

Bureau de dépôt :
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"
Volume.. - Numéro .. - janvier 2004

RÉUNION DE CONSENSUS

5 novembre 2002

**L'usage adéquat de l'héparine
non fractionnée,
des héparines de bas poids
moléculaire et des anticoagulants
oraux dans la prévention et le
traitement de la maladie thrombo-
embolique veineuse**

**Institut national d'assurance maladie-invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

Promoteur

Monsieur F. VANDENBROUCKE, Ministre des Affaires sociales

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Président: M. VERMEYLEN

Vice-président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: P. BAEYENS, M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DETIEGE, A. DUFOUR, P. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, R. REGA, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, L. VAN BORTEL, O. VAN DE VLOED, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Comité d'organisation

Président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS (INAMI-RIZIV)

Expert: S. MOTTE

Membres: P. CHEVALIER, H. PROESMANS, D. SCHOORS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, J. VOISEY

INAMI: M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, A. MENSAERT

Groupe de bibliographie

Projet Farmaka, Gand

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion de Pharmanet, Service des Soins de Santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, avenue de Tervuren 211, 1150 Bruxelles

RÉUNION DE CONSENSUS

**L'usage adéquat de l'héparine non fractionnée,
des héparines de bas poids moléculaire et des
anticoagulants oraux dans la prévention et le
traitement de la maladie thrombo-embolique
veineuse**

RAPPORT DU JURY

Bruxelles, le 5 novembre 2002

1. INTRODUCTION

Le mardi 5 novembre 2002, l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) a organisé une réunion de consensus sur l'utilisation de médicaments. Le sujet était "l'usage adéquat de l'héparine non fractionnée, des héparines de bas poids moléculaire et des anticoagulants oraux dans la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse".

Dans la plupart des cas, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire constituent deux aspects d'une même maladie. Dans la littérature, on utilise maintenant généralement le terme de maladie thrombo-embolique veineuse.

Les maladies thrombo-emboliques veineuses constituent une pathologie très fréquente et figurent en troisième position dans les maladies vasculaires, après les affections coronaires et cérébrovasculaires.

Elles se composent donc de deux facettes, à savoir la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire, qui sont étroitement liées l'une à l'autre. En effet, dans environ 50 % des cas de thrombose veineuse profonde, il y a aussi présence d'embolies pulmonaires bien que généralement asymptomatiques.

D'autre part, il est un fait que le diagnostic de thrombose veineuse profonde est également présent dans 80 % des cas chez les patients hospitalisés avec une embolie pulmonaire.

Il appartient au Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments d'organiser de telles réunions de consensus deux fois par an. Les réunions de consensus visent à évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un domaine thérapeutique particulier et à formuler des recommandations à l'intention de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus est la huitième.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une certaine méthodologie. Un jury multidisciplinaire dresse les directives en réponse aux questions posées. A cet effet, le jury se base d'une part sur l'analyse d'une large bibliographie élaborée par un groupe indépendant. Toutes les méta-analyses et revues systématiques pertinentes sont étudiées sur le plan de la qualité méthodologique en deux étapes. Des critères minimaux, tels que la stratégie de recherche systématique, la mention des sources et l'utilisation d'études randomisées, font fonction de filtres. Les études retenues ont été triées selon leur qualité méthodologique sur base de critères bien admis.

D'autre part, une présentation publique de rapports d'experts a résumé l'état des connaissances actuelles, celle-ci était suivie d'un débat démocratique dans lequel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

Le texte de consensus traite des aspects suivants des maladies thrombo-emboliques veineuses:

- le diagnostic de TVP et d'embolie pulmonaire ;
- les facteurs de risque de développement de TVP et d'embolie pulmonaire ;
- la prévention de la TVP (quels patients entrent en ligne de compte? Quelle stratégie?) ;
- le traitement de la TVP ;
- le traitement de l'embolie pulmonaire ;
- l'utilisation des médicaments en vue d'obtenir un effet maximal et un risque minimal.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire **(texte court)**. Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions peut être demandé auprès de M. Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervuren 211, 1150 Bruxelles (n° de fax (02)739 77 11, e-mail herman.beyers@INAMI.fgov.be) ou peut être consulté sur le site Internet de l'INAMI (www.inami.fgov.be: "Dispensateurs de soins – médecins – données Pharmanet – réunions de consensus").

2. COMPOSITION DU JURY

Le jury était composé comme suit:

Représentants des médecins

Hugo D'aes (médecin généraliste)
Marc De Roose (spécialiste)
Thierry Devitgh (médecin généraliste)
Dominique Paulus (médecin généraliste - Vice-président)
Danny Schoors (spécialiste - Président)
Dirk Voet (spécialiste)

Représentants des organismes d'assurance

Marcella De Smedt
Jacques Vergucht

Représentants des pharmaciens

Jean-Pierre Delporte
Anne Verhaeghe

Représentants des praticiens de l'art infirmier

Maria Ceysens
Caroline Defeyter

Représentant du public

Ruth Beretta

Secrétaire pendant les réunions du jury

André De Swaef

Pour élaborer ses directives, le jury a utilisé les niveaux de preuves scientifiques suivants:

