



HAL
open science

Bilan d'activité de la coordination du CHU de Nancy sur la Maladie Thromboembolique Veineuse: évaluation de la période d'avril 2002 à avril 2005

Turhan Ozgurcan

► **To cite this version:**

Turhan Ozgurcan. Bilan d'activité de la coordination du CHU de Nancy sur la Maladie Thromboembolique Veineuse: évaluation de la période d'avril 2002 à avril 2005. Sciences du Vivant [q-bio]. 2006. hal-01734069

HAL Id: hal-01734069

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734069v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

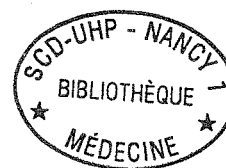
LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

Turhan OZGURCAN

Le 9 mars 2006

**Bilan d'activité de la coordination du CHU de Nancy sur la
Maladie Thromboembolique Veineuse**

Evaluation de la période d'avril 2002 à avril 2005

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Denis WAHL	Président
Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ	Juge
Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT	Juge
Monsieur le Professeur Thomas LECOMPTE	Juge
Monsieur le Docteur Antoine EID	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Docteur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT – Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Remerciements

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Denis WAHL,

Professeur de Médecine Interne, Gériatrie et Biologie du Vieillissement.

Nous avons pu apprécier au cours de notre stage et lors de nos nombreuses rencontres, l'étendue de vos connaissances, votre rigueur dans le travail et votre patience.

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de toute notre gratitude et de notre respect.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ,

Professeur de Dermato-Vénérologie.

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant d'être membre du jury.

En tant que président de la Commission Médicale d'Etablissement, votre jugement nous est précieux.

Soyez assuré de notre sincère gratitude.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT,

Professeur de Réanimation Médicale.

Nous avons pu apprécier au cours de nos études la qualité de vos enseignements.

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Soyez assuré de notre profond respect. .

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Thomas LECOMPTE,

Professeur d'Hématologie.

Nous vous remercions d'avoir contribué à l'élaboration de cette thèse par vos remarques constructives.

Que ce travail soit à l'image de la confiance que vous nous avez témoignée.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre estime.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Antoine EID,

Docteur en médecine, Angéiologue.

Dès notre première rencontre, c'est avec un grand enthousiasme que vous avez accepté d'être membre du jury.

Soyez certain de toute notre gratitude et de notre estime.

A mon épouse Fatma et mes enfants Merve et Sefa, qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse par leur présence à mes côtés et leur soutien pendant les moments difficiles.

A mon père Bektas, à qui revient le plus grand mérite de m'avoir donné l'envie de faire médecine, dès le collège, et de son soutien sans faille.

A ma mère Elife, qui s'est toujours fait du souci pour ses enfants. Voilà les études sont terminées, enfin pas tout à fait...

A mes frères Orhan, Omer (que j'ai beaucoup sollicité pour ce travail), **Bilal** (ton tour viendra bientôt) et ma **sœur Hatice**.

A mes beaux parents Ali et Esme, à mes beaux frères et belles sœurs.

A toute ma grande famille restée en Turquie et présente aux quatre coins de l'Europe.

Une pensée particulière pour **mes grands parents** qui n'ont pu voir l'aboutissement de mes études.

A mes amis.

A tous les médecins et au personnel infirmier des différents services qui ont participé de près ou de loin à ma formation.

A mes amis et collègues de SOS Médecins

Aux malades et à leur famille qui jouent peut être le rôle essentiel dans notre formation professionnelle et humaine.

SERMENT

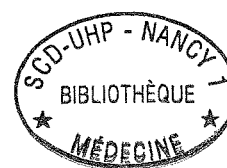
"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Table des Matières



Introduction	21
Chapitre I : Notions actuelles sur la Maladie Thromboembolique Veineuse	24
I. Définition de la MTEV.....	25
II. MTEV : une pathologie multifactorielle.....	26
1. Facteurs de risque.....	26
a. Facteurs de risque acquis.....	26
b. Facteurs de risque génétique.....	33
c. Interaction entre facteurs de risques génétiques et acquis.....	39
2. Prévalence et estimation de risque.....	39
3. La thrombose : une pathologie multifactorielle.....	41
4. Sélection et interaction.....	42
5. Interaction gène- gène.....	43
6. Interaction gène-environnement.....	43
7. Modèles de risque thrombotique.....	44
8. Risque de récurrence.....	47
Chapitre II : Traitements actuels de la Maladie Tromboembolique Veineuse	49
A) INTRODUCTION	50
B) TRAITEMENT DE LA MTEV EN 2005	51
I. Traitement initial.....	52
1. Les héparines.....	52
2. Les antivitamines K.....	52
3. Nouveaux agents anticoagulants.....	53
4. Les activateurs du plasminogène.....	54

5. Interruption Veine Cave.....	55
6. Autres traitements	55
II. Traitement prophylactique de la récurrence.....	56
1. Les traitements recommandés.....	56
2. Durée et type de traitement.....	57
3. Traitement des complications	58
4. Recommandations selon différents auteurs.....	59
III. Les perspectives thérapeutiques.....	63
Chapitre III : MTEV et Grossesse.....	66
I. Epidémiologie.....	67
II. Facteurs de risque cliniques et obstétricaux de la MTEV maternelle.....	67
1. Les facteurs de risque.....	67
2. Le niveau de risque selon les éléments biologiques	68
3. Hiérarchie du niveau de risque thromboembolique maternel	69
III. Facteurs de risque de pathologie vasculaire placentaire.....	70
1. Définition de la pathologie vasculaire placentaire.....	70
2. Les facteurs de risque de PVP	70
a. Cliniques	70
b. Biologiques.....	71
c. Obstétricaux.....	71
3. Groupes à risque de PVP	71
IV. Les examens à réaliser.....	73
V. Les traitements de la MTEV au cours de la grossesse.....	76
1. Les médicaments.....	76
2. Les patientes à traiter.....	77
3. Les modalités pratiques.....	79
a. Traitement préventif de la MTEV.....	79
b. Traitement de la MTEV constituée.....	79

Chapitre IV: Les modalités de prise en charge de la MTEV et des traitements anticoagulants.....80

I. LES CLINIQUES D'ANTICOAGULANTS.....81

II. COORDINATION DU CHU DE NANCY.....83

1. La création.....83

2. Les raisons et objectifs de la coordination.....84

Chapitre V: Etude analytique générale de l'activité de la coordination du CHU de Nancy.....86

A) ETUDE ANALYTIQUE GENERALE.....87

I. Les réunions.....87

1. Organisation générale.....87

2. Localisation des réunions.....90

3. Contenu des réunions.....90

II. Les services impliqués.....91

1. Services et unités constitutifs.....91

2. Services participants et/ou invités.....91

III. Les médecins participants.....93

1. Les coordonnateurs.....93

2. Les participants.....93

IV. Les ressources de la coordination.....94

V. Documents référentiels.....95

VI. Principes de fonctionnement des réunions de la coordination.....95

1. Modalités de participation.....95

2. Présentation des dossiers.....96

VII. Bilan de l'activité de la coordination du CHU de Nancy.....97

VIII. Diffusion.....101

1. Connaissance de la coordination.....101

2. Les compte-rendus.....101

B) PROJETS ET PERSPECTIVES D'EVOLUTION.....	102
I. Institutionnelles.....	102
II. Les démarches associées.....	102
III. La recherche clinique.....	102
C) DISCUSSION CRITIQUE ET PROPOSITIONS D'EVOLUTION.....	104
I. Concernant les réunions de la coordination.....	104
II. Les compte-rendus.....	106
D) EXEMPLES DE DOSSIERS PRESENTES A LA COORDINATION.....	108
DOSSIER 1.....	108
DOSSIER 2.....	110
DOSSIER 3.....	112
<i>Conclusion</i>	114
<i>Bibliographie</i>.....	116
<i>Annexes</i>.....	120

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une pathologie fréquente avec un taux d'incidence annuelle moyenne estimée à 2-3 pour mille dans les pays occidentaux et ce taux semble similaire dans différentes régions du monde [1].

Cette pathologie peut être observée à tout âge mais son incidence augmente de façon significative avec l'âge aussi bien pour les femmes que les hommes.

L'âge moyen de la maladie est de 60 ans.

Il s'agit d'une *entité unique* avec deux présentations cliniques souvent associées : l'*embolie pulmonaire* (EP) et la *thrombose veineuse profonde* (TVP).

Ainsi 50 à 80% des patients avec une TVP symptomatique, présentent une EP symptomatique ou non.

Inversement dans les EP symptomatiques, une TVP asymptomatique est retrouvée dans 80% des cas [1].

Cette pathologie est potentiellement grave en raison de complications principales qui peuvent être :

- vitales : le décès par EP est de 1-2 % [2] et représenterait 10000 morts par an en France [3] ;
- ou fonctionnelles : le syndrome post-thrombotique touche 20% des cas [2] et conduit à des séquelles graves dans 5 à 10% des cas [3].

Le taux d'incidence des récurrences thrombotiques est de 5 à 7% par an et celles-ci sont d'autant plus fréquentes que l'épisode initial est idiopathique [3].

Les principaux mécanismes de la thrombose veineuse ont été regroupés en 3 catégories par Virchow au XIXe siècle :

- anomalies de la coagulation,
- la stase sanguine,
- anomalies de la paroi vasculaire.

Un accident thromboembolique veineux peut être spontané (thrombose idiopathique) ou secondaire à une autre pathologie ou une intervention.

En fait, il s'agit d'une *pathologie multifactorielle* avec interaction de *facteurs de risque acquis et constitutionnels* [2].

Une meilleure stratification du risque de la maladie et de ses récurrences est nécessaire, pour chaque patient, afin d'adapter le traitement préventif et le traitement curatif en cas de MTEV constituée.

L'évolution des connaissances et des traitements dans le domaine de la MTEV, notamment ces dernières années, aboutit à des décisions de plus en plus complexes dans certains cas, auxquelles les recommandations officielles n'apportent pas toujours de réponse.

De ce fait il s'est avéré utile de mettre en place en mai 2001, au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy (CHUN), une *coordination multidisciplinaire* sur la prise en charge de la MTEV et étendue à la gestion des traitements anti-thrombotiques difficiles afin d'offrir un espace de réflexion collégiale et d'harmoniser les décisions.

CHAPITRE I

Notions actuelles sur la Maladie Thromboembolique Veineuse

La MTEV se manifeste habituellement par une thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs ou une embolie pulmonaire (EP).

Plus rarement on observe des thromboses veineuses cérébrales, des thromboses des membres supérieurs ou mésentériques.

