

# **RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE**

## **PREVENTION ET TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE EN MEDECINE**

### **RECOMMANDATIONS**

## METHODOLOGIE

Des grades sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux publications sur lesquelles elles reposent. Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Grades	Force des recommandations
Grade A	Preuve scientifique établie
Grade B	Présomption scientifique
Grade C	Faible niveau de preuve scientifique

## INTRODUCTION

Ces Recommandations de Bonnes Pratiques (RBP) sont volontairement limitées à la prévention et au traitement de la maladie à la Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV) en milieu médical.

Sont notamment exclues de ces recommandations, la MTEV en période péri-opératoire, la MTEV gynéco-obstétricale faisant l'objet de RBP émanant respectivement de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation<sup>1</sup> et du Club de Périfœologie<sup>2</sup>, l'enfant, la femme enceinte, les voyages au long cours et la thrombose veineuse cérébrale.

Ces recommandations, notamment celles relatives à la surveillance des traitements, ne concernent que les indications médicales et ne sauraient être extrapolées à d'autres situations cliniques.

Elles sont issues d'une revue exhaustive et systématique de la littérature à l'aide de méta-analyses et sont établies selon une méthodologie définie ci-après. Toutes ces données et les analyses effectuées sont détaillées et peuvent être retrouvées dans l'argumentaire des RBP.

De nombreuses questions sont encore insuffisamment évaluées et plusieurs recommandations restent du domaine de l'accord professionnel. Néanmoins ces recommandations représentent un outil synthétique fiable, actualisé, et utile pour l'individualisation du rapport bénéfice–risque des stratégies thérapeutiques évaluées.

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) s'exprime sous deux formes principales : la thrombose veineuse profonde (TVP) ou phlébite et l'embolie pulmonaire (EP).

Seront abordés :

- 1) **la prise en charge des thromboses veineuses en milieu médical :**
  - **prévention en cas d'affections médicales aiguës,**
  - **prévention en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique,**
  - **prévention au décours d'une hémorragie intracrânienne,**
  - **prévention sur cathéter central chez le patient cancéreux,**
- 2) **le traitement de la TVP proximale,**
- 3) **le traitement de l'embolie pulmonaire :**
  - **le traitement initial de l'embolie pulmonaire non grave,**
  - **le traitement fibrinolytique à la phase aiguë de l'embolie pulmonaire,**
- 4) **le traitement initial ambulatoire des TVP proximales et des embolies pulmonaires,**
- 5) **le relais du traitement initial des TVP proximales et des embolies pulmonaires,**
- 6) **la durée optimale du traitement anticoagulant d'un épisode de MTEV,**
- 7) **les formes particulières :**
  - **le traitement des thromboses veineuses profondes distales,**
  - **le traitement des thromboses veineuses superficielles,**
  - **le traitement de la MTEV en présence d'un cancer,**
- 8) **la place de l'interruption partielle de la veine cave inférieure,**
- 9) **la surveillance des traitements anticoagulants et les précautions particulières.**

<sup>1</sup> SFAR 2005 « Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale » [www.sfar.org].

<sup>2</sup> HAS 2003 « Thrombophilie et grossesse - Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires » [http://www.has-sante.fr].

## **1) PRISE EN CHARGE DES THROMBOSES VEINEUSES EN MILIEU MEDICAL**

### **PREVENTION DE LA MTEV EN CAS D'AFFECTIONS MEDICALES AIGUËS**

Chez des patients de plus de 40 ans hospitalisés pour une durée prévue de plus de 3 jours en raison :

- d'une décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë ou
- d'une infection sévère, d'une affection rhumatologique inflammatoire aiguë, d'une affection inflammatoire intestinale, quand elles sont associées à un facteur de risque de MTEV notamment : âge > 75 ans, cancer, antécédent thrombo-embolique veineux, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif.

Un traitement par Héparine Non Fractionnée (HNF) ou par Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) (seules enoxaparine et daltéparine ont l'AMM dans cette indication), ou par fondaparinux est recommandé pour réduire les événements thrombo-emboliques veineux symptomatiques ou non (Grade A).

Par extrapolation, une prophylaxie est proposée chez des patients ayant une affection médicale aiguë comme précédemment définie avec le même degré de sévérité, entraînant une restriction de mobilité de plus de 3 jours et non hospitalisés (Accord professionnel).

Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF (Grade B), compte tenu :

- d'une plus grande commodité d'emploi (1 injection par jour pour HBPM et fondaparinux, absence de surveillance plaquettaire et absence de sur-risque pour le fondaparinux),
- d'une réduction du risque hémorragique (HBPM),
- d'une réduction du risque de thrombopénie induite (sous HBPM et surtout sous fondaparinux),
- de l'absence de risque hémorragique sous fondaparinux comparé au placebo dans ce contexte médical.

La durée de prescription recommandée est de 7 à 14 jours (Grade A).

