genou.

Figure 18 : Phlébographie

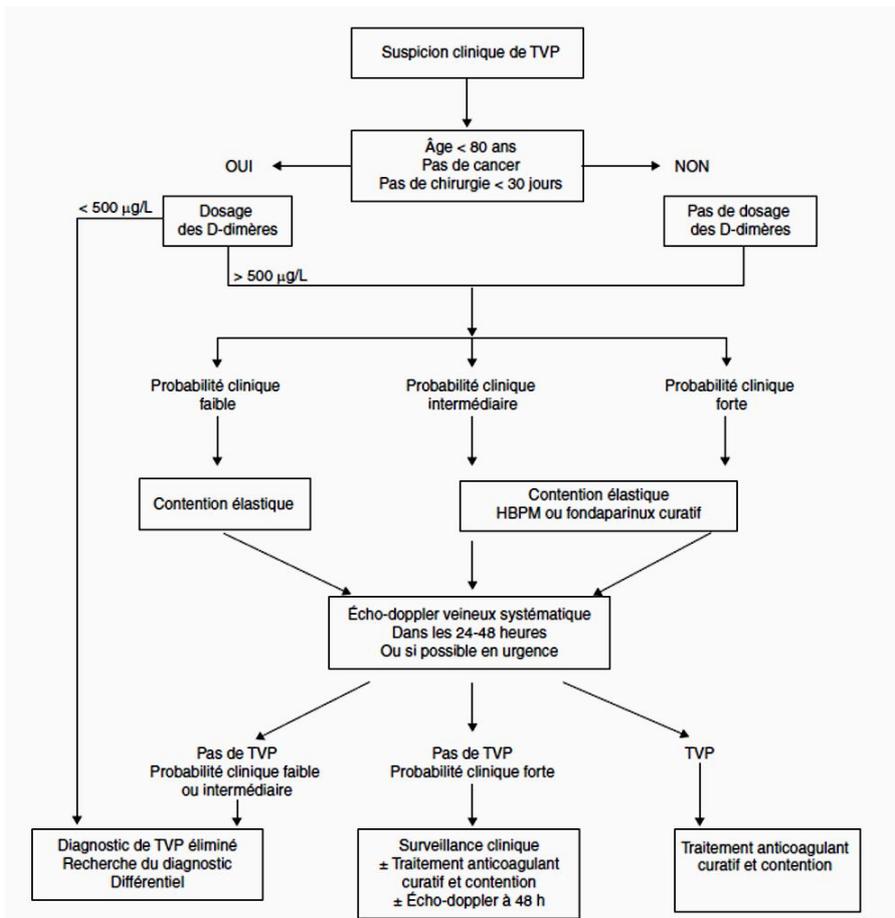


Figure 19 : Stratégie diagnostique d'une TVP (14) (27)

## **E- RECHERCHE DES ETIOLOGIES**

### **• Recherche d'un facteur déclenchant transitoire**

Les facteurs reconnus comme transitoires et qui interviennent dans le choix de la durée du traitement sont : une chirurgie ou une fracture des membres inférieurs survenant dans les 3 mois, une immobilisation prolongée au-delà de 3 jours. La TVP est alors dite secondaire ou provoquée. En l'absence de ces facteurs, la TVP est dite idiopathique ou non provoquée ou spontanée ou ambulatoires et un bilan à visée étiologique doit être réalisé. (7) (13) (14) (31)

### **• Recherche d'une thrombophilie**

La thrombophilie est définie comme la présence d'une anomalie biologique exposant au risque thrombotique veineux.

Elle peut être constitutionnelle par : mutation du facteur V de type Leiden, par mutation du facteur II, par déficit en protéine C ou S ou antithrombine III, par élévation du facteur VIII ou par hyperhomocystéinémie. (7)

Elle peut être acquise. Le bilan de thrombophilie est indiqué chez les sujets inférieurs à 60 ans dans les cas suivants :

- Premier épisode non provoqué de TV proximale ou EP
- Premier épisode provoqué ou non de TVP proximale ou EP chez la femme en âge de procréer
- Récidive provoquée ou non de TVP proximale ou EP
- Récidive de TVP distale non provoquée

Le bilan de thrombophilie doit être pratiqué à distance de la phase aiguë, de préférence 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement anticoagulant ou sous traitement préventif par héparines de bas poids moléculaires si l'on considère le risque thrombotique important (13) (14) (31).

### **• Recherche d'une néoplasie**

L'incidence du cancer est significativement plus élevée chez les patients ayant une TVP idiopathique ou récidivante et serait plus importante dans les 6 à 12 premiers mois suivant la constitution de la néoplasie. L'utilité de la découverte d'un cancer occulte, en termes de survie et surtout de qualité de vie, n'est pas connue et le bilan de dépistage nécessaire n'est pas codifié. Le dépistage est proposé après 40 ans ou si le bilan de thrombophilie est négatif et il comprend habituellement un dosage des PSA (antigènes spécifiques de prostate) chez l'homme, un examen gynécologique avec mammographie et échographie pelvienne chez la femme. Une

recherche de sang dans les selles et une radiographie du thorax sont effectués dans les deux cas. (7) (13) (14) (31)

Les autres examens ne sont pas systématiques, mais indiqués en fonction de la clinique. Une surveillance clinique répétée sur au moins un an est indispensable.

## **F- MOYENS DIAGNOSTICS DE L'EP**

### **1. La sémiologie et premiers examens**

Comme décrite précédemment, l'embolie pulmonaire est la complication majeure de la TVP. Le diagnostic de cette complication est systématique quand celui de la TVP est confirmé même en l'absence de signes pulmonaires, ou il est évoqué sur la base d'une symptomatologie pulmonaire (figure 21).

Contrairement à d'autres pathologies, la sémiologie est au premier plan de la démarche diagnostique et conduit aux examens complémentaires.

Les signes cliniques comme une douleur pleurale accompagnée d'une hémoptysie, une dyspnée isolée ou un état de choc ne permettent pas à eux seuls de confirmer ou d'exclure l'hypothèse d'une EP. Ces signes s'accompagnent d'examens complémentaires d'orientation simples comme un électrocardiogramme, une radiographie pulmonaire ou une gazométrie.

En ce qui concerne l'ECG, il est normal dans 30% des cas et sa valeur d'orientation diagnostique est faible. Par contre l'inversion des ondes T, une déviation à droite de l'onde QRS, une amplification de l'onde S et/ou Q peuvent être en faveur d'un état de cœur aigu pulmonaire ou un état de choc.

La radiographie thoracique est le plus souvent normale et est utilisée pour un diagnostic différentiel. Sinon on peut voir dans certains cas une élévation de la coupole diaphragmatique, un épanchement pleural en général discret, une hyperclarté parenchymateuse localisée, une dilatation de l'artère pulmonaire ou des atélectasies (affaissement des alvéoles privées d'O<sub>2</sub>) évocatrice d'EP.

En ce qui concerne la gazométrie artérielle, on mesure la pression artérielle en CO<sub>2</sub> et en O<sub>2</sub>. Le plus souvent, on observe une hypoxie avec une PO<sub>2</sub> inférieure à 70mmHg voire inférieure à 50 en faveur d'une EP grave et une hypocapnie avec une PCO<sub>2</sub> inférieure à 32mmHg accompagnée d'une alcalose respiratoire.

L'ensemble de ces signes cliniques permet d'établir pour chaque individu une probabilité clinique soit de façon empirique, soit par un système de score standardisé. (29) (31) (33) (35) (36) (41)

## 2. Les scores de probabilité clinique

Les scores standardisés de probabilité clinique sont au nombre de 2 : le score de Wells et le score de Genève ou Wicki (figure 20).

Le score de Wells diffère en quelques points de celui de la TVP mais il implique une évaluation subjective avec le diagnostic alternatif. Donc pour un même individu il peut exister une discordance entre deux praticiens qui ne poseraient pas les mêmes hypothèses de diagnostic. Cela conduit à une modification du score de probabilité avec soit une augmentation ou une diminution de ce dernier.

Ainsi avec le score de Wells, si on obtient :

- un score inférieur à 2, la probabilité est faible et la prévalence est de 10%
- un score entre 2 et 6, la probabilité est intermédiaire et la prévalence est de 30%
- et un score supérieur à 7, la probabilité est forte et la prévalence est de 70%.

Pour le score de Genève, il s'agit d'un test applicable aux patients admis aux urgences car il s'appuie sur des éléments cliniques simples, objectifs et paracliniques comme l'analyse gazeux du sang artériel et la radiographie pulmonaire. (14) (27) (28) (29) (30)

**Tableau 3 : Score de Genève « modifié et simplifié » de l'EP**

<b>Facteurs de Risque</b>		
Age ≥ 65 ans	1	
Antécédents de TVP ou EP	1	
Chirurgie ou fracture de membres inférieurs dans le mois précédent	1	
Cancer (ou hémopathie) active ou rémission < 1 an	1	
<b>Symptômes</b>		
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	1	
Hémoptysie	1	
<b>Signes cliniques</b>		
Tachycardie 75 – 94 bpm	1	
Tachycardie ≥ 95 bpm	1	
Douleur à la palpation d'un membre inférieur (trajet veineux) et oedème unilatéral	1	
	<b>Score</b>	<b>Probabilité d'EP</b>
Forte probabilité clinique d'EP	> 4	> 60%
Probabilité clinique intermédiaire d'EP	2-4	30-40%
Faible probabilité clinique d'EP	< 2	< 10%

Figure 20 : Score de Genève (42)

## **G- EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

### **1. Dosage des D-Dimères**

Ils sont utilisés en première intention lors d'une suspicion d'EP avec une probabilité clinique faible mais n'ont aucun intérêt pour les patients atteints d'une pathologie augmentant leur taux. De plus, pour une forte probabilité, il n'est pas nécessaire de faire le dosage car il n'élimine pas le diagnostic. En effet si le dosage des D-Dimères permet d'exclure une EP chez 58% des patients de moins de 40 ans, il exclut seulement 5% des patients de plus de 80 ans, d'où leur manque d'intérêt chez la personne âgée. (14) (27) (28) (29) (30) (34)

### **2. L'angiographie pulmonaire**

L'angiographie pulmonaire consiste en l'injection sélective dans une artère pulmonaire d'un produit de contraste au moyen d'un cathéter introduit par une veine du bras ou par voie fémorale. Il s'agit de l'examen de référence de l'EP depuis les années 60.

Elle est actuellement délaissée pour des examens moins invasifs et moins coûteux possédant des taux de mortalité quasiment nul comme la scintigraphie pulmonaire, l'angioscanner spiralé, l'échocardiographie mais elle reste utilisée pour poser le diagnostic d'EP quand il existe un manque de fiabilité avec les examens non invasifs.

C'est un examen qui dure 1h à 1h30 avec souvent une prémédication à base de corticoïdes pour diminuer le risque d'allergie. Une fois l'injection réalisée, des clichés radiographiques sont pris à intervalles de temps réguliers. Cet examen est très peu réalisé chez la personne âgée car contre indiqué chez les insuffisants rénaux. Les inconvénients de cette technique chez la personne âgée sont divers comme la néphrotoxicité du produit de contraste ou encore un taux de mortalité non négligeable.

L'angiographie permet de quantifier le degré d'obstruction par le calcul de l'index de Miller fondé sur le siège de l'obstruction et le degré d'hypoperfusion artériolaire. C'est le seul examen permettant d'obtenir des clichés centrés sur une artère lobaire, segmentaire voir sous-segmentaire en injectant le produit au plus près de l'artère à étudier. (14) (27) (28) (30) (35) (36) (39)

### **3. La scintigraphie pulmonaire**

La scintigraphie pulmonaire repose sur la visualisation du poumon à l'aide de traceurs radioactifs spécifiques émetteurs de photons gamma.

On va distinguer deux types de scintigraphie :

- La scintigraphie de perfusion
- La scintigraphie de ventilation

#### ***a) Scintigraphie de ventilation***

Elle consiste à faire inhaler au patient un aérosol liquide ou solide contenant des microparticules radio-marquées par du Technétium qui se déposent au niveau des alvéoles ou un gaz radioactif comme le Xénon 133 ou le Krypton 81. Tout comme pour la scintigraphie de perfusion, on analyse la distribution à l'aide d'un compteur à scintillation.

Il s'agit d'un examen peu invasif avec une faible irradiation, sans contre-indication d'où l'intérêt de son utilisation chez le patient âgé et l'insuffisant rénal. De plus, si on a un score de probabilité fort plus une probabilité scintigraphique suffisante on peut conclure au diagnostic d'embolie pulmonaire. C'est un examen avec une forte sensibilité mais un manque de spécificité.

#### ***b) Scintigraphie de perfusion***

Elle consiste à injecter par voie intraveineuse des agrégats d'albumine humaine marqués au Technétium 99m qui migrent dans le poumon et se bloque au niveau des artérioles pulmonaires pendant quelques heures. A l'aide d'une gamma caméra, on met en évidence la scintillation des particules sous différentes incidences. Les anomalies de perfusion apparaissent sous formes de lacunes ou d'hypoactivités.

L'inconvénient chez la personne âgée c'est qu'elle peut conduire à des faux positifs en raison de l'altération de la vascularisation pulmonaire distale, correspondant à des zones mal ventilées du fait du vieillissement pulmonaire.

Le diagnostic de l'EP repose sur la mise en évidence d'une ventilation normale au niveau d'un segment pulmonaire non ou hypoperfusée (défaut de perfusion).

L'existence d'une pathologie cardiorespiratoire perturbe la ventilation pulmonaire. Une scintigraphie positive chez un patient à faible probabilité clinique doit ainsi motiver la réalisation d'autres examens pour confirmer le diagnostic.

Une scintigraphie pulmonaire normale permet d'éliminer le plus souvent une EP. Ainsi, la combinaison d'une scintigraphie normale avec un score de probabilité clinique faible permet au contraire d'exclure une EP. (14) (27) (28) (29) (30) (33) (35) (36) (39) (41)

### **4. L'angioscanner spiralée**

Il a été introduit dans le diagnostic de l'EP au début des années 1990. On injecte un produit de contraste par voie veineuse périphérique mis en évidence par un générateur tube à rayon X. La rotation circulaire du couple générateur-tube à rayon X et le déplacement linéaire du patient sur la table d'examen permet l'acquisition spiralée des images. Ces images permettent une reconstitution volumique et l'EP se traduit par un défaut d'opacification de la lumière vasculaire qui est lié à la présence d'un caillot sanguin dans l'arbre artériel pulmonaire.

Du fait de l'injection d'un produit de contraste iodé, cet examen doit être réalisé avec les précautions d'usage. En effet il peut être contre indiqué en cas d'hypersensibilité ou d'insuffisance rénale sévère.

Pour réaliser l'examen chez un sujet âgé, on peut faire une hydratation préalable par du NaCl 0,9% ou du bicarbonate pour faciliter l'élimination du produit de contraste. De plus, il faut arrêter les médicaments néphrotoxiques ainsi que les biguanides tel que la metformine 48h avant et après car elle peut être responsable d'une acidose lactique létale.

Cet examen, même non invasif, possède des limites car pour obtenir des images de bonne qualité au niveau pulmonaire, le patient doit être en apnée. Il faut donc une bonne coopération avec le patient ce qui n'est pas toujours très aisé. On utilise dans ce cas un scanner multibarrette pour réduire le temps d'apnée tout en augmentant la résolution (32) (27) (30)

Le scanner multicoupe est une évolution technologique majeure, caractérisée par l'introduction d'un nouveau système de détection. Cette technique présente trois avantages significatifs par rapport au scanner hélicoïdal monobarrette. Le volume couvert par unité de temps est environ quatre fois plus important, ce qui réduit d'autant les temps d'acquisition et permet de limiter la quantité de produit de contraste injecté. Les résolutions temporelle et spatiale sont améliorées. Enfin, l'épaisseur de coupe peut être déterminée rétrospectivement. Cette technique va probablement révolutionner la pratique médicale dans de nombreux domaines, comme l'avait fait le scanner hélicoïdal il y a 10 ans. Les résultats les plus significatifs portent sur le thorax, le cœur et les vaisseaux. Les explorations ostéo-articulaires et des patients polytraumatisés sont également significativement améliorées.

Les scanners multibarrettes ont une sensibilité de 83% et une spécificité de 96%. (14) (28) (29) (35) (36) (39) (41)

## **5. L'échocardiographie**

Elle fait partie du diagnostic de l'EP afin de rechercher des signes directs (ralentissement cardiaque, visualisation du thrombus) ou indirects (dilatation du ventricule droit, hypertension pulmonaire, hypokinésie du ventricule droit ...). (32)

Elle peut se faire de deux façons :

- Échocardiographie par voie thoracique ou échocardiographie transthoracique (ETT)
- Echocardiographie par voie transoesophagienne (ETO)

La première méthode est réalisée pour rechercher des signes de cœur pulmonaire et la seconde pour visualiser directement le thrombus dans la cavité cardiaque droite ou dans le tronc de l'artère pulmonaire.

L'échocardiographie ne permet pas de voir forcément d'anomalie pour tout type d'EP mais plutôt pour des EP massives.

Il existe plusieurs critères diagnostiques d'embolie pulmonaire à l'échocardiographie :

- La dilatation du ventricule droit qui traduit une surcharge diastolique de ce ventricule. On détermine un rapport VD/VG en diastole
- Cœur aigu pulmonaire
- Hypokinésie de la paroi libre du Ventricule droit au niveau de sa portion moyenne
- Hypertension artérielle pulmonaire s'accompagnant d'une hypertrophie du ventricule droit qui s'adapte à la dilatation de celui-ci.

Parmi ces critères, celui qui a la meilleure valeur prédictive est le rapport VD/VG supérieur à 0,6. (29) (30) (35) (36) (39)

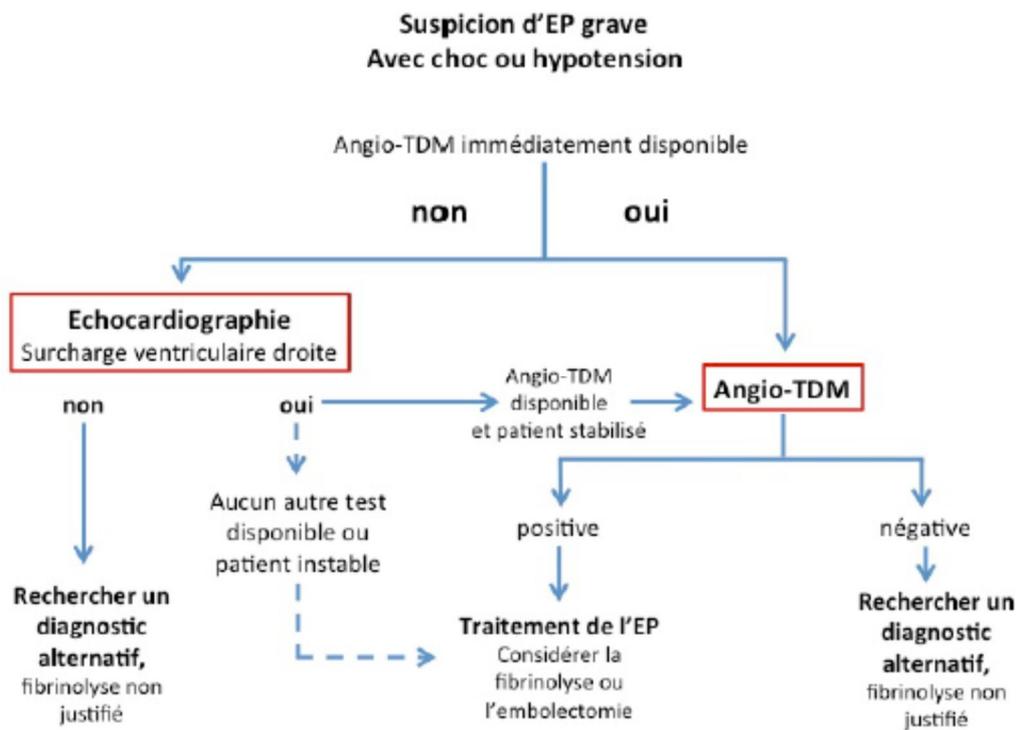


Figure 21 : Stratégie diagnostique de l'EP (42)

Une embolie pulmonaire grave est une EP avec un choc ou une hypotension systémique ( $PAS \leq 90$  mmHg ou chute de 40 mmHg 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. (27) (28) (29) (32) (33) (35).

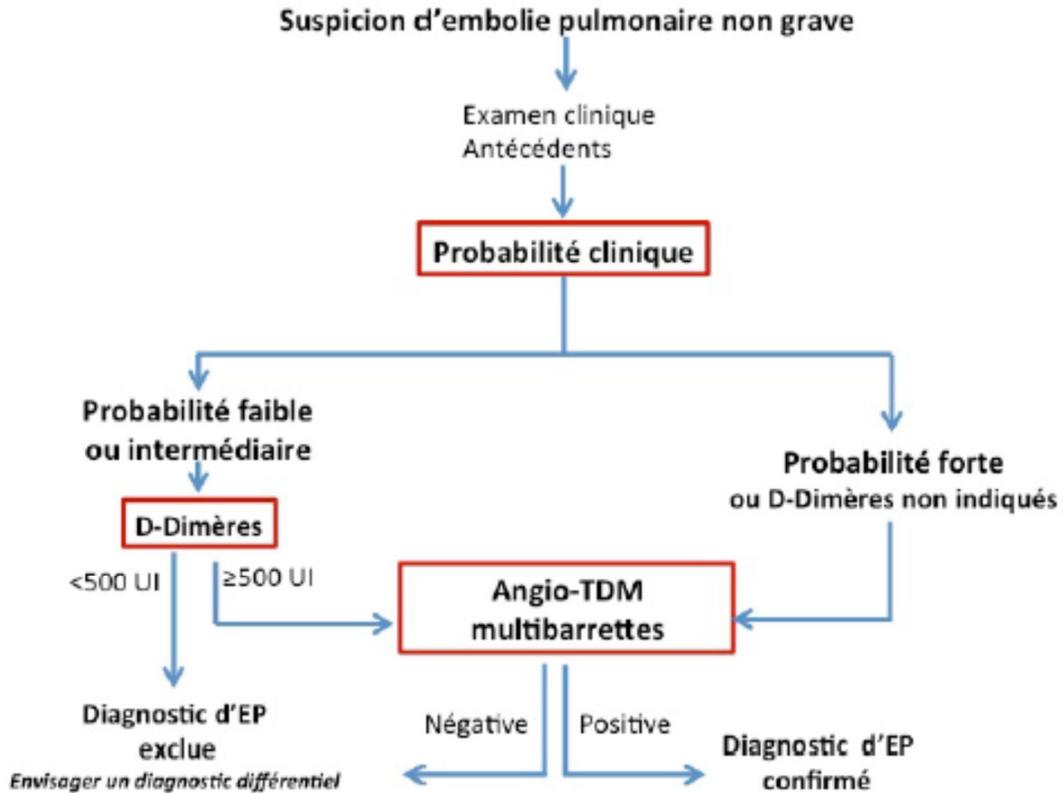


Figure 22 : Stratégie diagnostique d'EP non grave (28) (42)

Comme pour la TVP proximale, une probabilité clinique forte doit conduire à l'instauration immédiate d'un traitement anticoagulant. (32) (33) (35).