I. Définition de la MTEV

La Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV) :

Le regroupement des TVP des membres inférieurs et des EP sous la dénomination de MTEV se justifie à plus d'un titre : l'EP est une complication fréquente d'une TVP non traitée, les 2 maladies coexistent souvent lors du diagnostic, elles partagent nombre de facteurs de risque, les stratégies de prévention et de traitement sont communes en grande partie.

Thrombophilie :

Il existe différentes définitions de la thrombophilie, dont nous donnons deux exemples ici.

La thrombophilie peut être définie comme les anomalies constitutionnelles ou acquises des mécanismes hémostatiques qui peuvent prédisposer aux thromboses [10].

On peut également distinguer les thrombophilies clinique et biologique.

Le diagnostic de **thrombophilie clinique** est affirmé devant une histoire personnelle et/ou familiale documentée de maladie thromboembolique veineuse, particulière par le caractère récidivant des thromboses, ou leur survenue avant l'âge de 45 ans, ou leur localisation inhabituelle autre que les membres inférieurs.

Alors que la **thrombophilie biologique** se définit par la mise en évidence d'au moins un facteur génétique de risque bien identifié (déficit en antithrombine, déficit en protéine C, déficit en protéine S, facteur V Leiden, polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine).

II. MTEV : une pathologie multifactorielle

1. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de la thrombose veineuse diffèrent de ceux de la pathologie artérielle.

Les risques de la thrombose veineuse peuvent être regroupés principalement dans 2 catégories de la classique triade de Virchow, à savoir la *stase sanguine* et *l'hypercoagulabilité*.

Par ailleurs, on peut retrouver des facteurs liés à une atteinte endothéliale.

Actuellement une autre classification, reprise dans le tableau 1 [3] repose sur les facteurs de risque acquis, génétiques et mixtes.

Tableau 1 : Principaux facteurs de risque de la MTEV.

Facteurs de risque acquis	Facteurs de risque génétiques	Facteurs de risque mixtes
Âge	Déficit en Antithrombine	Hyperhomocystéinémie
ATCD de MTEV	Déficit en protéine C	Concentration élevée en fibrinogène
Immobilisation	Déficit en protéine S	Concentration élevée en facteur VIII
Chirurgie	Facteur V Leiden	Concentration élevée en facteur XI
Cancer	Facteur II Leiden	Concentration élevée en facteur IX
Traitement hormonal (oestrogènes)	Dysfibrinogénémie	
Anticorps Antiphospholipides	Groupe sanguin non-O	
Syndromes myéloprolifératifs		
Grossesse		

a. Facteurs de risque acquis

Ces facteurs peuvent être divisés en facteurs de risque persistants et facteurs de risque réversibles, comme le montre le tableau 2 [4].

Tableau 2 : Les facteurs de risque acquis de thrombose veineuse.

Facteurs de risque persistants	Facteurs de risque transitoires
Age	Chirurgie
Cancer, Syndromes myéloprolifératifs	Grossesse et post-partum
ATCD de thrombose veineuse	Contraception orale
Insuffisance cardiaque	Traitement hormonal substitutif
Insuffisance veineuse	Traitement neuroleptique
Obésité	Immobilisation prolongée
	Long voyage

1) Facteurs de risque persistants :

➤ *Âge*

L'incidence annuelle d'un premier épisode de thrombose veineuse augmente considérablement avec l'âge, passant de 0,28 pour 1000 personnes entre 20 et 39 ans à 5 pour 1000 après 75 ans [4].

Ainsi le risque de thrombose veineuse est 18 fois plus important chez une personne âgée de plus de 75 ans par rapport à une personne jeune âgée de 20 à 39 ans.

L'âge est *un facteur de risque majeur* et de surcroît *indépendant* comme l'a démontré une étude cas témoins [4].

➤ *Cancer et syndromes myéloprolifératifs*

La relation entre TVP et cancer est connue depuis la description de Trousseau en 1865.

Le cancer représente un risque relatif de 4 en l'absence de chimiothérapie et de 6,5 avec chimiothérapie [4].

Les mécanismes responsables de thrombose en cas de cancer sont nombreux et concernent notamment des anomalies des fonctions plaquettaires, la sécrétion par la tumeur de substances pro-coagulantes (facteur tissulaire, cystéine –protéase) notamment dans les adénocarcinomes digestifs, le cancer de l'ovaire, les lymphomes et les cancers cérébraux [4] ou encore la synthèse d'anticoagulants circulants.

La compression directe d'une veine par la tumeur n'est pas le mécanisme le plus souvent en cause.

Ainsi une thrombose peut survenir au décours de l'évolution d'un cancer connu mais peut également révéler une néoplasie non encore symptomatique d'autant plus qu'il s'agit d'une thrombose idiopathique ou récidivante [4].

➤ *Affections médicales chroniques*

C'est le cas de certaines affections médicales chroniques (Insuffisance Cardiaque Congestive ICC, Insuffisance Respiratoire Chronique IRC) et aiguës (infarctus du myocarde, infection aiguë, affections rhumatologiques aiguës, maladies inflammatoires digestives).

L'insuffisance cardiaque congestive apparaît être un facteur de risque indépendant de thrombose veineuse [4].

➤ *Antécédent de thrombose veineuse*

C'est **un facteur de risque indépendant** de récurrence avec une incidence cumulée de récurrence à cinq de 20% après un premier épisode [4].

Le risque de récurrence est majoré pour les thromboses veineuses proximales et les thromboses idiopathiques [4].

➤ *Autres facteurs*

Il existe d'autres facteurs dont le rôle reste controversé.

On peut ainsi signaler notamment l'existence de varices et l'obésité.

2) Facteurs de risque réversibles majeurs

➤ *Chirurgie et traumatisme des membres inférieurs*

Il s'agit d'un facteur de risque important et fréquent de MTEV.

Le contexte postopératoire est hautement thrombogène notamment dans les situations suivantes [3] :

- en chirurgie orthopédique (prothèse totale de hanche ou genou) où en l'absence de prophylaxie on retrouve 45 à 60% de TVP lors de phlébographies systématiques et la survenue d'EP mortelles est comprise entre 1 et 3%,

- en traumatologie (fracture ou immobilisation plâtrée d'un membre inférieur), chez les polytraumatisés on retrouve près de 60% de TVP, asymptomatique dans la plupart des cas et l'EP est une cause importante de décès chez ces patients,
- en neurochirurgie,
- en chirurgie gynécologique.

Ce risque est majoré dans le cas d'une chirurgie carcinologique et n'est pas limité à la période opératoire immédiate mais persiste plusieurs semaines après l'intervention [3].

➤ ***Immobilisation prolongée*** (au moins 3 jours) :

Toutes les situations où il existe un certain degré d'immobilisation ou d'alitement, sont associées à un risque augmenté de maladie veineuse thromboembolique.

Il s'agit d'***un facteur indépendant*** [4].

Cela s'observe principalement en cas d'hospitalisation ou d'institutionnalisation, de chirurgie, d'anesthésie générale, de paralysie d'un membre inférieur lors d'un AVC.

Dans une étude randomisée réalisée chez des patients hospitalisés pour une raison médicale, la prévalence de la TVP à la phlébographie systématique, en l'absence de prophylaxie, était de 15% [3].

➤ ***Thrombophilie acquise***

La thrombophilie acquise regroupe le syndrome des antiphospholipides (SAPL), l'hyperhomocystéinémie modérée et le syndrome de Trousseau.

Dans ce paragraphe nous développerons essentiellement le syndrome des antiphospholipides, l'hyperhomocystéinémie sera vu brièvement et développer dans le paragraphe consacré à l'homocystinurie.

• **Syndrome des antiphospholipides (SAPL) :**

Il représente l'une des causes les plus fréquentes de ***thrombophilie acquise*** [3]. Un SAPL sera recherché notamment devant une MTEV avec les particularités cliniques suivantes :

- survenue chez un adulte jeune et rarement chez un enfant,
- l'atteinte d'un territoire inhabituel (membre supérieur, cave inférieur ou supérieur, vaisseaux mésentériques, voire sinus et veines cérébraux),
- le caractère récidivant des épisodes thrombotiques,
- rarement un caractère familial faisant évoquer une composante génétique.

Il peut se manifester aussi par des fausses couches récidivantes chez des patientes ayant eu ou non des manifestations thrombotiques.

Depuis 1999, les critères de Sapporo étaient utilisés pour définir un SAPL.

Récemment, ces critères ont été mis à jour. Ainsi un SAPL pourra être défini s'il existe au moins un des critères cliniques et un des critères biologiques du tableau 3 [5].

Tableau 3 : Classification révisée des critères du Syndrome des Antiphospholipides

Critères cliniques

1. Thrombose vasculaire

Un ou plusieurs épisodes cliniques de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux dans n'importe quel tissu ou organes.

La thrombose doit être confirmée par des critères objectifs validés.

2. Pathologies obstétricales

- Au moins un décès inexpliqué d'un fœtus morphologiquement normal au-delà de la 10^e semaine de gestation, la morphologie fœtale normale doit être documentée par échographie ou examen direct du fœtus, ou
- Au moins une naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34^e semaine de gestation, en raison d'une éclampsie ou une sévère pré- éclampsie ou une insuffisance placentaire, ou
- Au moins trois avortements spontanés inexplicés consécutifs, avant la 10^e semaine de gestation et à l'exclusion de pathologies maternelles anatomiques ou hormonales et de pathologies maternelles et paternelles chromosomiques.

Critères biologiques

1. *Anticoagulant lupique* à au moins 2 contrôles séparés d'au moins 12 semaines et détectés selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis.
2. *Anticorps anticardiolipide* de type IgG et/ou IgM dans le sérum ou plasma, présent à un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou >99^e percentile), à au moins 2 contrôles séparés d'au moins 12 semaines et mesurés par technique ELISA.
3. *Anticorps anti bêta 2 glycoprotéine I*, de type IgG et/ou IgM dans le sérum ou plasma (à un titre >99^e percentile), à au moins 2 contrôles séparés d'au moins 12 semaines et mesurés par technique ELISA standardisée selon les procédures recommandées.

Pour être classé en SAPL, la positivité des tests doit être retrouvée à 12 semaines d'intervalle afin d'affirmer le caractère permanent des APL et moins de 5 ans doivent séparer la positivité des tests et les manifestations cliniques.

L'existence de facteurs de risque acquis ou génétiques de thrombose ne doit pas exclure le SAPL, mais selon la présence ou non de ces facteurs de risque, deux sous-groupes seront définis [5].