- Niveau 1: plusieurs RCT de qualité suffisante ou une méta-analyse de qualité suffisante
- Niveau 2: 1 RCT de qualité suffisante
- Niveau 3: résultats contradictoires de RCT de qualité suffisante

Pas de verdict possible:

- si la question concernée a été examinée dans des RCT en double aveugle de qualité suffisante, mais sans mention de contrôle statistique des résultats;
- si la question concernée n'a été examinée que dans des RCT en double aveugle de qualité insuffisante
- s'il n'a pas été trouvé de RCT en double aveugle sur la question concernée

3. CONCLUSIONS

Après l'analyse des données de la littérature, l'écoute des exposés des experts à la réunion de consensus du 5 novembre 2002 et après délibération, le jury arrive aux conclusions reprises ci-après.

3.1. Le diagnostic de thrombose veineuse profonde

Une liste de scores basés sur l'examen clinique fournit une contribution importante au diagnostic.

Liste de scores cliniques de Wells pour la thrombose veineuse profonde

	Oui	non	
- présence de cancer sous traitement ou traitement palliatif dans les 6 derniers mois	1	0	
- paralysie, parésie ou jambe plâtrée, immobilisation récente du membre inférieur	1	0	
- alité pendant plus de 3 jours ou grande opération dans les 4 dernières semaines	1	0	
- douleur à la pression localisée sur la zone du système veineux profond	1	0	
- ensemble de la jambe enflée	1	0	
- enflure du péroné de + de 2 cm par rapport à jambe saine, mesurer 10 cm sous tubérosité	0		
- oedème (prenant le godet) de la jambe symptomatique		1	0
- dilatation collatérale des veines (non variqueuse)	1	0	

Prédisposition de thrombose à la jambe, résultat clinique du patient:

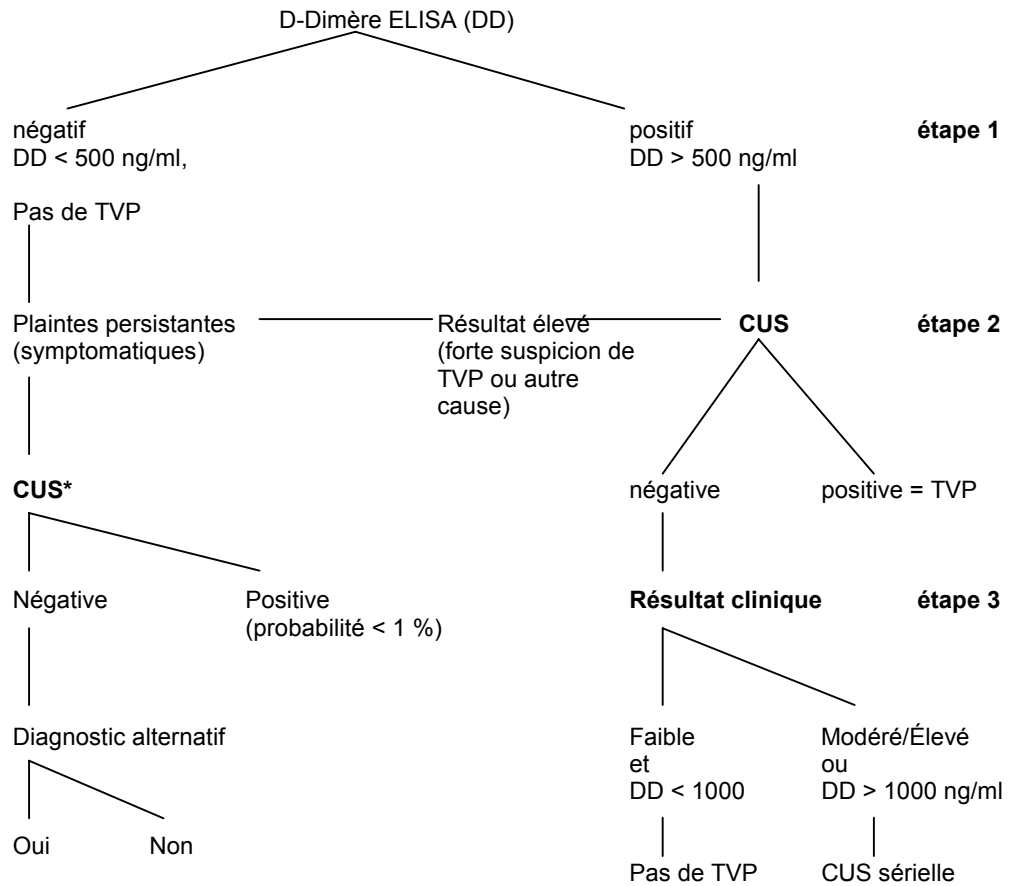
Présomption faible	=	résultat clinique 0
Présomption modérée	=	résultat clinique 1 ou 2
Présomption forte	=	résultat clinique ≥ 3

Étant donné que l'anamnèse et la clinique sont insuffisantes pour le diagnostic, des examens complémentaires sont toujours indiqués. En tant qu'examen complémentaires, nous retenons les mesures de laboratoire et les techniques d'imagerie.

