

Risque thromboembolique

Facteurs de risque classiques

- ATCD personnels de MTEV
- Immobilisation, alitement, insuffisance cardiaque
- Obésité (IMC > 30)
- Thrombophilie constitutionnelle (déficit en protéine S, protéine C, antithrombine III, mutation facteurs II, V...)

Facteurs de risque spécifique

- **Liés à la tumeur**
 - action procoagulante tumorale : variable selon le type de cancer ou d'hémopathie (histologie, stade)
 - compressions vasculaires locorégionales
- **Liés aux traitements**
 - chirurgie, chimiothérapie, hormonothérapie
 - cathéter veineux central (KTC) ou dispositif intraveineux central de longue durée (DIVLD)

Diagnostic et prise en charge

Suspicion clinique

Paucité et aspécificité des symptômes

- **TVP périphérique** d'un membre : œdème unilatéral ± chaud, ± douloureux...
- **EP** : tachycardie de repos inexplicquée, dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie, épanchement pleural unilatéral, état de choc, fièvre inexplicquée
- **TVP sur DIVLD** : douleur, dysfonctionnement du cathéter, syndrome cave supérieur

Au cabinet

- Si tableau évocateur d'EP** → Urgences hospitalières
Si tableau évocateur de TVP (membres ou KTC) :
- commencer immédiatement HBPM à dose curatives
 - faire bilan dans les 24 heures (biologie, écho-Doppler, ECG, radiographie thoracique)
 - prendre contact avec référents hospitaliers (recherche de l'extension de la TVP ± EP ?)

À l'hôpital

- Biologie (NFS-plaquettes, créatinine, TP-TCA)
ECG, Gaz du sang, Rx thorax **systematique**
D-Dimères : non recommandé chez le patient cancéreux
Écho-Doppler veineux des membres
Angioscanner pulmonaire ou **scintigraphie pulmonaire** si Rx thorax normale.

Traitement curatif

HBPM à dose curative pendant 3 à 6 mois minimum

Traitement initial de la MTEV

Toutes les molécules ayant l'AMM dans le traitement curatif de la MTEV (HNF, HBPM, anti-Xa...)
Utiliser une HBPM en 1 injection SC par jour.

Traitement prolongé de la MTEV

- HBPM pendant 3-6 mois :
- **INNOHEP®** (tinzaparine) : 175 UI/kg/24 h en 1 SC/j
 - **LOVENOX®** (énoxaparine) et **FRAGMINE®** (daltéparine) sont utilisables mais formes galéniques non disponibles en France.
- Contre-indication aux HBPM si clairance créat. < 30 mL/min
→ HNF + AVK

Thrombose sur DIVLD

Traitement curatif prolongé par HBPM (AVK si contre-indication)

Maintien du cathéter seulement si :

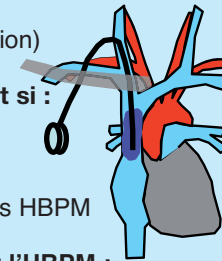
- indispensable
- fonctionnel et bien positionné
- non infecté
- évolution clinique favorable sous HBPM

Si retrait du cathéter, maintenir l'HBPM :

- 6 semaines si cancer non évolutif et non traité
- 3 à 6 mois si cancer évolutif sous traitement

Patient atteint de cancer

(www.sor-cancer.fr)



Traitement préventif

Patient atteint de cancer

En l'absence de chirurgie, hospitalisé avec immobilisation :
énoxaparine 4 000 UI/j ou daltéparine 5 000 UI/j ou fondaparinux 2,5 mg/j + contention veineuse
Durée = celle de l'hospitalisation

En cas de chirurgie carcinologique (SFAR 2005)
HBPM à doses élevées (ou fondaparinux 2,5 mg)
– tinzaparine : 3 500 UI SC 1x/j
– énoxaparine : 4 000 UI SC 1x/j
– daltéparine : 5 000 UI SC 1x/j pour une durée de 4 à 6 semaines
Si clairance < 30 ml/mn → HNF pendant la durée de l'hospitalisation.
Dans tous les cas, contention veineuse systématique