Aussi bien pour la TVP que pour l'EP, une fois la démarche diagnostique lancée, elle ne doit être arrêtée que lorsqu'une conclusion formelle est établie. Le problème chez la personne âgée est que l'embolie pulmonaire passe souvent inaperçue devant une dyspnée, une toux, une augmentation de CRP, ou encore une insuffisance cardiaque. Le risque de récurrence d'une MTEV ou de mort subite dans les 3 mois est ainsi multiplié par 6 si le diagnostic n'est pas établi la première fois et sans suivi thérapeutique.

# III- MTEV ET PERSONNE AGE

## A- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

### 1. Les Héparines

L'héparinothérapie est le premier traitement médicamenteux instauré chez un patient atteint d'une TVP ou d'une EP. Elle peut être utilisée à des doses curatives ou prophylactiques pour prévenir le risque de MTEV (la prophylaxie sera traitée dans la dernière partie du manuscrit).

L'héparinothérapie n'excède pas dix jours en général et un relai avec des antivitamines K (AVK) est généralement mis en place pour des traitements plus longs.

Au départ, on utilise une héparinothérapie car ce sont des médicaments administrés par voie parentérale qui ont une action immédiate. Deux types d'héparines sont utilisées (15) (40) (57)

- Les HNF ou Héparine Non Fractionnées
- Les HBPM ou Héparines de Bas Poids Moléculaires

#### *a) les héparines non fractionnées*

- **Découverte**

Découverte en 1916 par Marc Lean, Howell précise sa nature chimique en 1918. C'est à partir de 1936 qu'elle est utilisée pour la première fois comme anticoagulant chez l'homme. Depuis, elle a pris une place importante dans le traitement de la MTEV même si elle est de plus en plus délaissée pour les HBPM.

- **Préparation**

En ce qui concerne leurs préparations, les héparines commercialisées sont des produits naturels extraits principalement de muqueuse intestinale de porc ou de poumon de bœuf. Dans un premier temps, une protéolyse est réalisée en milieu basique pour faire l'extraction tissulaire. Dans un second temps, une purification par précipitation à l'aide d'un ammonium quaternaire est réalisée, suivie d'une dépyrogénéation, d'une décoloration et enfin d'une élimination des réactifs.

- **Composition**

L'HNF est un mélange complexe de mucopolysaccharides sulfatés très hétérogènes avec une masse moléculaire variant entre 3000 et 35000 Da (moyenne vers 15000 Da). Malgré leur grande hétérogénéité, on reconnaît sur la partie glucidique une structure de base composée d'une alternance de D-glucosamine et d'acide uronique. C'est ainsi qu'un pentasaccharide naturel présent sur un tiers des héparines commercialisées permet la liaison à l'antithrombine III. C'est cette notion qui est à la base du développement des nouveaux anticoagulants comme le fondaparinux. (19) (43)

- **Mécanisme d'action**

L'action principale de l'HNF est l'action anticoagulante en potentialisant l'action de l'antithrombine III. Grâce au complexe HNF-ATIII, on multiplie par 1000 l'activité de l'ATIII. Mais le mécanisme d'action dépend de la taille et de la masse moléculaire de l'HNF. Ainsi si les masses moléculaires sont faibles (inférieure à 5400 Da), l'HNF aura une action quasi exclusive anti Xa. Tandis que pour les masses moléculaires plus importantes, on aura une activité anti-Xa et anti-IIIa. (14) (43) (45)

- **Pharmacocinétique**

Elle est variable d'un individu à un autre et même au cours du temps chez une même personne, d'où la nécessité d'ajuster la posologie au poids corporel et à la mesure de l'activité anti-Xa ou du TCA (voir prochain paragraphe) (42).

Par voie orale, l'héparine dégradée par l'acidité gastrique ne franchit pas la barrière digestive. Son administration se fait donc par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Par voie intraveineuse, l'HNF subit une dégradation hépatique et une élimination urinaire rapide avec une demi-vie moyenne de 60 à 90 min. Cette dernière dépend également de la teneur en protéines plasmatiques puisque par les groupements anioniques, elle se lie à diverses protéines circulantes (facteur 4 plaquettaire, vitronectine...) et cette liaison est dose-dépendante. (19) (43) (44) (45)

- **Contrôle de l'effet anticoagulant :**

Lorsqu'on injecte l'héparine par voie intraveineuse, il est facile de contrôler l'effet anticoagulant par mesure de l'activité anti-Xa qui doit être comprise entre 0,2 et 0,4 unités anti facteur Xa/ml ou par le temps de céphaline activée ou TCA. Ce contrôle permet une adaptation de la posologie. D'après les dernières recommandations de l'ANSM, le TCA n'est plus adapté pour mesurer l'activité de l'HNF, pourtant on retrouve toujours son indication dans le RCP de chaque spécialité.

Le TCA mesure à 37°C le temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes en présence de kaolin, de céphaline et de calcium ionisé qui permet de déclencher la réaction. En fait le TCA explore les facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V et II plus le fibrinogène. En présence d'un traitement par héparine, le TCA devrait être allongé entre 2 et 3 fois par rapport au temps du témoin. (14) (19)

- **Schéma thérapeutique**

L'HNF peut être administrée par perfusion intraveineuse continue ou discontinue ou par voie sous-cutanée. La voie IV est préférable si une activité anticoagulante immédiate est recherchée car l'efficacité obtenue par voie sous-cutanée est plus aléatoire.

Le choix de l'administration dépend du type d'HNF utilisée : soit elle est sous forme de sel de sodium (Héparine Choay) et dans ce cas elle est injectée par voie IV, soit elle est sous forme de sel de Calcium (Calciparine) et dans ce cas seule la voie SC est possible (19) (42).

En ce qui concerne le schéma posologique :

- Pour l'héparine sodique, hors coagulopathie, une injection continue à la seringue électrique d'une dose initiale de 20 UI/Kg/H est réalisée pouvant être accompagnée auparavant d'une dose de charge en bolus IV direct de 50 UI/Kg pour atteindre dès le début du traitement une héparinémie efficace. Cette dose initiale de 20 UI/kg/h sera adaptée en fonction du suivi biologique.
- Pour l'héparine calcique : une dose initiale de 200UI/Kg/jour est administrée en 2 ou 3 injections en fonction du volume à injecter (au-delà de 0,6 ml). La dose curative initiale en gériatrie est diminuée à 400UI/Kg/jour.

En même temps que la première injection, une injection intraveineuse directe d'héparine sodique à la dose de 50 UI/Kg peut être réalisée en gériatrie pour atteindre dès le début du traitement une héparinémie efficace.

La durée du traitement est de 3 ou 4 jours en IV puis jusqu'à 10 jours par voie sous-cutanée avec un relai par les AVK.

Pour une EP, le traitement par HNF est commencé avant même que le diagnostic ne soit confirmé s'il existe une forte présomption d'EP. (14) (40) (43) (46)

- **Surveillance biologique**

La surveillance biologique du traitement à l'héparine associe un test qui mesure l'hypocoagulabilité (TCA) et un test qui mesure l'héparinémie. En fait de plus en plus on abandonne le test à l'héparinémie et on mesure l'hypocoagulabilité en réalisant un TCA. La

sensibilité des réactifs TCA à une même dose d'héparine est variable. Il est nécessaire que le clinicien soit informé par le biologiste de sa zone thérapeutique usuelle compte-tenu du réactif utilisé.

En raison de l'effet thrombopéniant imprévisible d'héparine chez certains malades, il est obligatoire de surveiller la numération des plaquettes 2 fois par semaine pendant les trois premières semaines, et une fois par semaine ultérieurement. La mise en évidence d'une thrombopénie qui apparaît pendant le traitement impose son arrêt sous peine de complications qui peuvent être très graves (aggravation de la MTEV, accident ischémique artériel...). (14) (19) (43) (46)

- **Principaux effets indésirables**

- Risque hémorragique

Ce risque existe en cas de non-respect des contre-indications, d'un surdosage en héparine, d'un manque de surveillance, d'une thrombopénie d'association à d'autres médicaments anticoagulants ou antiplaquettaires.

En cas de surdosage, il existe un antidote : le sulfate de protamine. Il est injecté en IV lente et 1mg de protamine neutralise l'action de 100 UI d'héparine en dissociant le complexe HNF-ATIII. La dose de protamine est calculée en fonction de la dose d'héparine injectée et suivant l'évaluation de la concentration résiduelle.

- Thrombopénie

Les thrombopénies peuvent être précoces ou tardives :

- Les précoces surviennent dans les cinq premiers jours. Elles sont le plus souvent modérées et ne conduisent pas à l'interruption du traitement car résolutive en moins d'une semaine.
- Les tardives surviennent quant à elles entre le cinquième et le 21<sup>ème</sup> jour d'où la nécessité d'une surveillance plaquettaire deux fois par semaine. Elles sont plus massives et imposent l'arrêt du traitement. Il s'agit d'un mécanisme immun avec la production d'anticorps conduisant à la formation de complexe héparine-facteur 4 plaquettaire sur les plaquettes, l'activation et l'agrégation plaquettaire, la libération de microparticules plaquettaires à activité pro-coagulante. Des microthrombi plaquettaires se forment et peuvent oblitérer certains petits vaisseaux entraînant un phénomène ischémique avec des défaillances multiviscérales. Cet ensemble de phénomène conduit à une chute du taux de plaquettes.

En cas de thrombopénies immuno-allergiques à l'héparine, l'attitude thérapeutique à adopter dépendra des circonstances cliniques : arrêt de toute façon de l'héparine sous toutes ces formes, relai par les AVK ou administration d'antithrombine comme l'hirudine (désirudine, lépirudine) ou bien de danaparoiïde. (14) (43) (45) (46)

Les autres effets indésirables sont : risque d'hématomes et de douleur locale au site de l'injection, hyperkaliémie, ostéoporose si le traitement est très prolongé.

- **Contre-indications :**

- Antécédents de thrombopénies et ou d'allergies à l'héparine
- Manifestations ou tendances hémorragiques
- Période post-opératoire après chirurgie du cerveau ou de la moelle spinale
- Endocardite bactérienne aiguë
- Ulcère gastroduodéal évolutif
- Accident vasculaire cérébral hémorragique
- Injection intramusculaire
- Ponctions, injection intra-articulaire ou intra-artérielle
- Infiltrations sympathiques

Malgré ces contre-indications, l'intérêt majeur de l'HNF en gériatrie est qu'elle peut être utilisée même chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min, contrairement aux HBPM (42) (43) (46)

### *b) Les héparines de bas poids moléculaires*

- **Préparation et mécanisme d'action**

Les HBPM sont constituées de fragments d'HNF obtenus par dépolymérisation chimique ou enzymatique avec des poids moléculaires se situant en moyenne vers 5000 Da (2000 à 10000 Da). Elles sont constituées de chaînes de moins de 18 saccharides et de ce fait, elles ne peuvent pas fixer simultanément la thrombine et l'antithrombine III. Comme pour l'HNF, environ un tiers à un quart des molécules constituant les HBPM commercialisées contiennent la séquence pentasaccharidique nécessaire à la liaison de l'ATIII et permettent de potentialiser l'inhibition du facteur Xa. (19) (43)

- **Comparaison de l'activité**

Quand on compare le rapport activité anti Xa/activité anti-IIa, il est de l'ordre de 1 pour l'HNF. Par contre pour les HBPM le rapport est supérieur à 1,5 et varie selon les molécules.

Pour le Lovenox® on a un rapport égal à 4, alors que pour l'Innohep® il est de 1,5. Ce rapport dépend de la distribution des poids moléculaires. (14)

- **Pharmacocinétique**

Il existe des différences non négligeables permettant de mieux connaître l'effet biologique d'une dose d'HBPM et qui ont permis de supplanter l'HNF. Après injection sous cutanée, la résorption du produit est rapide et quasiment totale pour les HBPM contrairement l'HNF. De plus, la demi-vie est indépendante de la dose administrée et elle est 2 à 4 fois plus longue que pour l'HNF en injection intraveineuse et 2 à 6 fois plus longue par voie SC. Cette augmentation de demi-vie permet un rythme d'injection réduit avec le plus souvent, deux injections par jour en traitement curatif.

En ce qui concerne la distribution, les HBPM ne se fixent quasiment pas aux cellules endothéliales donc l'élimination est exclusivement urinaire et l'affinité pour les protéines plasmatiques est réduite puisque le poids moléculaire est inférieur.

La régularité de la relation dose-réponse permet de se dispenser de contrôle biologique et d'adaptation de dose à des tests d'hémostases, sauf pour les personnes obèses ou en cas d'insuffisance rénale sévère. (14) (19) (43) (44) (45)

- **Schéma d'administration :**

Le schéma thérapeutique diffère en fonction du produit et les posologies décrites dans ce paragraphe sont celles utilisées en curatif :

- Daltéparine sodique (Fragmine®) : 100UI/Kg en sous-cutané deux fois par semaine
- Enoxaparine sodique (Lovenox®) : 100UI/Kg en sous-cutané deux fois par jour
- Tinzaparine sodique (Innohep®) : 175 UI/Kg en une injection sous cutanée par 24h
- Nadroparine calcique (Fraxiparine®et Fraxodi®) : la Fraxiparine est administrée en sous-cutanée à une dose de 85 UI/Kg deux fois par jour et le Fraxodi en une seule fois par jour en sous-cutané à la dose de 171 UI/Kg.

La durée du traitement varie de 2 à 8 jours puis un relai par traitement avec AVK est réalisé. L'injection sous-cutanée est réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu de la ceinture abdominale antérolatérale et postéro-latérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. L'aiguille est implantée perpendiculairement sur toute sa longueur et le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection (14) (19) (43).

- **Surveillance biologique**

Sous HBPM, il n'est pas nécessaire de suivre tous les jours l'activité anti-Xa pour adapter la dose puisqu'il existe une régularité dose-réponse et une faible variabilité. On réalise une surveillance biologique lors d'un traitement curatif : pour des poids extrêmes patient obèse ou inférieur à 50 Kg, pour les insuffisances rénales légères (clairance entre 60 et 90ml/min) à modérées (clairance entre 30 et 60 ml/min), et en cas de fort risque hémorragique.

Le prélèvement sanguin est réalisé 4h après la 3<sup>ème</sup> injection pour une HBPM administrée 2 fois par jour et au moins 6h après la 2<sup>ème</sup> injection pour une HBPM administrée 1 fois par jour. Par contre même si le risque de thrombopénie induite par l'héparine est plus faible, d'après les recommandations de décembre 2009 de l'Afssaps, il faut surveiller deux fois par semaine la numération plaquettaire (14) (19) (43).

- **Effets indésirables**

- La principale complication du traitement est le risque hémorragique, même s'il est beaucoup moins important qu'avec l'héparine non fractionnée. En cas de surdosage, le sulfate de protamine n'a pas grand intérêt puisqu'il neutralise seulement 10% de l'effet anticoagulant. En fait le surdosage est rare et les constantes reviennent à la normale sans injection d'antidote.
- Hématomes au site d'injection
- Le risque de thrombopénie est non exclu par l'existence d'allergies croisées entre HNF et HBPM. C'est pour cela que si une personne a déjà fait une TIH sous HNF, les HBPM sont contre-indiquées.
- Risque faible d'hyperkaliémie plus marquée en cas d'association à certains médicaments hyperkaliémisants (sels de potassium, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ciclosporine, tacrolimus...)
- Les phénomènes allergiques sont exceptionnels (43) (45)

- **Contre-indications**

- Antécédents de thrombopénies et/ou d'allergie à l'héparine
- Manifestations ou tendance hémorragiques
- Période post-opératoire après chirurgie du cerveau ou de la moelle spinale
- Endocardite infectieuse aiguë
- Ulcère gastroduodéal évolutif
- Accident vasculaire cérébral hémorragique
- Injection intramusculaire
- Clairance de créatinine inférieure à 30ml/min
- Ponctions, injections intra articulaire ou intra artérielle
- Infiltrations sympathiques

En ce qui concerne la personne âgée, il faut faire un dosage régulier de la créatininémie pour évaluer la fonction rénale car l'élimination étant essentiellement urinaire ; on a un risque de surdosage est possible

Malgré cela, de par leur facilité d'emploi et de tolérance, les HBPM sont largement utilisées dans le traitement de la MTEV. Dans la TVP, elles se sont révélées aussi sûres et efficaces que les HNF. Par contre pour l'EP, des études confortent leur utilisation mais en France seulement deux molécules ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication:

- La Tinzaparine (Innohep®) dans le traitement initial des EP symptomatiques hémodynamiquement stable avec ou sans TVP
- L'Enoxaparine (Lovenox®) dans le traitement des TVP avec EP (40) (43)

### *c) Fondaparinux (Arixtra)*

- **Obtention, Composition et mécanisme d'action**

Ce médicament est obtenu par synthèse chimique et non par extraction du tissu animal, ce qui garantit l'absence de contamination par des agents pathogènes. C'est une molécule de composition consistante contrairement aux héparines. Elle est composée d'un pentasaccharide (partie active essentielle de l'héparine) qui se lie à l'antithrombine III et qui inhibe sélectivement le facteur Xa. (14) (15) (20).

- **Pharmacocinétique**

La cinétique est stable et prévisible ce qui permet de se dispenser d'une surveillance de la coagulation lorsque le traitement est instauré. Le pic plasmatique est obtenu au bout de 2h après une injection unique en sous-cutané et au bout de 3h si on réalise des injections répétées. Il possède une demi-vie d'élimination qui varie entre 17 et 21h, soit quatre fois supérieure à celle des HBPM. L'injection est donc quotidienne. En ce qui concerne la distribution, il se fixe peu aux protéines plasmatiques comme il est de faible poids moléculaire. Le métabolisme est quasiment inexistant et l'élimination est urinaire sous forme inchangée. C'est pour cela que chez les personnes âgées, il est indispensable de faire un dosage de créatininémie et de déterminer la clairance pour éviter un surdosage. (14) (19) (44)

- **Schéma thérapeutique**

Pour le traitement curatif de la TVP et de l'EP, la posologie est de 7,5mg une fois par jour en sous-cutané. Si la personne est dénutrie avec un poids inférieur à 50kg, on fait une injection quotidienne à 5mg. Au contraire, pour des poids excédant 100kg, la posologie recommandée est de 10mg en une injection par jour. Des études ont montré que l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'Arixtra®, est comparable au Lovenox® dans le traitement de la TVP et à l'HNF dans le traitement de l'EP. Le traitement curatif est poursuivi pendant 5 jours au minimum pour permettre un relai par voie orale, jusqu'à ce que la posologie du traitement anticoagulant oral utilisé soit adéquate (14) (19) (20) (40)

- **Surveillance biologique**

Elle n'est pas nécessaire devant une pharmacocinétique connue et stable. Une surveillance plaquettaire est cependant préconisée en cours et à la fin du traitement car des thrombopénies ont été décrites dans quelques cas exceptionnels. (14) (19)

- **Effets indésirables**

On retrouve le risque hémorragique, même si la prise de fondaparinux n'allonge pas le TCA, avec des risques de saignements urinaires, pulmonaires, gastro-intestinaux, et l'apparition d'hématomes. Ce risque de saignement est observé chez les patients dénutris, âgés et en insuffisance rénale. On peut retrouver des anomalies du système sanguin avec des anémies, thrombocytopénies, purpura....

De manière peu fréquente, il peut exister une altération de l'état général, vertiges, étourdissements, hypotension, nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, douleurs abdominales, constipation, prurit, rash cutané, réaction au site d'injection, fièvre ...(14)

- **Contre-indications :**

- Hypersensibilité connue au fondaparinux ou à l'un des excipients
- Saignements évolutif cliniquement significatif
- Endocardite bactérienne aiguë
- Insuffisance rénale sévère
- Injection intramusculaire
- Ponctions, injections intra-articulaire ou intra-artérielle
- Infiltrations sympathiques

- **Interactions médicamenteuses :**

Elles sont communes au fondaparinux, aux HBPM et aux HNF. Devant le risque hémorragique, les injections intramusculaires, les ponctions ou les injections intra-articulaire ou intra-artérielle sont proscrites. Il est déconseillé d'utiliser d'autres anticoagulants sauf au cours du relai AVK. L'association avec les AINS en particulier l'aspirine ou avec les antiagrégants plaquettaires tel que le clopidogrel sont également déconseillées.

## **2. Les Antivitamines K (AVK)**

Ce sont des médicaments anticoagulants utilisés par voie orale pour un traitement prolongé de plus d'une semaine. (14) (15) (57)

- **Origine**

En 1920, une épidémie d'hémorragie touche le bétail au nord des Etats-Unis liée au trèfle doux avarié, suite au délai d'importation. Au cours de la même décennie, Dam observe l'apparition d'hémorragies spontanées chez des poussins soumis à un régime pauvre en matières grasses. Il en conclut qu'il existe des extraits hydrophobes dans les substances végétales qui peuvent guérir les hémorragies qu'il nomme « vitamine de la coagulation » ou vitamine K.