- Hyperhomocystéinémie modérée:

La forme acquise d'hyperhomocystéinémie est modérée, habituellement supérieure à 18,5 micromol par litre, et représente un risque de première thrombose veineuse multiplié par 2.

3) Facteurs de risque réversibles mineurs

➤ *Grossesse et post-partum*

L'incidence annuelle de la MTEV pendant la grossesse et le post-partum est de un pour mille correspondant ainsi à un risque relatif de 10.

Le risque thrombotique est dix fois plus élevé *en post-partum* que pendant la grossesse [4].

Le risque est également majoré par le recours à une césarienne.

Parmi les causes favorisantes, on peut noter entre autre des modifications de facteurs de la coagulation au cours de la grossesse notamment d'un *état de résistance acquis à la protéine C activée*.

➤ **Contraception orale oestroprogestative**

Le risque de thrombose veineuse est important, multiplié par 2 à 6 notamment au cours de la première année d'utilisation.

La réduction du risque thrombotique par diminution de la dose en éthinyl-estradiol reste controversé.

Par contre le risque est multiplié par 2 avec les progestatifs de 3^e génération (Désogestrel et Gestodène) par rapport à ceux de 2^e génération (Norgestrel et Lévonorgestrel) et ce risque est majoré par l'existence d'une anomalie constitutionnelle associée comme un facteur V Leiden, comme le montre le tableau 4 [6].

Le risque absolu de thrombose veineuse chez les femmes en âge de procréer est de 1 à 4 pour 10000 par an.

L'excès de risque lié à la contraception orale n'apparaît pas important en terme absolu mais représente tout de même la première cause de thrombose veineuse dans cette tranche d'âge et de plus cet excès de risque est évitable [4].

Tableau 4 : Risque relatif (estimé par OR) de MTEV selon le type de contraceptif et l'existence ou non d'un facteur génétique associé [6].

	Absence de facteur génétique (OR)	Facteur V Leiden (OR)
Contraceptifs de 2 ^e génération	3	20 à 30
Contraceptifs de 3 ^e génération	6	30 à 50

➤ **Traitement hormonal substitutif THS**

Il existe un effet **thrombogène des oestrogènes oraux** chez les femmes ménopausées alors que les oestrogènes transdermiques sont plus neutres vis à vis de l'hémostase[7].

Selon les résultats de l'étude cas-témoins de Scarabin, le risque de MTEV n'est observé que chez les patientes ménopausées sous THS oral et non chez celles ayant recours à la voie transdermique[7].

Un THS par voie transdermique a donc un meilleur rapport bénéfice-risque.

Les oestrogènes oraux multiplient par 3 le risque thrombotique. Celui-ci est le plus élevé au cours de la 1^{ère} année d'utilisation [7].

➤ *Voyage prolongé*

Il existe des arguments expérimentaux et des études cliniques qui soutiennent l'hypothèse d'une relation entre les voyages notamment aériens et la survenue d'accidents thromboemboliques même si celle-ci est contestée par certains auteurs [8].

L'étude de Boccalon [9] a montré qu'il n'y a pas d'activation de l'hémostase chez des sujets jeunes sains au cours d'un voyage long courrier. Donc l'augmentation des événements thromboemboliques, après un voyage, serait liée à l'interaction des facteurs de risque de thrombose existants et des facteurs liés aux conditions du voyage (la relative immobilisation, la position assise...).

L'incidence de ces événements thromboemboliques liés au voyage est mal connue mais le rôle de la durée du voyage et donc de la distance comme facteur de risque est bien établi.

Ainsi ce risque est reconnu pour *les voyages de plus de 5000 km ou 6 heures* pour lesquels des mesures prophylactiques comportementales ou pharmacologiques devront être envisagées selon le risque individuel.

Par ailleurs les concentrations plasmatiques des facteurs de la coagulation, qui vont déterminer le risque thrombotique, dépendent également de facteurs acquis comme les pathologies qui touchent les organes producteurs de ces facteurs (hépatopathies) ou les déficits alimentaires (notamment en vitamine K).

Ces facteurs acquis contribuent ainsi *aux variations intra et inter individus* d'où un risque thrombotique différent selon les individus et les situations.

b. Facteurs génétiques de risque

L'importance de ces facteurs génétiques dans la MTEV est connue depuis longtemps puisque 30-50% des patients atteints de MTEV ont des antécédents familiaux.

La première description d'une tendance héréditaire aux thromboses a été faite par Egeberg en 1965 et concernait une famille norvégienne présentant un déficit en antithrombine.

Il a alors utilisé le terme de thrombophilie qui actuellement s'applique aux thromboses suivantes [6] :

- MTEV avant l'âge de 45 ans,
- Thrombose récidivante,

- Antécédents familiaux (avec épisodes authentifiés chez au moins 2 apparentés du premier degré),
- Thromboses insolites (cérébrales, portales, mésentériques, rénales, ...).

Par la suite, la découverte d'autres anomalies de la coagulation (déficit en protéine C, déficit en protéine S), a permis d'identifier des déficits héréditaires associés à la MTEV [6].

Durant les dix dernières années, deux polymorphismes génétiques fréquents (le facteur V Leiden et le polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine) ont été découverts.

Plusieurs gènes peuvent influencer les concentrations plasmatiques des facteurs de la coagulation comme pour le facteur VIII qui dépend d'au moins 3 ensembles de gènes [2].

Une approche clinique et biologique, prenant en compte notamment l'histoire de MTEV familiale et personnelle du patient en l'occurrence les épisodes antérieurs de MTEV de préférence documentés et les facteurs de risque, et après s'être assuré du diagnostic de MTEV par des examens objectifs et l'absence d'autres affections comme le cancer, est nécessaire afin de déterminer quels patients vont pouvoir bénéficier d'une recherche de thrombophilie [10].

Le bilan de thrombophilie pourra comporter [10] :

- une recherche du facteur V Leiden et du polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine,
- un dosage de l'antithrombine, des protéines C et S,
- la recherche d'anticorps antiphospholipides,
- la recherche d'une hyperhomocystéinémie
- et éventuellement la recherche de concentrations augmentées des facteurs VIII, IX et XI de la coagulation.

Le but d'une évaluation d'un patient et éventuellement de sa famille est de pouvoir donner des recommandations prophylactiques et thérapeutiques spécifiques.

1) Les thrombophilies héréditaires rares :

➤ *déficits en antithrombine (AT), protéine C (PC) et protéine S (PS)*

La prévalence dans la population générale est faible, respectivement de 1 à 2 pour 10000 pour le déficit en AT et de 2 à 4 pour 1000 pour le déficit en protéine C.

Pour le déficit en protéine S, la prévalence est plus difficile à apprécier du fait de variations liées à l'âge et chez la femme (notamment liées à la grossesse et à l'utilisation de traitements hormonaux).

La maladie existe sous 2 formes :

- *hétérozygote* touchant environ 5% des patients avec MTEV,
- *homozygote* extrêmement rare mais beaucoup plus grave.

La transmission de ces maladies se fait sur le mode *autosomique dominant*.

Les mutations responsables des déficits sont multiples ; presque chaque famille a une mutation différente.

Il existe également des mutations de novo qui expliquent des cas sporadiques, l'hétérogénéité des mutations et leur présence dans toutes les populations quelle que soit l'origine géographique [6].

Le déficit peut être :

- quantitatif* : déficit de type I, lié à une mutation bloquant l'expression du gène donc la synthèse de la protéine. C'est le cas le plus fréquent.
- qualitatif* : déficit de type II, par atteinte de la fonction de la protéine.

Le diagnostic biologique se fait par une mesure de l'activité biologique et dans le cas d'un déficit qualitatif, une analyse dans des centres spécialisés est nécessaire.

- *Les déficits hétérozygotes*

Ils sont observés chez l'adulte et en l'absence de traitement se manifestent par des TVP récidivantes associées ou non à une EP.

Le risque est plus important pour le déficit en AT et ce d'autant qu'un facteur V Leiden ou un polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine sont associés, comme on peut le constater dans le tableau 5 [6].

Ces déficits ont une pénétrance incomplète : seuls 30-50% des sujets déficitaires ont une MTEV avant l'âge de 45 ans.

Tableau 5 : Evaluation du risque thrombotique selon la thrombophilie

	Génotype	Odds ratio
Absence de thrombophilie biologique		1
F II Leiden	Hétérozygote	3-5
FV Leiden	Hétérozygote	5-10
Déficit en protéine C ou S	Hétérozygote	5-10
Déficit en antithrombine	Hétérozygote	10-40
FV Leiden + une des autres thrombophilies	Double hétérozygote	10-40
FV Leiden	Homozygote	50-80
Déficit en protéine C ou S	Homozygote ou hétérozygote composite	>100
Déficit en antithrombine	Homozygote	non calculable (car létal)

▪ *Les déficits homozygotes*

Ils sont très rares touchant des enfants issus de familles consanguines ou dont chacun des parents a une mutation différente (hétérozygote composite).

Les sujets porteurs ont une concentration indétectable de protéine C ou protéine S.

Les manifestations cliniques sont très précoces (souvent dès la naissance) et graves avec des thromboses multiples veineuses et artérielles touchant tous les territoires et des thromboses de la microcirculation responsables de nécroses cutanées de type purpura fulminans [6].

Ces enfants doivent être traités dès la naissance par des concentrés de protéine C ou du plasma dans le cas du déficit en protéine S avec un suivi en centre spécialisé.

➤ *Homocystinurie*

Il s'agit d'un syndrome clinico-biochimique caractérisé par une *hyperhomocystéinémie constitutionnelle et majeure* (supérieure à 100 micro mol par L) [11].

Elle se caractérise également par une très *grande variabilité du phénotype clinique et biologique*, ainsi qu'une multiplicité des déficits enzymatiques à l'origine de cette affection.

La forme classique de la maladie, représentant 80 % des cas, est liée au déficit en *cystathionine beta-synthase* (CBS).

Sa faible prévalence, 1/344 000 en moyenne dans les pays développés et 1/58 000 en Irlande du Nord, la fait classer parmi *les maladies « orphelines »*.

Le 2^e principal déficit enzymatique est celui de la méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR) représentant environ 20% des cas ; puisque les autres déficits sont exceptionnels.

Parmi les nombreuses manifestations cliniques possibles ; il existe des manifestations vasculaires caractérisées par des thromboses artérielles et veineuses dès l'enfance [11].

La MTEV survient parfois dès le plus jeune âge et se manifeste notamment par des TVP des membres inférieurs, des EP et des thromboses veineuses cérébrales.

Le risque thromboembolique augmente avec l'âge.