Dans les tests de laboratoire, la détermination du D-dimère (DD) est particulièrement importante.

Le test du D-dimère ELISA rapide semble présenter le meilleur rapport coût-efficacité.

Pour les patients ambulatoires, le schéma suivant peut s'appliquer en cas de suspicion clinique d'une thrombose veineuse profonde:



Dans la phase post-opératoire immédiate, les D-dimères ne sont pas utilisables. Chez les patients non ambulatoires, le diagnostic d'une thrombose veineuse profonde est basé sur une image (échographie ou phlébographie).

* **CUS** : compression ultrasonographie

3.2. Le diagnostic d'embolie pulmonaire

Le diagnostic non invasif d'une embolie pulmonaire chez un patient présentant des plaintes suspectes repose sur l'anamnèse, l'examen physique et les tests de laboratoire (gaz artériels du sang, D-dimère).

À l'instar du diagnostic de thrombose veineuse profonde, il existe également des listes de scores pour le diagnostic clinique de l'embolie pulmonaire.

Liste abrégée de scores cliniques de Wells pour l'embolie pulmonaire

Critères	Résultat
- Symptômes et signes cliniques de TVP	3
- Embolie pulmonaire au moins aussi probable qu'un diagnostic alternatif	3
- Fréquence cardiaque > 100 par minute	1.5
- Immobilisation récente ou opération dans les 4 semaines précédentes	1.5
- Antécédents de TVP objectivée et/ou d'embolie pulmonaire	1.5
- Hémoptysie	1
- Tumeur maligne < 6 mois (pendant le traitement curatif ou palliatif)	1

Prédisposition d'embolie pulmonaire, résultat clinique du patient

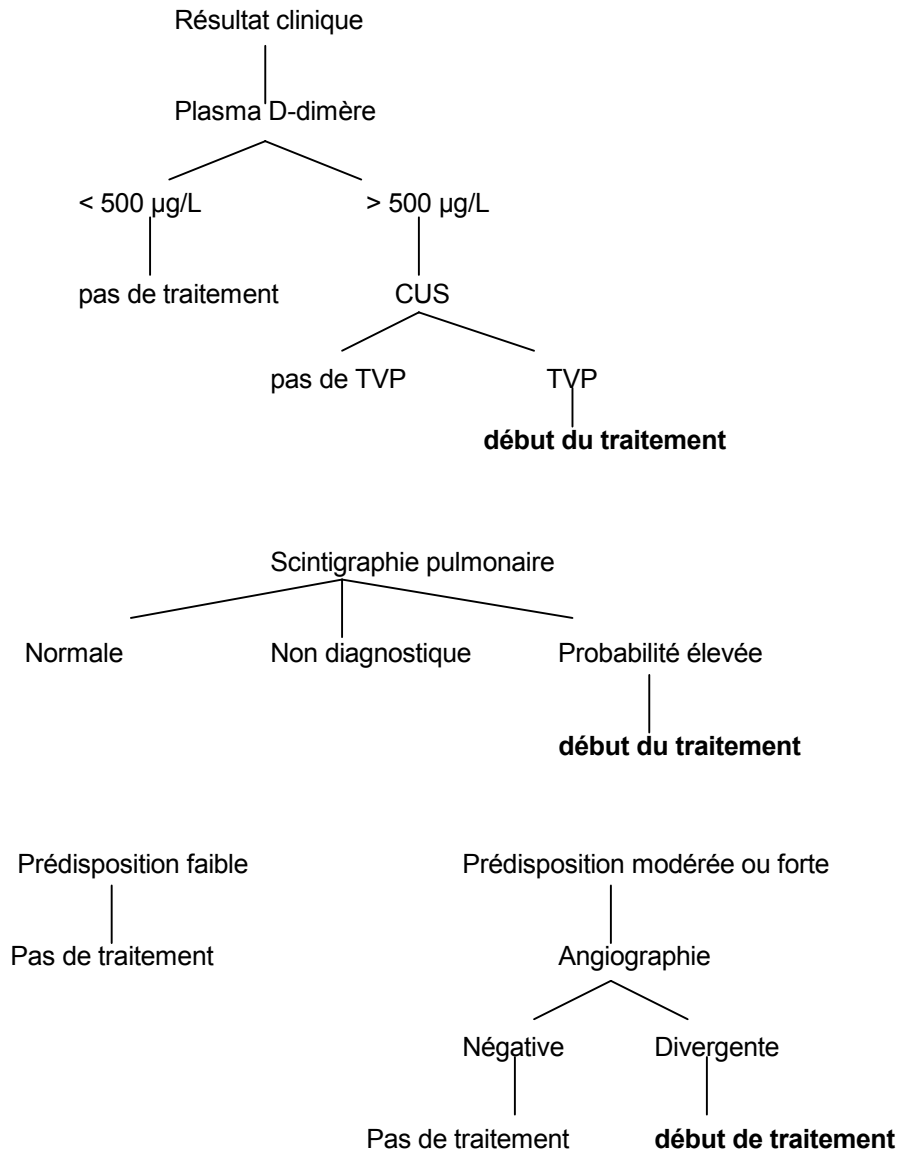
Présomption faible	=	résultat ≤ 2
Présomption modérée	=	résultat 2 à 6
Présomption forte	=	résultat > 6

En ce qui concerne le diagnostic et le traitement, l'arbre de décision, tel que présenté par la Société Européenne de Cardiologie 2000, est considéré comme le meilleur. Dans cet arbre de décision, une compression ultrasonographie (CUS) est effectuée en cas de valeur D-dimère accrue, suivie au besoin par un scanner des poumons.