En 1932, Karl Paul Link cherche à produire un trèfle dépourvu de coumarine pour enlever le gout amer du trèfle. En 1936, des chercheurs sont arrivés à extraire de la vitamine K à partir de la luzerne. En 1940, Link isole et identifie la dihydroxycoumarine comme l'agent responsable des hémorragies et synthétise le dicoumarol. En 1943, Dam et Doisy obtiennent le prix Nobel de physiologie pour la découverte de la vitamine K et de sa structure chimique.

A partir de là, d'autres études ont conduit en 1948 à l'utilisation du dicoumarol dans le traitement de la TVP et au cours des années 50, les premiers AVK ont été commercialisés. (18)

- **Principaux composés**

Les AVK sont des produits dérivant de deux origines :

- La coumarine
- L'indane-dione

Pour les dérivés coumariniques, on retrouve :

- La Warfarine = Coumadine®
- L'Acénocoumarol= Sintrom® et Mini-sintrom®

Pour les dérivés de l'indane-dione on a :

- Fluindione=Préviscan®

Ces trois antivitamines K sont utilisées couramment et depuis quelques années il existe un chef de file pour chaque classe :

- la Warfarine pour les coumariniques et
- la Fluindione pour les dérivés de l'indane-dione. (14) (18) (19) (47)

### • Mécanisme d'action

Les AVK agissent au niveau du cycle d'oxydoréduction de la vitamine K. Ils empêchent l'action de la vitamine K, cofacteur indispensable d'une carboxylase permettant l'activation de certains facteurs de la coagulation. La vitamine K est indispensable pour la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX et X ainsi que pour deux inhibiteurs qui sont les protéines S et C.

Les antivitamines K agissent sur une époxyde réductase (VKOR) qui permet de transformer la forme oxydée de la vitamine K en forme réduite. Cette réduction se fait en deux étapes successives : la première étape où une réductase sensible aux AVK transforme la vitamine K en vitamine K1, et la seconde étape où la vitamine K1 est transformée en vitamine KH2 par une réductase insensible aux AVK.

Quand elle est produite, la forme réduite sert de cofacteur à une enzyme qui carboxyle les résidus glutaminiques des précurseurs des facteurs de coagulation. Ces précurseurs sont appelés les PIVKA (Protein Induced Vitamine K Antagonist or Absence) et n'ont pas d'activité pro coagulante.

Les AVK ont un délai d'action relativement long par rapport à d'autres médicaments. Celui-ci est dû au temps nécessaire à la décroissance des facteurs vitamino-K-dépendants actifs qui ont une demi-vie variable. En principe, il faut attendre 4 à 5 temps de demi-vie pour avoir un effet du traitement d'où la présence d'un traitement concomitant avec les héparines pendant quelques jours. Ainsi pour le facteur VII, la stabilisation est atteinte en une journée puisque sa demi-vie est de 4 à 6h alors que pour le facteur II il faut plus d'une semaine comme sa demi-vie varie de 60 à 100h. (18) (19)

- **Pharmacocinétique**

Les AVK administrés per os sont très vite absorbés par la muqueuse intestinale de façon complète et se retrouvent dans la circulation sanguine sous forme libre pour la forme active (3%) ou liés aux protéines plasmatiques pour la forme inactive (97%). Cette liaison est réversible et le pic plasmatique apparaît au bout de 90 min après la prise. Grâce à la circulation sanguine, la forme libre arrive au niveau des hépatocytes où elle est activée pour agir sur la vitamine K réductase.

Ces médicaments sont composés de mélanges d'isomères dextrogyres et lévogyres. Cette distinction est importante puisque même s'il existe un métabolisme hépatique pour les deux, les voies métaboliques sont distinctes. Ainsi l'isomère lévogyre est oxydé et éliminé dans la bile et l'isomère dextrogyre est éliminé par les urines. En règle générale, on dit que le métabolisme est hépatique et que l'élimination est urinaire.

En ce qui concerne la demi-vie plasmatique, elle est différente selon les AVK et varie entre 8 et 45h. Par exemple pour les trois AVK les plus utilisés, elle est de 35 à 45h pour la warfarine, 31h pour la fluindione et de 8h pour l'acénocoumarol. Chez la personne âgée, on préfère la warfarine car sa demi-vie longue permet une meilleure couverture de la journée entière et donc une stabilité biologique. A l'arrêt du traitement, l'action anticoagulante persiste pendant 2 à 4 jours. (18) (44)

- **Schéma thérapeutique**

Les AVK représentent le traitement de référence de la phase d'entretien d'une TVP ou d'une EP. Ils sont débutés le plus tôt possible en relai du traitement par les héparines si aucune contre-indication n'existe. Le relai peut être débuté précocement dès le premier jour du traitement parentéral et il est arrêté dès que deux INR (International Normalized Ratio) consécutifs sont compris dans la cible. Dans le cas de l'EP ou de la TVP, l'INR cible est compris entre 2 et 3. Durant la phase relai, la posologie des héparines n'est pas modifiée.

Selon l'AVK utilisé, la posologie sera différente et la dose initiale est empirique en raison d'une sensibilité interindividuelle. (14) (18) (40)

- Acénocoumarol :

La dose initiale est de 4 mg/jour jusqu'au premier dosage de l'INR à J2. En fonction du résultat, la posologie est augmentée ou diminuée de 1mg. Ainsi selon les patients, la posologie est comprise entre 1 et 8 mg/jour et répartie en deux prises puisque la demi-vie est courte et provoque des fluctuations nyctémérales de l'INR.

- Fluindione :

Dans ce cas, la demi-vie est intermédiaire. On prend un comprimé le soir de Previscan® à 20mg à J1, J2, J3 et on réalise à J4 au matin un dosage de l'INR. En fonction du résultat, la posologie est augmentée ou diminuée par palier de 5mg avec des posologies variant de 5 à 40mg par jour

en une prise quotidienne. Le médicament est pris le soir pour pouvoir modifier la dose le lendemain en fonction de l'INR de la journée.

➤ Warfarine :

Elle est utilisée en priorité chez la personne âgée du fait de sa demi-vie longue ainsi que du fait qu'elle se présente sous forme de comprimé à 2 et 5 mg qui facilitent l'adaptation posologique. C'est l'AVK de référence au niveau mondial et c'est le plus utilisé et étudié.

Pour l'utilisation de la Warfarine en gériatrie, il existe un protocole d'adaptation posologique que l'on nomme protocole Siguret. Il s'applique aux patients de plus de 70 ans.

- On commence le traitement avec une prise de 4mg de Coumadine® soit deux comprimés à 18h à J1, J2 et J3.
- On fait ensuite un premier contrôle de l'INR le matin du quatrième jour pour adapter la posologie si besoin dès la prise du soir.
  - Si  $INR < 1,3$  on augmente la posologie à 2 comprimés et demi soit 5mg/jour
  - Si  $1,3 \leq INR \leq 1,5$  on maintient la posologie à 2 comprimés par jour soit 4mg
  - Si  $1,5 \leq INR \leq 1,8$  on diminue la posologie à 1 comprimé et demi soit 3mg/jour
  - Si  $1,7 \leq INR \leq 1,9$  on diminue la posologie à 1 comprimé soit 2mg/jour
  - Si  $1,9 \leq INR \leq 2,5$  la posologie est diminuée à un demi-comprimé par jour soit 1mg
  - Si  $INR \geq 2,5$  on arrête le traitement jusqu'à obtenir un  $INR < 2,5$  puis on recommence à 1mg par jour.
- Le second contrôle a lieu le matin du sixième jour
  - Si  $INR \leq 1,6$  on augmente la posologie de demi-comprimé soit 1mg/jour
  - Si  $1,6 \leq INR \leq 2,5$  on continue sans modifier la posologie
  - Si  $2,5 \leq INR \leq 3,5$  dans ce cas deux possibilités : si la posologie est supérieure à 1 comprimé on diminue de 1 mg, si la posologie est de 1mg/jour on maintient à un demi-comprimé et on surveille l'INR dans les 24 à 48h.
  - Si  $INR \leq 3,5$  on supprime la prochaine dose jusqu'à  $INR \leq 3$
- Les contrôles suivants sont faits toutes les 48 à 72h jusqu'à l'obtention de deux INR compris entre 2 et 3, et quand l'équilibre est atteint, l'INR est contrôlé une fois par semaine pendant un mois puis tous les quinze jours.

- **Surveillance biologique**

Le traitement par AVK est indispensable mais potentiellement dangereux avec des variations pharmacocinétiques d'un individu à un autre. Il faut donc, avant de commencer le traitement et comme pour les héparines, faire un bilan sanguin avec une numération de la

formule sanguine et un bilan d'hémostase (TCA, TP). Le TP doit être à 70% avant de faire le protocole de Siguret.

Il existe de nombreux tests de coagulation qui peuvent être utilisés pour la surveillance du traitement par AVK, mais le temps de Quick (TQ) ou le taux de prothrombine (TP) sont les principaux.

Le temps de Quick (TQ) explore les étapes de la voie extrinsèque et commune de la coagulation. Il est plus sensible que le TCA aux variations d'activités des facteurs de coagulation vitamine-K dépendants. Il correspond au temps de coagulation d'un plasma citraté et déplaqué à 37°C qui est recalifié en présence de thromboplastine (complexe de phospholipides et de facteur tissulaire qui déclenche la voie extrinsèque de la coagulation).

Le temps de Quick explore les facteurs VII, X, V et II et le fibrinogène. Sa valeur varie entre 10 et 14 secondes en fonction des réactifs utilisés. Le TQ est le plus souvent exprimé en pourcentage d'activité par rapport à un témoin que l'on connaît sous le nom de taux de prothrombine (TP). Les variations du TQ étant un problème pour la surveillance du traitement par AVK, une standardisation des résultats sous forme d'INR (International Normalized Ratio) a été mise en place.

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{TQ patient}}{\text{TQ témoin}} \right) \text{ISI}$$

↑ Temps de Quick

← Indice de sensibilité international, spécifique du réactif thromboplastine utilisé

Le TQ est peu influencé par le traitement par héparine. On peut donc commencer la surveillance du traitement AVK sans aucune modification de résultat durant la phase de relai. Durant le relai héparine –AVK, un dosage de l'activité anti-Xa est réalisé pour évaluer le risque hémorragique qui peut être accentué par l'association de ces deux classes thérapeutiques.

L'INR ainsi déterminé doit être compris entre 2 et 3 en cas de MTEV. Il est mesuré à J2 ou J3 selon l'AVK utilisé et répété toutes les 48 à 72h soit 3 fois par semaine pour équilibrer le traitement. Le traitement par les héparines est stoppé quand l'INR est dans la cible à deux reprises. Il faut compter au minimum une semaine voire plus afin de trouver la dose moyenne. Une fois la dose équilibrée atteinte, le contrôle de l'INR se fait trois fois par semaine puis tous les 15 jours. Sur les traitements de plusieurs mois, un dosage est réalisé tous les mois. (14) (18) (47)

### • Effets indésirables et surdosage

L'effet indésirable le plus fréquent est le risque hémorragique quel que soit le type d'AVK. Il peut être dû à un surdosage ou à la présence d'une lésion préexistante méconnue. Il y a donc des risques d'ecchymoses, d'épistaxis, d'hématomes, d'hémoptyxies, d'hémorragies cérébrales, d'hémorragies digestives, d'hémorragies gastro-intestinales...

En cas de surdosage, la conduite à tenir dépend du résultat de l'INR et surtout de l'existence ou non de signes hémorragiques.

- Si  $INR < 5$  et absence de saignement : le traitement est arrêté jusqu'à obtenir un  $INR < 3$  et les doses suivantes sont réduites.
- Si  $5 \leq INR \leq 9$  et pas de saignement : la prise d'AVK est arrêtée et l'INR est contrôlée quotidiennement jusqu'à l'obtention d'un  $INR < 3$ . Une administration de vitamine K1 peut être faite à faible dose (1 à 2mg) per os.
- Si  $INR \geq 9$  et absence de saignement : une administration de vitamine K1 est réalisée par voie orale et le traitement est stoppé jusqu'à l'obtention d'un  $INR < 3$  que l'on reprendra à des doses plus faibles. La dose de vitamine K varie entre 2 et 5 mg.
- Si  $INR > 15$  : administration directement de vitamine K à 10 mg en intraveineuse.
- Si  $INR > 5$  et présence de saignement, la prise en charge est identique à un  $INR 9$  et pas de saignement.
- Si  $INR > 5$  et présence de saignement majeur, de la vitamine K1 est administrée en intraveineuse lente à la dose de 10 mg et en urgence, une fraction de PPSB est injectée avec des doses variant entre 10 et 20 UI/Kg de facteur IX en fonction de l'INR. Le PPSB permet de rétablir le taux de facteurs de coagulation déficitaires immédiatement (facteur II, VII, IX et X)

En dehors du risque hémorragique, il existe d'autres effets indésirables qui sont peu fréquents voir exceptionnels. Pour les effets indésirables communs, on peut avoir des arthralgies ou des troubles hépatobiliaires.

De plus, certains effets indésirables sont propres aux dérivés coumariniques ou de l'indane-dione.

- Pour les coumariniques : gastralgies, troubles intestinaux avec des nausées, vomissements, diarrhées, réaction allergique avec urticaire, alopecie, nécroses cutanées par thrombose capillaire (si déficit en protéine C)
- Pour les dérivés de l'indane-dione : manifestations cutanées de type œdème, prurit, urticaire ou rarement de type eczéma, cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire, insuffisance rénale par atteinte interstitielle ou glomérulaire liée à une vascularite allergique, augmentation des ASAT, ALAT, PAL, voire hépatite mixte à prédominance cholestatique, rarement pneumopathie interstitielle, rarement vascularite cutanée ou stomatite, fièvre ou hyperéosinophilie pouvant être isolées.

Dans tous les cas allergiques, le traitement est arrêté et n'est plus ré-administrer. (18) (47)

- **Interactions médicamenteuses**

Les AVK sont des médicaments à faible index thérapeutique et possèdent de grandes variabilités interindividuelles, ce qui pose un problème majeur en termes d'interactions médicamenteuses puisque plus de 200 ont été décrites dans la littérature ainsi que sur le plan alimentaire.

Certains médicaments modifient la cinétique des AVK soit en agissant sur l'absorption, soit sur la fixation aux protéines plasmatiques ou encore sur leur métabolisme. Cela conduit à des variations de concentrations d'anticoagulant avec des risques de sur- ou de sous-dosage.

D'autres médicaments ont au contraire un effet synergique ou antagoniste sans provoquer de modifications cinétiques. Il s'agit d'interactions pharmacodynamiques.

Dans ce chapitre, on décrira les interactions, les associations déconseillées ou nécessitant des précautions d'emploi.

- Associations contre-indiquées

- Contre-indication avec toutes les molécules qui doivent être injectées par voie intramusculaire, intra-articulaire ou intra-artérielle puisqu'on a des risques d'hématome et d'hémarthrose locaux majeurs.
- Contre-indication avec tous les médicaments qui exposent à des hémorragies sévères et imprévisibles :
  - ❖ L'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (>1g/prise ou 3g/jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (>500mg/prise ou <3g/jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.
  - ❖ La phénylbutazone (seul AINS contre indiqué) quelle que soit la forme pharmaceutique. Le risque hémorragique est augmenté par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse intestinale.
  - ❖ Le miconazole utilisé par voie générale ou buccale puisqu'il agit sur la pharmacocinétique en déplaçant l'AVK de sa liaison à l'albumine plasmatique. Il augmente la concentration de la forme libre donc active.

Par action sur le métabolisme :

- ❖ Le millepertuis est un fort inducteur enzymatique qui conduit à une diminution des concentrations en AVK. Cela entraîne une baisse d'efficacité voire une annulation de l'effet de l'anticoagulant. Si l'association est fortuite, on n'interrompt pas

brutalement la prise de millepertuis pour éviter un surdosage en AVK mais on contrôle l'INR avant et après l'arrêt du millepertuis.

➤ Associations déconseillées

– Associations déconseillées avec certaines molécules qui sur le plan pharmacodynamique ou pharmacocinétique augmentent le risque hémorragique :

- ❖ L'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou antipyrétiques en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal ou aux doses antiagrégantes (50mg à 375mg/jour) en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodéal.
- ❖ Les autres AINS qui provoquent une agression de la muqueuse gastroduodénale. Si l'association ne peut être évitée, il faut faire une surveillance clinique et biologique plus étroite.
- ❖ Le diflusal non commercialisé en France qui déplace l'AVK de sa liaison aux protéines plasmatiques.
- ❖ Le fluoro-uracile et par extrapolation le tégafur et la capécitabine. Cette interaction est plus marquée chez les patients sous Coumadine®. Si l'association ne peut être évitée, il faut adapter la posologie de l'AVK pendant le traitement et 8 jours après son arrêt en faisant des contrôles d'INR plus fréquents.
- ❖ Le chloramphénicol qui augmente le métabolisme hépatique par un effet inducteur enzymatique.

➤ Associations à utiliser avec précautions

Certaines molécules potentialisent l'effet des AVK en diminuant la liaison aux protéines plasmatiques, en diminuant le métabolisme, en agissant directement sur la coagulation et/ou sur le système fibrinolytique ou encore par des mécanismes inconnus. Dans tous les cas, une surveillance clinique et biologique doit être réalisée plus régulièrement avec des dosages d'INR plus fréquents.

- ❖ Diminution du métabolisme hépatique (Allopurinol, Cimétidine à des doses >800mg/j, antifongiques azolés comme le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole).

- ❖ Action directe sur la coagulation et/ou le système fibrinolytique (androgènes per os, danazol, HBPM, HNF, thrombolytiques, Hormones thyroïdiennes qui augmentent le métabolisme des facteurs du complexe prothrombotique, fondaparinux).
- ❖ Par diminution de la liaison à l'albumine (fibrates comme le fénofibrate, le gemfibrozil, sulfamides comme le sulfaméthoxazole, le sulfafurazole, ou le sulfaméthizol).
- ❖ Par des mécanismes divers (amiodarone, anabolisants stéroïdiens, alpha tocophérol, anti-androgènes, antidépresseurs ISRS, céphalosporines, macrolides (sauf spiramycine), fluoroquinolones, cisapride, colchicine, cyclines, éconazole, orléstat, proguanil, raloxifène, statines, sulfamides, tamoxifène, tramadol).
- ❖ Les glucocorticoïdes utilisés par voie rectale peuvent avoir un impact éventuel sur le métabolisme des AVK ainsi que sur celui des facteurs de la coagulation. De plus, les corticoïdes utilisés à fortes doses ou sur des traitements prolongés ont comme les AINS un risque hémorragique (fragilité vasculaire) au niveau de la muqueuse digestive.

D'autres molécules diminuent l'action des AVK en augmentant leur métabolisme. Ces traitements sont des inducteurs enzymatiques comme les anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne...) aprépitant, azathioprine, bosentan, efavirenz, griséofulvine, rifampicine, ritanovir...

Une diminution de la résorption digestive peut être également observée avec la colestyramine, du sucralfate...

Ces interactions médicamenteuses sont beaucoup plus fréquentes chez les sujets âgés qui sont le plus souvent polymédicamentés. Dans ce cas, l'équilibre sous traitement AVK peut être difficile à obtenir, ce qui nécessite des contrôles plus fréquents de l'INR.

Au cours d'un syndrome infectieux, de nombreux cas d'augmentation d'activité des anticoagulants oraux ont été reportés chez des patients recevant des antibiotiques. Ces derniers ne sont pas les seuls facteurs de risque d'un déséquilibre du traitement puisqu'il existe un syndrome inflammatoire marqué. Dans ces circonstances, il est impossible de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement. Pourtant certaines classes thérapeutiques comme les fluoroquinolones, les macrolides, les cyclines, certaines céphalosporines, ou encore le cotrimoxazole sont d'avantage impliqués dans les interactions rapportées. Cela impose un renforcement des contrôles d'INR pour adapter la posologie en AVK si le traitement antibiotique est indispensable.

Chez la personne âgée, la prévalence des cancers est beaucoup plus importante que dans le reste de la population. Or il existe une augmentation du risque thrombotique lors des

affections tumorales ce qui conduit à l'utilisation d'un traitement anticoagulant. La grande variabilité interindividuelle de la coagulation au cours de la pathologie cancéreuse, à laquelle se rajoute l'éventualité d'une interaction entre les AVK et la chimiothérapie anticancéreuses imposent d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR, voire de poser une contre-indication aux anticoagulants. (18) (19) (47)

- **Interactions alimentaires**

Il ne faut pas mettre de côté le risque d'interactions avec l'alimentation. Aucun aliment n'est interdit, il faut juste avoir un régime alimentaire équilibré sans grandes modifications brusques (figure 23).

Ainsi des aliments riches en vitamine K pourront être consommés mais avec modération car ils peuvent être une cause de résistance au traitement. En effet la vitamine K contenue dans les aliments est réduite par la vitamine K réductase (enzymes insensibles aux AVK). Cette réduction conduit à l'activation des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants malgré le traitement.

Un changement d'alimentation peut tripler l'apport quotidien en vitamine K et alors imposer une adaptation de la posologie des AVK. Les aliments riches en vitamine K sont la laitue, les épinards, le thon frais, les asperges, les avocats, les brocolis, les choux, le fenouil, les graines de soja, les haricots verts, les pois verts, le thé vert, les farines de poissons...