Le rapport bénéfice-risque d'une prophylaxie prolongée (1 mois) est en cours d'évaluation. Une prophylaxie médicamenteuse prolongée systématique ne peut donc pas être recommandée en l'état actuel des connaissances. Au delà de 14 jours, la prophylaxie est suggérée en cas de persistance du risque de MTEV (Accord professionnel).

Une prophylaxie par compression veineuse élastique (20 à 30 mmHg) est suggérée dans tous les cas pour la même durée (7 à 14 jours), surtout en cas de contre-indication au traitement médicamenteux (Accord professionnel).

### **PREVENTION DE LA MTEV EN CAS D'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL ISCHEMIQUE**

Pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, chez des patients ayant un AVC ischémique, un traitement par aspirine est recommandé à la phase aiguë (Grade A), mais n'a pas ou peu d'effet sur le risque thrombo-embolique veineux.

Pour réduire le risque de MTEV, l'HNF ou les HBPM à dose prophylactique sont recommandées à la phase aiguë de l'AVC ischémique en association avec l'aspirine (Grade A). Compte tenu d'une moindre efficacité, l'HNF représente une alternative de seconde intention (Grade B).

La durée de traitement recommandée est de 14 jours (Grade A). La poursuite systématique d'une prophylaxie au-delà de 2 semaines n'est pas justifiée à ce jour (Accord professionnel). Seule la prescription d'un agent antiplaquettaire est recommandée systématiquement au-delà de ce délai (Grade A).

Une prophylaxie par compression veineuse élastique (20 à 30 mmHg) est suggérée dans tous les cas, surtout en cas de contre-indication au traitement médicamenteux (Accord professionnel).

## PREVENTION DE LA MTEV AU DECOURS D'UNE HEMORRAGIE INTRACRANIENNE

En cas d'hémorragie intracrânienne et pour la prévention de la MTEV :

- il est recommandé d'utiliser en première intention un dispositif de compression pneumatique intermittente (Grade B) ;
- en cas de non-disponibilité de ce dispositif, une compression veineuse est recommandée par extrapolation à la prévention en milieu médical hors hémorragie intracrânienne (Accord professionnel) ;
- il n'est pas recommandé de prescrire en première intention un traitement anticoagulant à doses prophylactiques (Grade B) ; ce traitement pourra être prescrit en 2<sup>nd</sup>e intention une fois le phénomène hémorragique stabilisé (Accord professionnel).

## PREVENTION DE LA THROMBOSE SUR CATHETER CENTRAL CHEZ LE PATIENT CANCEREUX

Les recommandations suivantes sont cohérentes avec les Standards Options Recommandations (SOR) de l'INCa.<sup>3</sup>

L'utilisation systématique des HBPM pour la prévention des thromboses sur cathéter n'est pas recommandée (Grade B).

Compte tenu du risque hémorragique potentiel et de l'absence de preuve de son efficacité, l'utilisation des AVK n'est pas recommandée, quelle que soit la dose, notamment à faible dose fixe (warfarine 1 mg) (Grade A).

## 2) TRAITEMENT DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES PROXIMALES

Un traitement par HNF, HBPM ou fondaparinux est recommandé pour réduire le risque de récurrence des événements thrombo-emboliques veineux (Grade A).

### **L'HNF**

- peut être prescrite indifféremment par voie sous-cutanée ou intra-veineuse continue (Grade A) ;
- doit être prescrite selon une posologie adaptée au poids corporel puis adaptée à un test d'hémostase comme le TCA ou par la mesure de l'activité anti-facteur X activé (Grade A) ;
- compte tenu des difficultés d'adaptation du TCA, une alternative peut être une dose fixe d'HNF sous-cutanée adaptée au poids (333 UI/kg la première injection puis 250 UI/kg toutes les 12 heures) (Grade B) ;
- représente à ce jour le traitement recommandé chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) et pour les patients instables ou susceptibles de subir des interventions nécessitant un arrêt temporaire du traitement (Accord professionnel).

L'utilité de la surveillance régulière de la numération plaquettaire n'a pas été démontrée. Compte tenu de l'incidence des TIH, cette surveillance reste recommandée (Accord professionnel).

**Les HBPM et le fondaparinux** sont préférés à l'HNF (Grade A) compte tenu :

- d'une plus grande commodité d'emploi,
- de l'absence d'adaptation des doses à des tests d'hémostase,
- d'une réduction du risque de thrombopénie induite (sous HBPM et surtout sous fondaparinux).

L'utilité de la surveillance régulière de la numération plaquettaire sous HBPM n'a pas été démontrée. Compte tenu de la rareté de l'incidence des TIH, une surveillance systématique ne paraît pas indispensable (Accord professionnel). Sous fondaparinux, il est recommandé de ne pas réaliser cette surveillance (Grade B).

**L'utilisation des thrombolytiques** n'est pas recommandée en première intention à la phase aiguë (Grade B). Ils peuvent être utilisés par voie veineuse en cas de syndrome obstructif sévère ou *phlegmentia caerulea dolens* (phlébite bleue) en situation de sauvetage de membre (Grade C).