En fonction de la clinique, le scanner des poumons (scintigraphie) peut quand même être réalisé avant la CUS. Dans certains centres, un CT scan spiralé remplacera le scanner des poumons et/ou l'angiographie pulmonaire.

Arbre de décision concernant le diagnostic et le traitement de l'embolie pulmonaire

Suspicion clinique d'embolie pulmonaire non massive



3.3. Facteurs de risque des affections thrombo-emboliques veineuses. Groupes à risque entrant en ligne de compte pour un traitement préventif

Dans les maladies thrombo-emboliques veineuses, on distingue 2 formes, à savoir une forme idiopathique (sans facteur de risque évident) et une forme secondaire où un ou plusieurs facteurs de risque peuvent être démontrés.

Les facteurs qui favorisent la survenue d'une thrombose veineuse profonde sont résumés dans la triade classique de Virchow:

- endommagement de l'endothélium de la veine (à la suite d'un traumatisme, d'une intervention endovasculaire (cathéter), d'une intervention chirurgicale, etc.);
- stase veineuse: insuffisance veineuse, immobilisation prolongée, plâtre, insuffisance cardiaque, hémiplégie, ...;
- une coagulabilité accrue ou une thrombophilie.

Le risque de thrombose veineuse profonde est déterminé par un risque lié au patient et par le type d'intervention.

1) Le risque lié au patient

héréditaire	acquis	mélangé / inconnu
	<i>persistant</i>	
déficit en antithrombine déficit en protéine C ou S IX, XI	âge thrombo-embolie antérieure	hyperhomocystéinémie facteur élevé VIII,
facteur V Leiden prothrombine G20210A (groupe sanguin ABO)	anticorps antiphospholipides malignité maladie myéloproliférative obésité	résistance APC (autre que par facteur V Leiden) dysfibrinogénémie
	<i>transitoire</i>	
	chirurgie, traumatisme immobilisation grossesse, post-partum contraceptifs oraux substitution hormonale	

2) Le risque opératoire

Le tableau ci-dessous esquisse le risque (sans prévention) selon la problématique médicale ou le type de chirurgie.

Les événements et interventions en gris clair présentent un risque modéré, ceux en gris foncé présentent un risque élevé de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire.

	TVP distale	TVP prox.	EP	EP fatale
Chirurgie générale	19 %	7 %	1,6 %	0,9 %
Chirurgie gynécologique	16 %			
Fracture de la jambe + immobilisation	19 %	5 %		1 %
Infarctus du myocarde	18 – 30 %			
Maladie médicale aiguë avec immobilisation	15 %	5 %	0,7 %	0 %
Prothèse de la hanche	45 – 57 %	23 – 36 %	0,7 – 3 %	0,4 – 1 %
Prothèse du genou	40 – 84 %	9 – 20 %	1,8 – 7 %	0,2 – 0,7 %
Fracture de la hanche	30 – 60 %	17 – 36 %	4,3 – 24 %	3,6 – 12,9 %
Traumatisme de la colonne vertébrale	67 – 90 %	17 – 35 %		
Accident vasculaire cérébral	55 %			

Le risque de thrombose veineuse profonde n'est pas seulement présent à l'hôpital. Diverses études démontrent en effet que les nombreux événements thrombo-emboliques se présentent après la fin de l'hospitalisation du patient (en moyenne le 24^e jour). Ces données plaident dès lors pour une prophylaxie plutôt prolongée (par ex. jusqu'à 30 jours après l'intervention).

3) Le risque global

Lors de la détermination du risque global d'apparition d'une maladie thrombo-embolique veineuse, il convient dès lors de tenir compte aussi bien du risque lié au patient qu'au type d'intervention. Ainsi, une intervention à faible risque chez un patient présentant un risque élevé impliquera quand même un risque global modéré ou élevé.

Globalement, on peut évaluer le risque comme suit:

Risque	TVP distale	TVP proximale	Embolie pulmonaire symptomat.	Embolie pulmonaire mortelle
Faible risque: chirurgie mineure, patient < 40 ans, sans facteur de risque	2 %	0,4 %	0,2 %	0,002 %
Risque accru modéré: -chirurgie mineure + facteurs de risque -chirurgie non majeure, 40-60 ans, sans facteur de risque -chirurgie majeure, < 40 ans, sans facteur de risque	10 – 20 %	2 – 4 %	1 – 2 %	0,1 – 0,4 %
Risque accru: -chirurgie non majeure, > 60 ans ou présence de facteurs de risque -chirurgie majeure, > 40 ans ou présence de facteurs de risque	20 – 40 %	4 – 8 %	2 – 4 %	0,4 – 1 %
Risque accru important: -chirurgie majeure, > 40 ans et avec des antécédents de TVP, de cancer ou de thrombophilie -arthroplastie de la hanche ou du genou, fracture de la hanche -traumatisme important -traumatisme de la colonne vertébrale	40 – 80 %	10 – 20 %	4 – 10 %	0,2 – 5 %

Il n'existe pas de données de la littérature validées sur le risque lié à l'immobilisation pendant les vols de longue distance ("syndrome de la classe économique"). On peut toutefois supposer que les vols de longue distance augmentent le risque de thrombose veineuse profonde chez les patients présentant un risque élevé.