Il faut également faire attention à la consommation d'alcool car en cas d'intoxication chronique, l'alcool diminue l'activité des AVK alors qu'au contraire en intoxication aiguë, il potentialise leur action. (18) (19)

+ SUIVI DES PATIENTS SOUS AVK +		
TABLEAU DES ALIMENTS		
POUVANT PERTURBER L'ACTION DES ANTICOAGULANTS, S'ILS SONT CONSOMMÉS OCCASIONNELLEMENT		
<p>Aliments riches en vitamine K pouvant diminuer l'effet des AVK et conduire à une diminution de l'INR.</p> <p><b>Teneur très élevée en vitamine K (100-1000 µg/100g)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ huile de colza, huile de soja</li> <li>+ brocoli, chou vert, chou de Bruxelles, choucroute</li> <li>+ laitue, cresson, persil</li> <li>+ épinard</li> <li>+ fenouil</li> </ul> <p><b>Teneur élevée en vitamine K (10-100 µg/100g)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ margarine, huile d'olive</li> <li>+ chou rouge, chou-fleur</li> <li>+ asperge</li> <li>+ concombre avec peau</li> <li>+ poireau</li> <li>+ haricot vert, fève, pois</li> <li>+ poulet avec peau</li> <li>+ foie et abats</li> </ul>	<p>Aliments de richesse modérée en vitamine K. Une diminution de l'INR peut s'observer en cas de consommation excessive.</p> <p><b>Teneur moyenne en vitamine K (1-10 µg/100g)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ huile de maïs, palme, tournesol</li> <li>+ crème, beurre, fromage</li> <li>+ orge, avoine, son de blé</li> <li>+ pain complet, céréales petit déjeuner</li> <li>+ pomme</li> <li>+ date, figue, raisin</li> <li>+ pêche, prune</li> <li>+ rhubarbe</li> <li>+ myrtille, fraise</li> <li>+ carotte, céleri</li> <li>+ tomate</li> <li>+ aubergine, courgette</li> <li>+ boeuf</li> </ul>	<p>Aliments pauvres en vitamine K. Leur consommation ne conduit pas à une perturbation de l'INR.</p> <p><b>Teneur faible en vitamine K (0.1-1 µg/100g)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ lait de vache, yaourt</li> <li>+ maïs, pétale de maïs</li> <li>+ pain blanc, farine blanche</li> <li>+ spaghetti, riz complet</li> <li>+ melon, pastèque, mangue</li> <li>+ orange, pomeau</li> <li>+ banane, ananas</li> <li>+ cacahuète</li> <li>+ pomme de terre</li> <li>+ champignon</li> <li>+ navet</li> <li>+ concombre sans peau</li> <li>+ poulet sans peau</li> <li>+ oeuf, poisson</li> </ul>

Figure 23 : Tableau des aliments à consommer sous AVK

- **Contre-indications**

En plus des associations contre-indiquées pour lesquelles nous avons précisé les mécanismes dans le paragraphe précédent, ils existent des contre-indications absolues : hypersensibilité à l'un des composants, insuffisances hépatiques sévère...

Contre-indications relatives : lésions organiques susceptible de saigner, intervention chirurgicale récente, ulcère gastro-duodénal évolutif, hypertension artérielle maligne ou non contrôlée, AVC datant de moins de 7 jours ou AVC hémorragique, hémophilie, insuffisance rénale sévère (clairance inférieure à 20ml/min). (18) (19)

- **Durée du traitement**

En cas de TVP et/ou d'EP, le traitement anticoagulant est prescrit pour un minimum de 3 mois. Au-delà de 3 mois, la posologie est adaptée en fonction du contexte clinique et du risque de récurrence. Dans certains cas, le temps de traitement peut être revu à la hausse ou au contraire réduit (figure 24). (37) (41)

Tableau 8 : Durée du traitement par AVK d'un épisode d'EP ou de TVP proximale (d'après Recommandations de Bonne Pratique ; AFSSAPS : Novembre 2009)

	Contexte de survenue	Risque annuel de récurrence après arrêt d'un traitement de 3 mois	Durée de traitement recommandée
<b>facteur de risque majeur transitoire</b>	Chirurgie Immobilisation prolongée ≥ 3 jours Fractures des membres inférieurs dans les 3 mois	Faible (3%)	3 mois
<b>facteur de risque majeur persistant</b>	Cancer en cours de traitement Syndrome des antiphospholipides	Elevé (9%)	≥ 6 mois ET tant que le facteur persiste
<b>MTEV idiopathique</b>	aucun	Elevé (9%)	≥ 6 mois

Figure 24 : Durée du traitement par AVK en fonction du contexte clinique

Malgré les contre-indications, les interactions médicamenteuses et/ou alimentaires et leurs effets indésirables, les AVK restent au centre du traitement de la MTEV. (18)

### **3. Les anticoagulants oraux directs ou AOD**

En améliorant notre connaissance sur la physiologie de la coagulation et devant les inconvénients présentés par les AVK, des recherches ont été débutées pour développer de nouveaux anticoagulants. L'objectif était de trouver des médicaments actifs par voie orale, sans surveillance biologique et avec des effets indésirables moins fréquents. Ainsi sont nés les inhibiteurs spécifiques du facteur Xa et les inhibiteurs directs de la thrombine (18) (40) (48) (57).

#### ***a) Inhibiteur direct du facteur Xa***

La première molécule apparue sur le marché qui cible directement le facteur Xa est le fondaparinux qui est un anti-Xa sélectif mais administré par voie parentérale. Ces molécules agissent directement sur le facteur Xa sans passer par l'antithrombine III. Il existe à présent sur le marché des anti-Xa directs qui peuvent être administrés par voie orale.

#### ➤ **RIVAROXABAN ( XARELTO®)**

- **Mode d'action**

C'est un anticoagulant oral inhibiteur direct du facteur Xa. Cette inhibition est qualifiée de compétitive, réversible et hautement sélective du facteur Xa. L'action se fait aussi bien sur le facteur Xa libre qu'au sein du thrombus.

Sa première indication était la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez un patient bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée pour une prothèse totale du genou ou de la hanche. Depuis, le rivaroxaban a connu une extension d'indication. Il est utilisé également pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et l'embolie systémique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire ainsi que pour le traitement curatif de la TVP, de même qu'en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP suite à une TVP aiguë (19) (47).

Sur le plan pharmacodynamique, il existe une corrélation entre la concentration plasmatique en rivaroxaban et l'importance de l'effet anticoagulant. Pour la pharmacocinétique, la biodisponibilité est de 80 à 100% avec une Cmax obtenue entre 2 et 4h après la prise de 10mg. Pour les comprimés de 15 et 20mg, la prise alimentaire améliore la biodisponibilité.

Ce médicament a une liaison aux protéines plasmatiques (liaison surtout à l'albumine sérique) élevée de l'ordre de 92 à 95%. Il est métabolisé à 66% par les CYP3A4 et CYP2J2 du

foie et les métabolites seront éliminés par voie urinaire et les fèces. Pour les 33% restants, l'élimination est urinaire sous forme inchangée. (11) (51) (52)

- **Schéma d'administration**

La dose recommandée pour le traitement initial des TVP aiguës est de 15mg deux fois par jour pendant les trois premières semaines, puis 20mg une fois par jour pour la suite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP.

La durée du traitement est définie au cas par cas après évaluation de la balance bénéfique/risque. Une durée de 3 mois peut être envisagée en présence de facteurs de risques transitoires et des durées plus longues en présence de facteurs de risques permanents et ou d'une TVP idiopathique.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du poids, du sexe, de l'âge, et d'une insuffisance rénale légère à modérée. Par contre, il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique. (11) (51)

- **Surveillance biologique**

Aucune surveillance biologique n'est nécessaire, mais pour autant, il ne faut pas négliger le risque hémorragique. En effet l'absence de contrôle biologique de routine n'exonère pas d'un suivi régulier en fonction de la pathologie.

Il faut donc surveiller l'apparition de signes cliniques hémorragiques surtout chez les personnes à risque (âge, insuffisance rénale, poids inférieur à 50kg, interactions médicamenteuses...), évaluer la fonction rénale, et surveiller la survenue de troubles gastro-intestinaux. (11)

- **Effets indésirables et contre-indications**

Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées et un risque hémorragique, puisqu'on agit sur le mécanisme de la coagulation. Cela conduit à la contre-indication en cas de saignements évolutifs ou de lésions susceptibles de saigner. En ce qui concerne l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), les données cliniques sont faibles mais on remarque une augmentation des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Son utilisation n'est donc pas recommandée. (11) (51) (52)

- **Interactions médicamenteuses**

Il faut l'utiliser avec précaution en cas d'administration d'AINS et en particulier d'acide acétylsalicylique, d'autres antiagrégants plaquettaires comme par exemple le clopidigrel car ils majorent le risque hémorragique.

Concernant les interactions médicamenteuses liées au cytochrome P450, elles diffèrent selon les familles d'AOD. Le rivaroxaban et l'apixaban sont principalement métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, il n'y a donc aucune contre-indications absolues de mentionner mais il faut être très prudent en cas d'association avec les puissants inhibiteurs du CYP 3A4 (la plupart des macrolides des antifongiques azolés) et avec les puissants inducteurs du cytochrome P450 (certains antiépileptiques, certains antibactériens, des antirétroviraux, le millepertuis). (11) (51) (52)

➤ **APIXABAN (ELIQUIS®)**

- **Mode d'action**

L'apixaban est un inhibiteur oral puissant, réversible, direct et hautement sélectif du site actif du facteur Xa. Il ne nécessite pas d'antithrombine III pour exercer son activité antithrombotique. Il inhibe le facteur Xa libre et lié au caillot, et l'activité de la prothrombinase.

L'apixaban n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. En inhibant le facteur Xa, l'apixaban prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus. Son efficacité antithrombotique dans la prévention des thromboses veineuse et artérielle à des doses préservant une hémostase a été démontrée dans des études précliniques menées sur des modèles animaux. (19)

Pour la pharmacocinétique, la biodisponibilité est de 50% environ avec un pic plasmatique obtenu entre 3 et 4h. Ce médicament a une liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 87%. Son métabolisme est limité et sa demi-vie d'environ 12h. Son élimination est sous forme inchangée majoritairement dans les selles. (51) (52)

- **Schéma d'administration**

La posologie recommandée d'Eliquis® pour le traitement de la TVP aiguë et le traitement de l'EP est de 10 mg par voie orale deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivie de 5 mg par voie orale deux fois par jour, à prendre avec de l'eau pendant ou en dehors des repas.

Selon les recommandations actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur des facteurs de risque transitoires (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme ou une immobilisation).

La posologie recommandée d'Eliquis® pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour, à prendre avec de l'eau pendant ou en dehors des repas. Lorsqu'une prévention de récurrence de TVP et d'EP est indiquée, la posologie recommandée est de 5mg deux fois par jour, puis à l'issue de 6 mois de traitement, 2,5 mg deux fois par jour. (48) (51)

- **Surveillance biologique**

Comme avec d'autres anticoagulants, les patients traités par Eliquis® doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes hémorragiques. Il est recommandé de l'utiliser avec précaution dans les situations où le risque d'hémorragie est augmenté. Le traitement par Eliquis® doit être interrompu en cas de survenue d'hémorragie sévère (voir paragraphes 4.8 et 4.9). Bien que le traitement par l'apixaban ne nécessite pas de surveillance de routine de l'exposition, un test quantitatif calibré anti- Facteur Xa peut être utile dans certaines situations exceptionnelles au cours desquelles la connaissance de l'exposition en apixaban peut contribuer à la prise de décisions cliniques, par exemple en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence. (48)

- **Effets indésirables et contre-indications**

Les effets indésirables fréquents sont des nausées et le risque hémorragique puisqu'on agit sur le mécanisme de la coagulation. Cela conduit à la contre-indication en cas de saignements évolutifs cliniquement significatifs ou des lésions susceptibles de saigner.

En ce qui concerne l'insuffisance rénale sévère (lorsque la clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min), les données cliniques sont faibles. (48) (51) (52)

***b) Inhibiteur direct de la thrombine par voie orale : le dabigatran (Pradaxa®)***

Les inhibiteurs directs de la thrombine agissent sur le facteur IIa sans passer par l'antithrombine. Dans cette famille de médicaments, on retrouve le dabigatran administré par voie orale et utilisé pour les préventions de la TVP après une chirurgie orthopédique, et la lépirudine administrée par voie parentérale et utilisée pour le traitement curatif chez les personnes atteintes d'une thrombopénie induites à l'héparine. Seule le dabigatran est traité dans les paragraphes ci-dessous.

- **Composition et obtention**

La substance active contenue dans le médicament est en fait du dabigatran etexilate. C'est une petite molécule sous forme de prodrogue, qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran exilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, dans le plasma et dans le foie. Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine et est la principale substance active plasmatique. La thrombine permettant la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche la formation de caillot. Le dabigatran inhibe la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

Le dabigatran etexilate est utilisé dans la prise en charge de :

- Accidents thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédiques programmée,
- Accidents vasculaires cérébraux en cas de fibrillation atriale non valvulaire,
- Embolies systémiques en cas de fibrillation atriale non valvulaire,
- Embolies pulmonaires,
- Thromboses veineuses profondes (19) (46).

- **Pharmacologie**

Le pic plasmatique est obtenu entre 30min et 2h après l'absorption. Par contre au moment de la chirurgie l'absorption peut être modifiée et le pic plasmatique est atteint en 6h. Cela est dû à l'anesthésie qui peut provoquer une parésie gastro-intestinale. Une fois la Cmax obtenue, les concentrations en Dabigatran diminuent de façon bi-exponentielle avec une demi-vie terminale de 12 à 14h.

Au niveau de la distribution, on observe une faible liaison aux protéines plasmatiques.

Le métabolisme essentiel concerne la transformation de la prodrogue en molécule active au niveau du plasma et du foie. L'élimination se fait principalement sous forme inchangée dans les urines. (51) (52)

- **Schéma posologique**

La posologie recommandée est de 300mg deux fois par jour en deux doses de 150mg (une capsule de 150mg deux fois par jour) après une période de 7 jours de traitement par une Héparine. Pour les personnes ayant subi une intervention chirurgicale ou chez les personnes récidivistes de thrombose, la dose usuelle est de 110mg deux fois par jour soit 220mg par jour. Pour les prothèses totales de genou, la durée du traitement est de 10 jours contrairement aux interventions de prothèse totale de hanche la durée du traitement s'élève à 28 voire 35 jours.

Les patients âgés de 75 à 80 ans sont également traités par une dose quotidienne de 300mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour mais le médecin pourra envisager de façon individuelle, la réduction de la dose à 220mg par jour soit une gélule de 110mg deux fois par jour si le risque thromboembolique est faible et le risque hémorragique élevé. De plus le RCP précise que comme le risque d'insuffisance rénale est accru au-delà de 75 ans, la fonction rénale devra être évaluée avant de débiter le traitement par dabigatran etexilate afin de repérer les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $\leq 30$  mL/min) et d'envisager un autre traitement.

Cette fonction rénale doit donc être évaluée au moins une fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations cliniques pouvant être à l'origine de la détérioration de la fonction rénale comme en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou en association avec certains médicaments (19) (49) (51)

- **Surveillance biologique**

Les intérêts de cette molécule sont, qu'elle est prise per os une fois par jour et qu'il n'est pas nécessaire de surveiller les paramètres de coagulation durant le traitement. Aucun test de routine n'est validé à ce jour, mais l'absence de surveillance ne doit pas amener à banaliser le traitement anticoagulant puisque le risque hémorragique est comparable aux AVK. Des études ont montré que le risque d'hémorragies gastro-intestinales est plus élevé sous dabigatran que sous warfarine.

Il faut donc :

- surveiller l'apparition de signes cliniques hémorragiques surtout chez les sujets à risque (plus de 75 ans, insuffisance rénale, poids inférieur à 50kg, interactions médicamenteuses ...),
- évaluer la fonction rénale pour réadapter la posologie,
- surveiller la survenue de troubles gastro-intestinaux

Il existe des tests disponibles dans les laboratoires spécialisés permettant de donner une idée sur l'anticoagulation mais ils sont réservés qu'aux situations d'urgence. (49)

- **Contre-indication**

Ce médicament est contre indiqué en cas d'hypersensibilité, d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance hépatique sévère, de troubles spontanés ou médicamenteux de l'hémostase et de traitement concomitant avec un inhibiteur de la P-Gp, avec un antifongique, le tacrolimus ou la ciclosporine, car cela va augmenter les concentrations plasmatiques du dabigatran et donc augmenter le risque hémorragique.

Aucune surveillance des facteurs de coagulation ni des plaquettes n'est nécessaire avec ces médicaments. Une insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine < 30 mL/min contre indique leur utilisation.

L'évaluation de la fonction rénale doit se faire au moyen de la formule de Cockcroft, car c'est elle qui a été utilisée dans tous les essais ayant évalué ces nouveaux médicaments.

Une adaptation posologique est le plus souvent nécessaire chez le sujet âgé, en particulier en raison de l'élimination rénale des AOD. Cette adaptation varie selon les molécules.

Il faudra donc surveiller la clairance de la créatinine avant la prescription, puis 4 fois par an mais aussi en cas d'évènements aigu (déshydratation, infection, OAP) et également NFS, ASAT, ALAT avant la prescription puis NFS une fois par an. (49) (51) (52)

#### **4. Les Thrombolytiques hospitaliers**

Ces médicaments sont capables de dissoudre un thrombus intravasculaire et permettent ainsi de restaurer la perméabilité vasculaire. Ils sont utilisés sur des thromboses récentes datant de moins de cinq ou six jours. (14) (19) (31) (35) (36) (51)

On distingue deux types de familles :

- Les activateurs agissant sur le plasminogène libre et/ou lié à la fibrine comme l'urokinase
- Les activateurs sélectifs du plasminogène lié à la fibrine (activateur tissulaire du plasminogène) comme l'altéplase

##### ***a) L'urokinase (Actosolv®)***

L'urokinase est une protéine bicaténaires activant le plasminogène en plasmine, obtenue à partir d'urine humaine ou de cultures cellulaires rénale. Ce médicament est indiqué pour le traitement des occlusions artérielles et veineuses provoquées par un thrombus en formation ou récemment formé et des EP.

Le schéma d'administration dépend de l'association ou non à l'héparine et l'urokinase est le plus souvent injectée par voie IV continue par cathétérisme direct au site de thrombose. En présence d'une association à l'héparine, une perfusion IV de 1500 à 2000 UI/kg/h est réalisée pendant 24h. Sans héparine, une injection de 4000 à 5000 UI/kg/h est faite pendant 12h. La première solution est préférée dans le traitement de la TVP pour faire un relai par héparinothérapie avant l'utilisation des AVK.

Parmi les effets indésirables, on retrouve le risque hémorragique mais aussi plus fréquemment une hypotension, des frissons, des nausées, vomissements, myalgies et des risques allergiques. (54) (56) (57)

### ***b) Altéplase (Actilyse®)***

L'altéplase est un activateur tissulaire du plasminogène recombinant (rt-PA) qui transforme de manière préférentielle le plasminogène lié à la fibrine. Il est utilisé pour l'EP massive aiguë avec une instabilité hémodynamique.

Dans un premier temps, une injection en bolus IV est réalisée puis le médicament est ensuite administré sous forme de perfusion. Le lyophilisat est dilué dans de l'eau ppi puis dans du NaCl isotonique à raison de 4ml de diluant par millilitre de soluté. La perfusion se fait à débit constant car la molécule a une demi-vie faible (5min) à la dose moyenne de 1 à 1,5mg/kg. Dans l'EP massive, on fait un bolus de 10mg en 1-2min puis 90mg en perfusion durant 2h. Pendant la durée de perfusion, on doit arrêter l'héparinothérapie qui sera reprise après la thrombolyse (36) (54) (55) (57).

Les effets indésirables sont surtout des hémorragies mineures et rarement graves contrairement au traitement avec l'urokinase.

En conclusion de cette partie, les traitements thrombolytiques présentés ci-dessus sont contre-indiqués chez de nombreuses personnes. En fait, on ne les utilise que pour des EP massives ou une TVP ilio-fémorale avec une espérance de vie supérieure à un an et en l'absence de risque hémorragique. Ils sont contre-indiqués en cas de manifestations hémorragiques en cours ou récentes, d'anomalies de l'hémostase, de péricardite, de rétinopathie diabétique, d'HTA sévère non contrôlée, d'AVC datant de moins de 2 ans, de chirurgie de moins de 10 jours d'hypersensibilité...De plus, leur utilisation est à éviter chez les insuffisants hépatique et rénaux ainsi que chez les personnes âgées de plus de 75 ans.

Pour conclure, ces traitements ne sont pas les médicaments de première intention, même si on obtient une libération rapide de l'obstruction. (51) (54) (57)

## **B-TRAITEMENTS SPECIFIQUES DE L'EP**

En présence d'une embolie pulmonaire grave, une défaillance cardiorespiratoire est observée et doit être traitée pour maintenir les apports en oxygène et une pression de perfusion suffisante des organes. (32) (60)

## **1. Oxygénothérapie**

L'hypoxémie est quasiment présente à chaque embolie pulmonaire et facilement corrigée par l'oxygénothérapie. Une oxygénothérapie est réalisée au masque à oxygène avec un débit de 6 à 15 L/min. La persistance de l'hypoxémie est rare mais peut exister. Dans ce cas, il faut évoquer un shunt droite-gauche intracardiaque par ouverture du foramen ovale.

Une ventilation mécanique peut également être réalisée et permet de diminuer la demande globale en oxygène en mettant les muscles respiratoires au repos. Cette technique est cependant très peu utilisée et réservée à des patients sans aucun antécédent cardiorespiratoire majeur s'il y a un arrêt circulatoire, des troubles graves de la conscience (score de Glasgow inférieur à 9) ou une détresse respiratoire extrême non améliorée par une oxygénothérapie à fort débit. (28) (35)

## **2. L'expansion volémique**

Cette technique est utilisée pour des embolies pulmonaires graves chez des patients en état de choc. Elle consiste à augmenter la volémie, c'est-à-dire le remplissage vasculaire, pour lutter contre l'hypotension profonde et la dilatation majeure du ventricule droit. En effet, avec une embolie pulmonaire, il y a une augmentation brutale de la post-charge ventriculaire droite qui provoque une diminution de la fraction d'éjection et une augmentation de pression et de volume du ventricule. Bien sûr, l'expansion volémique ne doit pas être trop importante pour éviter de majorer la distension ventriculaire et induire une dégradation de l'hémodynamique.

En fait, l'expansion volémique est limitée à 500mL d'un colloïde artificiel avec un contrôle échographique pour voir si l'expansion du ventricule droit ne diminue pas le volume et donc la post-charge du ventricule gauche. (28) (35) (60)

## **3. Médicaments inotropes**

La majoration de l'hypotension peut être à l'origine d'une ischémie ventriculaire droite secondaire à la baisse de la pression de perfusion coronaire droite. En cas d'hypotension et/ou de signes périphériques de chocs persistants après expansion volémique, on a recours à un traitement inotrope positif, c'est-à-dire qui augmente la contractibilité myocardique.