<sup>3</sup> SOR 2008 « Traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients atteints de cancer/ Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer » [<http://www.sor-cancer.fr/>].

Il est recommandé de débiter le traitement dès la certitude diagnostique. Néanmoins, dans l'attente des tests diagnostiques objectifs, en cas de forte probabilité clinique, le traitement peut être débuté (Accord professionnel).

### **La compression élastique**

Le port de chaussettes ou bas de compression veineuse élastique délivrant 30 à 40 mmHg à la cheville (Cf. infra<sup>4</sup>) est recommandé dès que possible après le diagnostic de TVP et l'instauration du traitement anticoagulant, pour une durée minimale de 2 ans (ou plus s'il persiste des symptômes) (Grade A).

Un alitement systématique n'est pas recommandé ; au contraire, une mobilisation précoce (lever) est recommandée dès qu'elle est possible (Grade B).

## **3) TRAITEMENT DES EMBOLIES PULMONAIRES**

### **TRAITEMENT INITIAL DE L'EMBOLIE PULMONAIRE NON GRAVE**

Un traitement par HNF, HBPM ou fondaparinux est recommandé pour réduire le risque de récurrence des événements thrombo-emboliques veineux (Grade A).

#### **L'HNF intraveineuse**

- doit être prescrite selon une posologie adaptée au poids corporel puis adaptée à un test d'hémostase comme le TCA ou par la mesure de l'activité anti-facteur X activé (Grade B) ;
- représente à ce jour le traitement recommandé chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) et pour les patients instables ou susceptibles de subir des interventions nécessitant un arrêt temporaire du traitement (Accord professionnel) ;

L'utilité de la surveillance régulière de la numération plaquettaire sous HNF n'a pas été démontrée. Compte tenu de l'incidence et de la gravité potentielle des TIH, cette surveillance reste recommandée (Accord professionnel).

**Les HBPM et le fondaparinux** sont préférés à l'HNF (Grade A) compte tenu :

- d'une plus grande commodité d'emploi,
- de l'absence d'adaptation des doses à des tests d'hémostase
- d'une réduction du risque de thrombocytopénie induite (sous HBPM et surtout sous fondaparinux).

L'utilité de la surveillance régulière de la numération plaquettaire sous HBPM n'a pas été démontrée. Compte tenu de la rareté de l'incidence des TIH, une surveillance systématique ne paraît pas indispensable (Accord professionnel). Sous fondaparinux, il est recommandé de ne pas réaliser cette surveillance (Grade B).

En France, l'AMM est accordée pour la tinzaparine dans le traitement initial des EP symptomatiques hémodynamiquement stables avec ou sans TVP et pour l'énoxaparine dans le traitement des TVP avec ou sans EP.

Il est recommandé de débiter le traitement dès la certitude diagnostique. Néanmoins, dans l'attente des tests diagnostiques objectifs, en cas de forte probabilité clinique, le traitement peut être débuté (Accord professionnel).

Un alitement systématique n'est pas recommandé ; au contraire, une mobilisation précoce (lever) est recommandée dès qu'elle est possible (Grade B).

---

<sup>4</sup> Les normes françaises de pression à la cheville étant 20 à 36 mmHg pour la classe 3 et > 36 mmHg pour la classe 4, il convient de s'assurer que le produit prescrit affiche une délivrance de pression à la cheville  $\geq$  30 mmHg, la réduction de 50% de l'incidence de syndrome post-thrombotique étant obtenue avec des bas délivrant 30 à 40 mmHg.

## **TRAITEMENT FIBRINOLYTIQUE A LA PHASE AIGUE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE**

Un traitement fibrinolytique est recommandé chez les malades atteints d'embolie pulmonaire avec état de choc (Grade B).

Chez les patients sans état de choc, en cas d'embolie pulmonaire de gravité intermédiaire, définie par une dysfonction ventriculaire droite objectivée par une élévation de la troponine ou du BNP (peptide natriurétique de type B) ou une dilatation ventriculaire droite objectivée à l'échocardiographie ou au scanner spiralé, il n'est pas recommandé d'administrer systématiquement de traitement fibrinolytique (Grade B). Des essais sont en cours pour répondre à cette question.

## **4) TRAITEMENT INITIAL AMBULATOIRE DES TVP PROXIMALES ET DES EMBOLIES PULMONAIRES**

Il est recommandé d'hospitaliser (Accord professionnel) :

- les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) ;
- les patients nécessitant un traitement anticoagulant et présentant une pathologie à risque hémorragique ;
- les TVP proximales avec syndrome obstructif sévère ou de localisation ilio-cave ;
- les patients avec EP en état de choc et hémodynamiquement instables ;
- les patients dont le contexte psycho-social et l'environnement géographique et médical ne permettent pas une prise en charge optimale à domicile.

Dans les autres cas, les patients avec TVP proximales peuvent être traités par HBPM en ambulatoire ou après une courte hospitalisation après avoir évalué les risques de récurrences thrombo-emboliques et hémorragiques (Grade A). Un traitement ambulatoire des patients avec EP stable peut être envisagé avec les mêmes précautions (Grade C).