3.4. Le traitement préventif de la thrombose veineuse profonde

1) Chirurgie générale, orthopédique et traumatologique

Pour la détermination du risque, il convient de tenir compte du risque lié au patient et du type de chirurgie (cf. plus haut, partie 3).

Les patients présentant un faible risque ne doivent pas nécessairement recevoir une prophylaxie spécifique, mais bien le conseil d'être à nouveau mobiles le plus rapidement possible.

Chez les patients présentant un risque modéré et chez ceux présentant un risque élevé, il y a certainement une place pour l'usage de l'héparine non fractionnée (HNF) ou des héparines de bas poids moléculaire (HBPM). En raison de la simplicité d'utilisation (pas besoin de déterminer le temps de thromboplastine partielle activée (TTPA)), la préférence est donnée aux HBPM.

La dose prophylactique diffère toutefois selon que le patient appartient à un groupe à risque modéré ou élevé.

Schémas de dosage prophylactique des HBPM en cas de risque modéré

HBPM	unités producteur	unités anti-Xa (1)
Nadroparine (Fraxiparine)	7500 IC E	2850
Enoxaparine (Clexane)	20 mg	2000
Daltéparine (Fragmin)	2500 E	2500
Tinzaparine (Innohep)	50 E/kg	3500

Schémas de dosage prophylactique des HBPM en cas de risque élevé

HBPM	unités producteur	unités anti-Xa (1)
Nadroparine (Fraxiparine)	150 IC E/kg(2)	4000
Enoxaparine (Clexane)	40 mg	4000
Daltéparine (Fragmin)	5000 E	5000
Tinzaparine (Innohep)	4500 E	4500

(

1) Unités anti-Xa internationales (calculées pour un poids corporel de 70 kg)

(2) 100 IC E/kg pour les 3 premiers jours

En ce qui concerne la durée optimale du traitement préventif, il n'existe pas d'univocité dans la littérature.

Dans la pratique clinique, cela signifie donc que les patients reçoivent la prophylaxie jusqu'à la fin de leur hospitalisation.

Certains suggèrent qu'un traitement préventif soit poursuivi, y compris au domicile, jusqu'à une durée totale de traitement de 30 jours.

En Europe, l'habitude est de commencer la thérapie préventive 12 heures avant l'intervention, tandis qu'aux États-Unis cette dernière n'est effectuée qu'après l'opération (12 à 48 heures après). Il n'existe pas de différence évidente entre ces deux types de pratique.

Avec certaines interventions orthopédiques majeures (prothèse du genou et de la hanche), le fondaparinux présente, par comparaison à l'HBPM, un plus grand effet préventif sur l'apparition d'une thrombose veineuse profonde démontrée iconographiquement. Il n'existe toutefois pas de différence ni au niveau de la prévention de l'embolie pulmonaire ni au niveau de la mortalité. L'amélioration de l'effet préventif observé avec le fondaparinux s'accompagne toutefois d'une tendance accrue à l'hémorragie.

2) Les maladies médicales

Les données de la littérature se limitent aux patients hospitalisés pour une aggravation de l'insuffisance cardiaque et pour une insuffisance respiratoire aiguë.

En tout cas, la durée du traitement préventif doit être limitée à la durée de la phase aiguë de la maladie médicale. En effet, seule la poussée aiguë semble s'accompagner d'un risque temporairement accru de TVP.

Il existe également un consensus sur le fait que les données actuelles démontrent qu'il n'y a pas de place pour l'usage des HBPM chez les patients chroniques stables, ni par conséquent chez les patients peu mobiles ou alités soignés à domicile. Chez ce groupe de patients, des mesures non pharmacologiques sont surtout indiquées.

3.5. Le traitement de la thrombose veineuse profonde

Vu la possibilité d'embolie pulmonaire, un traitement doit être commencé rapidement.

Le traitement pharmacologique d'une thrombose veineuse profonde est une thérapie par anticoagulation. Étant donné que les anticoagulants oraux ne sont efficaces qu'après quelques jours, cette période doit être comblée par une thérapie fonctionnant rapidement. Le choix se pose ici entre l'héparine non fractionnée (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire.