Le médicament inotrope de choix dans cette situation est la dobutamine, administrée en perfusion continue à la seringue électrique. La posologie de dobutamine est de 5 à 20 ug/kg/min et doit être adaptée en fonction de l'évolution clinique (fréquence cardiaque, pression artérielle, marbrures). Et si les signes persistent malgré le traitement, le dernier recours est l'utilisation de la noradrénaline. (28) (35)

#### **4. Médicaments vasoconstricteurs**

Parmi eux, on trouve la noradrénaline qui avec son effet inotrope positif direct améliore la perfusion coronaire droite en augmentant la pression aortique. Par contre, ce type de traitement n'est utilisé qu'en cas d'hypotension brutale et uniquement pour les formes compliquées où il est crucial de restaurer au plus vite une pression de perfusion coronaire droite suffisante. (35)

#### **5. Médicaments vasodilatateurs**

Ces médicaments sont assez contestés car ils sont censés permettre une vasodilatation au niveau de l'artère pulmonaire mais l'obstacle majeur est l'effet systémique de ces composés qui sont responsables d'une diminution de la pression de perfusion périphérique. Cela conduit à précipiter la défaillance du ventricule droit. Parmi ces molécules, seul le monoxyde d'azote est un vasodilatateur artériel pulmonaire exclusif, mais les données disponibles restent trop limitées pour l'instant pour pouvoir apprécier l'intérêt de ce type de traitement.

### **C-TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX**

Des traitements non médicamenteux peuvent être envisagés en association aux traitements pharmacologiques, en particulier la compression veineuse, débutée le plus tôt possible en absence de contre-indications.

#### **1. La compression veineuse**

La distinction entre compression et contention se fait sur le type de textile. On parle de compression quand on utilise un textile élastique et de contention quand il est non élastique. Ces dispositifs médicaux agissent selon la loi de Laplace :

$$P = T/r$$

P= pression exercée (g/cm<sup>3</sup>)

T= tension du textile (g/cm)

r= rayon (cm)

- **Mécanisme d'action**

La compression s'oppose à l'hyperpression veineuse et permet de diminuer le reflux veineux ainsi que le volume de sang résiduel dans le réseau superficiel. La compression réduit le diamètre des veines et le risque de lésions endothéliales. Elle s'oppose à la stase sanguine puisqu'on augmente la vitesse du flux circulatoire. Ainsi on agit sur deux critères de la triade de Virchow. De plus, la compression veineuse contribue à la réintégration des liquides interstitiels dans les vaisseaux. Cela conduit à un effet anti-œdémateux et favorise l'oxygénation des tissus. Ainsi dans la TVP, la compression veineuse réduit les œdèmes, l'extension du caillot et diminue le risque de syndrome post-thrombotique (60).

- **Gamme de produit**

Les produits existants sont divers comprenant les bandes, et les bas de compression. La famille des bandes de compression comporte (figure 25) :

- Des bandes de compression médicales à allongement long sont utilisées pour une compression forte et continue mais également en médecine sportive pour le soutien et le maintien comme par exemple les bandes velpeau veine plus.
- Des bandes de compression à allongement court qui se caractérise par un maintien durable et une grande durée de vie et peut être lavée plusieurs fois. Elles sont utilisées pour faire des bandages compressifs en phlébologie et lymphologie comme par exemple les bandes Compridur.
- Des bandes élastiques

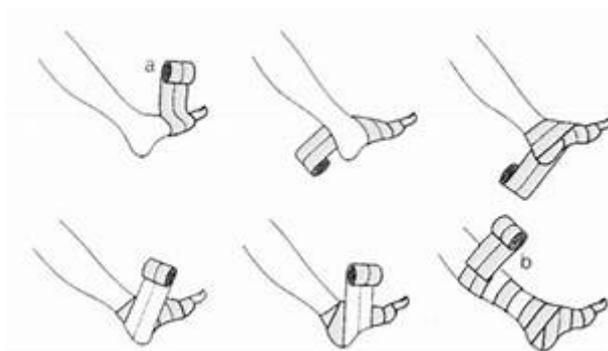


Figure 25 : bandes de compression

Durant la phase aiguë, des bandes sèches à allongement long ou court sont utilisées. Le membre est ainsi compressé de sa partie distale à sa partie proximale. Les bandes sont utilisées surtout à la phase aiguë car leur mise en place nécessite un savoir-faire difficile à expliquer et à faire reproduire chez la personne âgée. Or un bandage mal réalisé peut être inefficace ou même dangereux (serrage trop important qui conduit à un arrêt de la circulation sanguine dans

la partie distale). Les bandes sont donc utilisées durant l'hospitalisation uniquement, avant de passer en ambulatoire à des bas de compression sauf si une aide médicale est présente afin de réaliser les bandages.

Le terme de bas de compression englobe plusieurs dispositifs médicaux :

- Les chaussettes ou bas jarret qui s'arrêtent au-dessous du genou
- Les bas cuisses avec ou sans auto fixant
- Les collants
- Les héli-collants qui englobent une seule jambe, des orteils à la fesse avec une ceinture de maintien.

Les dispositifs sont choisis en fonction de la localisation de la TVP. Si elle est au niveau fémoral par exemple, les collants seront préférés. Au niveau poplité, des bas seront choisis et des chaussettes seront préférées pour les TVP distales. Des études cliniques ont montré l'efficacité de la compression veineuse pour les TVP proximales. En ce qui concerne les TVP distales, les données sont insuffisantes. Partant du fait qu'il n'existe aucun risque à utiliser la compression veineuse, elle est systématique quelle que soit le type de TVP.

#### • **Les classes de compression**

Les bas de compression sont classés en fonction de la pression qu'ils exercent sur la cheville. La pression est dégressive en partant de la partie distale vers la partie proximale et la contrepression est régulière. Ainsi quatre classes sont définies, dont deux seulement sont utilisées dans la TVP :

- Classe I : pression 10-15mmHg (pour insuffisance veineuse fonctionnelle ou varices débutantes)
- Classe II : pression 16-20mmHg (insuffisance veineuse superficielles, varices de petits calibres, prévention des phlébites)
- Classe III : pression 20-36mmHg (insuffisance veineuse sévère, troubles trophiques cutanés, TVP, maladie post-thrombotique)
- Classe IV : pression >36 mmHg (insuffisance veineuse sévère, œdème post-phlébitique, ulcère de jambe, lymphœdème) (20).

#### • **Prise de mesure**

Les bas de compression sont adaptés à chaque individu et leur prescription est suivie d'une prise de mesure par un professionnel de santé (pharmacien ayant validé le diplôme universitaire ou médecin). La prise de mesure se fait le matin puisque le membre est censé être moins œdématisé en début de journée.

Pour les mi-bas, on mesure le tour de la cheville au-dessus de la malléole et le tour de mollet au plus fort. On détermine la hauteur en mesurant du talon jusqu'à 2cm sous le creux poplité. Pour les bas-cuisses, on fait les deux mesures précédentes puis on ajoute le tour de cuisse. Pour la hauteur, la mesure se fait jusque sous la fesse. Concernant les collants, il faut rajouter le tour de taille.

Pour chaque modèle, la prise de mesure est bilatérale.

- **Contre-indications**

Elles sont peu nombreuses mais concernent surtout les personnes âgées :

- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs avec un indice de pression systolique  $<0,6$
- Microangiopathie diabétique évoluée par une compression  $>30\text{mmHg}$
- *Phlegmatia coerulea dolens*, phlébite bleue douloureuse avec compression artérielle
- Thrombose septique

Il est déconseillé d'utiliser une compression veineuse en cas d'infection cutanée en évolution ou de décompression cardiaque. La durée de la compression veineuse après un épisode de TVP est de minimum 2 ans. La prescription peut se poursuivre s'il persiste des signes de syndrome post-thrombotique.

La mise en place et les conseils d'utilisation, ils seront développés dans la dernière partie sur la prévention et l'éducation du patient.

## **2. Le filtre cave**

La mise sous anticoagulant et l'indication de la pose d'un filtre cave doivent être discutés après le premier épisode d'EP car il existe 20% de récurrences dont 50% sont mortelles. Le but du filtre cave est d'interrompre la possible migration d'un embolie au niveau de la veine cave. Ce type de traitement n'est pas indiqué pour tous les patients. (61)

- **Formes de filtres caves**

Il existe quatre types de filtres :

- Les filtres temporaires qui sont mis en place pour une courte période. Le problème de ces filtres est le risque d'infection et de thrombose car les filtres sont solidarisés à la peau par un cathéter.
- Les filtres permanents qui restent en place à vie au niveau de la veine cave. Cinq sont utilisés dans le monde (figure ci-dessous)

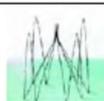
- Les filtres optionnels qui ont les mêmes propriétés de filtration que les définitifs et qui peuvent rester à vie ou être retirés par voie percutanée.
- Les filtres convertibles peuvent être laissés en place indéfiniment au moyen d'un système de fixation dans la paroi de la veine cave, mais leur structure peut être modifiée secondairement avec le retrait de la partie filtrante laissant en place les bras latéraux fixés dans la paroi de la veine cave

## FILTRES CAVES CONVERTIBLES



Filtre Vena Tech convertible : transformation du filtre permanent en filtre passif à l'aide d'un système d'extraction percutané introduit par voie jugulaire

## FILTRES CAVES PERMANENTS

Noms	Greenfield TW Stainless steel	Greenfield Titanium	VenaTech-LGM	VenaTech-LP	Simon Nitinol	Bird Nest	Trapease
Laboratoires	Boston Scientific	Boston Scientific	B-Braun	B-Braun	Bard	Cook	Cordis
Diamètre VCI	28 mm	28 mm	28 mm	35 mm	28 mm	40 mm	30 mm
Diamètre introducteur	12F / 14F	12F / 14F	10F / 12F	7F / 9F	7F / 9F	12F / 14F	6F / 8F
RMN	Non	Medium	Oui	MR conditionnel	Oui	Non	Oui
Forme	Cône 6 branches en acier 4 crochets vers le haut 2 crochets vers le bas	Cône 16 branches	Cône 6 branches réunies en cône avec des stabilisateurs latéraux portant 4 crochets	Cône 8 branches repliées avec stabilisateurs latéraux	Cône et dôme 2 niveaux - Ombrelle avec 7 pétales - 6 branches avec des crochets	4 fils de 25 cm de long attachés sur deux étais en V fixés par des crochets	2 paniers symétriques avec 6 pétales réunis par 6 branches et un crochet à chaque extrémité
Matière	Acier inoxydable	Titane	-Cobalt chrome	cobalt chrome	Nitinol	Acier inoxydable	Nitinol
Voie d'abord	Jugulaire Fémorale	Jugulaire Fémorale	Jugulaire Fémorale	Jugulaire Fémorale Brachiale	Jugulaire Fémorale Brachiale	Jugulaire Fémorale	Jugulaire Fémorale Brachiale
							

## FILTRES CAVES TEMPORAIRES ET OPTIONNELS

Noms	Tempofilter II	Filtre ALN	Günther-Tulip	Celect	Optease	Recovery G2	Venatech convertible
Laboratoires	B Braun	ALN	Cook	Cook	Cordis	Bard	B Braun
Diamètre VCI	28 mm	32 mm	28 mm	30 mm	30 mm	28 mm	35 mm
Caractéristiques	Temporaire	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Convertible
Diamètre introducteur	10F / 12F	7F / 9F	7F / 8.5F	7F / 8.5F	6F / 8F	7F / 10F	10/12.9F
Forme	Conique 8 branches Maintenu par un cathéter	Conique 3 pattes de centrage 6 pattes de fixation de longueur inégale avec des crochets	Conique 4 pattes portant un pétale et un crochet permettant l'extraction	Conique	2 paniers symétriques	Conique 6 bras 6 jambes	8 branches reliées à une tête munie d'un crochet permettant la conversion
Matière	Chrome-cobalt	Acier inoxydable	Chrome - Cobalt	Chrome-cobalt	Nitinol	Nitinol	Chrome-cobalt
RMN	Oui	Medium	Medium	Oui	Oui	Oui	Oui
Voie d'abord	Jugulaire	Jugulaire Fémorale Brachiale	Jugulaire Fémorale	Jugulaire Fémorale	Jugulaire Fémorale Brachiale	Fémorale	Jugulaire Fémorale
Durée d'implantation	3 mois	Ablation décrite jusqu'à 25 mois par voie jugulaire	Ablation jusqu'à 10 jours par voie jugulaire	62 jours	Ablation jusqu'à 12 jours	Ablation jusqu'à 60 jours	Étude clinique en cours
							

Figure 26 : Différents types de filtre (61)

### • Choix du filtre

Ce choix dépend de l'indication et de la situation du patient. Ainsi les filtres permanents sont utilisés :

- Quand il existe une contre-indication définitive aux anticoagulants et en fonction de l'état clinique et biologique du patient.
- Pour les patients en soins palliatifs surtout en cas de néoplasie.
- Chez les patients âgés pour qui l'intervention de retrait est un risque important
- Pour les patients chez qui une surveillance n'est pas possible

L'intérêt des filtres optionnels est qu'ils sont aussi efficaces que les permanents et présentent un taux de complications inférieur. Les filtres optionnels sont utilisés pour :

- Les thromboses des veines proximales avec ou sans EP chez les patients présentant
  - ✓ une complication au traitement anticoagulant,
  - ✓ une contre-indication définitive ou temporaire à ces derniers,
  - ✓ une extension symptomatique de la TVP sous traitement anticoagulant bien conduit,
  - ✓ une récurrence symptomatique d'EP sous anticoagulant

- Des traumatismes sévères responsables d'hémorragies diffuses
- La prévention d'EP lors d'interventions chirurgicales à risque chez des patients ayant ou non des antécédents récents de TVP ou EP. (11) (14) (28) (31) (35) (36) (37) (61) (62)

### **3. L'embolectomie pulmonaire**

Il s'agit d'un traitement chirurgical sous circulation extracorporelle qui permet d'extraire les thrombi qui obstruent le tronc de l'artère pulmonaire et les branches principales. Elle concerne uniquement les embolies pulmonaires graves proximales, chez les patients en collapsus non améliorés par le traitement thrombolytique ou pour lesquels ce traitement est contre-indiqué. L'embolectomie non chirurgicale est très peu utilisée sauf en cas de contre-indication au traitement thrombolytique et à l'embolectomie chirurgicale. Elle fait appel à l'utilisation d'un cathéter chirurgical. D'autres techniques existent également comme la fragmentation des thrombi par cathéter rotatif ou aspiration par effet Venturi.

Chez la personne âgée, l'embolectomie n'est pas recommandée et doit être utilisée avec précaution après évaluation de la balance bénéfice/risque. (28) (35) (36)

## **D. PREVENTION DE LA MTEV ET EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT**

Comme nous l'avons vu dans la première partie, il existe des facteurs de risques favorisant l'apparition d'une thrombose veineuse profonde pouvant se compliquer d'une embolie pulmonaire. Ainsi tout évènement médical conduisant à une perte de mobilité, comme une maladie infectieuse avec fièvre prolongée, une décompression cardiaque ou respiratoire, un infarctus du myocarde, une fracture ou encore un contexte chirurgical majorent le risque de survenue d'une TVP. Les évènements aigus ne sont pas les seuls à augmenter le risque, il faut aussi prendre en compte certaines pathologies chroniques fréquentes de la personne âgée comme une néoplasie, un syndrome inflammatoire, des troubles de la coagulation...

L'objectif initial est de parvenir à évaluer de façon précise les facteurs de risques afin d'aboutir à un score global pour un patient donné. La stratégie prophylactique dépend de ce score global ainsi que du rapport bénéfice/risque (évaluation du risque thromboembolique par rapport au risque hémorragique du traitement).

Actuellement, la prévention n'est pas systématique mais elle est de plus en plus utilisée surtout dans le milieu médical et chirurgical devant sa grande efficacité et sa sécurité d'emploi. Elle compte plusieurs moyens dont une prophylaxie mécanique seule ou associée à une prophylaxie

pharmacologique. Ainsi pour un risque faible, la mobilisation rapide et active du patient semble suffisante aussi bien en milieu chirurgical que médical. Pour des risques intermédiaires ou élevés, on utilise une prophylaxie mécanique (compression élastique ou mécanique intermittente) associée à une prophylaxie pharmacologique comprenant les héparines en chef de file ainsi que certains autres médicaments anticoagulants.

## **1. Prévention mécanique**

Elle commence chez la personne à risque par une correction de la stase veineuse avec un lever précoce après une chirurgie, une mobilisation en cas de pathologie aiguë, la surélévation des membres ou d'autres moyens mécaniques. (62) (67)

### ***a) La compression veineuse***

La compression veineuse prend une place importante dans la stratégie préventive de la MTEV et est utilisée en première intention quand un risque thrombotique est avéré. Elle peut être utilisée seule quand le risque hémorragique du traitement thrombo-prophylaxique est supérieur au bénéfice attendu.

La prophylaxie par compression veineuse élastique se fait avec une contention de classe II c'est-à-dire des bas de contention ou des bandes exerçant une pression de 15 à 20 mmHg à la cheville, 14 mmHg au mollet, 8 mmHg sous le genou, 10 mmHg au-dessus du genou et 8 mmHg au niveau de l'aîne. Les bas-jarrets sont aussi efficaces que les bas-cuisses.

La contention est suggérée dans tous les cas pour une durée de 7 à 14 jours surtout en cas de contre-indication aux héparines ou à un autre traitement anticoagulant. On peut dépasser ce délai jusqu'à 7 semaines de prescription dans le cas de chirurgie à haut risque (orthopédie, cancérologie...). La simple utilisation de ce moyen préventif permet de réduire de plus de moitié le nombre de thrombose survenant au décours d'une affection médicale aiguë ou d'une chirurgie. De plus, lorsque cette contention est associée à d'autres traitements, l'efficacité passe à 78%. (63) (65) (68)

### ***b) La compression pneumatique intermittente***

Elle permet d'obtenir une action phlébotrope, c'est-à-dire qu'elle réduit la stase veineuse, elle élève le tonus veineux, réduit le volume de séquestration sanguine déclive, diminue la pression veineuse, diminue la perméabilité capillaire, et augmente l'activité lymphagogue par résorption et transport de l'œdème.

Le système est composé de deux jambières recouvrant tout le mollet et la cuisse d'une pompe qui génère des cycles intermittents permettant le gonflage des jambières. La pompe

fonctionne selon un cycle de 60 secondes automatiquement temporisée, se décomposant en un cycle de gonflage (environ 12 s) suivi d'un cycle de dégonflage (environ de 48s) à chaque jambe. Il y a un gonflage toutes les 30 secondes alternativement à droite et à gauche. Elle permet de fournir une pression de 40 mmHg au mollet et 20 mmHg à la cuisse.

Les contre-indications sont :

- Une TVP constituée
- Un ulcère de jambe
- Une artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- Une insuffisance cardiaque
- Une gangrène
- Des blessures infectées et non traitées
- Une greffe cutanée récente
- Une dermatite

Des études ont montré une réduction moyenne de 62% du risque de thrombose par rapport aux sujets non équipés. En comparaison à un traitement préventif par héparines, l'efficacité est comparable mais les données sont insuffisantes pour conclure à une prévention de l'EP ou une diminution de la mortalité (11) (64) (65)





Figure 28 : Compression pneumatique intermittente

### *c) La compression plantaire*

En parallèle aux bas de contention et à la compression veineuse intermittente, on retrouve la compression plantaire ou footpump, qui repose sur le gonflement à intervalles de temps réguliers d'environ 20 secondes d'une semelle induisant l'étirement de la voute plantaire et le retour du sang retenu dans le plexus veineux du pied. Cette pression exercée permet la remontée sanguine vers le mollet et la cuisse comme si le patient mobilisait sa jambe. (62)

Une étude comparant l'utilisation du Lovenox® à dose préventive et la compression plantaire chez des patients ayant subi une pose de prothèse totale de hanche sur une durée de 7 jours a montré qu'il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes vis-à-vis du nombre de TVP. D'après cette étude, cette méthode semble ainsi être une alternative chez les polytraumatisés ou les personnes pour qui l'héparine est contre-indiquée. Il faut cependant rester prudent car une étude suisse a montré un plus grand nombre de TVP pour la méthode compressive par rapport au Lovenox®. Devant ce manque d'études complémentaires et de certitude d'efficacité, cette méthode est très peu utilisée. (11) (65)

## **2. Prophylaxie médicamenteuse**

La prophylaxie médicamenteuse fait intervenir les mêmes molécules que pour le traitement curatif mais à des doses différentes. Aux Etats-Unis, même les AVK sont utilisés en traitement préventif ce qui n'est pas le cas en France (uniquement en prévention de récurrences de TVP et d'EP, en relai de l'héparine). (67)

### ***a) Les héparines en traitement préventif***

Les héparines sont utilisées dans la prévention de la MTEV en milieu médical et chirurgical. Ainsi un traitement par HNF ou HBPM est recommandé lors d'un alitement prolongé ou pour une chirurgie à risque. (58) (66)

#### **• Héparines et affections médicales**

En cas d'affection médicale aiguë seulement deux HBPM ont l'autorisation de mise sur le marché. Il s'agit de l'énoxaparine (Lovenox®) et la daltéparine (Fragmine®). Les posologies sont alors de :

- Lovenox® : 1 injection sous-cutanée par jour à 2000UI pour un risque moyen et 4000UI pour un risque élevé
- Fragmine® : 1 injection sous-cutanée par jour à 2500UI pour un risque moyen ou 5000UI pour un risque élevé. (73)

S'il existe une contre-indication aux HBPM, la Calciparine peut être utilisée à la posologie fixe de 5000UI deux fois par jour. Au niveau du résumé des caractéristiques du produit, il est signalé qu'en cas de risque élevé de TVP, il est possible de faire des injections trois fois par jour à la dose de 5000UI, mais en pratique il est préférable d'utiliser une HBPM. Le fondaparinux peut être également utilisé à la posologie de 2,5 mg (soit une seringue de 0,5ml) une fois par jour.