Il est plus important lorsque l'homocystinurie est résistante à la vitamine B6 ou est associée à un autre facteur de risque de MTEV.

L'incidence des thromboses diminue radicalement avec le traitement de l'homocystinurie[11].

➤ *Dysfibrinogénémie constitutionnelle*

Selon l'anomalie, le plus souvent elle est associée à des manifestations hémorragiques et parfois peut être cause de thrombophilie.

2) Les thrombophilies héréditaires fréquentes

➤ *Facteur V Leiden*

En 1993 a été découverte *la résistance à la protéine C* et en 1994 l'anomalie génétique qui en est responsable à savoir le polymorphisme Leiden du facteur V [6].

C'est un polymorphisme fréquent dans la population générale (2-8%) et affecte 20 à 25% des patients ayant présenté au moins un épisode de MTEV.

Ce polymorphisme est le plus souvent *hétérozygote* et multiplie le risque thrombotique d'un facteur 5.

Des données récentes ont suggéré que le facteur V Leiden, qui est indiscutablement un facteur de risque de TVP, est beaucoup moins souvent associé à la survenue d'EP [6].

Les homozygotes ne sont pas rares avec une fréquence dans la population générale de 0,05 à 0,25 % et ont un risque thrombotique élevé (risque relatif de l'ordre de 20 à 30) mais généralement sans manifestation thrombotique dans l'enfance.

Même à l'état homozygote, le polymorphisme Leiden du facteur V a une pénétrance incomplète et donc les patients peuvent rester asymptomatiques.

Sur le plan génétique, le polymorphisme *est unique* affectant l'Arg 506 qui est l'un des sites de clivage du facteur V par la protéine C activée d'où « un état de résistance à la protéine C activée ».

Ce polymorphisme s'observe dans les populations d'origine européenne avec une fréquence plus élevée dans certaines régions comme le sud de la Suède et l'Alsace-Lorraine.

➤ *Polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine (FII Leiden)*

Ce polymorphisme touche également les populations d'origine européenne avec une fréquence de 1-4% de la population générale et d'environ 10% des patients avec une MTEV.

Les porteurs de ce polymorphisme ont un risque de premier épisode thrombotique augmenté d'un facteur 3-4 [6].

Les homozygotes sont rares et ont un risque encore plus élevé.

Ce polymorphisme affecte une région non codante du gène et conduit à une augmentation modérée de la concentration circulante de la prothrombine.

Le diagnostic, comme pour le facteur V Leiden, se fait idéalement au niveau du gène par une technique de biologie moléculaire qui permet d'emblée de faire le diagnostic différentiel entre hétérozygote et homozygote.

Ces études sont encadrées par les lois de bioéthique avec nécessité d'une autorisation écrite du patient après information.

3) Augmentation du facteur VIII et groupe sanguin ABO

Depuis longtemps, il a été établi un risque de MTEV deux fois plus élevé chez les sujets de groupe sanguin A, B et AB par rapport au groupe sanguin O [6], [12].

Le groupe sanguin non-O est un facteur de risque faible de TVP jusqu'à ce qu'un autre facteur de risque thrombotique comme le facteur V Leiden coexiste et réalise une interaction gène-gène synergique [12].

La concentration du facteur VIII de la coagulation est influencée par celle du facteur Willebrand et le groupe sanguin avec des concentrations plus élevées chez les sujets de groupe sanguin non-O [12].

D'autre part, il existe une association entre le taux de facteur VIII et le risque de TVP avec un risque 5 fois supérieures pour un taux au-delà de 150 %.

L'augmentation du facteur VIII est donc *un facteur indépendant de risque de MTEV* alors que le système de groupe ABO et le facteur Von Willebrand sont des facteurs de risque uniquement par l'intermédiaire de leur effet sur la concentration du facteur VIII [12].

c. Interaction entre facteurs de risque génétiques et acquis

La constatation de conséquences variables des déficits en inhibiteurs de la coagulation d'une famille à l'autre, a fait suggéré que la MTEV est une pathologie plurigénique [6].

Ainsi le risque thrombotique va dépendre d'une part du type d'anomalie, mais également de la coexistence de plusieurs anomalies comme un facteur V Leiden et un déficit en protéine C ou S [6].

Ainsi la conjonction de deux facteurs génétiques de prédisposition à la thrombophilie n'est pas exceptionnelle dans cette pathologie.

Par ailleurs, il existe une interaction entre le génotype et la survenue de circonstances à risque. Ainsi chez un patient thrombophilique, une fois sur deux un facteur circonstanciel va être à l'origine d'une MTEV et donc l'interaction de facteurs de risque dans la MTEV est plus la règle qu'une exception [6].

En effet les facteurs génétiques et acquis se potentialisent. Ainsi l'association de la prise de contraceptifs oraux avec le facteur V Leiden augmente le risque de MTEV par un facteur onze, et l'association avec le polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine par un facteur sept [6].

Ainsi certaines anomalies comme les concentrations élevées de prothrombine et du facteur VIII résultent probablement de l'interaction de facteurs génétiques et acquis.

2. Prévalence et estimation de risque

L'impact d'un facteur de risque va dépendre de *sa prévalence et de son risque relatif* qui sont résumés dans les tableaux 6 et 7 [2].

De cette prévalence et du risque relatif, on peut déduire la fraction de risque attribuable qui correspond à la proportion de cas dans la population qui peut être imputée au facteur de risque.

Tableau 6 : Prévalence des facteurs génétiques de risque de thrombose

Facteur de risque	Pourcentage de la population générale	Pourcentage des patients avec thrombose
Déficit en protéine C	0,2 à 0,4	3
Déficit en protéine S	Non connu	1 à 2
Déficit en antithrombine	0,2	1
Facteur V Leiden	5	20
Facteur II Leiden	2	6
Augmentation facteur VIII (>150%)	11	25
Hyperhomocystéinémie	5	10

Tableau 7 : Risque relatif associé aux facteurs de risque de MTEV

Facteur de risque	Risque relatif
Age	18
Cancer sans chimiothérapie	4
Cancer avec chimiothérapie	6,5
Contraception orale	2 à 6
THS de la ménopause	3
Grossesse et post partum	10
Post partum/ grossesse	10
Facteur V Leiden hétérozygote	5 à 8
Facteur V Leiden homozygote	20 à 30
Facteur II Leiden	3 à 4
Contraceptifs oraux et facteur V Leiden	11
Contraceptifs oraux et facteur II Leiden	7
Facteur VIII (>150%)	6
Hyperhomocystéinémie	2,5

Les déficits en AT, protéines C et S étant rares dans la population générale et chez les patients avec MTEV, l'évaluation du risque est difficile mais semble proche d'un facteur multiplié par 10 pour la TVP [2].

Les autres thrombophilies, à savoir le facteur V Leiden, le polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine, l'augmentation du facteur VIII et l'hyperhomocystéinémie sont plus fréquentes dans la population générale.

- **Le facteur V Leiden** est limité aux populations blanches avec des différences régionales. La fréquence moyenne est de 5% mais elle est particulièrement élevée dans le sud de la Suède et au Moyen Orient et se situe au-delà de 15% [2].

Parmi les sujets atteints de MTEV, la fréquence atteint 20%.

C'est un facteur de risque important puisque celui-ci est multiplié par 8 chez les porteurs hétérozygotes [2].

- **Le polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine** se retrouve chez environ 2% de la population mondiale et concerne essentiellement la population blanche avec des différences régionales.

Parmi les patients atteints de thrombose ce polymorphisme est retrouvée dans 6% des cas.

C'est un facteur moyen, multipliant le risque thrombotique par 2-3 [2].

- Concernant **l'élévation de facteur VIII et hyperhomocystéinémie**, la prévalence va dépendre des seuils fixés.

Ainsi pour un facteur VIII supérieur à 150%, il existe une prévalence élevée de 11% dans la population générale et de 25% parmi les patients ayant thrombosé et un risque relatif élevé, multiplié par 6 [2].

Pour l'hyperhomocystéinémie le risque est multiplié par au moins 2,5 pour un taux supérieur 18,5 micro mol par L et de 3 à 4 fois pour des taux supérieurs à 20 micro mol par L.

3. La thrombose : une pathologie multifactorielle

La thrombose se présente comme *une pathologie multifactorielle* plus particulièrement chez les enfants.

En effet dans les rares cas de thrombose chez l'enfant, on retrouve souvent plusieurs facteurs de risques génétiques et acquis associés (souvent 3 ou 4 facteurs).

Dans 25-30% des cas de thrombose de l'enfant, on retrouve des déficits en AT, en protéine C et en protéine S mais la thrombose ne se développera qu'avec l'interaction d'autres facteurs comme la mise en place d'un cathéter intraveineux ou une pathologie sévère [2].

Chez l'adulte, on peut retrouver également plusieurs facteurs de risque chez un même individu comme un facteur V Leiden ; un polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine, une augmentation facteur VIII et une hyperhomocystéinémie ainsi que des facteurs de risque acquis comme la grossesse, la puerpéralité, la prise de contraceptifs oraux ou une immobilisation.

En effet *la combinaison* chez un individu de multiples facteurs de risque est *un préalable nécessaire* au développement de thromboses [2].

4. Sélection et interaction

Parmi les familles thrombophiliques, la prévalence d'anomalies thrombotiques est plus élevée que chez les autres sujets non sélectionnés avec thrombose.

Ainsi on retrouve des fréquences élevées parmi les familles thrombophiliques, de l'ordre de 15% pour les déficits en inhibiteurs de la coagulation; de 20% pour le facteur II G20210A et de 40-60% pour le facteur V Leiden.

Le risque thrombotique est aussi plus élevé dans ces familles par rapport à d'autres individus avec des déficits similaires [2].

On constate également une apparition des thromboses plus précocement chez les thrombophiliques que chez d'autres patients avec thrombose et ceci indépendamment du facteur de risque.

Les événements thrombotiques apparaissent également plus précocement dans les familles thrombophiliques même sans déficit identifié [2].

L'explication la plus probable est que la thrombose est une pathologie multifactorielle alors que la thrombophilie familiale est multigénique avec plusieurs défauts géniques dans chacune de ces familles.

Ainsi dans les familles thrombophiliques, le risque thrombotique est plus important lorsqu'il existe plusieurs anomalies associées comme les déficits en protéine C et facteur V Leiden comparativement à la présence unique de l'un de ces 2 facteurs.

En effet, il existe *un facteur de risque additionné* dans ces familles [2].

5. Interaction gène- gène

L'existence d'un risque thrombotique élevé associé à une combinaison d'anomalies génétiques est un élément en faveur de *l'interaction gène-gène*.