1) Traitement d'attaque

Héparine (HNF) 5000 UI en bolus IV	
Suivie par	ou perfusion continue de 18 à 20 UI/kg/h ou 17 500 UI/12h SC

ou

HBPM SC selon le poids (1 ou 2 fois par jour)	
Enoxaparine (Clexane®)	1 mg (100 UI)/kg/12h 1.5 mg (150 UI)/kg/24 h
Daltéparine (Fragmin®)	100 UI/kg/12h 200 UI/kg/24h
Nadroparine (Fraxiparine®)	85 UI/kg/12h (0.1 cc/10kg/12h)
Nadroparine (Fraxodi®)	170 UI/kg/24h (0.1 cc/10kg/24h)
Tinzaparine (Innohep®)	175 UI/kg/24h

En cas de traitement par HNF, la dose doit être adaptée à la valeur du TTPA. La valeur à atteindre constitue une valeur du TTPA qui est de 1,5 à 2 fois la valeur normale. Lors du début du traitement, la valeur du TTPA doit être contrôlée toutes les 6 heures.

Les HBPM présentent l'avantage que les dosages du TTPA ne sont pas nécessaires, ce qui augmente dès lors leur simplicité d'utilisation (et est économique).

Il existe un consensus selon lequel une thrombose veineuse profonde ne requiert pas d'hospitalisation en soi. Un traitement ambulatoire par les HBPM est alors plus aisé qu'un traitement par l'héparine non fractionnée.

Il existe également un consensus selon lequel la préférence va aux HBPM pour ce qui est du traitement pharmacologique de la thrombose veineuse profonde.

2) Traitement d'entretien

Pour le traitement d'entretien, seul un traitement par anticoagulant oral est indiqué. En Belgique, il existe 3 molécules disponibles: l'acénocoumarol (Sintrom®), la fenprocoumone (Marcoumar®) et la warfarine (Marevan®). Étant donné que l'efficacité des 3 molécules est identique, on laisse le choix du produit au médecin, sur la base des connaissances et de l'expérience qu'il a acquises avec la molécule.

L'anticoagulation orale est commencée entre le 1^{er} et le 5^e jour suivant le début du traitement par l'héparine. Une dose de charge n'a pas de sens. À partir du 3^e jour des contrôles quotidiens de la valeur de l'INR (« international normalized ratio »; ratio normalisé international) sont effectués. L'objectif est d'atteindre une valeur entre 2 et 3.

Le traitement par l'héparine (non fractionnée ou HBPM) peut être arrêté si la valeur de l'INR se situe dans les limites thérapeutiques pendant 2 journées consécutives.

Combien de temps le traitement d'entretien par anticoagulants oraux doit-il être poursuivi? Il n'existe pas de consensus à ce sujet dans la littérature.

Voici une proposition:

1 ^{er} épisode + risque corrigeable:	3 à 6 mois
1 ^{er} épisode + risque permanent (ou inconnu)	min. 6 mois
en cas de récurrence, de cancer, de déficit en antithrombine, de présence d'anticorps antiphospholipides	> 1 an

Il existe un consensus selon lequel le traitement d'entretien d'une thrombose veineuse profonde est basé sur un traitement par anticoagulants oraux. Il convient de déconseiller la poursuite des HBPM dans la phase d'entretien.

3.6. Le traitement de la thrombose veineuse superficielle

Une thrombose veineuse superficielle apparaît dans 75 % des cas à hauteur d'un vaisseau variqueux et généralement sur le trajet de la veine saphène.

Dans la majorité des cas, le patient mentionne des plaintes de chaleur et de douleur locale. Lors de l'examen clinique, on peut palper un nodule ou une corde, en concordance avec le trajet thrombosé.

En ce qui concerne le traitement, il existe peu de données basées sur les preuves.

En tous cas, il n'existe actuellement absolument aucune indication pour un traitement par héparine non fractionnée ou par héparine de bas poids moléculaire chez les patients atteints d'une thrombose veineuse superficielle.

Le traitement proposé par les experts est empirique:

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant 8 à 15 jours Bas de contention élastiques Mobilisation
--

3.7. Le traitement de l'embolie pulmonaire

1) Traitement d'attaque

En cas de diagnostic d'embolie pulmonaire, le patient doit toujours être hospitalisé. La gravité de l'embolie pulmonaire ne peut pas toujours être évaluée de manière précise sur base des données cliniques seules et le risque de décès est réel.

Le traitement non pharmacologique est non spécifique. Les données ici sont identiques aux données qui ont déjà été écrites dans le traitement de la thrombose veineuse profonde.

Le traitement pharmacologique optimal dépend de l'état hémodynamique des patients. Leur traitement sera envisagé différemment selon qu'ils sont atteints d'une embolie pulmonaire non massive, d'une embolie pulmonaire massive ou d'un état intermédiaire.

L'embolie pulmonaire non massive

La plupart des données de la littérature plaident pour un traitement par héparine non fractionnée intraveineuse, suivi par une anticoagulation orale.

La préférence est donc accordée à ce traitement.

Schéma de l'héparine

Bolus IV 5000 UI, suivi par

ou une perfusion continue d'héparine 18 à 20 UI/kg/heure

ou une injection SC de 17 500 UI toutes les 12 heures

et des adaptations de doses selon la valeur du TTPA (valeur à atteindre: 1,5 à 2,5 x la valeur normale)

Quelques études suggèrent que les HBPM sont au moins aussi efficaces que le traitement par héparine non fractionnée. En outre, les HBPM semblent ne pas différer entre elles. Toutefois, seule la notice explicative scientifique de l'Innohep® mentionne actuellement l'indication d'embolie pulmonaire.