Dans le cadre d'une affection médicale aiguë, les HBPM ou le fondaparinux sont préférés à l'héparine calcique puisqu'on réalise une seule injection par jour. Avec ce traitement, il n'est pas nécessaire de faire un contrôle de la numération plaquettaire car le risque de TIH est réduit. La durée de prescription recommandée est de 7 à 14 jours car c'est durant cette période que le risque est le plus élevé. Actuellement, le rapport bénéfice/risque d'une prévention prolongée est en cours d'évaluation. On peut la poursuivre plus de deux semaines s'il existe un très fort risque de TVP. (68)

- **Héparines et chirurgie**

En prévention post-chirurgicale, toutes les HBPM ont l'autorisation de mise sur le marché mais avec des posologies variant selon le type d'intervention et le risque du patient. Cela conditionne la durée du traitement. L'HNF et le fondaparinux à dose prophylactique peuvent être utilisés. (73)

On classe le type de chirurgie en fonction du risque faible, moyen ou élevé de TVP :

- Pour un risque faible, la prévention pharmacologique n'est pas nécessaire.
- Pour un risque faible mais avec des antécédents de TVP, il faut mettre en place une prévention par HBPM
- Pour un risque modéré, une dose préventive faible est utilisée, comme par exemple en chirurgie digestive ou gynécologique, et une dose préventive plus élevée pour la chirurgie orthopédique et traumatologique.
- Si le risque est modéré avec la chirurgie mais élevé du fait des antécédents du patient, des doses préventives élevées sont utilisées.
- Pour un risque élevé quel que soit le risque du patient, une prophylaxie est réalisée à dose préventive élevée.

Les posologies utilisées sont les suivantes : (73)

- Héparine calcique (Calciparine®) :
  - posologie fixe de 5000UI deux fois par jour.
  - En cas de haut risque thromboembolique, la posologie pourra être augmentée à 5000 UI trois par jour. En pratique, il est recommandé d'utiliser plutôt une HBPM.
  - La première injection est réalisée 2h avant l'intervention puis toutes les 8 à 12h jusqu'à déambulation, soit environ 6 à 10 jours.
- Nadroparine calcique (Fraxiparine®) :
  - Pour un risque modéré la posologie sera de 0,3ml/jour soit 2800UI une fois par jour
  - Pour un risque élevé la posologie sera de 38UI/Kg soit entre 2800 et 5600 UI en une injection quotidienne.
  - L'injection est débutée 2 à 4h avant l'intervention voire 12h avant pour un risque élevé, et se poursuit 10 jours après.
- Enoxaparine sodique (Lovenox®) :
  - Pour un risque modéré, 2000 UI une fois par jour
  - Pour un risque élevé 4000 UI une fois par jour
  - L'injection est débutée 2 à 4h avant l'intervention voire 12h avant pour un risque élevé et se poursuit 6 à 10 jours après.
- Daltéparine sodique (Fragmine®) :
  - Pour un risque modéré 2500 UI une fois par jour

- Pour un risque élevé 5000 UI une fois par jour.
- L'injection est débutée 2 à 4h avant l'intervention voire 12h pour un risque élevé et se poursuit 6 à 10 jours après.
- Tinzaparine (Innohep®) :
  - Pour un risque modéré 2500 UI une fois par jour
  - Pour un risque élevé 4500 UI une fois par jour.
  - L'injection est débutée 2 à 4h avant l'intervention voir 12h avant pour un risque élevé et se poursuit 6 à 10 jours après.
- Fondaparinux (Arixtra®) :
  - Quel que soit le risque, l'injection quotidienne est de 2,5mg 6h après l'intervention chirurgicale pour une durée de 6 à 9 jours (voire 24 jours pour des fractures de la hanche).

#### ***b) Le Dabigatran (Pradaxa®)***

- **Indication :**

Ce médicament est utilisé pour la prévention primaire des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou. Il vient d'obtenir une extension d'indication pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. (58) (66) (73)

- **Schéma posologique**

La posologie recommandée est de 220mg/jour soit deux gélules de 110 mg en une prise que ce soit pour une chirurgie du genou ou de la hanche. La première gélule doit être prise 1 à 4h après l'intervention chirurgicale et la posologie passe à deux gélules le lendemain. La durée du traitement dépend de l'intervention : 10 jours pour une prothèse totale du genou et 28 à 35 jours pour une prothèse totale de hanche.

En cas d'insuffisance rénale sévère, avec une clairance rénale inférieure à 30 ml/min, le dabigatran est contre-indiqué. Par contre pour les patients de plus de 75 ans et pour les insuffisants rénaux modérés, il est recommandé de réduire la posologie à 150mg/ jour soit deux gélules à 75mg en une prise. (58) (73)

### *c) Le Rivaroxaban (Xarelto®)*

- **Mode d'action et indication :**

Le rivaroxaban était initialement indiqué en France uniquement dans la prévention primaire des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour une prothèse totale de genou ou de hanche. Comme le dabigatran, il a obtenu depuis une extension d'indication pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire ainsi que pour la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP suite à une TVP aiguë. (58) (66) (73)

La dose initiale recommandée est d'un comprimé à 10mg une fois par jour avec une prise débutant 6 à 10h après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être établie. La durée du traitement est de 2 semaines pour une prothèse totale du genou et 5 semaines pour une prothèse totale de hanche. (73)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du poids, du sexe, de l'âge et d'une insuffisance rénale légère à modérée. Par contre, il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique avec des atteintes hépatiques associées à une coagulopathie. La surveillance biologique n'est pas nécessaire puisqu'il n'existe pas de test en routine mais il est indispensable de faire une surveillance du patient devant le risque hémorragique semblable à celui des AVK.

### **3. Education thérapeutique du patient**

L'éducation thérapeutique du patient est un processus continu, intégré aux soins et centré sur le patient. L'équipe éducative se doit d'être multidisciplinaire. Le pharmacien est un des professionnels participant à la prise en charge globale des patients ; il tient une place majeure dans l'éducation thérapeutique du patient car c'est lui qui dispense le médicament et qui accompagne la délivrance et le conseil. (70)

#### *a) Notion d'éducation thérapeutique*

En 1998, selon l'OMS (organisation mondiale de la santé), « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leur famille à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et à améliorer leur qualité de vie ». (4) (11) (69)

L'éducation thérapeutique du patient participe à l'amélioration de la santé du patient et à l'amélioration de sa qualité de vie et à celle de ces proches.

La recommandation faite en France est que « l'éducation thérapeutique s'entend comme le processus de renforcement des capacités du malade et /ou de son entourage à prendre en charge l'affection qui le touche, sur la base d'actions intégrées au projet de soins. Elle vise à rendre le patient plus autonome par l'appropriation de savoir et de compétences afin qu'il devienne l'acteur de son changement de comportement, à l'occasion d'évènements majeurs de la prise en charge mais aussi plus généralement tout au long du projet de soins, avec l'objectif de disposer d'une qualité de vie acceptable pour lui ». (11) (70)

L'éducation thérapeutique fait partie intégrante du programme de soins et s'appuie sur des référentiels validés. Une planification en quatre étapes propose un cadre logique et cohérent pour l'action des professionnels de santé :

- Elaborer un diagnostic éducatif : connaître le patient, identifier ses besoins, ses attentes et sa réceptivité à la proposition d'éducation thérapeutique du patient (ETP). Appréhender les différents aspects de la vie et de la personnalité du patient, évaluer ses potentialités, prendre en compte ses demandes et son projet ; mais aussi appréhender la manière de réagir du patient à sa situation et ses ressources personnelles, sociales et environnementales.
- Définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage : formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique, négocier avec lui les compétences afin de planifier un programme individuel, les communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise en œuvre et le suivi du patient.
- Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP individuelles ou collectives en alternance : sélectionner les contenus à proposer lors des séances d'ETP, les méthodes et techniques participatives d'apprentissages puis réaliser les séances.
- Réaliser une évaluation des compétences acquises, du déroulement du programme : faire le point avec le patient de ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer, ce qui lui reste éventuellement à acquérir, la manière dont il s'adapte à ce qu'il lui arrive. Puis proposer au patient une nouvelle offre d'ETP qui tient compte des données de cette évaluation et des données du suivi de la maladie chronique.

A l'heure actuelle, elle fait partie des nouvelles missions du pharmacien présentées dans la loi HPST du 21 Juillet 2009. (Hôpital, Patient, Santé, Territoire). Il est vrai que l'ETP est mise en place pour des pathologies chroniques. Or dans notre cas, la MTEV est une pathologie aiguë mais qui s'accompagne d'un traitement non dénué de contraintes et de risques. Le terme d'éducation thérapeutique dans notre cas a pour intérêt d'améliorer la qualité, l'efficacité du traitement et de réduire les coûts de prise en charge en diminuant les hospitalisations d'urgence suite à un surdosage ou à des complications. L'objectif est de diminuer le risque d'accident

iatrogène en réduisant les risques hémorragiques et les risques de récurrences thrombotiques. (4)  
(11) (69) (70)

Notre métier de pharmacien est en constante évolution. Depuis cette année, une nouvelle mission renforçant cette notion d'éducation thérapeutique a été mise en place, avec l'apparition du bilan partagé de médication pour les personnes âgées polymédiquées. En effet, l'arrêté du 9 mars 2018 portant approbation de l'avenant 12 de la Convention nationale du 4 mai 2012, entérine la mise en œuvre du bilan partagé de médication, accompagné d'un guide d'accompagnement des patients et des fiches de suivi validés par la Haute Autorité de santé (HAS).

Ce bilan de médication librement consenti par le patient, concerne les personnes âgées de plus de 75 ans ou 65 ans sous ALD, bénéficiant d'un traitement pour lesquelles cinq molécules sont prescrites pour une durée d'au moins six mois. L'objectif de ce bilan tout comme les entretiens pharmaceutiques des AVK est de lutter contre l'iatrogénie, d'améliorer l'observance et de répondre aux interrogatoires du patient sur son traitement. (18)

### ***b) Informations à fournir aux patients sous AVK***

Lorsqu'un traitement anticoagulant par AVK est mis en place, il est indispensable de donner des informations d'éducation thérapeutique, même si la durée de traitement n'est que de quelques mois. Il faut expliquer aux patients le but du traitement, ses risques, les principes de l'INR et l'adaptation de posologie, les adaptations éventuelles de son mode de vie (activités professionnelles et sportives), de son alimentation, les principales interactions médicamenteuses ainsi que la conduite à tenir en cas d'urgence ou d'accident. (71)

Dans un premier temps, il faut voir avec le patient ce qu'il a compris exactement de sa pathologie et quelles sont les connaissances sur le sujet. Il faut savoir écouter et expliquer en adaptant son discours en fonction de la personnalité du patient. Ensuite, l'objectif du traitement et le mécanisme d'action doivent être expliqués. Le patient doit comprendre que les AVK ont une posologie strictement individuelle et qu'une surveillance biologique est faite régulièrement (dont le résultat est exprimé en INR) ; puisque de nombreux paramètres peuvent influencer le traitement.

Pour la surveillance, le patient doit faire une prise de sang trois fois par semaine jusqu'à obtention d'un INR cible entre 2 et 3. Puis il passera à des prises de sang hebdomadaires et enfin bimensuelles en fin de traitement. La surveillance biologique se fait le matin sans être forcément à jeun pour adapter la dose le soir. Dans le cas de la MTEV, l'INR est compris entre 2 et 3. Si les valeurs sont supérieures ou inférieures à cette cible, le patient doit contacter son médecin pour faire une adaptation de posologie et surtout lui faire comprendre qu'il ne doit pas faire d'adaptation sans avis médical.

En ce qui concerne le plan de prise, le patient doit prendre le traitement en une prise quotidienne si l'AVK a une demi-vie longue ou deux fois par jour en cas de prescription de Sintrom. La prise doit se faire le soir de préférence pour adapter la dose le soir même en fonction

de l'INR de la journée. La prise se fait à heure fixe afin d'éviter des fluctuations possibles dans l'effet du traitement. Si la posologie diffère entre deux jours consécutifs, il ne faut pas se fixer aux jours pairs et impairs car sinon le patient risque de prendre la même posologie le 31 et le 1<sup>er</sup> du mois suivant.

En cas d'oubli, il ne faut pas doubler la prise le lendemain et si l'oubli date de moins de 8h, il est encore possible de prendre le médicament.

Avec les AVK, le risque principal est l'hémorragie. Les signes de surdosage doivent être connus afin d'amener le patient à contrôler en urgence l'INR et à consulter le médecin voir les urgences. Les signes peuvent être des saignements de différentes localisations comme des gingivorragies, des épistaxis, des hématomes, des rectorragies, des melaenas, des céphalées importantes, des ecchymoses, une fatigue inhabituelle.

Un autre point important à aborder est qu'il doit obligatoirement signaler à tout professionnels de santé qu'il suit un traitement anticoagulant. Il est même fortement conseillé au patient d'avoir toujours sur lui la carte qui signale qu'il est sous traitement anticoagulant. (72)

Le pharmacien doit l'éduquer sur l'automédication en expliquant que certains médicaments peuvent augmenter l'action des AVK et donc le risque hémorragique et d'autres diminuer leur efficacité. Le patient doit donc toujours demander l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien avant de prendre un médicament.

De même pour le régime alimentaire, il faut lui expliquer que certains aliments riches en vitamines K peuvent modifier le traitement. Bien sûr, il n'existe aucune contre-indication alimentaire mais ces aliments doivent être répartis de façon homogène et éviter la prise excessive d'alcool. (47) (70)

Dans le cadre d'un accord signé avec l'assurance maladie, les pharmaciens officinaux peuvent proposer aux patients sous anticoagulants oraux de bénéficier d'un accompagnement thérapeutique. Initié en 2013 avec les antivitamines K, ce suivi comprend :

- la réalisation d'au moins deux entretiens pharmaceutiques annuels la première année d'accompagnement, puis au moins un entretien pharmaceutique annuel les années suivantes complété par au moins deux évaluations de l'observance,
- pour les patients sous AVK : le contrôle de la réalisation de l'INR (examen biologique qui permet d'évaluer l'action de l'AVK sur la fluidité du sang),
- pour les patients sous anticoagulants oraux directs : la surveillance des signes évocateurs d'un surdosage ou d'un sous-dosage,
- en cas de besoin, la prise de contact avec le prescripteur avec l'accord du patient.

Pour conclure, lors de ces entretiens, le pharmacien informe et conseille sur le bon usage de l'anticoagulant oral, notamment :

- les modalités de prise,
- la conduite à tenir en cas d'oubli,
- l'importance de surveiller l'apparition éventuelle d'un saignement,

- s'il s'agit d'un traitement par AVK : l'importance de faire contrôler régulièrement l'INR,
- les médicaments à éviter pendant la durée du traitement anticoagulant,
- les précautions à prendre dans la vie quotidienne...

Tous ces conseils sont longs à prodiguer mais indispensables. Associé à tous ces conseils, un carnet de suivi de son traitement AVK (annexe 2) est fourni au patient où il va retrouver toutes les informations données. (18)

### *c) Informations à fournir sous HBPM/HNF*

Il arrive dans certains cas que le patient sorte de l'hôpital sous le relais héparine/AVK ou sous héparine à dose préventive. Il doit continuer à faire les injections à domicile avant d'obtenir un INR stabilisé ou un risque de MTEV diminué. Pour la personne âgée, la prescription est le plus souvent associée à une demande d'injection par une infirmière à domicile. Il faut s'assurer tout de même que le patient connaît l'objectif de son traitement et le plan de prise. Ainsi si le patient a une prescription d'HNF, des injections sont réalisées toutes les 8 à 12h de préférence à heure fixe. Pour les HBPM, elles sont administrées par voies sous cutanées 1 ou 2 fois par jour (64).

Les modalités d'administration seront expliquées à chaque patient. Pour les HBPM et HNF, l'injection sous-cutanée est réalisée en décubitus, dans le tissu cellulaire de la ceinture abdominale à plus de 10 cm de l'ombilic et au niveau des crêtes iliaques en alternant à droite et à gauche. L'aiguille est introduite perpendiculairement sur toute sa longueur dans l'épaisseur du pli cutané maintenu pendant la durée de l'injection.

Le patient doit être informé sur la surveillance du taux de plaquettes et de la clairance de la créatinine ainsi que sur le risque hémorragique qui peut se manifester sous différentes manières.

Bien sûr, les conséquences du vieillissement sur l'administration des médicaments sont importantes. Une personne âgée aura plus de difficultés de compréhension, une réduction des capacités physiques, de communication... Tous ces facteurs doivent être pris en compte pour mieux gérer le patient et surtout éviter l'iatrogénie médicamenteuse. Notre rôle principal en tant que pharmacien est de consulter attentivement l'historique médicamenteux du patient et en plus interroger le patient ou l'entourage pour rechercher l'existence d'interactions médicamenteuses.

L'un des enjeux principaux est de suivre le patient pour voir s'il présente des difficultés ou non à suivre son traitement en posant quelques questions simples.

#### *d) Conseils sur la contention*

Lorsqu'on dispense une paire de bas de contention (chaussettes, bas, collants) le pharmacien doit fournir des conseils sur l'intérêt de la contention, sur la mise en place et sur l'entretien (70).

Dans un premier temps, il est conseillé au patient de porter les bas tous les jours qu'elle que soit la saison. Il faut mettre les bas le matin au réveil ou dans l'heure qui suit le lever. Ils doivent être enlevés le plus souvent la nuit sauf si un avis médical conseille de les laisser 24h/24. Si la personne ne supporte pas le port de bas tout au long de la journée, on lui conseille de les porter un minimum de 8h par jour. (74)

- Mise en place des bas :

Avant de mettre des bas, il est nécessaire de retirer les bagues ou montres qui pourraient endommager le tissu et avoir les jambes bien sèches. L'enfilage du bas se divise en 4 étapes :

- Introduire sa main dans le bas et avec le pouce et l'index on pince le talon ;
- Retourner le bas
- Puis placer le pied dans le bas
- Et enfin dérouler progressivement le bas sur la jambe en évitant la formation de plis (74) (75)



Figure 29 : Mise en place des bas à l'aide d'un enfile bas

- (1) enfiler le bas sur le bras
- (2) mettre l'enfile bas tout en haut du bras à l'extrémité du bas
- (3),(4) et (5) dérouler le bas entièrement sur l'enfile bas
- (6) introduire le pied dans l'enfile bas
- (7) dérouler entièrement le bas sur la jambe
- (8) ôter l'enfile bas

Une fois le bas mis en place, il faut bien répartir la pression avec les mains de hauts en bas pour éviter un glissement des bas. Pour enfiler le bas, il existe des systèmes facilitant la mise en place (figure29) mais ils ne sont pas remboursés par la sécurité sociale. Le plus souvent, il existe un système d'autofixation au niveau de la partie supérieure des bas de contention qui

permet une meilleure adhésion du bas de la peau et pour éviter qu'il ne glisse. Si celui-ci ne colle pas, l'alcool est utilisé pour dégraisser l'autofix ou une colle spéciale.

Il est possible de superposer des bas de contention pour obtenir une force de compression plus importante. Ainsi, si la personne a besoin d'une contention III et qu'elle n'arrive pas à mettre ses bas, il est possible de superposer des bas de classe I et II.

Si la personne souffre de sécheresse cutanée qui nécessite l'application d'une crème hydratante, il faut l'appliquer le soir après avoir retiré les bas car les corps gras entravent les propriétés élastiques.

- Entretien des bas de contention :

Il faut les laver tous les jours de préférence à la main ou à la machine à 30°. Le lavage permet de maintenir l'efficacité de la compression en resserrant les mailles. Pour l'essorage, il ne faut jamais tordre les bas car on étire les fibres élastiques qui ne reviendront en place que partiellement. Il faut donc faire sécher les bas entre une serviette éponge et loin d'une source de chaleur.

La durée de vie moyenne des bas de contention est de 4 mois mais il est conseillé de les changer tous les 2 mois car la contention perd de l'efficacité au fil du temps. Au point de vue du remboursement, la sécurité sociale limite le nombre de paires par an à 8. Entre 5 et 8 paires un contrôle peut être effectué par la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) (71) (75).

# CONCLUSION

Malgré les progrès diagnostics et préventifs, la maladie thromboembolique veineuse reste une pathologie fréquente chez les personnes âgées qui conduit à un grand nombre d'hospitalisations ou de prolongation d'hospitalisation. Cette pathologie n'est en aucun cas anodine puisqu'elle provoque tous les ans un grand nombre de décès en France et peut aussi conduire à des complications post-thrombotiques.

Même si depuis quelques années des progrès thérapeutiques ont vu le jour, le traitement de référence reste l'héparinothérapie en première intention relayée par les antivitamines K si aucune contre-indication n'existe. Ce sont des traitements potentiellement dangereux chez la personne âgée et leur mise en place dépendra du rapport bénéfice/risque.

Dans la MTEV, le pharmacien ne joue pas un rôle central dans les premières étapes de la maladie mais il prend une place importante pour lutter contre l'iatrogénie médicamenteuse. Il doit, par ses connaissances, conseiller, informer, éduquer le patient et son entourage sur la pathologie et le traitement qui en découle. Il est de plus en plus impliqué avec le développement du maintien à domicile ; car il est vrai qu'une personne âgée guérit plus vite chez elle, entourée de sa famille qu'à l'hôpital. Le pharmacien, les médecins et les infirmiers forment un groupe de soin indispensable au maintien à domicile de la personne âgée et à son rétablissement. Il est souvent le premier interlocuteur avec l'aidant et doit apporter soutien à celui-ci.

Le métier de pharmacien est constamment en évolution et au cours des années à venir nous devons montrer l'importance de notre rôle dans le système de santé pour promouvoir notre dignité et notre métier.

# ANNEXE 1

Vous souhaitez bénéficier du dispositif d'accompagnement de votre traitement par anticoagulant oral direct. C'est simple.

- Parlez-en à votre pharmacien.
- Ensemble, inscrivez-vous directement en ligne.

CONSEIL DU PHARMACIEN

*Si vous avez un carnet de santé, pensez à l'apporter à chaque entretiens*

.....

CACHET DU PHARMACIEN



Suivi de votre traitement  
**anticoagulant oral direct – AOD**

---

**Un accompagnement personnalisé  
proposé par votre pharmacien**

Charte 3100 générale - 03/18





L'accompagnement de votre traitement  
par votre pharmacien

## Anticoagulant oral direct (Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis®)

### Votre médecin vous a prescrit un traitement par anticoagulant oral direct.

Ce traitement nécessite une vigilance particulière pour  
prévenir certains risques d'interaction entre médicaments.

