

🕒 VIème journée normande d'anesthésie-réanimation

La Thrombose Veineuse Profonde (TVP) : son traitement en 1999

N. Rosencher, L. Eyrolle, A. Belbachir, K. Kherrouzi, V. Souron
Service d'Anesthésie-Réanimation du Pr Ch Conseiller
Hôpital Cochin 75014 Paris.

Introduction

La véritable incidence des TVP est très difficile à évaluer. Cependant, on s'accorde à dire qu'elle est de 1,6 à 1,8 % dans la population générale (1). Cette incidence est différente après chirurgie pour Prothèse Totale de Hanche (PTH). En effet, le nombre de TVP **proximales**, phlébographiques 8 à 10 jours après PTH est de 7,5%, malgré une prophylaxie répondant aux recommandations actuelles (2). Cependant, quand on fait une scintigraphie systématique chez des patients avec TVP proximale, ne présentant aucun symptôme d'Embolie Pulmonaire (EP), on retrouve une EP dans 40% des cas (3). C'est pourquoi, il est courant d'assimiler le traitement des TVP proximales et des EP. La réelle pathogénicité de ces EP asymptomatiques reste cependant discutée actuellement.

Le but du traitement sera d'éviter l'extension du thrombus, d'éviter ou de limiter la migration pulmonaire et enfin de prévenir les récurrences de TVP, mais en aucun cas de lyser le caillot veineux, la lyse étant un processus secondaire physiologique.

Les traitements anticoagulants employés actuellement ne sont pas actifs directement sur le thrombus constitué, mais permettent seulement d'éviter l'extension de celui-ci. Une nouvelle génération d'antithrombotiques telle que l'hirudine permet d'inhiber la thrombine fixée à la fibrine dans le thrombus, mais ces médicaments ne sont pas employés actuellement à titre curatif.

En pratique, le traitement se décompose en 2 étapes, les héparines pour initier le traitement, relayées secondairement par les AVK.

Traitement initial des TVP

Les Héparines non Fractionnées (HNF) et les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) sont les seuls anticoagulants à posséder une activité anticoagulante **rapide**. Elles ont l'A.M.M. dans le traitement initial des TVP.

Héparine Non Fractionnée ou HNF

Avant 1999, le traitement par les héparines était la règle.

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie des HNF est dose dépendante. La demi-vie plasmatique s'allonge pour des quantités croissantes administrées. De 30 min après un bolus IV de 25 UI/kg, elle passe à 150 min pour 400 UI/kg. **Cette cinétique, liée au mode d'élimination, est responsable d'une variabilité de la réponse anticoagulante aux doses thérapeutiques.** Par voie sous-cutanée, la biodisponibilité augmente avec la posologie : de 30%, elle tend vers 100 % pour les doses de 35 000 U/jour.

Les posologies doivent être exprimées en Unités Internationales d'activité et non en mg. La correspondance ancienne de 100 UI par mg n'est plus vraie, elle est comprise actuellement entre 150 et 200 UI par mg.

Il existe 2 modalités thérapeutiques, la modalité standard et la modalité adaptée au poids. Celle adaptée au poids du patient semble plus efficace et plus facile à équilibrer dès les premières 24h(4). Le bolus initial est cependant indispensable. Les 2 modalités sont résumées dans le tableau n°1.(4)

	bolus	dose initiale
HNF : standard	5 000 UI	1300 UI/h
HNF : adaptée au poids	80 UI/kg	18 UI/kg/h

Surveillance biologique : Le TCA doit être maintenu entre 1,5 et 2,5 fois les valeurs contrôles. Le premier TCA est fait 4 à 6 heures après injection, puis toutes les 24h. Sans oublier la surveillance des plaquettes 2 à 3 fois/semaine

Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM)

Dans le traitement curatif des TVP les HBPM remplacent progressivement les HNF. Il est probable que ces molécules seront très bientôt prescrites aussi dans le traitement initial de l'embolie pulmonaire.

Principales différences pharmacologiques avec l'HNF

- chaîne plus courte, mais toujours liée à l'anti- III
- action inhibitrice plus importante sur facteur Xa que sur le facteur IIa : rapport entre 2 et 4 (pour l'héparine standard, ce rapport =1)
- meilleure biodisponibilité
- demi-vie plus longue (3 à 6h)
- effet anticoagulant plus prévisible
- effet hémorragique moindre car elles inhibent moins la fonction plaquettaire et augmente moins la perméabilité vasculaire.

Essais cliniques

De très nombreux essais ont comparé les HBPM et l'HNF dans le traitement initial des TVP. La méta-analyse (5) regroupant 2045 patients randomisés a montré que les HBPM préviennent l'extension des caillots de façon plus efficace ($p=0,006$) avec une diminution du risque relatif de 49%. En terme de récurrences thromboemboliques (diminution de 34%), de décès (diminution de 28%) et de complications hémorragiques (diminution de 35%), les résultats sont aussi en faveur des HBPM, mais pas de façon statistiquement significative.