L'embolie pulmonaire massive

En cas d'embolie pulmonaire massive, la préférence est accordée à un traitement thrombolytique. Divers schémas sont disponibles. Il n'y a pas de preuve de supériorité d'un schéma par rapport à un autre.

Le groupe intermédiaire (patients présentant une dysfonction du ventricule droit)

Dans ce groupe, on peut envisager un traitement par thrombolyse, bien que les avantages par rapport à un traitement par héparine IV soient faibles. Il faut certainement peser les inconvénients (éventuellement importants) d'un traitement thrombolytique par rapport aux avantages (assez limités).

Schémas de thrombolyse en cas d'embolie pulmonaire	
Streptokinase	250 000 UI en 30 minutes, suivis par une perfusion avec 100 000 UI par heure (pendant 24 à 72 heures) ou 1 500 000 UI en 2 heures
Urokinase	4 400 UI/kg en 20 minutes, suivis par une perfusion avec 4 400 UI/kg/heure (pendant 24 à 72 heures)
rt-PA (Actilyse®)	100 mg en 2 heures ou 10 mg bolus (10 min) suivis par 90 mg en 2 heures

Ce consensus ne traite pas de la place de la chirurgie et de l'installation d'un filtre de la veine cave.

2) Le traitement d'entretien

Pour le traitement d'entretien, seul un traitement par anticoagulant oral est indiqué. Comme nous l'avons déjà mentionné pour le traitement de la thrombose veineuse profonde, le choix s'offre entre 3 molécules: la warfarine (Marevan®), l'acénocoumarol (Sintrom®) et la fenprocoumone (Marcoumar®).

L'anticoagulation orale est commencée entre le 1^{er} et le 5^e jour suivant le début du traitement par héparine. Une dose de charge n'est pas conseillée. À partir du 3^e jour, des contrôles quotidiens de la valeur de l'INR sont requis. L'objectif est d'atteindre une valeur comprise entre 2 et 3.

Le traitement par héparine (HNF ou HBPM) peut être arrêté si la valeur de l'INR se situe dans les limites thérapeutiques pendant 2 jours consécutifs.

Combien de temps le traitement par anticoagulants chroniques doit-il être poursuivi? Il n'existe pas de consensus à ce sujet dans la littérature.

Voici une proposition:

1er épisode + risque corrigeable:	3 à 6 mois
1er épisode + risque permanent (ou inconnu)	min. 6 mois
en cas de récurrence, en cas de cancer, en cas de déficit en antithrombine, en cas de présence d'anticorps antiphospholipides	> 1 an

On ne peut se prononcer sur la question de savoir quand un patient souffrant d'embolie(s) pulmonaire(s) peut être mobilisé. Les données de la littérature à ce sujet sont pratiquement inexistantes. Dans la plupart des études sur la mobilisation, seuls les patients atteints de thrombose veineuse profonde sont inclus; ceux atteints d'embolie pulmonaire ont été systématiquement exclus.

Il semble logique qu'un patient puisse être mobilisé dès qu'il est anticoagulé de manière adéquate (2^e jour).

3.8. Effet maximal / risque minimal de l'héparine non fractionnée, des HBPM et des anticoagulants oraux

1) Héparine non fractionnée et HBPM

Effets secondaires

- Risque hémorragique
- Thrombocytopénie
- Hyperkaliémie
- Nécrose de la peau
- Ostéoporose
- Hypersensibilité
- Résistance à la thérapie

Groupes de patients présentant un risque accru d'effets secondaires en cas de traitement par héparine non fractionnée / par HBPM

Le risque hémorragique est plus élevé chez les patients suivants

- sexe féminin
- grossesse et post-partum 6 semaines
- patients cachectiques
- obésité morbide (BMI > 35 kg/m²)
- âge avancé
- hypertension non corrigée
- insuffisance rénale
- insuffisance hépatique
- dyscrasie hémorragique constitutionnelle ou acquise
- patients qui prennent simultanément des anticoagulants oraux ou des médicaments influençant la fonction des plaquettes (entre autres acide acétylsalicylique, AINS, dextran).

Obésité / Cachexie

L'activité anti-Xa et le risque hémorragique lié sont en corrélation avec le BMI et non avec le poids corporel. On devrait dès lors adapter la dose des HBPM au BMI plutôt qu'au poids corporel.

Surtout chez les patients présentant un poids corporel extrêmement faible (< 40 kg) ou élevé (> 150 kg), des adaptations de dose sont nécessaires. Au mieux, la dose est adaptée à l'activité anti-Xa (déterminée 4 heures après l'injection). En cas d'obésité morbide, on ne dépasse pas une dose de 12 500 U anti-Xa / 12 heures.

Grossesse

Par mesure de précaution et vu le manque d'expérience, l'usage des HBPM est déconseillé durant le 1^{er} trimestre de la grossesse. Pendant les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse, les HBPM peuvent être administrées en toute sécurité.