C'est pourquoi, en plus du suivi médical de votre médecin  
traitant, vous pouvez bénéficier de l'accompagnement et  
des conseils personnalisés de votre pharmacien.

### Concrètement, ce que votre pharmacien vous propose

Partenaire « santé » de proximité, votre pharmacien vous propose un  
accompagnement individuel dans le cadre du suivi de votre traitement  
par anticoagulant oral direct. Vous pouvez bénéficier de :

• deux entretiens au moins par an : la première année, pour vous  
apporter les informations et conseils essentiels en lien avec votre  
traitement ;

- à quoi sert le traitement  
et comment bien le suivre
- les médicaments à éviter  
et des conseils pour la vie  
quotidienne

• en cas de besoin, et si vous en êtes d'accord, une coordination  
entre votre pharmacien et votre médecin.

### Un dispositif d'accompagnement...

...personnalisé : votre pharmacien vous suit individuellement pour un  
entretiens anticholestérol.

...confidentiel : votre pharmacien vous reçoit dans un espace de  
confidentialité aménagée.

...libre : vous êtes libre de choisir le pharmacien que vous désirez, d'en  
désigner un nouveau à tout moment, ou de ne plus participer au dispositif.  
De même, si vous déclinez cette proposition, il n'y aura aucune incidence  
sur le niveau de remboursement de vos médicaments.

...et gratuit : vous n'avez rien à payer, l'Assurance Maladie rémunérera  
directement votre pharmacien une fois par an.



Ce guide, élaboré à partir des documents de références établis par la HAS et l'ANSM, est conçu pour vous aider à appréhender au mieux la conduite de l'entretien pharmaceutique dans le cadre de l'accompagnement des patients nécessitant un traitement chronique par anticoagulants oraux directs (AOD).

### Pourquoi accompagner les patients sous AOD ?

Après plus de 40 ans d'utilisation, les AVK constituent le traitement anticoagulant de référence dans la fibrillation auriculaire, notamment. Depuis 2012, de nouveaux médicaments sont remboursables dans cette indication et ont désormais une place importante dans la prise en charge de cette pathologie. À ce jour, il s'agit de Xarelto® (rivaroxaban), Pradaxa® (dabigatran) et Eliquis® (apixaban). Ils sont préconisés en 2<sup>ème</sup> intention par la HAS dans cette indication au long cours, en raison de l'absence de surveillance du degré d'anticoagulation induit en routine, de la brièveté de leur demi-vie plus courte que celle des AVK qui rend leur action très sensible à l'oubli d'une prise et de l'absence d'antidote.

Les traitements anticoagulants oraux (AVK ou AOD) sont indispensables à la prise en charge de la fibrillation auriculaire mais nécessitent des précautions d'utilisation importantes pour être efficaces, notamment une **prise régulière sans oubli** et une **surveillance renforcée** en raison du **risque hémorragique** élevé en cas de surdosage, mais également du **risque thromboembolique** en cas de sous-dosage.

La délivrance et l'explication au patient sous AOD de l'ensemble des informations relatives à son traitement sont des éléments capitaux pour son appropriation et pour l'atteinte des objectifs thérapeutiques. En effet, **un patient bien informé est un patient plus attentif** aux conseils de surveillance de son traitement et plus observant.

Plusieurs notions doivent être abordées lors de l'entretien. Il est possible (voire probable) que le patient ne puisse pas assimiler toutes ces notions dès le premier entretien. Il convient donc d'**ajuster le niveau d'information** en fonction de la compréhension du patient. Lors du premier entretien, le pharmacien peut être amené à sélectionner les informations prioritaires à délivrer. Des précisions seront apportées et des rappels seront effectués lors des entretiens ultérieurs.

### Mener l'entretien pharmaceutique

Le pharmacien débute le premier entretien par le recueil d'informations générales relatives au patient. Il aborde ensuite les notions générales et fondamentales relatives au traitement proprement dit et à son suivi.

**Acquisition des informations données au patient :**

- L'appréciation de l'appropriation par le patient des informations essentielles se fait selon 3 niveaux :
  - Acquis (A)    Partiellement Acquis (PA)    Non Acquis (NA)
- Le pharmacien considère qu'une notion est :
  - « Acquis » dès lors qu'elle est parfaitement intégrée par le patient et qu'il est capable de la restituer avec ses propres termes et de la mettre en pratique ;
  - « Partiellement Acquis » dès lors que le patient a des connaissances incomplètes ou imprécises ;
  - « Non Acquis » dès lors que le patient ne sait rien sur le sujet.

Lors de la prise de RDV, le pharmacien demande au patient d'apporter à chaque entretien tout support de suivi de son traitement AOD dont il dispose et s'assure de l'existence d'un dossier pharmaceutique ouvert et actif. À défaut, il propose au patient d'ouvrir un dossier pharmaceutique, selon les dispositions réglementaires en vigueur, notamment le libre choix du patient d'accepter ou non l'ouverture d'un dossier pharmaceutique.

3

### Recueillir des informations générales concernant le patient

- Nom et prénom
- Age
- Poids
- Nom du produit AOD prescrit
- Autres traitements médicamenteux au long cours
- Autres médicaments/produits consommés par le patient
- Recherche d'activités ou de sport à risque qui sont déconseillés car susceptibles d'entraîner des blessures ou des coupures
- Historique des AOD (AVK + AOD) : date de première prescription (ou ancienneté du traitement), médicaments prescrits, posologies, éventuels incidents ou accidents rapportés au traitement, changements de traitement
- Vérification de l'absence de contre-indications absolues ou relatives (cf. RCP)
- Vérification de la détention d'une carte AOD et, éventuellement, d'un support de suivi
- Perception globale par le patient de son traitement par AOD
- Identification des situations nécessitant une assistance (difficultés cognitives, sensorielles)

4

## Informez le patient sur 9 grands thèmes liés à son traitement

### 1 Principes du traitement

- rôle de l'AOD
- pourquoi le traitement a été prescrit
- importance de l'observance
- importance de la surveillance
- risques hémorragiques et thrombotiques
- posologie prescrite
- horaire d'administration à respecter
- que faire en cas d'oubli ?

Le patient doit suivre avec une grande vigilance son traitement par AOD car celui-ci l'expose à deux risques principaux: l'hémorragie liée à un surdosage et la thrombose liée à un sous-dosage.

### 2 Observance

L'observance du patient à ce type de traitement est particulièrement importante, d'autant plus que l'absence de suivi biologique en routine et l'apparente facilité d'utilisation des AOD peut « banaliser » le traitement et se traduire par une moindre observance.

Pour apprécier cette observance, le questionnaire de Morisky<sup>1</sup> constitue un support adapté. Il est reproduit dans la fiche de suivi mise à votre disposition.

<sup>1</sup> Support utilisé régulièrement par la communauté médicale pour évaluer l'observance des traitements chroniques.

5

Le questionnaire de Morisky est habituellement utilisé pour apprécier et mesurer l'observance médicamenteuse d'un patient. Il est composé de questions simples, auxquelles le patient répond par oui ou par non. Il existe sous forme de 4 à 8 questions. Le questionnaire proposé ici comporte 6 questions. Chaque réponse positive vaut un point. L'observance est appréciée comme suit:

- bonne observance: score = 6
- faible observance: score = 4 ou 5
- non observance: score ≤ 3

**Que faire en cas d'oubli ?** En cas d'oubli d'une prise d'un AOD, en aucun cas la prise suivante ne doit être doublée. La dose oubliée peut être prise jusqu'à la moitié de l'intervalle de temps avant la prise suivante: jusqu'à 6h après l'oubli pour un médicament en 2 prises par jour, jusqu'à 12h pour un médicament en 1 prise par jour.

Rappeler que ces médicaments sont très sensibles à l'oubli d'une prise en raison de leur brève demi-vie plus courte que celle des AVK.

### 3 Suivi de la fonction rénale et de l'hémoglobine

La fonction rénale doit être surveillée au moins une fois par an et plus fréquemment dans certaines situations à risque:

- situations cliniques possiblement associées à une fonction rénale altérée (hypovolémie, déshydratation, diarrhée, associations médicamenteuses);
- patients fragilisés (patients de plus de 75 ans, comorbidités, risque hémorragique élevé, insuffisance rénale).

Attirer l'attention des patients sur les situations sus-décrites. Si nécessaire, une orientation vers le médecin traitant sera envisagée.

Sur le suivi de l'hémoglobine, attirer l'attention des patients sur la nécessité d'effectuer un dosage au moins une fois par an, et plus si besoin en cas d'événements intercurrents.

6

### 4 Surveillance de l'apparition de signes évocateurs d'une situation de surdosage ou de sous-dosage

Surveiller les signes cliniques hémorragiques dans tous les cas et en particulier chez les sujets à risque (âge supérieur à 75 ans, insuffisance rénale, poids inférieur à 60 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique).

**Surdosage: les principaux signes cliniques hémorragiques sont**

- Signes banals: saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes.
- Signes plus inquiétants: sang dans les urines, sang dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats sanglants, vomissements sanglants, saignement persistant.
- Signes trompeurs: fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexplicable.

**Sous-dosage: les principaux signes cliniques évocateurs de thrombose (signes de phlébite, d'embolie pulmonaire, d'AVC)**

- Signes cliniques évocateurs de phlébite:
  - œdème (gonflement) unilatéral de la cuisse, de la jambe ou seulement du mollet,
  - douleur unilatérale avec ou sans œdème, notamment au niveau d'un des deux mollets.
- Signes cliniques évocateurs d'embolie pulmonaire:
  - essoufflement soudain,
  - douleur thoracique,
  - crachat sanglant.
- Signes cliniques évocateurs d'AVC:
  - violent mal de tête;
  - déformation de la bouche;
  - faiblesse d'un côté du corps, bras ou jambe;
  - troubles de la parole ou de la vision.

Informez le patient qu'en cas de survenue de signes inquiétants, un avis médical urgent est nécessaire.

7

### 5 Interactions médicamenteuses (cf. mémo)

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AOD sont très nombreux. Il est important de s'assurer que le patient ne s'y expose pas.

La règle consiste à ne jamais prendre de médicaments qui n'aient pas été prescrits par un médecin ou conseillés par un pharmacien ni, a fortiori, un autre médicament de sa propre initiative. Cette règle s'applique en toutes circonstances, y compris dans des situations très banales, telle que la survenue d'une douleur, d'un rhumatisme ou d'une infection, qui doivent amener à consulter le médecin traitant.

Il n'y a pas de contre-indication formelle spécifique au rivaroxaban ni à l'apixaban.

La liste complète des interactions médicamenteuses contre-indiquées, déconseillées, nécessitant des précautions d'emploi et à prendre en compte, est disponible dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses, rubrique anticoagulants oraux, sur le site internet de l'ANSM: (<http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/offset/0>).

Par ailleurs, il convient d'être vigilant sur les associations déconseillées, notamment avec les médicaments disponibles en automédication tels que les AINS, qui potentialisent le risque hémorragique.

### 6 Autre point de vigilance

Un faible poids est un facteur de risque de saignement dont il faut tenir compte: poids inférieur à 50 kg pour le dabigatran et poids inférieur à 60 kg pour l'apixaban et le rivaroxaban.

Une vigilance particulière des patients présentant ce profil doit être mise en œuvre. Ils doivent être invités à surveiller leur poids et alerter leur médecin en cas de perte de poids.

8



# Fiche de suivi pour l'entretien pharmaceutique

Téléchargez et renseignez ce document via votre Espace pro

Mars à Juin 2016

### SUIVI DU PATIENT DANS LE CADRE DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE ANTIVITAMINE K - AVK

Pensez à conserver ce document. Il est essentiel à l'attribution de votre rémunération.

Nom : .....  
Prénom : .....  
Date de naissance : .....  
N° d'immatriculation : .....  
Régime d'affiliation : .....  
Adresse : .....

Date entretien 1 et nom du pharmacien : .....  
Date entretien 2 et nom du pharmacien : .....  
Date entretien 3 et nom du pharmacien : .....

La santé progresse avec vous



Informations générales	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
Poids			
Nom de l'AVK prescrit			
Nom du prescripteur			
Autres médicaments prescrits			
Autres médicaments/compléments alimentaires consommés par le patient			
Habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement AVK (alimentation, difficultés à effectuer les contrôles d'INR, observance...)			
Historique de la prescription des AVK			
Difficultés motrices/cognitives/sensorielles			
Laboratoire qui dose habituellement l'INR			
Le patient a-t-il un carnet de suivi et une carte AVK ?			
Demander au patient comment il vit globalement son traitement			

## Notions générales sur le traitement AVK

Ces items sont explicités dans le document Guide d'accompagnement des patients sous antivitamine K.

1 Les principes du traitement	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
1. Le patient sait-il à quoi sert « nom de la spécialité AVK prescrite » ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
2. Le patient sait-il pourquoi « nom de la spécialité AVK prescrite » lui a été prescrit ? Si oui, est-il capable de restituer en termes simples l'indication thérapeutique ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
3. Le patient sait-il si ce médicament comporte certains risques ? Si oui, le patient les connaît-il ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
4. Le patient connaît-il la dose qu'a prescrit son médecin ? Si oui, la respecte-t-il ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
5. Le patient sait-il à quelle heure il doit prendre ce médicament et qu'il faut le prendre tous les jours à la même heure ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
6. Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli ? Si oui, explicitiez.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
7. Le patient sait-il qu'il est important : - de noter les prises sur son carnet de suivi ? - de noter tout oubli éventuel dans son carnet de suivi ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Ni en acquis



2 Surveillance biologique du traitement	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
8. Le patient connaît-il la valeur de son INR cible ? Si oui, quelle est-elle ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
9. Le patient sait-il que le dosage de l'INR doit être effectué impérativement selon le calendrier établi par le médecin et toujours dans le même laboratoire ? Vérifiez avec le patient qu'il dispose bien du calendrier de suivi de son INR.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
10. Le patient sait-il pourquoi il doit faire sa prise de sang pour dosage de l'INR, le matin (transmission au médecin) ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
11. Le patient sait-il que, dès qu'il la connaît, il doit immédiatement noter la valeur de l'INR dans son carnet de suivi et appeler son médecin si cette valeur de l'INR sort de la fourchette ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
12. A quelle fréquence le patient réalise-t-il le contrôle de l'INR ?			

A : Acquies PA : Partiellement acquies NA : Non acquies



	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
<b>3 Surveillance de l'apparition des signes évocateurs d'une dose trop élevée</b> et la conduite à tenir ? - signes banals : saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes ; - signes plus inquiétants : sang dans les urines, sang dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats sanglants, vomissements sanglants, saignement persistant ; - signes trompeurs : fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexpliqué.	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
14. Lui est-il déjà arrivé de ressentir certains de ces signes ? Si oui, qu'a-t-il fait ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>4 Les autres médicaments</b>			
15. Hormis ce traitement, le patient prend-il d'autres médicaments ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
16. Le patient connaît-il les médicaments qui sont contre-indiqués avec son traitement ? Si oui, peut-il citer des médicaments d'usage courant contre-indiqués avec son traitement ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non _____ _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non _____ _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non _____ _____
17. Arrive-t-il au patient de prendre, sans avis médical ou conseil pharmaceutique, d'autres médicaments qu'il a par exemple dans son armoire à pharmacie ? Si oui, lesquels ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

A : Oui ; RA : Partiellement acquis ; NA : Non acquis



<b>5 Vie quotidienne et alimentation</b>	<b>Entretien 1</b>	<b>Entretien 2</b>	<b>Entretien 3</b>
18. Le patient connaît-il les précautions à prendre pour minimiser le risque hémorragique dans la vie quotidienne (prévention des chocs et blessures lors d'activités sportives ou de loisirs) ? Peut-il en citer 3 ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
19. Le patient connaît-il les règles à suivre en matière d'alimentation et les principaux aliments riches en vitamine K ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
20. Le patient sait-il qu'il ne doit pas prendre certaines tisanes, ni de complément alimentaire, sans en parler à son médecin ou son pharmacien ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
<b>6 Les professionnels de santé</b>	<b>Entretien 1</b>	<b>Entretien 2</b>	<b>Entretien 3</b>
21. En dehors de son médecin ou de son pharmacien, quels autres professionnels de santé le patient rencontre-t-il ?			
22. Le patient leur présente-t-il la carte « Je prends un traitement anticoagulant par AVK » qui lui a été remise ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
23. Le patient sait-il qu'il doit tenir informé son médecin traitant de toute intervention médicale (extraction dentaire, petite chirurgie, etc.) ou changement dans sa situation (par exemple survenue d'une grossesse) ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

A : Acquis PA : Partiellement acquis NA : Non acquis



**Conclusion pour le patient**

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
24. Le patient a-t-il des questions ? Si oui, lesquelles ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non _____ _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non _____ _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non _____ _____

**Conclusion pour le pharmacien**

	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
25. Petite synthèse de l'entretien et durée approximative	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____
26. Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____
27. Principaux points sur lesquels il faudra revenir en priorité lors de l'entretien suivant	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____



	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
28. Prévoir la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
29. Prévoir l'orientation du patient vers le prescripteur	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
30. Prévoir une prise de contact avec le prescripteur	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

### Suivi de l'accompagnement

Convenir avec le patient des modalités de suivi de l'accompagnement. Envisager avec lui le nombre et la fréquence des entretiens (deux entretiens la première année et deux entretiens les années suivantes, ou un seul entretien suivi de deux évaluations de l'observance, en fonction de sa connaissance et de l'observance du traitement). Insister sur l'importance du suivi biologique.

Remplacement du traitement AVK par un autre antithrombotique  Oui  Non

Date :

Le switch vers un autre antithrombotique implique l'arrêt de l'accompagnement AVK.

Arrêt du traitement anticoagulant  Oui  Non

Date :

L'arrêt du traitement anticoagulant implique l'arrêt de l'accompagnement AVK.

## ANNEXE 2



Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Tél : .....

Nom et coordonnées de votre médecin traitant :  
.....  
.....

Eventuellement, nom et coordonnées d'un autre contact  
(cardiologue, chirurgien, infirmière, service hospitalier...) :  
.....  
.....

> Nom de l'AVK prescrit : .....

*Pour plus d'informations sur le médicament qui vous a été prescrit, n'oubliez pas de vous reporter à la notice contenue dans la boîte de celui-ci. N'hésitez pas à demander plus d'informations aux professionnels de santé (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière...) qui vous suivent et qui pourront vous aider à compléter votre carnet.*

> Indication thérapeutique : .....

> Durée prévisible du traitement : .....

Votre INR cible est de : .....

Il peut varier de : ..... à .....

### Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un médicament anticoagulant.

Un traitement antivitamine K (AVK) est un traitement **anticoagulant**.

Les médicaments AVK utilisés en France sont la Coumadine® (warfarine), le Préviscan® (fludionone), le Sintrom® ou le Minisintrom® (acénocoumarol). Ces médicaments « fluidifient » votre sang afin d'empêcher la formation de caillots (thrombose) ou de dissoudre ces caillots, s'ils existent déjà, et d'empêcher leur migration dans les vaisseaux (embolie). L'AVK agit en s'opposant à l'action de la vitamine K. Il est prescrit dans certaines situations comme la phlébite, l'embolie pulmonaire, les troubles du rythme cardiaque, certains infarctus du myocarde ou si vous êtes porteur d'une valve cardiaque artificielle.

#### Ce carnet est destiné à :

- > rassembler des données indispensables au suivi de votre traitement notamment les résultats de vos examens de laboratoire (INR),
- > répondre à des questions pratiques :
  - mieux comprendre votre traitement par antivitamine K,
  - comment le prendre,
  - quels sont les risques,
  - les 7 règles d'or pour bien suivre votre traitement,
  - ce que vous ne devez pas faire.

Il doit également permettre de mieux informer les professionnels de santé qui vous suivent.

Cette opération de prévention est réalisée par l'ANSM, la Fédération Française de Cardiologie et le Cespharm, en partenariat avec Bristol-Myers Squibb, Merck et Merus Labs.

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

1

## MIEUX COMPRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

### Comment commencer votre traitement par AVK ?

Généralement, ce traitement débute par des injections d'héparine; il est suivi par la prise d'un ou plusieurs comprimés (ou fractions de comprimés) d'antivitamine K. Au bout de quelques jours de prise simultanée de ces deux traitements anticoagulants, les injections d'héparine sont arrêtées et les comprimés d'antivitamine K sont poursuivis.

### Comment surveiller votre traitement par AVK ?

L'efficacité d'un traitement par AVK varie selon les personnes et, chez une même personne, elle dépend aussi d'un grand nombre de facteurs (co-existence d'une maladie, prise d'autre(s) médicament(s), alimentation...). L'effet anticoagulant des AVK est retardé de 2 à 4 jours après la première dose et ils agissent encore quelques jours après l'arrêt du traitement.

Pour déterminer précisément la dose efficace que vous devez prendre, il faut réaliser des prises de sang au laboratoire d'analyses médicales ou à l'hôpital. Durant toute la durée du traitement, il faudra renouveler régulièrement ces examens pour s'assurer que votre dose est toujours adaptée (ni trop faible, ni trop forte).

Lors de ces prises de sang, on mesure l'INR (International Normalised Ratio).

L'INR évalue l'action de l'AVK sur la fluidité du sang.

**Cet examen est indispensable.**

2

En début de traitement, des contrôles sont effectués jusqu'à ce que l'INR atteigne la valeur souhaitée, appelée INR cible, et qu'il reste stable. Cet **INR cible** peut varier dans une fourchette acceptable (valeur basse et valeur haute) qui vous sera donnée par votre médecin. **Elle est spécifique de votre cas.** La posologie n'est adaptée et efficace que si l'INR se situe dans cette fourchette.

Tout au long du traitement, vous devez contacter votre médecin, si votre INR sort de la fourchette de valeurs (que vous aurez notées en première page de ce carnet avec l'aide de votre médecin).

Vous devez connaître ces valeurs car :

- si votre INR dépasse cette valeur haute, il y a un risque de saignements important (traitement surdosé → hémorragie) ;
- si votre INR est en dessous de la valeur basse, il existe un risque de formation de caillots (traitement sousdosé → thrombose) et parfois de récurrence de la maladie.