C'est le cas dans les combinaisons de déficits en protéine C et facteur V Leiden.

Des découvertes similaires ont été réalisées dans des familles présentant un déficit en antithrombine, un déficit en protéine S ou un polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine [2].

Le facteur V Leiden est fréquent dans ces familles dont les membres porteurs de déficits combinés présentent un risque thrombotique élevé.

Des déficits combinés expliquent ainsi les variations qui peuvent être observées au sein et entre ces familles.

Ce type d'interaction s'observe également dans les pathologies homozygotes [2].

Ainsi dans les déficits homozygotes de la protéine C et protéine S, on observe souvent des thromboses sévères (purpura) et précoces après la naissance.

Le déficit homozygote en AT ne serait pas viable.

Les patients avec facteur V Leiden homozygote sont plus fréquents (1 pour 5 000) et présentent un risque élevé (80 fois par rapport aux non porteurs) mais tout de même plus faible que les déficits homozygotes en inhibiteurs de la coagulation puisque certains patients peuvent ne présenter une thrombose qu'à l'âge adulte voire même à un âge encore plus avancé.

Cette situation s'observe chez les patients homozygotes pour le polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine [2].

L'explication d'un risque plus faible que pour les déficits homozygotes en inhibiteurs de la coagulation est que ces mutations conduisent plus à un gain qu'à une perte de fonctions.

6. Interaction gène environnement

Les effets synergiques des facteurs génétiques et acquis ont pu être étudiés notamment dans les familles thrombophiliques, où on constate un risque élevé de thrombose, par exemple lors d'une grossesse et post partum ou de la prise de contraceptifs oraux chez des patientes avec un déficit en antithrombine, en protéine C ou en protéine S.

Dans plusieurs études de patientes non sélectionnées qui présentent une thrombose pendant la grossesse, le facteur V Leiden était retrouvé à une fréquence plus élevée que dans la population générale [2].

Ces données suggèrent qu'une partie des thromboses relatives pendant la grossesse résultent d'anomalies concomitantes dans le système hémostatique.

Parmi des patientes prises au hasard, il a été démontré un effet synergique entre facteur V Leiden et l'utilisation d'une contraception orale comme cela a été montré dans le tableau 4.

De même que pour les thromboses du sinus cérébral, il y a un risque très élevé par la combinaison de facteurs génétiques tels que le déficit en protéine C, un facteur V Leiden et un facteur II Leiden et la prise de contraceptifs oraux avec un risque augmenté de 30 à 150 fois par rapport aux femmes non porteuses de ces anomalies et n'ayant pas recours aux contraceptifs oraux.

Ces risques combinés sont plus élevés que le risque individuel qui serait dû à ces anomalies thrombophiliques ou à l'utilisation d'une contraception[2].

7. Modèles de risque thrombotique

Lorsque les premières anomalies de la coagulation responsables de thrombophilie (comme les déficits en antithrombine, en protéine C et protéine S) ont été découvertes, la thrombose était considérée comme une pathologie liée à un seul gène [2].

Avec l'étude de familles thrombophiliques, on a constaté que dans certaines situations, une seule thrombophilie peut être mise en cause dans la survenue d'une thrombose.

En fait dans ces familles le risque est particulièrement élevé car elles regroupent souvent plusieurs anomalies connues et probablement d'autres non encore identifiées et comme toutes les personnes avec une thrombophilie ne vont pas développer une thrombose, ce modèle monogénique a été abandonné.

Il a fallu alors, plutôt envisager un modèle de pathologie multigénique pour les thrombophilies familiales.

Mais ce modèle est également apparu imparfait puisqu'il fait une différence artificielle entre la thrombophilie et la thrombose et qu'il ne tient pas compte des facteurs acquis.

Ce modèle multigénique semble approprié uniquement pour les déficits homozygotes en protéines C et S qui peuvent être responsables de thromboses immédiatement après la naissance.

Mais souvent on constate que même lorsque le risque thrombotique est élevé en raison d'une ou plusieurs anomalies génétiques, seules certaines personnes vont présenter une thrombose et ceci à une certaine période.

De ce fait, un modèle multifactoriel qui tient compte des facteurs génétiques et acquis n'explique pas aisément pourquoi tous les individus avec les mêmes facteurs de risque ne font pas une thrombose et pourquoi les mêmes facteurs seront impliqués dans la survenue d'une thrombose chez la personne âgée et non pendant l'enfance.

C'est pourquoi Rosendaal [2] a décrit un *modèle dynamique âge-dépendant* dans lequel il existe différentes formes d'interaction (comme des effets additifs ou synergiques) entre les facteurs de risque comme le montrent les figures 1.

On peut définir ainsi un *potentiel thrombotique individuel* pour lequel chaque facteur de risque va s'additionner au risque.

L'âge augmente de façon indépendante ce potentiel thrombotique [2].

Dans les exemples de la figure 1 [2], on voit différentes simulations pour une patiente théorique porteuse d'un facteur V Leiden.

Pour chaque figure, la ligne noire représente le potentiel thrombotique de chaque facteur de risque pris individuellement et la ligne rouge quant à elle représente le potentiel thrombotique total.

La 1^{ère} figure montre son potentiel thrombotique si aucun autre facteur de risque, en dehors de l'âge, n'est observé.

Dans la 2^e figure, suite à une pathologie dans l'enfance et la mise en place d'un cathéter intraveineux, on voit que le potentiel thrombotique est augmenté transitoirement puis regagne son niveau antérieur à ce facteur de risque qui a un potentiel thrombogène important.

Dans la 3^e figure, la prise de contraceptifs oraux entre 20 et 40 ans, augmente de façon moindre le potentiel thrombotique total.

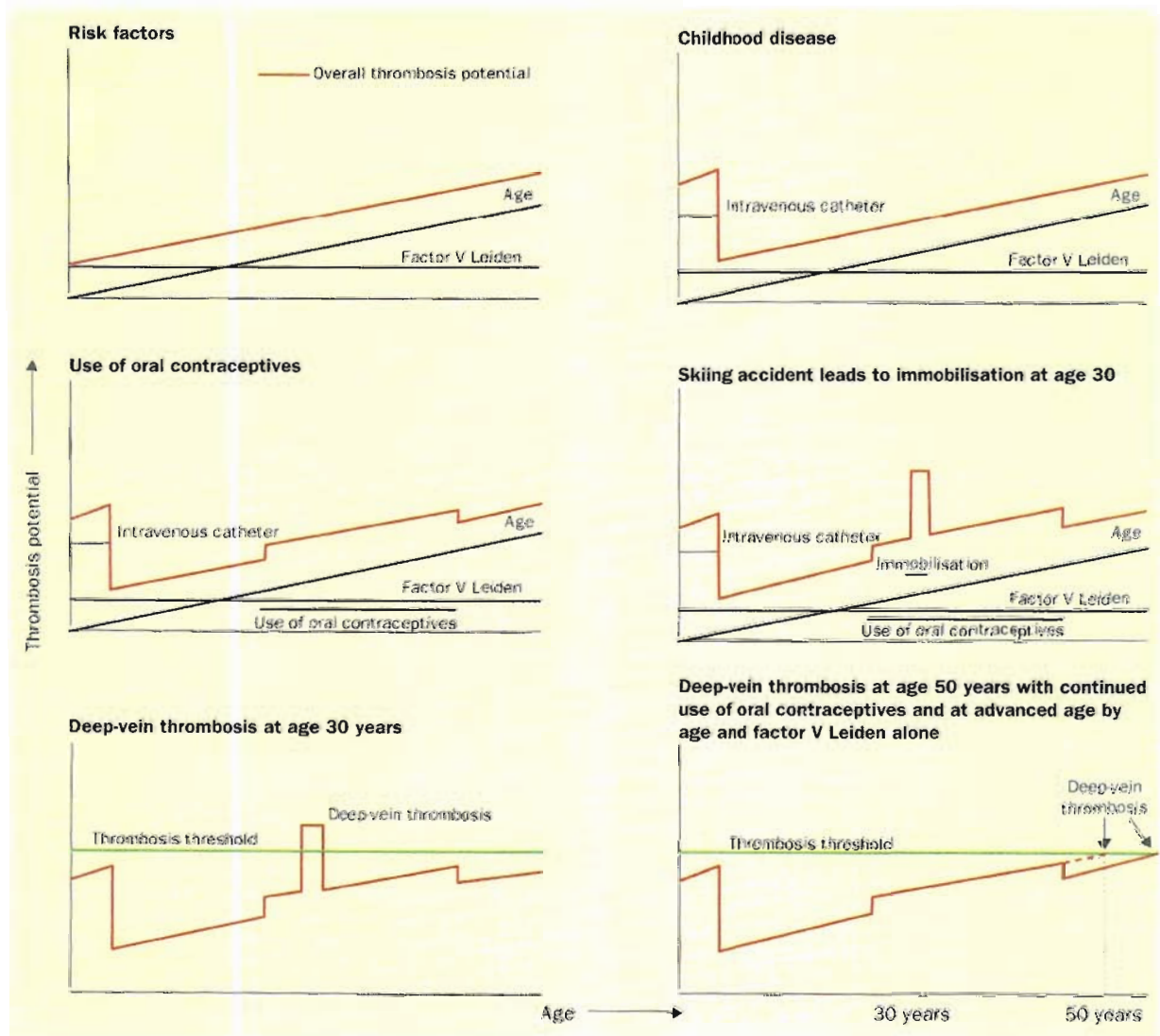
Dans la 4^e figure, alors qu'elle a 30 ans et qu'elle est donc sous contraceptifs oraux, elle est immobilisée avec plâtre suite à un accident de ski. Cette situation fait augmenter de façon significative son potentiel thrombotique total.

Donc la conjonction de plusieurs facteurs de risque à un certain âge, donne un potentiel thrombotique qui peut dépasser le seuil thrombotique et conduire ainsi à une thrombose comme le montre la 5^e figure.

Ces mêmes facteurs de risque (facteur V Leiden, contraception orale et immobilisation plâtrée) n'auraient pas entraîné de thrombose vers l'âge de 20 ans par exemple.

De la même, si la contraception orale était poursuivie, une thrombose pourrait survenir vers l'âge de 50 ans même en l'absence d'immobilisation subie. L'âge est donc bien un facteur indépendant

Figure 1 : Modèles de risque de thrombose



Ainsi une interaction apparaît lorsque la combinaison de 2 facteurs de risque a un effet supérieur à la somme des effets de ces 2 facteurs pris séparément.