Les patients ayant une TVP proximale ou une EP stable peuvent être traités par le fondaparinux en ambulatoire dans les mêmes conditions que les HBPM (Grade B).

Si un traitement ambulatoire de la MTEV est envisagé, il est recommandé (Grade A) :

- d'obtenir un diagnostic de certitude de la pathologie thrombo-embolique ;
- de rappeler l'absolue nécessité de prévoir un temps d'éducation des patients à leur traitement médicamenteux et non médicamenteux, comme cela a été réalisé dans toutes les études ayant évalué le traitement ambulatoire des TVP proximales ;
- de prescrire et d'organiser la surveillance des traitements anticoagulants en concertation avec le médecin traitant et l'infirmière ;
- d'évaluer les facteurs de risque de récurrences thrombo-emboliques et hémorragiques et d'évaluer les facteurs psycho-sociaux limitant cette prise en charge.

## **5) RELAIS DU TRAITEMENT INITIAL DES TVP PROXIMALES ET DES EMBOLIES PULMONAIRES (HORS CANCEROLOGIE)**

Après confirmation du diagnostic, un relais du traitement anticoagulant initial par les AVK est recommandé (Grade A). Le relais peut être débuté précocement dès le 1er jour de traitement parentéral (Grade A). L'HNF, l'HBPM ou le fondaparinux pourront être arrêtés au bout de 5 jours à condition que deux INR consécutifs à 24 h d'intervalle soient supérieurs à 2 (Grade B).

Une dose de charge n'est pas recommandée (Grade B). La dose visera à obtenir un INR cible de 2.5 (intervalle 2 à 3) (Grade A).

Dans certains cas particuliers (patients non observants, résistants aux AVK ou pour lesquels les contrôles INR sont peu accessibles...), un traitement par HBPM peut être prescrit pendant 3 à 6 mois sans relais AVK (Grade B).

Une éducation doit être donnée aux patients et un carnet de suivi remis (Accord professionnel).

Voir également les documents d'information élaborés par l'Afssaps<sup>5</sup>

## **6) DUREE OPTIMALE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT D'UN EPISODE DE MTEV (THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE PROXIMALE ET EMBOLIE PULMONAIRE)**

Quel que soit le contexte clinique, une durée minimale de 3 mois de traitement anticoagulant en cas de TVP proximale et/ou d'embolie pulmonaire est recommandée (Grade A).

Au delà de 3 mois, le contexte clinique de survenue de l'événement thrombo-embolique veineux est le paramètre déterminant du risque de récurrence thrombo-embolique et de la durée du traitement anticoagulant.

### • Contexte clinique déterminant la durée de traitement anticoagulant

Facteurs	Risque annuel de récurrence après arrêt d'un traitement de 3 mois	Durée de traitement recommandée	Grade de recommandation
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire - chirurgie, - immobilisation prolongée ≥ 3 jours, - fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois	Faible (3%)	3 mois	Grade A
MTEV avec facteur de risque persistant majeur - cancer en cours de traitement, - syndrome des anti-phospholipides	Elevé (9%)	≥ 6 mois, prolongé tant que le facteur persiste	Accord professionnel
MTEV idiopathique - absence de facteur déclenchant majeur - absence de facteur de risque persistant majeur	Elevé (9%)	≥ 6 mois	Grade B

En dehors du contexte clinique décrit ci-dessus, d'autres facteurs, dont l'influence sur le risque thrombo-embolique est faible ou mal démontrée, peuvent contribuer à moduler la durée optimale de traitement anticoagulant (Accord professionnel).

### • Facteurs de modulation pour un allongement de la durée de traitement

Il est suggéré d'allonger la durée de traitement en cas de :

- thrombophilie majeure connue (déficit en antithrombine, facteur V Leiden homozygote, mutation homozygote sur le gène de la prothrombine, thrombophilie multiple) (Grade C) ;
- récurrence de TVP proximale ou embolie pulmonaire (Grade C) ;
- mise en place d'un filtre cave permanent (Grade C) ;
- persistance d'un syndrome obstructif post-thrombotique symptomatique sévère (Accord professionnel) ;
- HTAP (Grade C) ;
- embolie pulmonaire associée à un état de choc (Accord professionnel) ;
- préférence du patient (en fonction de la perception que le patient a du risque et en l'absence de consensus sur la durée optimale de traitement).

En présence d'un des facteurs ci-dessus, la durée totale du traitement recommandée est :

- en cas de MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire : 6 mois (Accord professionnel) ; il n'y a pas de données dans la littérature avec un traitement supérieur à 6 mois.
- en cas de premier épisode de MTEV idiopathique : 1 à 2 ans (Accord professionnel) ; le rapport bénéfice risque est inconnu au delà de 2 ans, il est en cours d'évaluation.
- en cas de MTEV idiopathique récurrente, le rapport bénéfice risque d'un traitement d'une durée non limitée est favorable (Grade B).