**Une fois l'INR cible atteint**, les contrôles seront espacés progressivement, mais seront réalisés au moins **une fois par mois**. Des circonstances particulières comme **la prise d'autres médicaments ou de certains aliments** peuvent provoquer un déséquilibre au traitement anticoagulant, en augmentant ou au contraire en diminuant son effet. Des contrôles supplémentaires de l'INR sont alors nécessaires afin d'adapter la dose.

L'INR doit être fait au moins une fois par mois (plus souvent en début de traitement), le matin parce que l'AVK est généralement pris le soir (il n'est pas nécessaire d'être à jeun). Vous devez récupérer votre résultat d'INR le jour même, le noter dans votre carnet et le transmettre à votre médecin, qui pourra adapter votre posologie d'AVK si nécessaire.

Aussi, vous devez prévenir immédiatement votre médecin :

- en cas d'INR en dehors de la zone thérapeutique,
- en cas d'apparition de saignement, même minime,
- en cas de signes pouvant évoquer un saignement interne.

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

3

## COMMENT PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK ?

### ➤ **Le médicament doit être pris chaque jour à la même heure.**

Le médicament AVK est pris en une seule fois, de préférence le soir.

### ➤ **En cas d'oubli**, on peut prendre la dose oubliée dans un délai de **8 heures** après l'heure habituelle de prise.

Passé ce délai, il est préférable de « sauter » cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle, le lendemain. Il ne faut surtout pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée.

Il faut noter cet oubli dans votre carnet et prévenir votre médecin (ainsi que le laboratoire, si l'oubli survient peu de temps avant la prise de sang).

### ➤ **Toute modification de dose doit être décidée par un médecin**, si possible celui qui suit votre traitement, et **jamais de votre propre initiative.**

### ➤ **En déplacement**, pensez à emporter votre ordonnance, votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre carnet de suivi : certains AVK ne sont commercialisés qu'en France.

En cas de voyage avec décalage horaire, demandez conseil à votre médecin.

### ➤ **Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine** et remplacez-y les fractions de comprimés non utilisés, immédiatement après leur découpe. Ceci pour éviter toute confusion avec d'autres médicaments ayant un aspect similaire ou la prise accidentelle par un enfant.

4

## QUELS SONT LES RISQUES D'UN TRAITEMENT PAR AVK?

Le principal risque des traitements AVK est le risque de saignements (hémorragie). Il est lié à l'action même du médicament; il faut donc être vigilant.

Une hémorragie doit être suspectée dans les circonstances suivantes:

➤ **INR supérieur à la valeur haute** fixée par votre médecin traitant

➤ **Apparition d'un saignement**, même s'il semble mineur:

- saignement des gencives, du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale),
- présence de sang dans les urines,
- règles anormalement abondantes,
- apparition de « bleus » (hématomes),
- présence de sang rouge dans les selles ou selles noires,
- vomissements ou crachats sanglants,
- saignement qui ne s'arrête pas.

➤ **Apparition de signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible:**

- fatigue inhabituelle, essoufflement anormal,
- pâleur inhabituelle,
- mal de tête ne cédant pas au traitement,
- malaise inexplicable.

**Dans toutes ces situations, vous devez contacter rapidement un médecin qui prendra les mesures nécessaires** dont une prise de sang pour détermination de l'INR.

### Cas particulier: la grossesse

**Informez** votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous souhaitez l'être. En général, **l'utilisation des AVK est déconseillée pendant la grossesse**. Il existe d'autres types de traitement anticoagulant, que votre médecin pourra alors vous prescrire.

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

5

## LES 7 RÈGLES D'OR À RESPECTER DANS LE CADRE DE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

1. **Respectez la dose de médicament AVK qui vous a été prescrite, et les heures de prise.**
2. **N'oubliez pas de faire pratiquer les contrôles d'INR**, qui vous ont été prescrits par votre médecin, à la date indiquée.
3. **Signalez que vous prenez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez** (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute, pédicure...).
4. **Si vous présentez un saignement, contactez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches.**
5. **Remplissez votre carnet de traitement à chaque INR** (résultat de l'INR, dose journalière effectivement prise depuis le précédent INR), notez tout incident et pensez à l'apporter à chaque consultation.
6. **Ayez une alimentation équilibrée et ne consommez de l'alcool que modérément.** Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité et peuvent modifier votre INR (brocolis, asperges, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles). Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans votre alimentation de manière régulière et sans excès.
7. **Prenez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.**

6

## CE QUE VOUS NE DEVEZ PAS FAIRE

1. **N'arrêtez ou ne modifiez jamais votre traitement sans l'accord préalable de votre médecin.**
2. **Ne prenez jamais un autre médicament**, même un médicament disponible sans ordonnance (par exemple, de l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires) ou à base de plantes (par exemple, du millepertuis) **SANS en parler au préalable à votre médecin ou à votre pharmacien. Cette règle s'applique en toutes circonstances**, y compris dans des situations très banales telles la survenue d'une douleur, d'une crise de rhumatisme ou d'une infection (fièvre, grippe, angine...), qui doivent impérativement amener à consulter un médecin.
3. **Ne pratiquez pas de sport violent ou des travaux pouvant entraîner une coupure ou une chute.**

Testez vos connaissances en vous connectant à l'adresse internet suivante :

[www.anism.sante.fr](http://www.anism.sante.fr)  
ou  
[www.automesure.com](http://www.automesure.com)

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

7

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire)

8

Remarques éventuelles (oubli de prise, autre événement...)*	Date du prochain INR

*\* Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.*

9



## > L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée le 1<sup>er</sup> mai 2012 en remplacement de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). L'ANSM a conservé les missions de l'Afssaps et s'est vue confier de nouvelles responsabilités afin de renforcer la sécurité des patients, notamment en développant l'information des professionnels de santé et du grand public.

La mission première de l'ANSM est de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie (médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, dispositifs de diagnostic in vitro, produits cosmétiques...). Pour ce faire, elle évalue l'efficacité, la sécurité d'emploi et la qualité de l'ensemble de ces produits.

À ce titre, les traitements anticoagulants ont, au cours des dernières années, fait l'objet d'une attention particulière de l'Agence, qui a régulièrement produit des recommandations de bon usage et des points d'information. En fonction de l'évolution actuelle des traitements à visée anticoagulante, l'ANSM renouvellera l'information sur l'ensemble de ces produits et la mettra à disposition des patients et professionnels de santé concernés, notamment les médecins, les pharmaciens et les biologistes.

[www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)



### > Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm)

Le Cespharm est, au sein de l'Ordre national des pharmaciens, chargé d'aider les pharmaciens, quel que soit leur mode d'exercice (officinaux, biologistes, hospitaliers...), à s'impliquer dans l'éducation pour la santé et la prévention.

Il met à leur disposition une sélection de documents (affiches, brochures...) sur des thèmes aussi divers que la prévention et le traitement des maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, diabète...), les vaccinations ou le bon usage des médicaments. Les patients et leurs proches peuvent ainsi s'informer sur ces thèmes auprès de leur pharmacien.

[www.cespharm.fr](http://www.cespharm.fr)

### Entretiens avec votre pharmacien

L'utilisation de ce carnet occupe une place centrale dans la surveillance et le suivi de votre traitement anticoagulant. La convention nationale, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'Assurance Maladie, prévoit que votre pharmacien puisse vous accompagner dans le suivi de votre traitement anticoagulant par AVK.

Ainsi, votre pharmacien, dans le cadre d'entretiens à l'officine, pourra vous aider à mieux maîtriser les notions qu'il faut bien connaître (rôle du traitement, motif de prescription, posologie, modalités de prise, risques, observance...). Il pourra également vous préciser les conditions de surveillance de votre traitement, en particulier ce qu'il faut savoir sur vos contrôles sanguins.

Les dates de ces entretiens avec votre pharmacien peuvent être notées ci-dessous :

Date d'entretien	Coordonnées du pharmacien réalisant l'entretien



1<sup>ère</sup> association de lutte  
contre les maladies cardio-vasculaires

Reconnue d'utilité publique en 1977, la Fédération Française de Cardiologie (FFC) se bat depuis 50 ans pour faire reculer la prévalence des maladies cardiovasculaires. Elle s'appuie sur un réseau de 300 cardiologues bénévoles qui dirigent et animent 26 Associations de Cardiologie Régionales, plus de 210 Clubs Cœur et Santé et 1 600 bénévoles.

**Les principales missions de la FFC :**

1. prévenir les maladies cardiovasculaires par l'information,
2. financer la recherche en cardiologie clinique,
3. accompagner les patients cardiaques,
4. inciter à se former aux gestes qui sauvent.

**Chaque année, la Fédération Française de Cardiologie :**

- organise les Parcours du Cœur en avril et la Semaine du Cœur en septembre,
- finance plus de 40 bourses et travaux de recherche pour un montant d'environ 2 M€,
- diffuse gratuitement près de 2 millions de supports de prévention,
- aide à la réadaptation de plus de 15 000 cardiaques.

**La FFC œuvre sans subventions, grâce à la générosité de ses donateurs. 98 % de ses actions sont financées par les dons, legs et assurance-vie.**

Retrouvez tous les supports de la FFC téléchargeables gratuitement ainsi que toutes les informations sur les maladies et les traitements sur son site : [www.fedecardio.org](http://www.fedecardio.org)

**Fédération Française de Cardiologie**

5 rue des Colonnes du Trône – 75012 Paris  
Tel: 01 44 90 83 83 – Fax: 01 43 87 98 12  
e-mail: [infos@fedecardio.com](mailto:infos@fedecardio.com)

20

## COMMENT SE PROCURER LE CARNET AVK ?

### Patients

Auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre biologiste.

### Médecins

Auprès de la **Fédération Française de Cardiologie (FFC)**  
5, rue des Colonnes du Trône, 75012 Paris  
Fax : 01 43 87 98 12  
Mail : [infos@fedecardio.com](mailto:infos@fedecardio.com)  
[www.fedecardio.org](http://www.fedecardio.org)

### Biologistes ou pharmaciens

Auprès du **Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm)**  
TSA 500 36, 4 avenue Ruysdaël, 75379 Paris cedex 08  
Mail : [cespharm@ordre.pharmacien.fr](mailto:cespharm@ordre.pharmacien.fr)

Commande en ligne sur le site [www.cespharm.fr](http://www.cespharm.fr)  
(pour les pharmaciens inscrits à l'Ordre national des Pharmaciens).



Carte à découper  
et à insérer dans  
votre portefeuille



NOM : .....

Médicament AVK prescrit : .....

Mon INR cible est de : .....

Mon groupe sanguin est : .....

**En cas d'urgence :**

Nom de mon médecin traitant : .....

Tel : .....

# BIBLIOGRAPHIE

- (1) A la mémoire d'André Davy, société française de phlébologie, « L'anatomie normale des veines des membres inférieurs » 2012, 65, 1, p.37-46.
- (2) Fédération française de cardiologie [www.fedecardio.org](http://www.fedecardio.org) « les artères et les veines »
- (3) Dr Bertrand Boutillier, Pr Gérard Outrequin « Le réseau veineux du membre inférieur »
- (4) Thèse écrite par Jessica Urban pour le Diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université Joseph Fourier, Grenoble, 4 Novembre 2013 « Education thérapeutique à la compression veineuse chez des patients ayant présenté une thrombose veineuse profonde »
- (5) S.Motte, Service de pathologie vasculaire, Hôpital Erasme, Bruxelles, formation spécifique SSPF 2009 « Maladie thromboembolique veineuse et thrombose veineuse superficielle ».
- (6) Sam Bayat MCU-PH « Physiologie de la circulation, II la fonction vasculaire ».
- (7) Pierre Djiane, Alec Vahanian « Thrombose veineuse profonde ».
- (8) Dr Robert Maggisano et Dr A. Harrison « Le système veineux » document de travail à l'intention du tribunal d'appel de la sécurité professionnelle et de l'assurance contre les accidents du travail- Octobre 2004-
- (9) Thèse Charlène Viel, 2017, UFR des Sciences pharmaceutiques, Université de Caen Normandie « Prise en charge à l'officine de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs chez la femme enceinte ».
- (10) Dr D. Baudouy, centre hospitalier universitaire de Nice, Université de Nice Sophia Anipolis « le retour veineux » cours de deuxième année de licence.
- (11) Thèse pour le Diplôme d'état de docteur en pharmacie, Bressy Rémy, Université de Toulouse Paul Sabatier, Juin 2012 « La prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse ».
- (12) Dr H. Foudad « Thrombose veineuse profonde »
- (13) [www.angioweb.fr](http://www.angioweb.fr) « n°135 thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire » référentiel du collège national de chirurgie et de médecine vasculaire
- (14) D.Delsart, G.Girard, N. Moulin, K.Rivron-Guillot, H.Décousus “ Thrombose veineuse: diagnostic et traitement”
- (15) [www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/la-thrombose-veineuse](http://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/la-thrombose-veineuse).

- (16) Nougier Christophe, Hôpital Edouard Herriot, Lyon France « Comprendre la coagulation ».
- (17) Université francophone de la santé et du sport, cours de sémiologie, 25/11/2013 « Hématologie »
- (18) Pouvillon Muriel thèse pour le diplôme d'état de Docteur en pharmacie « accompagnement et suivi du patient sous anticoagulants AVK : organisation d'un entretien pharmaceutique »
- (19) Dr J.P Cambus, Pr B.Boneu « Physiopathologie des thromboses. Traitements antithrombotiques »
- (20) Françoise Balédent, biologiste, hôpital Saint-Denis, 93205, Paris « Physiologie de l'hémostase ».
- (21) Melissa Dominice Dao, Marc Righini, Hôpitaux Universitaires de Genève, Service de médecine de premier recours « Thrombose veineuse » Juillet 2013.
- (22) Chapitre 21 Item 224-UE 8- Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire
- (23) « Coagulation plasmatique : physiologie » cours ifsi
- (24) Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, Université du droit et de la santé-Lille 2, Faculté de médecine Henri Warembourg, année 2017 « Prise en charge de la thrombose veineuse profonde en ambulatoire : questionnaire de pratique auprès des médecins vasculaires ».
- (25) Stéphane Dupas, Hôpital de jour de médecine vasculaire, CHU Amiens « Physiopathologie de la MTEV ».
- (26) item 224, collège des enseignants de Pneumologie 2015 « Maladie Thromboembolique veineuse » tableau 1 et 2.
- (27) Circulation- Métabolisme item N°08224- Thrombose veineuse profonde et Embolie pulmonaire, Espace des référentiels de spécialités pour SIDES.
- (28) Collèges Des Enseignants de pneumologie, Dr Sanchez(Paris), Pr Meyer (Paris), Pr Couturaud (Brest), Pr Leroyer (Brest), Pr Marquette (Nice), Pr Chabot (Nancy) item 135 et 175, mise à jour en 2010 « Embolie pulmonaire et Thrombose veineuse profonde ».
- (29) chapitre 35 « Stratégie diagnostique aux urgences lors d'une suspicion d'embolie pulmonaire » A.Penazola, G. Le Gal, P-M Roy.
- (30) Revue médicale Suisse, H. Bounameaux, Ph de Moerloose et A. Perrier « Diagnostic de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire » Rev med Suisse 2000, volume 4-20252.
- (31) Cours de réanimation, urgences « Thrombose veineuse : diagnostic et traitement », encyclopédie médicale medix.

- (32) Dominique Fournier, Jacques Adolphe société francophone d'échographie « Echographie des Thromboses veineuses des membres inférieurs », ateliers juniors, Paris 18-19 Septembre 2015.
- (33) Rudolf Benz, Daniel Mattle, Robert Thurnheer « Embolies pulmonaires aiguës- diagnostic et traitement actuels » forum Med Suisse 2014; pages 195-20.
- (34) Gioele Ongaro, Christophe Marti, Arnaud Perrier, Marc Righini « D-Dimères et suspicions d'embolie pulmonaire : seuil adapté à l'âge » Rev Med suisse 2014, volume 10, pages 1908-1912.
- (35) item 135 « Embolie pulmonaire » Collège National des Enseignants de Réanimation médicale, 2010-2011.
- (36) E. Ferrari, service de cardiologie, CHU Nice « Embolie Pulmonaire ».
- (37) « B09- CAT devant une embolie pulmonaire » [cemv.vascular-e-learning.net](http://cemv.vascular-e-learning.net)
- (38) G. Meyer, M. Djibre, Service de Pneumologie-Réanimation, Hôpital Laennec, 42 rue de Sèvres, 75007 PARIS « Diagnostic et indications thérapeutique de l'embolie pulmonaire ».
- (39) D. Carrié, P. Léophonte, H. Boccalon, et J.M Fauvel 2002 « 135.IIa –Embolie pulmonaire ».
- (40) item 224 326 « Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde : prescription et surveillance des antithrombotiques ».
- (41) S. Motte Service de pathologie vasculaire, Hôpital Erasme « Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'embolie pulmonaire » article de synthèse.
- (42) [www.protocoles-urgence.fr](http://www.protocoles-urgence.fr) « Algorithme diagnostique et thérapeutique de l'Embolie pulmonaire ». Ref 1: Le Gal G, Righini M, Roy PM et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department : The revised Geneva score. Ann Intern Med 2006 ; 144 : 165-171.
- (43) « Les Héparines » [www.urofrance.org](http://www.urofrance.org)
- (44) « Les Héparines et apparentés » tableau pdf
- (45) Université Sorbonne de médecine, chapitre 9-Pharmacologie cardio-vasculaire, 9-8 Médicaments de l'hémostase, 9-8-1 : Anti-coagulants : héparines.
- (46) « E03- Les Héparines non fractionnées » [cemv.vascular-e-learning.net](http://cemv.vascular-e-learning.net).
- (47) « Bon usage des médicaments antivitamines K (AVK) » ANSM- Actualisation Juillet 2012.
- (48) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) ; Résumé des caractéristiques du produit, annexe 1 Eliquis®.
- (49) HAS, Commission de la transparence, AVIS 29 Février 2012 « Pradaxa® ».

- (50) HAS, Commission de la transparence, Avis 24 Janvier 2018, rivaroxaban (Xarelto®).
- (51) Guide d'utilisation « les Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO) » CHU de Québec, Centre de santé et de services sociaux Alphonse Desjardins, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec.
- (52) X. Delavenne, laboratoire de toxicologie et de pharmacologie, CHU de Saint-Etienne et P.Zufferey, Service d'anesthésie et de réanimation, CHU de Saint-Etienne « Nouveaux anticoagulants oraux : mécanismes d'actions et données pharmacocinétiques ».
- (53) ANSM « Les anticoagulants en France en 2014 : états des lieux, synthèse et surveillance » avril 2014.
- (54) « E09 – Les Thrombolytiques » [www.cemv.vascular-e-learning.net](http://www.cemv.vascular-e-learning.net).
- (55) ANSM, mise à jour le 19/02/2014 : Actilyse, poudre et solvant pour solution injectable et solvant. « Résumé des caractéristiques du produit »
- (56) HAS, commission de la transparence, avis 14 Février 2007, « ACTOSOLV UROKINASE 100 000 UI, poudre pour solution injectable Flacon verre de 6 ml (CIP: 565 106-7) ACTOSOLV UROKINASE 600 000 UI, poudre pour solution injectable Flacon verre de 25 ml (CIP: 565 107-3) »
- (57) Chapitre 27, Item 326 –UE10- Prescription et surveillance des antithrombotiques, Accidents des anticoagulants, [www.sfcadio.fr](http://www.sfcadio.fr).
- (58) « Les anticoagulants en France : Etat des lieux et surveillance » ANSM, Juillet 2012.
- (59) « Embolie pulmonaire grave » [www.cnerea.fr](http://www.cnerea.fr)
- (60) Chapitre 36 N. Meneveau « Prise en charge d'une embolie pulmonaire grave ».
- (61) J. Morel, Service de médecine interne générale, M. Righini, Service d'angiologie et d'hémostase ; Rev Med Suisse 2014 « Place des filtres caves dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse ».
- (62) Jean Baptiste Ricco, Professeur des Universités, Practicien hospitalier, service de chirurgie vasculaire, Hôpital Jean Bernard, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers « Interruption de la veine cave inférieure ».
- (63) HAS « La compression médicale en prévention de la thrombose veineuse ».
- (64) P. Amarenco, Centre d'accueil et de traitement de l'attaque cérébrale, Hôpital Bichat, Paris « Compression pneumatique intermittente des membres inférieurs en prévention des thromboses veineuses profondes dans les AVC ».
- (65) C.M. Samama, G. Orliaguet, F. Sztark, D. Perrotin « Prévention de la maladie thromboembolique en réanimation : méthodes mécaniques et moyens médicamenteux : indications et contre-indications » Réanimation 2001 ; 10 462-72.

(66) Réunion de consensus- 21 Novembre 2013 «Prévention et traitement des thromboembolies veineuses », Comité d'évaluation des pratiques médicales en matières de médicaments ; promoteur : Mme L. Onkelinx, ministre des affaires sociales et de la santé publique.

(67) AFSSAPS «Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine »recommandations de bonne pratique.

(68) « Contribution à l'amélioration de la prise en charge de la MTEV en EHPAD » Université René Descartes-Paris V, Faculté Cochin-Port Royal, Dr Jean-Luc Lanasppe, DIU Médecin Coordinateur EHPAD, année 2010-2011.

(69) HAS « Education thérapeutique du patient ; Définition, finalités et organisation » Juin 2007.

(70) [www.alliance-maladies-rares.org](http://www.alliance-maladies-rares.org) « Guide pratique de l'Education thérapeutique du patient ; Comprendre l'ETP et son cadre réglementaire fiche 01 à 03 », mise à jour Juin 2017.

(71) S. Léger, B. Allenet, J. Calop, J.L. Bosson, Journal des maladies vasculaires (Paris ) « Education thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse : description du programme éduc'AVK ».

(72) « Démarche éducative sur le traitement par AVK » [www.ifsileblanc.fr](http://www.ifsileblanc.fr).

(73) « Bon usage des antithrombotiques », recommandations COMEDIMS AP-HP, assistance publique, Hôpitaux de Paris, AGEPS (Agence générale des équipements et produits de santé).

(74) [www.pharmaechange.fr](http://www.pharmaechange.fr) – Fiches conseils contention.

(75) Ameli.fr pour les assurés « Comment utiliser et entretenir vos bas ou collants de compression ? » 05 Mai 2017.