Il s'agit d'interactions à effet additif opposées aux interactions à effet multiplicatif.

Par conséquent, il faut considérer la MTEV comme une pathologie où les facteurs de risque vont avoir des *interactions dynamiques et dépendant du temps* [2].

Comme on l'a vu dans ces modèles théoriques, il serait intéressant de pouvoir réaliser des estimations de risque individuel et ainsi adapter au mieux les mesures prophylactiques.

8 .Risque de récurrence

Il varie en fonction de la topographie initiale de la thrombose (distale ou proximale), de la gravité de l'événement initial (présence ou non d'une EP symptomatique), et de l'existence ou non de facteurs déclenchants ou facteurs de risque.

L'absence de facteur déclenchant permettra de définir une thrombose « idiopathique » ou « spontanée ».

Parmi les facteurs de risque de thrombose, on a vu qu'on pouvait distinguer des facteurs temporaires ou réversibles et des facteurs permanents.

La réversibilité du facteur de risque est le facteur dominant dans la récurrence de thrombose.

Le risque annualisé de récurrence après un premier épisode de TVP varie de 5 à 8%, en moyenne de 6% [17].

Les patients avec un facteur de risque temporaire, réversible ou une TVP distale isolée ont un risque faible de récurrence de 2 à 5%, alors que les patients avec facteur de risque permanent, une TVP proximale ou encore une thrombose idiopathique ont un risque élevé (de l'ordre de 10% pour les thromboses idiopathiques).

Le risque de récurrence est plus important dans les premières semaines suivant l'épisode thrombotique puis diminue avec le temps.

Ce risque dépend également du type de facteur de risque. Ainsi l'association entre un facteur V Leiden ou un polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine et un risque accru de récurrence de thrombose veineuse demeure incertaine alors que si ces 2 thrombophilies sont présentes chez une même personne ou lorsque l'une est à l'état homozygote, le risque de récurrence est plus important [20].

De même l'existence d'un déficit en AT, en protéine C ou S, la présence d'anticorps antiphospholipides, d'une hyperhomocystéinémie et d'une augmentation du facteur VIII exposent à un risque de récurrence élevé

Parmi les autres facteurs importants de récurrence, on peut noter l'existence d'un cancer, un antécédent de MTEV, un filtre cave.

A noter également 2 facteurs particuliers de récurrence de thrombose veineuse.

L'association d'une *thrombose veineuse résiduelle* et d'un risque accru de récurrence est controversée [20] avec une association décrite dans 2 études prospectives de cohortes mais non confirmées dans 2 études randomisées contrôlées.

Par ailleurs, 2 études prospectives de cohortes suggéraient qu'une faible concentration plasmatique des *D-dimères*, après l'arrêt des anticoagulants, était associée à un risque moindre de MTEV récurrente [20].

CHAPITRE II

TRAITEMENTS ACTUELS DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

A. Introduction

Historiquement, on peut distinguer trois grandes phases dans l'évaluation des traitements antithrombotiques [1].

La 1^{ère} phase débute en 1938 et se prolonge dans les années 1960 et se caractérise par l'introduction de l'héparine.

Celle-ci sera utilisée seule ou en association aux antivitamines K (AVK).

Au cours de cette période, le diagnostic de MTEV était réalisé cliniquement, le plus souvent dans des services de chirurgie.

Le principal résultat pris en compte était la survie.

L'essai de Barritt et Jordan en 1960 [1] conclue cette période en montrant l'efficacité des antithrombotiques dans la MTEV.

La 2^e phase s'étend des années 1970 au début des années 1990 .

Elle se caractérise par l'intérêt porté à la documentation des confirmations objectives des récurrences de MTEV symptomatiques comme principal résultat d'efficacité et aux hémorragies majeures comme mesure de tolérance des traitements.

Plusieurs études cliniques importantes ont permis de définir les stratégies thérapeutiques de la MTEV en définissant notamment les modalités d'adaptation des traitements par l'héparine et la surveillance des traitements AVK par l'INR.

Il a également été démontré qu'un traitement par héparine de 5 jours était aussi efficace que le traitement standard de 10 jours [1].

La 3^e phase commence au début des années 1990 avec l'introduction des Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM).

Dans l'évaluation de leur efficacité, c'est à nouveau l'incidence des récurrences thromboemboliques qui est le principal élément pris en considération.

L'efficacité des HBPM, confirmée par une baisse de l'incidence des récurrences, et les avantages pour le patient (facilité d'administration, utilisation de doses fixes adaptées au poids, possibilité de traitement ambulatoire) ont confirmé l'intérêt pour ces molécules.

Ces traitements ont révolutionné, dans la dernière décennie, la manière de traiter les patients qu'ils présentent une TVP et/ou une EP.

De nouveaux agents anticoagulants oraux, avec une plus grande facilité d'utilisation, sont en cours de développement.

Au cours de cette 3^e phase, un intérêt particulier est accordé à la sécurité des antithrombotiques avec évaluation de leurs complications hémorragiques non majeures.

Ces hémorragies ayant une fréquence évaluée de l'ordre de 5 à 10% lors d'un traitement AVK de 3 mois.

L'évaluation des nouveaux anticoagulants se fait notamment par leur capacité à réduire cette fréquence.

En fonction des situations cliniques, les traitements antithrombotiques seront adapter.

Cela peut aller de la thrombolyse voire du recours à une intervention chirurgicale dans les EP massives, à l'abstention des antithrombotiques dans les évènements mineurs sans risque d'extension ou de récurrence.

Mais la grande majorité des évènements thromboemboliques va requérir l'utilisation des anticoagulants, le plus souvent les HBPM et les AVK, avec des distinctions selon qu'il s'agisse du traitement initial ou à long terme.

B. Traitement de la MTEV en 2005

Les recommandations qui suivent sont issues de la 7^e conférence de l'ACCP (*American Collège of Chest Physicians*) sur les traitements antithrombotiques et thrombolytiques de la MTEV[1].

Il s'agit de recommandations nord-américaines, notamment canadiennes, mais largement généralisées en Europe.

Les recommandations sont le plus souvent communes aux TVP et aux EP puisqu'elles représentent une même maladie.

Ces recommandations reposent sur une revue de la littérature disponible.

I. Traitement initial

1. Les héparines

Le traitement initial d'une *MTEV constituée* (TVP et/ou EP) fait appel aux héparines : *héparine non fractionnée* (HNF) par voie intra-veineuse ou sous-cutanée ou les *héparines de bas poids moléculaires* (HBPM).

Les HBPM sont recommandées plus que HNF. Cette recommandation est basée sur les résultats de méta-analyses de séries d'essai dans les TVP et les EP [1].

Bien que l'HNF représente une alternative aux HBPM, notamment en cas d'insuffisance rénale sévère ; les HBPM sont préférés pour plusieurs raisons :

- une efficacité similaire,
- une meilleure sécurité,
- surmortalité plus faible notamment chez les patients avec cancer,
- risque moindre de Thrombopénie Induite par Héparine (TIH),
- possibilité de traitement ambulatoire partiel ou total.

Les HBPM sont utilisées dans la TVP ou l'EP mais l'expérience clinique reste encore insuffisante dans les EP.

Actuellement, on dispose en France de 2 HBPM ayant obtenu l'AMM pour le traitement d'une EP, à l'exclusion de celles relevant d'un traitement thrombolytique ou chirurgical, l'*enoxaparine* (Lovenox) et la *tinzaparine* (Innohep).

Le traitement initial par l'héparine, qu'il s'agisse d'une HNF ou HBPM, doit être d'au moins 5 jours, puisque aucune étude n'a montré l'efficacité d'une durée plus courte [13].

2. Les antivitamines K

Le traitement antivitamine K (AVK) doit être initialisé en même temps que les héparines le premier jour de traitement, avec arrêt des héparines lorsqu'un INR supérieur ou égal à deux sera obtenu pendant deux jours consécutifs.

Les AVK diminuent la synthèse des formes actives de quatre facteurs de la coagulation (les facteurs II, VII, IX et X) et de trois inhibiteurs (protéine C, protéine S et protéine Z).

On distingue des AVK à durée de vie courte (*acénocoumarol* Sintrom) et à durée de vie longue (*fluindione* Préviscan, *warfarine* Coumadine).

La surveillance du traitement est assurée par l'INR (International Normalized Ratio) qui doit être compris entre deux et trois dans la majorité des indications et doit être contrôlé régulièrement notamment après toute nouvelle prescription médicamenteuse en raison de nombreuses interactions médicamenteuses.

3. Nouveaux agents anticoagulants

Récemment un inhibiteur synthétique et sélectif du facteur Xa , *le fondaparinux sodium (Arixtra)*, a été évalué en traitement initial de la TVP et de l'EP.

Ainsi un essai randomisé multicentrique [14] a montré que le fondaparinux (en une injection SC et sans monitoring) est au moins aussi efficace et toléré que l'énoxaparine (utilisée à dose curative) pour le traitement d'une TVP symptomatique.

De même un autre essai randomisé [15] a montré que le fondaparinux (une injection SC quotidienne) est au moins aussi efficace et sûr que HNF IV dans le traitement initial des EP symptomatiques hémodynamiquement stables.

De même, le fondaparinux a été évalué dans la prévention des thromboses veineuses en situation à risque notamment en chirurgie orthopédique dans quatre grandes études randomisées de phase III (Pentathlon 2000, Ephesus, Pentatomidés et Penthifra) incluant au total plus de 7000 patients [16].

.Les résultats ont montré, sans équivoque, une plus grande efficacité du fondaparinux par rapport à l'énoxaparine mais au prix d'un excès d'hémorragies classées comme majeures du fait d'un index de saignement (calculé à partir des transfusions et de la chute de l'hémoglobine) supérieur à 2 [16].

Des études récentes ont montré une réduction des thromboses veineuses en chirurgie abdominale par comparaison à la dalteparine (étude Pegasus) et pour les patients hospitalisés pour une affection médicale par comparaison au placebo (étude Artemis avec réduction des EP fatales) [16].

Il s'agit donc là d'une alternative intéressante pour le traitement préventif mais aussi en traitement initial curatif de la MTEV.

Ainsi l'AMM a été obtenue en 2005 pour la prévention des thromboses veineuses dans la chirurgie orthopédique majeure et au 1^{er} trimestre 2006 pour le traitement curatif de la TVP et EP et le traitement préventif chez le patient à haut risque d'évènements thromboemboliques veineux (comme autrement pour affection médicale aiguë).

D'autres oligosaccharides de synthèse, comme *l'idraparinux*, sont en cours de développement et devraient élargir les indications de cette famille (indication dans les syndromes coronariens aigus).