Avantages des HBPM /HNF

- meilleure efficacité : prévient mieux l'extension du thrombus
- simplification du traitement avec 2, voire 1 seule injection par jour
- amélioration du confort du patient
- surveillance simplifiée : plaquettes 2 fois/semaine
- **permet chez certains patients le traitement, en partie ou en totalité, à domicile.** La réduction de la durée d'hospitalisation est de 40 à 67%(6, 7).

Caractéristiques des principales HBPM qui ont l'A.M.M. dans le traitement curatif des TVP .(4)

Aucune étude comparative directe n'a été effectuée jusqu'à ce jour permettant de démontrer la supériorité clinique d'une HBPM par rapport à l'autre.

dénomination	PM	rap: anti-Xa /anti-IIa	1/2 vie SC (minutes)	dose SC (24h)
enoxaparine (Lovenox ®)	4 200	3,8	160	200 UI/kg (2 inj)
dalteparine (Fragmine ®)	6 000	2,7	130	200 UI/kg (2 inj)
nadroparine (Fraxiparine ®)	4 500	3,6	150	180 UI/kg (1 ou 2 inj)
tinzaparine (Innohep ®)	4 500	1,9	110	175 UI/kg (1 inj)

Surveillance biologique des HBPM

Il existe une variabilité interindividuelle faible avec les HBPM, c'est pourquoi, il n'est pas nécessaire de surveiller l'activité anti-Xa. Cette mesure est recommandée en cas d'insuffisance rénale ou chez les sujets âgés ou présentant des poids extrêmes. Elle doit être comprise entre 0,5 et 1 UI/ml pour toutes les HBPM, sauf pour la tinzaparine (entre 0,5 et 1,8). La surveillance des plaquettes 2 fois par semaine pendant les 3 premières semaines reste indispensable. La fiabilité pharmacologique actuelle, la faible variabilité interindividuelle, simplicité d'utilisation, l'efficacité font des HBPM le traitement de choix de la phase initiale.

Traitement curatif et prévention secondaire : le relais aux AVK

Les relais précoces des héparines par les AVK permettent de réduire le coût de la maladie tout en limitant le risque de thrombopénie à l'héparine.

Le rôle des AVK est essentiellement de prévenir les récives de TVP, mais aussi les séquelles. Ils sont plus efficaces que les HNF au long cours, mais aussi efficaces que les HBPM. Les nouvelles modalités de surveillance biologique (INR), la définition de nouvelles zones thérapeutiques ($2 < \text{INR} < 3$) permettent la prescription de doses plus faibles d'AVK. Ces modalités améliorent le rapport bénéfice/risque de ces traitements.

Caractéristiques pharmacologiques des AVK

Après absorption d'AVK, il y a d'abord diminution des protéines C et S. inhibitrices de la coagulation. Cette diminution initiale entraîne un risque accru de thrombose ou **phase d'hypercoagulabilité** imposant un relais avec les HBPM d'une durée minimum de 5 jours. En effet, la décroissance des facteurs vitamino-K dépendants dépend de leur demi-vie respective : facteur VII :5 heures, IX : 14 heures, X: 40 heures et enfin le II :60 heures. L'équilibre ne peut-être atteint qu'au bout de trois 1/2 vies (8). La dose de charge en début de traitement est dangereuse et injustifiée. C'est pourquoi, il est recommandé, pour un traitement au long cours, de prescrire des AVK à 1/2 vie longue, car une prise quotidienne engendrerait moins de variations dans le nyctémère.

Les contre-indications des AVK sont nombreuses.

Les principales sont la grossesse, l'intolérance ou la résistance aux AVK, le vieillard, la débilité, les troubles psychiatriques, l'hypertension non équilibrée, diathèse hémorragique, traumatisme crânien récent, accident vasculaire cérébral récent, varices oesophagiennes, insuffisance hépatique, insuffisance rénale grave.

Principales Interactions médicamenteuses principales

Tous les médicaments qui sont métabolisés au niveau du foie seront concernés. En fonction de l'induction enzymatique hépatique, ils seront soit inhibiteurs, soit potentialisateurs. Certains nécessitent une adaptation des doses en fonction de l'INR, en revanche d'autres, comme la rifampicine, induisent une complète résistance aux AVK.