<sup>5</sup> Carnet de suivi AVK destiné aux patients et mise au point sur le bon usage des médicaments AVK à l'attention des professionnelles de santé [[http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Medicaments-antivitamine-K-AVK-et-prevention-de-la-iatrogenie-medicamenteuse/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Medicaments-antivitamine-K-AVK-et-prevention-de-la-iatrogenie-medicamenteuse/(offset)/0)].

- **Facteurs de modulation pour une réduction de la durée du traitement**

Le risque hémorragique est élevé en cas d'association aux facteurs de risque tels que : âge des patients (moins ou plus de 65 ans), antécédents d'hémorragie digestive, accident vasculaire cérébral, alcoolisme chronique, diabète, prise concomitante de traitements antiagrégants.

Les autres facteurs de modulation pour une réduction de la durée du traitement sont l'instabilité de l'INR sous AVK et l'observance médiocre.

En présence d'un des facteurs ci-dessus, la durée totale du traitement recommandée est :

- en cas de MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire : 3 mois maximum (Accord professionnel) ;
- en cas de premier épisode de MTEV idiopathique : 6 mois voire 3 mois (Accord professionnel) ;
- en cas de MTEV idiopathique récidivante : 6 mois voire 3 mois avec possibilité de reprendre le traitement si la balance bénéfice-risque devient favorable pour un traitement prolongé (Accord professionnel).

- **Critères ne devant pas modifier la durée du traitement**

L'influence des thrombophilies biologiques sur le risque de récurrence étant incertaine mais probable pour les plus sévères (Grade C) et inexistante pour les plus fréquentes (Grade A), la recherche systématique d'une thrombophilie ne doit pas être proposée au décours d'une MTEV (Grade C). Ces recommandations sont cohérentes avec celles émises par le GEHT<sup>6</sup>.

A ce jour, il est recommandé de ne pas doser les D-Dimères en fin de traitement pour décider de la prolongation de la durée de traitement au-delà de 3 mois (Grade B).

Il est recommandé de ne pas réaliser un écho-doppler en fin de traitement pour décider de sa prolongation au-delà de 3 mois (Grade B). Si un écho-doppler veineux a été réalisé en fin de traitement afin d'obtenir une imagerie de référence pour une analyse comparative de l'imagerie en cas de suspicion de récurrence, il est recommandé de ne pas tenir compte du résultat pour décider de la durée optimale de traitement.

Si un traitement anticoagulant de longue durée est institué, alors l'INR optimal doit être compris entre 2 et 3 (Grade A). Après 3 à 6 mois de traitement, un INR cible plus bas, entre 1.5 et 2 peut être envisagé, notamment chez des patients à risque hémorragique (Grade C).

En cas de cancer, la durée du traitement par HBPM doit idéalement être de 3 à 6 mois en fonction de la tolérance et de l'évolution du cancer ainsi que des modifications de son traitement. Au delà de 6 mois, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant que le cancer est présent ou traité (chimiothérapie, hormonothérapie) (Accord professionnel).

## **7) FORMES PARTICULIERES**

### **TRAITEMENT DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES DISTALES (TVP DISTALES)**

Si une TVP distale symptomatique isolée est confirmée objectivement, un traitement anticoagulant à dose curative est suggéré (Grade C). A la phase initiale, essentiellement par extrapolation des données issues du traitement des TVP proximales, une HBPM ou le fondaparinux peuvent être préférés à une HNF (Accord professionnel). Si un traitement anticoagulant est mis en route, un relais précoce par AVK est recommandé (Grade C).

---

<sup>6</sup> GEHT 2008 « Recommandations pour la pratique des explorations de thrombophilies dans le cadre des maladies thrombo-emboliques veineuses » G Pernod, C Biron-Andreani, PE Morange, F Boehlen, J Constans, F Couturaud, L Drouet, B Jude, T Lecompte, G Le Gal, N Trillot, D Wahl.

En cas de premier épisode de TVP distale symptomatique avec facteur déclenchant évident et en l'absence de facteurs de risque persistant, un traitement anticoagulant à dose curative raccourci à 6 semaines est recommandé (Grade C).

La prolongation du traitement à 3 mois au moins est suggérée (Accord professionnel) en cas de TVP distale symptomatique :

- idiopathique,
- ou associée à un facteur de risque persistant,
- ou récidivante,
- ou survenant dans un contexte de cancer évolutif.

### **La compression élastique**

Bien qu'il n'existe pas de données spécifiques concernant la compression élastique dans la prise en charge des TVP distales, que ce soit sur la prévention de la maladie post-thrombotique ou sur un effet antalgique, le port de chaussettes de compression veineuse élastique délivrant 30 à 40 mmHg à la cheville (classe 3 française<sup>4</sup>) est suggéré dès que possible après le diagnostic de thrombose veineuse distale et à l'instauration du traitement anticoagulant, pour une durée minimale de 2 ans (ou plus s'il persiste des symptômes) dès lors qu'il s'agit de TVP étendues des veines tibiales postérieures ou fibulaires (Accord professionnel).