4. Les agents activateurs du plasminogène

On utilise également le terme de thrombolytiques pour désigner ces agents activateurs du plasminogène.

a. La thrombolyse dans les TVP

Le rôle des thrombolyse, systémiques ou directe par cathéter, dans le traitement initial des TVP reste controversé et la recommandation habituelle est l'abstention en dehors des cas particuliers de TVP iliofémorale massive avec risque de gangrène en vue d'un sauvetage de membre [13].

b. La thrombolyse dans les EP

Concernant l'utilisation des thrombolytiques dans les EP, une méta analyse récente de Wan [17] portant sur 11 études comparatives montre qu'il n'y a pas de différence des taux de récurrence d'EP ou de décès entre les traitements par thrombolytiques et héparine.

En fait il n'y a un bénéfice, donc indication à la thrombolyse, que chez les patients avec EP majeures c'est-à-dire hémodynamiquement instables (soit 1-5% des cas) et à condition qu'il n'y ait pas de contre-indications et au prix d'un risque doublé d'hémorragies majeures.

Si on a recours à une thrombolyse, il faut privilégier des protocoles avec perfusions de courte durée. La thrombolyse in situ via un cathéter n'est pas recommandée [13].

Récemment une nouvelle controverse est apparue quant à l'indication des thrombolytiques dans les EP avec dysfonction ventriculaire droite échographique, mais faute de preuve suffisante cela ne peut faire l'objet de recommandation actuellement.

5. Interruption Veine Cave

L'interruption de la veine cave, par utilisation de filtres caves, n'est pas systématiquement recommandée en traitement initial de MTEV chez les patients recevant une anticoagulation [13].

Ainsi l'étude PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) menée par Decousus avec un suivi sur 8 ans, a démontré qu'il n'y a pas de bénéfice à long terme d'un filtre cave permanent [18] puisque bien qu'il y ait une réduction du risque d'EP, celui des TVP est augmenté et il n'y a pas d'amélioration de la survie. Par contre, on ne notait pas d'augmentation du risque de syndrome post-thrombotique. L'augmentation d'incidence des TVP serait principalement liée aux occlusions thrombotiques des filtres caves.

De ce fait, l'utilisation de filtres caves n'est pas recommandée pour tous les patients présentant une MTEV mais peut être envisagée chez les patients à haut risque d'EP fatale (antécédents d'EP, MTEV idiopathique ou cancer associé) [18] ou avec contre-indications ou ayant présenté des complications sérieuses avec les anticoagulants comme dans les cas de MTEV récidivante malgré une anticoagulation adéquate [13].

6. Autres traitements

La déambulation, si elle est bien tolérée par le patient, est recommandée ouvrant donc la voie à un traitement ambulatoire [13].

En effet il a été démontré que le repos au lit, en complément de l'anticoagulation, ne diminuait pas l'incidence des EP scintigraphiques [1].

Le recours à une thrombectomie veineuse n'est envisageable que dans des cas particuliers de TVP iliofémorale avec risque de gangrène.

De même chez des patients ayant une EP, mettant en jeu le pronostic vital et qui ne peuvent recevoir ou même attendre l'utilisation de thrombolytiques, on peut recourir à une

embolectomie chirurgicale voire utiliser des méthodes mécaniques (extraction par cathéter ou fragmentation du caillot).

II. Traitement prophylactique de la récurrence

1. Les traitements recommandés

Le traitement à long terme d'une TVP et/ou d'une EP repose sur les AVK à l'exception des patients présentant une néoplasie.

Dans la majorité des indications, la dose des AVK est ajustée pour obtenir un INR à 2,5 (fourchette 2-3) pour toute la durée du traitement [13].

Les traitements AVK d'intensité élevée (INR : 3,1-4) comme ceux à faible intensité (INR : 1,5-1,9) ne sont pas recommandés par la 7^e conférence de l'ACCP [13].

En effet des études rétrospectives ont suggéré que certains patients à haut risque de récurrence, comme dans le cas d'un syndrome d'anticorps antiphospholipides (SAPL) persistants, pourraient avoir un bénéfice avec un traitement à INR élevé.

Mais dans l'essai randomisé WAPS [19], il a été démontré que le traitement AVK à intensité élevée n'est pas supérieur au traitement AVK standard pour la prévention des récurrences thrombotiques dans les SAPL, tout en étant associé à une augmentation de complications hémorragiques mineures.

Par ailleurs, l'étude de Kearon et al. [20] montre qu'un traitement AVK de faible intensité (INR compris entre 1,5 et 1,9) est moins efficace que le traitement AVK standard et ne réduit pas l'incidence des complications hémorragiques.

Ceci réduit l'impact de l'étude de Ridker et al. [20] qui avait souligné une diminution du risque de récurrences sans différence en terme de complications hémorragiques majeures ou de mortalité globale.

Ainsi si un traitement anticoagulant de longue durée est envisagé, celui-ci doit être conduit avec *un objectif d'INR entre 2 et 3*.

2. Durée et type de traitement

Les recommandations concernent la durée et le type de traitement après un premier épisode de MTEV [13].

Les AVK sont donc habituellement utilisés sauf chez les patients présentant un cancer où les HBPM sont privilégiées car il a été démontré une efficacité supérieure au traitement AVK standard et avec risque hémorragique identique (étude randomisée de Lee) [1].

- Patients avec 1^{er} épisode de thrombose (TVP ou EP) avec à un facteur de risque réversible :

Traitement par *AVK pendant 3 mois* dans le cas d'une EP, TVP proximale et TVP symptomatique distale.

- Patients avec 1^{er} épisode de thrombose idiopathique ou de thrombose avec thrombophilie documentée (déficit en AT ou protéine C ou protéine S, facteur V Leiden, polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine, hyperhomocystéinémie ou élévation facteur VIII) :

La durée du traitement par *AVK doit être de 6-12 mois*.

Au-delà de cette période, le bénéfice d'une poursuite du traitement n'est pas certain et nécessite une évaluation au cas par cas en tenant compte de plusieurs éléments :

- risque de complications hémorragiques,
- risque de récurrence,
- préférence du patient.

En cas de poursuite du traitement, son rapport bénéfice-risque devra être régulièrement réévaluer.

- Patients avec 1^{er} épisode de thrombose et cancer :

Traitement par *HBPM pendant les 3 à 6 premiers mois*.

Au-delà, HBPM recommandée au long cours ou jusqu'à résolution de la néoplasie.

Les HBPM recommandées sont la *dalteparine et tinzaparine*.

- Patients avec 1^{er} épisode de thrombose et anticorps antiphospholipides documentés ou avec au moins 2 anomalies thrombotiques :

Traitement *AVK pendant au moins 12 mois* avec suggestion d'une poursuite du traitement à long terme.

- Patients avec au moins 2 épisodes confirmés de MTEV :

Un traitement de *plus de 12 mois* est suggéré avec toujours des réévaluations régulières du rapport bénéfice-risque pour chaque patient.

Les filtres caves ne sont indiqués que chez les patients ne pouvant bénéficier d'un traitement anticoagulant, mais il reste à évaluer s'ils sont utiles chez les patients à haut risque d'EP.

3. Traitement des complications

a. Traitement du syndrome post-thrombotique

- Traitement préventif

Le port d'une contention élastique (assurant une pression de 30 à 40 mmHg à la cheville) est recommandé pendant 2 ans après un épisode de TVP [13].

En effet deux études randomisées ont montré l'efficacité des systèmes de contention portés dans les premières semaines suivant un épisode thrombotique initial pour la prévention du syndrome post-thrombotique [1]

On constate ainsi une diminution de l'incidence du syndrome post-thrombotique total et sévère de 50 à 60%.

De plus, la plupart des syndromes post-thrombotique sont diagnostiqués au cours des 2^{èmes} années.

- Traitement physique

Une compression pneumatique intermittente peut être proposée aux patients avec oedème sévère des membres inférieurs.

Une contention élastique sera proposée dans les cas d'oedèmes modérés [13].

- Traitement médicamenteux

En cas d'oedème léger, utilisation possible de rutosides .

b. Hypertension artérielle pulmonaire embolique chronique

Chez les patients présentant une atteinte proximale, possibilité de thrombo-endartériectomie pulmonaire après évaluation par une équipe médicochirurgicale expérimentée.

Le traitement par AVK est recommandé au long cours avec un INR adapté entre 2 et 3.

La mise en place d'un filtre cave est suggéré en pré ou peropératoire d'une thrombo-endartériectomie pulmonaire [13].

4. Recommandations selon différents auteurs

- La nécessité de poursuivre un traitement anticoagulant au décours d'un épisode veineux thromboembolique est largement démontrée, par contre le débat sur la durée optimale de ce traitement est aujourd'hui encore ouvert.
- En fonction du risque de récurrence de MTEV et de complications hémorragiques, évalué au cas par cas pour chaque patient, la durée du traitement sera adaptée.

En cas de risque accru, la seule alternative logique apparaît être la poursuite indéfinie du traitement anticoagulant et ce tant que le rapport bénéfice-risque reste en faveur de cette poursuite.

Voyons à présent les recommandations de différents auteurs concernant la durée des traitements anticoagulants.

a-PINEDE L. [17].

➤ *Après un premier épisode de thrombose.*

Dans l'essai randomisé DOTAVK (durée optimale du traitement AVK) [21], Pinède a montré une équivalence en terme de récurrence thrombotique entre des traitements de 3 et 6 mois pour une TVP proximale ou une EP et entre des traitements de 6 et 12 semaines pour une TVP isolée distale. Ceci sans augmentation significative des complications hémorragiques dans les traitements au long cours.

Une méta-analyse suggère qu'un traitement au long cours serait plus bénéfique quant à la prévention des récurrences tout en conservant un risque hémorragique acceptable en particulier chez les patients avec thrombose idiopathique ou facteur de risque permanent [21].

La durée optimale d'un traitement anticoagulant, notamment lorsqu'il est prolongé, sera déterminé au cas par cas par le clinicien dont la préoccupation est d'obtenir le meilleur rapport bénéfice/ risque pour le patient.

D'où les propositions suivantes pour la durée de traitement des événements thrombotiques [17].