médicaments potentialisateurs	médicaments inhibiteurs
céphalosporine, tétracyclines, pénicillines	barbituriques
néomycine, érythromycine	rifampicine
latamoxef, ciprofloxacine, isoniazide	carbamazépine
métronidazole, cotrimoxazole	nafcilline
kétoconazole, fluconazole,	griseofulvine
AINS, aspirine, ticlopidine	cyclosporine
propranolol, amiodarone	phénytoïne
sulfamides hypoglycémisants et diurétiques	éthyniloestradiol
thyroxine, clofibrate, simvastatine	sucralfates
cimetidine, omeprazole, cisapride	azathioprine
anti-dépresseurs tricycliques	nafcilline
quinidine, allopurinol	
stéroïdes anabolisants, tamoxifène	

Surveillance biologique des traitements par AVK

La mesure du Temps de Quick se fait à l'aide d'une thromboplastine. Il existe une grande variabilité au niveau de l'origine et de la sensibilité des thromboplastines, expliquant des résultats de TP différents selon les laboratoires. Afin d'uniformiser ces résultats, l'INR (International Normalized Ratio) est le moyen de surveillance préconisé actuellement. C'est le rapport du Temps de Quick du malade et du témoin, ce rapport est élevé à la puissance ISI (Index de sensibilité International). Cet index est caractéristique de la thromboplastine utilisée. Une thromboplastine de référence a été déterminée (ISI =1), à partir de laquelle toutes les thromboplastines utilisées sont étalonnées. Cependant, il persiste une polémique car l'ISI peut varier de façon significative selon la thromboplastine utilisée ! **Cependant, en 1999, l'INR reste l'examen de référence et doit être maintenu entre 2 et 3 pour optimiser le rapport efficacité/risque hémorragique.**

Des études préliminaires ont montré l'efficacité de l'autosurveillance par piqûre au bout du doigt chez des patients sélectionnés. d'autres études sont nécessaires avant de généraliser cette pratique(9)

Après 1999 ou à l'avenir : on s'oriente vers 2 directions: recherche d'une autre méthode de standardisation du TP par l'intermédiaire de la protéine PIKVA (Protein Induced by Vit K Absence) et le dosage direct du facteur II

Complications hémorragiques après AVK

Il faut distinguer pour uniformiser les données : d'une part les hémorragies fatales (cérébrales surtout), d'autre part les hémorragies majeures s'accompagnant d'une chute de l'Hb > 2g/dl, et enfin les hémorragies mineures.

Les données

Les principales études rapportent :

	Palareti (10)-Van Der Meer (11)	Finh (12) (sujets âgés)
fatales	0,25% à 0,64%	1,02%
majeures	1,1% à 2,7%	6,8%
mineures	6,2% à 13,8%	21,8%

les facteurs favorisants

- la non observance et la non compliance des patients
- l'intensité de l'hypocoaguabilité : 17% d'hémorragies sous AVK si INR>3 et seulement 4% si INR<3. la meilleure surveillance biologique avec l'INR a diminué actuellement ces risques hémorragiques
- variabilité de l'hypocoaguabilité : les interactions médicamenteuses sont nombreuses mais il faut les connaître et en donner une liste au patient.
- la durée du traitement: durant les premiers mois, l'incidences des hémorragies mineures est plus importantes, mais l'incidence cumulée est plus importante si traitement prolongé.
- le terrain et les antécédents du patient
- l'âge est un facteur controversé

Relais des HBPM par les AVK

Les AVK ne sont jamais démarrés seuls, ils sont mis en route dès l'obtention d'une hypocoaguabilité efficace (entre le premier et le troisième jour). Les doses de charge sont proscrites. Un INR efficace (entre 2 et 3) doit être obtenu pendant 2 jours consécutifs avant l'arrêt des HBPM.

Durée du Traitement des TVP postopératoires:

La durée optimale est controversée. Il faut distinguer les TVP liées à un facteur prédisposant à la thrombose réversible ou temporaire (chirurgicales) des TVP idiopathiques.

L'existence d'un facteur réversible prédisposant à la thrombose

- Pour les TVP proximales la durée du traitement peut être limitée à 3 mois
- Pour Les TVP distales 6 semaines sont suffisantes. Certains préfèrent ne pas traiter mais seulement surveiller par echo-doppler systématique la non extension du thrombus. Cependant, il serait logique de traiter les TVP distales avec signes cliniques pour diminuer, peut-être, le syndrome post-phlébitique.

Les TVP idiopathiques : la controverse est encore plus importante

A cause du risque important de 5 à 8% de récurrence, le traitement sera plus long: entre 3 et 6 mois. Les 2 facteurs récurrence et hémorragie doivent toujours être évalués simultanément, afin de peser le bénéfice /risque d'un traitement prolongé. Dans l'essai DURAC (13), comparant 900 patients, l'évaluation bénéfice /risque entre récurrence et hémorragie recommande six mois de traitement. Devant une récurrence de TVP, il est préconisé un traitement de un an, voire définitif si facteur de risque permanent.

Les interruptions de la veine Cave

Leur indication principale est la contre-indication des AVK chez un patient porteur d'une TVP proximale.