Un alitement systématique n'est pas recommandé ; au contraire, une mobilisation précoce (lever) est recommandée dès qu'elle est possible (Accord professionnel). Le traitement devra, sauf cas particulier, être ambulatoire avec les mêmes précautions que pour une TVP proximale (Accord professionnel).

## **TRAITEMENT DES THROMBOSES VEINEUSES SUPERFICIELLES (TVS)**

Les données disponibles à ce jour sont issues d'essais de faible puissance et sur des critères intermédiaires, et nous sommes dans l'attente des résultats de 2 études randomisées de phase III évaluant un anticoagulant à dose prophylactique de la MTEV dans cette indication.

Dans ce contexte :

- o les AINS administrés par voie générale ne sont pas recommandés en première intention (et n'ont qu'un effet antalgique par voie locale) pour prévenir les complications thrombo-emboliques des TVS (Grade C) ;
- o les anticoagulants à dose curative de la MTEV ne sont pas recommandés en première intention pour le traitement des TVS (Grade C) ;
- o la chirurgie n'est pas recommandée en première intention dans le traitement des TVS n'atteignant pas la jonction grandes saphènes – veines fémorales (Grade C).

La prescription d'une compression veineuse, de préférence par bandage (en compression élastique ou inélastique selon la clinique et les préférences du praticien), est recommandée à la phase aiguë d'une thrombose veineuse superficielle d'un membre en l'absence de contre-indication (Accord professionnel).

Les TVS étendues à la jonction grande saphène – veines fémorales peuvent relever d'un traitement anticoagulant à dose curative de la MTEV ou d'un traitement chirurgical (Accord professionnel).

Les HBPM à dose prophylactique de la MTEV sont suggérées dans le traitement des TVS pour prévenir le risque de complications thrombo-emboliques (Grade C).

Par extrapolation, le fondaparinux à dose prophylactique de la MTEV est suggéré dans le traitement des TVS pour prévenir le risque de complications thrombo-emboliques (Accord professionnel).

Si un traitement anticoagulant est instauré, il est suggéré de traiter 7 à 30 jours, seules durées de traitement évaluées dans les essais (Accord professionnel).

## **TRAITEMENT DE LA MTEV EN PRESENCE D'UN CANCER**

Le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) par AVK en présence d'un cancer évolutif est moins efficace et moins bien toléré que chez les patients indemnes de cancer.

En présence d'un cancer, le traitement prolongé par HBPM permet une réduction significative et importante du risque de récurrence sans réduction de tolérance. Ces résultats ont été obtenus avec des posologies d'HBPM légèrement inférieures aux posologies curatives habituelles, sauf pour la tinzaparine.

Devant une MTEV confirmée objectivement survenant au cours d'un cancer, une HBPM en relais du traitement initial est recommandée (Grade A). Il est recommandé d'utiliser les posologies évaluées dans les études citées dans les SOR de l'INCa<sup>3</sup> :

- daltéparine 200 UI/kg une fois par jour pendant un mois puis 150 UI/kg une fois par jour ;
- tinzaparine 175 UI/kg une fois par jour ;
- énoxaparine 150 UI/kg une fois par jour ;

En cas de thrombopénie survenant au décours d'une chimiothérapie (plaquettes < 50 G/L), il est recommandé d'interrompre le traitement par HBPM et de le reprendre quand la concentration des plaquettes est à nouveau supérieure à cette valeur (Accord professionnel).

Dans cette situation, la durée du traitement par HBPM doit idéalement être de 3 à 6 mois en fonction de la tolérance et de l'évolution du cancer ainsi que des modifications de son traitement.

Au delà de 6 mois, si le traitement anticoagulant est nécessaire :

- si le cancer est toujours traité et si le patient tolère le traitement héparinique, il est recommandé de poursuivre les HBPM ;
- si le cancer n'est plus traité ou si le patient ne tolère plus les HBPM, il est recommandé d'instaurer un relais par AVK (Accord professionnel).

Le choix entre HBPM et AVK dépendant de la balance bénéfico-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et de l'acceptabilité du traitement (Accord professionnel). Si le relais du traitement initial se fait par AVK, il faut se référer aux recommandations hors oncologie (« Relais du traitement initial des TVP proximales et des EP »).

## **8) INTERRUPTION PARTIELLE DE LA VEINE CAVE INFÉRIEURE**

L'insertion d'un filtre cave n'est pas recommandée de façon systématique chez des patients ayant une TVP proximale, avec ou sans EP (Grade B).

L'insertion d'un filtre cave est suggérée :

- chez les patients ayant une contre-indication au traitement anticoagulant ou ayant récidivé sous traitement bien conduit (Accord professionnel) ;
- dans les suites d'une embolectomie pour embolie aiguë massive (Accord professionnel).

Il n'existe pas de données pour choisir préférentiellement un filtre plutôt qu'un autre.

## **9) SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS ET PRECAUTIONS PARTICULIÈRES**

Les traitements antivitamines K doivent être surveillés par la mesure de l'INR (Grade A).