MTEV et cancer

Destiné aux médecins généralistes

MTEV

Maladie thrombo-embolique veineuse
Thrombose veineuse profonde (TVP)
± embolie pulmonaire (EP)

Maladie cancéreuse

Dispositif intraveineux de longue durée (DIVLD) cathéter veineux central

Immobilisation Alitement

Insuffisance cardiaque

Obésité

Thrombophilie constitutionnelle ou acquise

ATCD personnels de MTEV

TVP vaisseaux du cou

Embolie pulmonaire

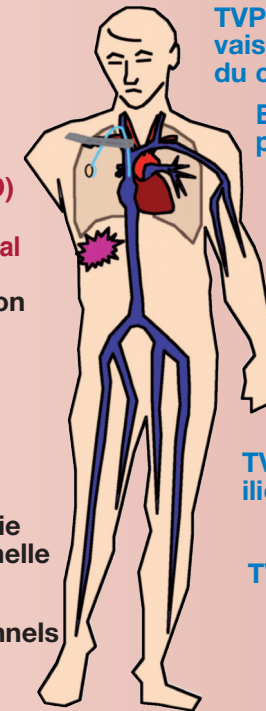
TVP membre supérieur

TVP cave

TVP pelvienne

TVP ilio-fémorale

TVP surale



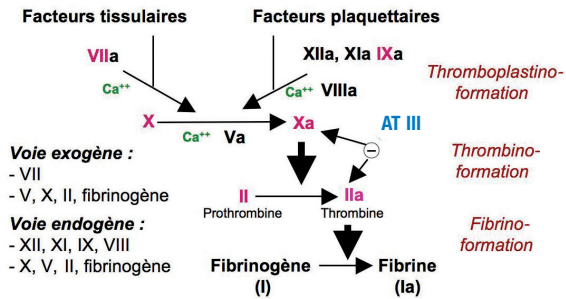
La MTEV est une complication fréquente des néoplasies actives et un facteur de mauvais pronostic et de surmortalité.
Le traitement est difficile et les risques de récurrence et/ou d'hémorragie sont élevés.

Hémostase primaire

Phase vasculaire (vasoconstriction des vaisseaux lésés)
puis plaquettaire (regroupement et adhésion des plaquettes sur la brèche vasculaire)

Antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel...) : traitement préventif des événements liés à l'athérosclérose (ischémie myocardique, AVC ischémique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs...)

Coagulation



Synthèse hépatique des facteurs

Vit-K-dépendant : II, VII, IX, X. Vit-K-indépendant : I, V, XIII

Inhibiteurs naturels de la coagulation : Antithrombine III (AT III) ; Protéine C ; Protéine S

Anticoagulants

traitement préventif et curatif de la MTEV

HNF-HBPM : action anti-Xa, anti-IIa

(fixation et rapport anti-Xa/anti-IIa variable)

→ **potentialisation de l'AT III**

AVK : action anti-facteurs vitamine K-dépendants

L'INR teste l'action des AVK

Le TCA teste l'action des HNF

L'activité anti-Xa reflète une partie de l'action des HBPM

Fibrinolyse

Physiologique (autorégulation) : dissolution des caillots par action fibrinolytique de la plasminogène activée

Thérapeutique : thrombolytiques (streptokinase et activateurs du plasminogène) → traitement curatif de certains accidents thromboemboliques artériels (infarctus du myocarde, AVC ischémique) ou veineux (EP grave).

Héparines

utilisées en pratique courante

Action anticoagulante anti-Xa/anti-IIa (rapport Xa/IIa = 2 à 4)
Action par fixation-stimulation de l'antithrombine III (anticoagulant naturel)

Héparine non fractionnée (HNF)

Administration de 400 à 600 UI/kg/24 heures :

– en IV : à la seringue électrique

– en SC : 2 à 3 injections/j (Calciparine®)

Contrôle du TCA (objectif 2 à 3 x témoin)

Intérêt : anticoagulation immédiate et rapidement réversible à l'arrêt

Indications : insuffisance rénale, sujet âgé, cachexie

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Utilisation à doses curatives et à doses préventives

INNOHEP® (tinzaparine)