Insuffisance rénale

Il existe peu de données sur l'usage des HBPM chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, la dose doit être adaptée selon les contrôles de l'activité anti-Xa.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'usage des HBPM est déconseillé.

Chez les patients en hémodialyse, on peut toutefois utiliser les HBPM. En effet, le temps de demi-vie des HBPM chez les patients en hémodialyse est égal à celui des patients qui présentent une fonction rénale normale.

Recommandations pour le traitement

Évaluation de la fonction rénale avant de commencer le traitement. En cas d'insuffisance rénale sévère, une adaptation de la dose est nécessaire.

Les plaquettes sanguines doivent toujours être contrôlées le 1er jour et par la suite au moins une fois par semaine, et ce, pendant toute la durée du traitement en cas d'usage de l'HNF ainsi que des HBPM. Un effet sur les plaquettes du sang est défini comme une forte diminution des plaquettes sanguines, et non comme une diminution des plaquettes sous une certaine valeur.

Nécessité de suivre la kaliémie, surtout chez les patients à risque (insuffisance rénale chronique, diabète, traitements simultanés pouvant augmenter la kaliémie).

Mesures en cas de surdosage:

L'héparine non fractionnée

En cas d'hémorragie ou de risque hémorragique accru, on peut neutraliser l'héparine au moyen d'une injection IV de protamine; 1 mg neutralise 100 UI d'héparine.

Vu les effets secondaires, la protamine n'est pas systématiquement utilisée.

Les HBPM

L'effet anticoagulant peut être inhibé par la protamine. La prolongation induite de la durée de coagulation est complètement neutralisée, mais l'activité anti-Xa ne l'est que partiellement. 1 mg de protamine inhibe l'effet de 100 UI anti-Xa de daltéparine, de 100 UI anti-Xa d'énoxaparine, de 160 anti-Xa de nadroparine et de 100 UI anti-Xa de tinzaparine. Étant donné que l'activité anti-Xa globale n'a pas été neutralisée, un certain effet antithrombotique persistera toujours.

2) Les anticoagulants oraux

Effets secondaires

- Risque hémorragique
- Nécrose de la peau
- Interactions

Groupes de patients présentant un risque en cas de traitement par anticoagulants oraux

Grossesse

Étant donné que les dérivés de la coumarine peuvent provoquer des malformations congénitales de l'embryon, on ne peut utiliser ces médicaments durant la grossesse. Dans leurs années de reproduction, les femmes doivent prendre des mesures contraceptives pendant un traitement par coumarine.

Les composants des coumarines passent dans le lait maternel, mais en quantités si minimes que des effets indésirés sur le nourrisson ne sont pas à craindre. Par mesure de précaution, il est toutefois conseillé d'administrer au nourrisson, à titre prophylactique, 1 mg de vitamine K par semaine.

Mesures en cas de surdosage

En cas d'hémorragie, les mesures suivantes sont requises, en fonction de la gravité:

- diminuer la dose ou interrompre l'administration
- contrôler les interactions avec l'alimentation et/ou les médicaments
- administrer de la vitamine K (en fonction de la gravité de l'hémorragie): vitamine K per os (2 à 5 mg) ou vitamine K par voie intraveineuse (1 à 10 mg, pas plus d'1 mg par minute). Une dose quotidienne de maximum 40 mg ne peut être dépassée. La vitamine K ne peut être administrée par voie intramusculaire.
- on peut utiliser des concentrés de plasma frais congelé ou du sang total frais en cas d'hémorragies constituant une menace pour la vie (en remplacement des facteurs de coagulation manquants II, VII, IX et X).

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Sur la base de l'anamnèse et de la clinique, on peut distinguer des groupes à risque pour la survenue d'une maladie thrombo-embolique. Chez les patients présentant un risque modéré ou élevé, une stratégie préventive est certainement indiquée.

Un traitement par héparine est supérieur comme mesure préventive. Vu leur simplicité d'utilisation, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont considérées comme la meilleure thérapie.

Dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, on distingue un traitement d'attaque et un traitement d'entretien.

En cas de thrombose veineuse profonde, la préférence est donnée aux HBPM pour le traitement d'attaque vu leur simplicité d'utilisation et la possibilité d'un traitement à domicile.

Le traitement d'entretien des maladies thrombo-emboliques veineuses repose sur l'anticoagulation orale. Le traitement correct des patients par anticoagulants oraux peut être difficile. Le résultat thérapeutique est influencé par de nombreuses variables, de sorte qu'il n'est pas toujours évident d'atteindre le rapport optimal entre efficacité et sécurité.

Cet équilibre délicat entre un risque minimal de processus thrombo-embolique d'une part et un risque hémorragique minimal d'autre part, ne peut être obtenu que grâce à un suivi optimal du patient. Diverses parties concernées jouent ici un rôle crucial: le patient, le praticien de l'art infirmier, le médecin de famille, le médecin spécialiste, le laboratoire clinique, le pharmacien, l'hôpital, etc.

Les HBPM n'ont pas de place dans le traitement d'entretien des maladies thrombo-emboliques veineuses, ni dans la prophylaxie des processus thrombo-emboliques en cas d'affections médicales chroniques (telles que l'alitement).