Pour le traitement de la MTEV, le niveau d'INR optimal en termes de rapport bénéfico/risque correspond à un INR cible de 2,5 avec des valeurs extrêmes comprises entre 2 et 3 (Grade A).

Un INR cible supérieur à 2,5 en première intention n'est pas recommandé pour le traitement de la MTEV (Grade B). En cas de récurrence malgré un traitement AVK optimal, un INR cible voisin de 3 est suggéré (Accord professionnel).

Un INR entre 1,5 et 2 n'est pas recommandé en première intention (Grade A). Au delà de 6 mois de traitement, un INR cible entre 1,5 et 2 peut être recommandé chez des patients avec des INR préalables instables ou chez des patients à haut risque hémorragique (Grade C).

Après la période d'initiation du traitement, un intervalle de 3 ou 4 semaines entre 2 contrôles de l'INR est recommandé (Grade B).

L'effet anticoagulant de l'HNF, qu'elle soit prescrite par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, doit être surveillé par la mesure de l'activité anti-facteur Xa ou par le temps de céphaline activé (TCA) pour les traitements curatifs (Grade A). L'effet anticoagulant optimal de l'HNF à dose curative correspond à une activité anti-facteur Xa comprise entre 0,3 et 0,7 unités anti-facteur Xa/ml ou à un allongement correspondant du TCA (Grade B).

La détermination du TCA ou de l'activité anti-facteur Xa se fait entre 2 injections lorsque l'HNF est administrée par voie sous-cutanée ou 6 heures après le début du traitement par voie intraveineuse continue et 4 à 6 heures après chaque changement posologique (Grade B).

L'HNF peut être prescrite par voie sous-cutanée selon un schéma posologique adapté au poids corporel uniquement (333 unités/kg en bolus sous-cutané puis 250 unités / kg toutes les 12 heures) et sans surveillance biologique en cas d'accès impossible ou difficile à un plateau de biologie (Grade B).

Les HBPM ne nécessitent pas de surveillance biologique systématique de l'activité anti-facteur Xa (Grade B). Cette surveillance est suggérée en cas de situation à risque d'accumulation et/ou de risque hémorragique (insuffisant rénal modéré, âge élevé, petit poids corporel ...) 3 ou 4 heures après l'initiation afin de vérifier que les activités anti-facteur Xa obtenues sont de l'ordre de celles attendues dans la population générale (Accord professionnel).

Le fondaparinux ne nécessite pas de surveillance biologique systématique de l'activité anti-facteur Xa (Grade B).

Une mesure de la créatininémie en début de traitement, et le plus tôt possible, est recommandée pour évaluer la fonction rénale à partir d'une estimation de la clairance de la créatinine avant tout traitement anticoagulant parentéral ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement (Accord professionnel).

Dans la mesure où ces RBP s'adressent à des situations médicales où le risque de TIH est relativement faible et que les durées de traitement préconisées sont relativement courtes, il est proposé un allègement de la surveillance plaquettaire pour les produits associés à un faible risque de TIH comme avec les HBPM (Accord professionnel) ou encore plus rare comme avec le fondaparinux (Grade B). Il ne s'agit pas ici de remettre en cause l'existence des TIH mais de discuter la rentabilité d'une surveillance biologique régulière face à un événement rare.

Le diagnostic des TIH repose avant toute chose sur la mise en évidence d'une thrombopénie définie par un compte plaquettaire inférieur à 150 Giga/L ou par une diminution des plaquettes de 50 % par rapport au compte plaquettaire avant tout traitement. Il est donc indispensable d'obtenir une numération plaquettaire avant tout traitement héparinique ou par fondaparinux ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement (Grade A).

En cas de traitement ambulatoire, le patient doit être informé de la possibilité de survenue d'une TIH et des manifestations pouvant faire évoquer le diagnostic (Accord professionnel).

Une surveillance systématique de la numération plaquettaire n'est pas recommandée en cas :

- de traitement par HBPM à dose prophylactique ou curative en dehors d'un contexte post-opératoire (Accord professionnel) ;
- de traitement par fondaparinux à dose prophylactique ou à dose curative (Grade B).

Une surveillance systématique de la numération plaquettaire est recommandée :

- en cas de traitement par HNF sous-cutanée ou intraveineuse avec une numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant 21 jours (Grade B) ;
- en cas de traitement par HBPM en cas d'administration préalable de traitement par HNF ou en cas de traitement d'une MTEV post-opératoire avec une numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant 1 mois (Grade C) ;
- devant tout nouvel épisode thrombo-embolique artériel et/ou veineux (Grade A) ;
- devant toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection (Grade A) ;
- devant toute manifestation anaphylactoïde en cas d'administration d'HNF intraveineuse faisant suite à un traitement héparinique prescrit dans les 3 à 6 mois précédents (Grade A).

Si une surveillance plaquettaire est préconisée pendant 1 mois et que le traitement héparinique est poursuivi, notamment chez les patients cancéreux avec un épisode de MTEV, une surveillance régulière systématique ne semble pas nécessaire au delà du 1<sup>er</sup> mois (Accord professionnel).