Type de barrage

Barrages caves définitifs: exposent aux risque de récurrences de TVP au long cours;

Le clip est une barrette en Téflon en forme de U avec 2 branches, posé sous anesthésie générale. les filtres caves, par abord chirurgical ou percutané par voie jugulaire

Barrages temporaires

Depuis peu de temps, sont apparus, surtout en France des filtres percutanés, susceptibles d'être enlevés après quelques jours ou semaines selon les besoins. cela paraît une technique d'avenir pour nous anesthésistes en cas de nécessité d'une protection temporaire, lors d'une contre-indication temporaire aux anticoagulants.

Complications des barrages

L'obstruction du barrage peut être liée à l'arrêt de l'embol, mais aussi et surtout à une complication propre de la technique. Le taux d'obstruction serait de 30% pour le clip cave, et de 6 à 20% selon les filtres

Indications

- Contre-indications aux anticoagulants et TVP proximale
- inefficacité du traitement anticoagulant
- suites d'embolectomie
- Coeur pulmonaire chronique post-embolique

L'étude PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave)(14).

C'est le premier essai randomisé qui fait réellement le point sur l'intérêt des filtres caves. Cette étude comporte 400 patients avec TVP proximales, associées à une EP (50%) : 200 patients avec filtre et 200 patients sans filtre, tous les patients étaient sous-anticoagulants.

Au bout d'un an, le risque d'EP (non mortelles) est significativement ($p=0,02$) plus bas avec filtre, sans réduction de la mortalité. A 2 ans, la significativité est plus basse($p=0,05$). Cependant, à 2 ans, il existe une augmentation significative du nombre de récidives cliniques de TVP dans le groupe filtre. Récidives, dont près de la moitié s'est accompagnée d'une thrombose du filtre. Les conséquences néfastes du filtre sont hautement probables, mais elles sont en cours d'évaluation sur cinq ans.

En résumé

La pose d'un filtre cave définitif reste une décision grave à envisager cas par cas. Les filtres temporaires sont une alternative intéressante en cas de risque transitoire.

Conclusions

Le traitement des TVP a beaucoup évolué dans la simplification avec l'indication des HBPM. Celles-ci permettant même, dans certains cas, un traitement à domicile. Cependant, la durée du traitement, reste un sujet de controverse. Le relais par AVK pour une durée prolongée reste encore recommandé, cependant, il faut toujours peser les risques de récidives de TVP ou d'EP, face aux risques hémorragiques, non négligeables sous AVK. . Dans l'avenir, peut-être, les nouveaux anti-thrombines spécifiques, donnés par voie orale, paraissent être une alternative prometteuse.

Références

1. Lensing AW, Prandoni P, Prins MH, Buller HR. Deep-vein Thrombosis. Lancet. 353: 479-485, 1999.
2. Eriksson B, Wille-Jorgensen P, K%lebo P, Rosencher N, Mouret P, et al. A comparison of recombinant hirudine with a low molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. The New England Journal of Medicine. 337: 1329_1335, 1997.
3. Moser KM, Fredullo PF, Littlejohn J, Crawford R. Frequent asymptomatic Pulmonary Embolism in patient with deep venous thrombosis. Jama. 27: 223-25, 1994.
4. Simonneau G. Traitement anticoagulant à la phase aigue de l'embolie pulmonaire. 115-180 pages, Apex, Paris, 1998.
5. Leizorowicz A, Simonneau G, Decousus H, al. e. Comparison of efficacy and safety of LMWH and UFH in the initial treatment of deep venous thrombosis. A meta-analysis. BJM. 309: 299-304, 1994.
6. Levine M, Gent M, Hirsh J. Comparison of LMWH administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. N. Engl J Med. 334: 677-81, 1996.
7. Koopman M, Prandoni P, Piovella F. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous LMWH administered at home. N. Engl J Med. 334: 682-7, 1996.
8. GETH Rd. Utilisation des AVK en pratique médicale courante. S.T.V. 3-4: 15-21, 1996.
9. Bounameaux H, Simonneau G. Embolie Pulmonaire. 125-138 pages, édit Apex Paris, 1998.
10. Palareti G, Leali N, Cocheri S, al e. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment:an inception cohort prospective collaboration study. Lancet. 348: 423-428, 1996.
11. Van Der Meer F, Rosendaal F, Vandenbroucke J, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. Arch Intern Med. 153: 1557-62, 1993.
12. Finh S, Collahan C, Martin D, al e. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. Arch intern Med. 124: 970-9, 1996.
13. Shulman S, Rhedin A, Lindmarker P, group (DURAC) = duration of anticoagulant study group. A comparison with six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. New Engl J Med. 332: 1661-5, 1995.
14. Decousus H, Leizorowicz A, Parent A, Page Y, Tardy B, et al. New Engl J Med. 338: 409-15, 1998.