2 500 UI ; 3 500 UI ; 4 500 UI ; 10 000 UI ; 14 000 UI ; 18 000 UI

Doses curatives : 175 UI/kg/J en 1x/J

Doses préventives : 3 500 ou 4 500 UI/J en 1x/J

LOVENOX® (énoxaparine)

2 000 UI ; 4 000 UI ; 6 000 UI ; 8 000 UI ; 10 000 UI ; 30 000 UI

Doses curatives : 100 UI/kg/J en 2x/J

Doses préventives : 4 000 UI/J en 1x/J

FRAGMINE® (daltéparine)

2 500 UI ; 5 000 UI ; 7 500 UI ; 10 000 UI

Doses curatives : 100 UI/kg/J en 2x/J

Doses préventives : 5 000 UI/J en 1x/J

FRAXODI® (nadroparine)

11 400 UI ; 15 200 UI ; 19 000 UI

Doses curatives : 170 UI/kg/J en 1x/J

FRAXIPARINE® (nadroparine)

1 900 UI ; 2 850 UI ; 3 800 UI ; 5 700 UI ; 7 600 UI ; 9 500 UI

Doses curatives : 85 UI/kg en 2x/J

Doses préventives : 2 850 UI 1x/J

À titre indicatif.

Ne dispense pas de consulter les posologies

Contre-indications des HBPM :

– P > 100 kg ou < 40 kg

– Insuffisance rénale (Cl < 30 mL/min), sujet très âgé

Pr D. FARGE - Médecine interne - Hôpital Saint Louis - Paris

Dr C. DURANT, Dr S. VILLIERS - Hôpital Saint-Louis - Paris

Pr I. MAHE - Hôpital Louis-Mourier - Colombes

Dr Ph. DEBOURDEAU - Hôpital Desgenettes - Lyon

Dr A. de GOUVELLO - Réseau Paris Nord

Réalisé et coordonné avec le Réseau Paris Nord

Intérêt des HBPM par rapport à l'HNF

- Meilleure biodistribution
- Effet anticoagulant plus prévisible
- Simplicité d'utilisation à efficacité égale :
 - 1 à 2 injections SC par jour
 - surveillance plaquettaire 2/sem x 1 mois puis arrêt
 - pas de surveillance de l'activité ant-Xa sauf si poids < 40 kg ou > 100 kg ou clairance créat. < 50 mL/min
- Moindre risque de thrombopénie immuno-allergique (TIA)

Autres héparinoïdes antithrombotiques

- **Pentassaccharide** : héparinoïde de très bas poids moléculaire avec action anti-Xa pure
- **Danaparoiïde (OGARAN®)** : héparinoïde de faible poids moléculaire à fort rapport anti-Xa/anti-IIa. En milieu hospitalier et réservé au TIA
- **Fondaparinux (ARIXTRA®)** : inhibiteur synthétique et sélectif du facteur X activé (FXa).

Antivitamines K (AVK)

Associer l'AVK à l'héparine puis arrêter celle-ci quand la cible INR est atteinte (objectif : 2-3)
Préférer les AVK à demi-vie longue (> 24 h)

AVK ½ vie longue (> 24 h)	Dose curative	Cp (mg)
Coumadine® (warfarine)	1-10	2-5
Préviscan® (fluindione)	5-40	20

Surveillance de l'action par l'INR

(à 48^e heure puis en fonction du type d'AVK tous les 3 à 5 jours)

Éducation et carnet de surveillance ++

Interactions médicamenteuses ++ : aspirine et AINS, médicaments inducteurs enzymatiques, automédication

Surdosage en AVK

Signes évocateurs : gingivorragies, épistaxis, hématomène, méno-métrorragies, hématurie, rectorragie, méléna

Surdosage symptomatique = hospitaliser

Surdosage asymptomatique :

INR < 5 : sauter une prise AVK

INR entre 5 et 10 : 2 mg vit-K PO + arrêt AVK

INR < 10 : 5 mg vit-K PO + arrêt AVK

Indications restreintes des AVK sur terrain cancéreux
Seulement si impossibilité d'utiliser les HBPM au long cours