L'Afssaps a élaboré ces Recommandations de Bonne Pratique à partir des évaluations d'un groupe multidisciplinaire d'experts présidé par le Professeur Patrick MISMETTI, pharmacologue (Saint-Etienne) et composé de :

Jean-Michel BAUD, médecine vasculaire (Le Chesnay), François BECKER, médecine vasculaire (Genève), Fadila BELMAHDI (Afssaps), Philippe BLANCHARD (HAS), Joël CONSTANS, médecine vasculaire (Bordeaux), Francis COUTURAUD, pneumologue (Brest), Philippe DEBOURDEAU, oncologue (Lyon), Ludovic DROUET, hématologue (Paris), Nathalie DUMARCET (Afssaps), Emile FERRARI, cardiologue (Nice), J-Philippe GALANAUD, médecine vasculaire (Montpellier), Philippe GIRARD, pneumologue (Paris), Bénédicte HAY (Afssaps), Silvy LAPORTE, pharmacologue (Saint-Etienne), Jean-Pierre LAROCHE, angiologue (Avignon), Alain LEIZOROVICZ, pharmacologue (Lyon), François LIARD, généraliste (Saint-Epain), Isabelle MAHE, interniste (Colombes), Guy MEYER, pneumologue (Paris), Emmanuel OGER, interniste (Brest), Florence PARENT, pneumologue (Clamart), Isabelle QUERE, médecine vasculaire (Montpellier), Vincent RENARD, généraliste (Saint-Maur-Les-Fosses), Michel SAMAMA, hématologue (Paris).

**ANNEXE : MEDICAMENTS INDIQUES DANS LA PREVENTION ET/OU LE TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE EN MEDECINE (données issues des RCP et des RBP)**

	<b>DCI</b>	<b>INDICATIONS</b> (seules les indications entrant dans le cadre des RBP sont présentées)	<b>POSOLOGIES</b> (pour la rubrique complète, se référer au VIDAL)
<b>AVK</b>	<b>Acénocoumarol Warfarine Fluindione</b>	Traitement des Thromboses Veineuses Profondes (TVP) et de l'Embolie Pulmonaire (EP) et prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.	En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'AVK par voie orale est strictement individuelle. Elle est à adapter en fonction de l'INR.
<b>HNF</b>	<b>Héparine calcique</b>	Prévention des accidents thrombo-emboliques veineux chez les patients alités, présentant une affection médicale aiguë.	La posologie habituelle est de 5000 UI toutes les 12 heures par voie SC.
		Traitement curatif des TVP constituées et de l'EP, à la phase aiguë.	La dose initiale est de 500 UI/ kg par 24 heures par voie SC, répartie en 2 ou 3 injections par jour, en fonction du volume à injecter. La dose sera ensuite adaptée en fonction du TCA
	<b>Héparine sodique</b>	Traitement curatif des TVP constituées et de l'EP, à la phase aiguë.	La dose initiale est de 20 UI/ kg /heure par voie IV. La dose sera ensuite adaptée en fonction du TCA
<b>HBPM</b>	<b>Enoxaparine</b>	Traitement prophylactique des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë.	4 000 UI anti-Xa/0,4 ml, à raison d'une injection par voie SC par jour.
		Traitement curatif des TVP constituées, avec ou sans EP sans signe de gravité clinique.	2 injections par jour espacées de 12 heures. La dose par injection est de 100 UI anti-Xa/kg par voie SC.
		Cancérologie : relais du traitement initial de la TVP proximale et de l'EP.	150 UI/kg par voie SC, une fois par jour.
	<b>Daltéparine</b>	Traitement prophylactique des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë.	5000 U.I. anti-Xa/0,2 ml, à raison d'une injection par voie SC par jour.
		Traitement curatif des TVP constituées.	2 injections par voie SC par jour, espacées de 12 heures. La dose par injection est de 100 UI anti-Xa/kg.
		Cancérologie : relais du traitement initial de la TVP proximale et de l'EP.	200 UI/kg par voie SC, une fois par jour pendant 1 mois puis 150 UI/kg une fois par jour.
	<b>Tinzaparine</b>	Traitement curatif des TVP constituées et des EP sans signes de gravité.	1 injection SC par jour. La dose par injection est de 175 UI anti-Xa/kg.
		Cancérologie : relais du traitement initial de la TVP proximale et de l'EP.	175 UI/kg par voie SC, une fois par jour.
	<b>Nadroparine</b>	Traitement curatif des TVP constituées.	Fraxiparine® : 2 injections par voie SC par jour par jour espacées de 12 heures ; la dose par injection est de 85 UI anti-Xa/kg. Fraxodi® : 1 injection de 171 UI anti-Xa/kg par jour.
	<b>Anti-thrombotique</b>	<b>Fondaparinux</b>	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'événements thrombo-emboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë
Traitement curatif des TVP aiguës et des EP aiguës.			La posologie recommandée est de 7,5 mg, une fois par jour, administrée par injection SC.