- *TVP distale isolée,*
 - 6 semaines.
- *TVP proximale et/ou EP*
 - si facteur de risque temporaire : durée brève soit 3 mois,
 - si facteur de risque permanent ou TVP idiopathique : durée prolongée soit au moins 6 mois.
- *Thrombophilies biologiques héréditaires ou acquises*
 - Devant une thrombophilie avec risque de récurrence estimé élevé (déficits en AT, protéine C ou protéine S) : traitement de 12 mois.
Un traitement au long cours est recommandé après plusieurs épisodes thrombotiques notamment dans le déficit en AT.
 - Devant un polymorphisme hétérozygote du facteur V : pas de bénéfice d'un traitement supérieur à 6 mois.
 - Polymorphisme homozygote du facteur V ou association polymorphisme Leiden facteur V et polymorphisme G20210A du gène du facteur II : traitement au long cours.
 - Hyperhomocystéinémie : pas de conclusion précise avec probablement nécessité d'un traitement prolongé mais intérêt possible des suppléments en vitamine du groupe B.
 - Syndrome des antiphospholipides : traitement supérieur à 6 mois (analyse en sous-groupe de l'essai DURAC) [17].

➤ *Lors des récurrences*

Ce risque est faible, de 2 à 5% sur un an, en cas de TVP distale isolée ou de facteur de risque temporaire.

Par contre, il est plus élevé, environ 10% sur un an, en cas de TVP proximale ou idiopathique ou de facteur de risque permanent.

L'étude DURAC II [17] a montré l'intérêt d'un traitement AVK prolongé, de plus de 6 mois, avec une baisse significative du risque de récurrence.

En conclusion :

- traitement à durée brève pour les patients à faible risque et après un 1^{er} épisode : 6 semaines pour une TVP distale isolée ; 3 mois pour TVP proximale ou EP et facteur de risque temporaire.

Pas de modification de traitement en cas de polymorphisme hétérozygote et isolée des facteur V ou facteur II.

- haut risque hémorragique : durée brève,

- haut risque de récurrence : traitement prolongé de plus de 6 mois si facteur de risque permanent ; plus d'un an pour TVP idiopathique et traitement prolongé sans durée définie mais avec toujours des réévaluations régulières du rapport bénéfice risque en cas de thromboses multiples.

b- COUTURAUD [20].

Risque de récurrence faible si facteur de risque réversible : *3-6 mois de traitement*

Risque de récurrence élevé avec MTEV idiopathique ou facteur de risque permanent : *au moins 6 mois.*

La durée optimale du traitement anticoagulant selon les situations est reprise dans le tableau 8

Tableau 8 : Durée optimale du traitement anticoagulant de la MTEV

6 semaines	-TVP distale isolée avec facteur de risque transitoire majeur.
3 mois	-TVP proximale et/ou EP avec facteur de risque transitoire majeur. - MTEV sans facteur de risque transitoire majeur et risque hémorragique élevé, TVP distale ,ou préférence du patient
6 mois	- MTEV avec facteur de risque transitoire majeur et déficit en AT ou protéines C, S; facteur V Leiden ou facteur II Leiden à l'état homozygote ; anticorps antiphospholipides ; thrombophilie multiple ; cancer actif ; filtre cave ; ou préférence du patient. - MTEV sans facteur de risque transitoire majeur et présence d'un facteur de risque réversible mineur (hormonothérapie, voyage prolongé, hyperhomocystéinémie corrigée); risque hémorragique modéré; ou préférence du patient.
Traitement au long cours	- MTEV sans facteur de risque transitoire majeur et plus d'un épisode de MTEV idiopathique ; cancer évolutif ; déficit en AT ou protéines C, S; facteur V Leiden ou facteur II Leiden à l'état homozygote ; anticorps antiphospholipides ; thrombophilie multiple ; EP ; HTAP ;syndrome post-thrombotique sévère; filtre cave; risque hémorragique faible; ou préférence du patient.

c- FIESSINGER JN [22].

- Thrombose distale sans facteur de risque permanent : traitement de 3 mois voire 6 semaines si le facteur de risque a disparu.
- Polymorphisme hétérozygote du facteur V Leiden ou du gène de la prothrombine : pas d'indication à une anticoagulation prolongée.
- Déficit en AT : traitement au long cours (au moins 6 mois), attitude moins bien définie pour déficits en protéines C ou S.
- Association facteur V Leiden et du facteur II : traitement au long cours
- Syndrome des anticorps anticardiolipides et cancer : traitement au long cours, tant que persiste le risque.

Le tableau 9 permet un récapitulatif des durées de traitement anticoagulant proposé par ces auteurs.

On constate que ces derniers ont des points de vue proches dans la plupart des situations.

Par contre dans le cas d'une TVP distale, Buller recommande un traitement de 3 mois alors que pour les autres 6 semaines d'anticoagulation sont suffisantes comme d'ailleurs cela a été démontré par l'étude DOTAVK.

Tableau 9 : Durées de traitement anticoagulant proposées par différents auteurs

	BULLER	PINEDE	FIESSINGER	COUTURAUD
TVP distale isolée (facteur de risque transitoire)	3 mois	6 semaines	6 semaines*	6 semaines
TVP proximale et/ou EP (facteur de risque transitoire)	3 mois	3 mois		3 mois
TVP et/ou EP idiopathique	6-12 mois	>ou = 6 mois		6 mois
TVP et/ou EP avec thrombophilie	6-12 mois	6-12 mois	>ou = 6 mois	6 mois
TVP et/ou EP avec anticorps anticardiolipide	12 mois	>ou =12 mois	>ou =12 mois	>ou =12 mois

* si le facteur de risque a disparu, sinon traitement de 3 mois.

III. Les perspectives thérapeutiques

De nouveaux agents anticoagulants sont en cours de développement en particulier grâce à une meilleure compréhension du système de la coagulation.

Ainsi on peut distinguer ces agents selon leur niveau d'action : initiation de la coagulation, amplification de la coagulation et inhibition de l'activité de la thrombine.

Ils peuvent également être classés selon leur mode d'action , en *inhibiteurs directs* (les inhibiteurs de la thrombine et facteur Xa) ou *inhibiteurs indirects* (les pentasaccharides synthétiques: fondaparinux et idraparinux).

Ces agents ne nécessitent pas de surveillance biologique. Ils sont administrés par voie orale pour les inhibiteurs directs ou voie SC pour les inhibiteurs indirects.

Le *Ximelagatran*, inhibiteur oral de la thrombine, a été testé dans le traitement et la prévention de la pathologie thrombotique veineuse et artérielle.

L'étude THRIVE [1] a évalué son efficacité et tolérance dans la MTEV constituée (par comparaison au traitement par HBPM et AVK) et dans le traitement à long terme de la MTEV chez des patients devant bénéficier d'une anticoagulation de 6 mois (en comparaison au placebo).

Ainsi chez les patients avec TVP seule ou avec EP, le Ximelagatran présente une efficacité similaire en terme de récurrence thrombotique et avec une meilleure sécurité en terme d'incidence des hémorragies majeures [1].

Dans l'étude THRIVE III, le Ximelagatran apparaît clairement supérieur pour diminuer le risque de nouveaux épisodes de MTEV avec un profil hémorragique similaire par comparaison au placebo.

Mais son utilisation dans la MTEV était entravée par une élévation inexplicée des enzymes hépatiques observée chez 6-12% des patients et l'AFSSAPS dans sa lettre aux prescripteurs du 14 février 2006 a annoncé le retrait du marché du Ximelagatran (Mélagatran et Exanta) en raison d'une hépatite grave observée dans le cadre d'un essai clinique.

Ainsi ces nouveaux composés pourraient changer significativement, dans les années à venir, le traitement de la MTEV.

Il n'y aura plus de distinction entre traitements initial et à long terme puisque ces traitements seront utilisés à compter du diagnostic et pendant une durée de 6 à 12 mois ou aussi longtemps que cela sera nécessaire.

L'absence de surveillance biologique et leur facilité d'utilisation va contribuer au développement des traitements ambulatoires.

Malgré les avancées importantes notées au cours de ces dernières années, d'autres études restent tout de même nécessaires.

En effet, les preuves cliniques actuellement disponibles ne permettent pas des recommandations solides dans toutes les situations et les cliniciens sont souvent incertains des traitements appropriés et surtout en ce qui concerne la durée des traitements malgré les informations données par la conférence de l'ACCP [13].

Par ailleurs, une meilleure connaissance des risques individuels de récurrence et d'hémorragie, ainsi que le recueil de la préférence du patient, devront faciliter les décisions.

De ce fait, les thromboses résiduelles et la présence d'un certain profil thrombophilique doivent être étudiés car ils peuvent constituer des indicateurs à la poursuite des traitements.

D'autres questions restent également non résolues comme l'indication de thrombolyse dans les EP avec dysfonction ventriculaire droite échographique ; le traitement des TVP isolées de la veine cave ou des veines musculaires par anticoagulation ou simple surveillance par échographie doppler et le rôle des filtres caves.

CHAPITRE III

MTEV et GROSSESSE

I. Epidémiologie

L'incidence de la thrombose veineuse durant la grossesse est relativement faible, concernant une grossesse sur 1000.

Ce risque de MTEV est augmenté, néanmoins durant la grossesse, avec une fréquence 5 fois plus élevée que dans la population générale et un risque relatif de récurrence de 3,5 chez les patientes ayant un ATCD de MTEV.

Ce risque apparaît plus élevé en post-partum comparativement à la période de gestation.

Chez la femme de moins de 40 ans, la moitié des TVP surviennent durant la grossesse et le post-partum.

L'EP maternelle, quant à elle, provoque 5 à 10 décès par an en France et un tiers serait évitable.

D'autres thromboses peuvent également être observées pendant une grossesse : la thrombose veineuse superficielle et la thrombose veineuse ovarienne avec des fréquences respectives de 1 pour 1000 et 0,5 pour 1000 grossesses [23].

Une association de la *pathologie vasculaire placentaire* (PVP), en terme de prévalence et de gravité, avec certains facteurs biologiques (héréditaires ou acquis) favorisant la MTEV a été montrée[23].

Plusieurs pathologies obstétricales, telles que la *pré-éclampsie* (PE), *l'hématome rétroplacentaire* (HRP), une grande part des *hypotrophies fœtales* ainsi que des *morts fœtales in utero* (MFIU) sont corrélées à une pathologie vasculaire placentaire.

II. Facteurs de risque cliniques et obstétricaux de la MTEV maternelle

1. Les facteurs de risque

La grossesse représente une période où le risque de MTEV est majoré par :

- des modifications physiologiques : avec, entre autre, augmentation du complexe facteur VIII- facteur de Willebrand et la diminution de la protéine S,
- des facteurs mécaniques : utérus gravide, limitation du jeu diaphragmatique.

Il existe des facteurs cliniques et obstétricaux favorisant la MTEV maternelle [23] :

- *l'âge* : risque de TVP x2 et d'EP x3 chez les femmes de plus de 35 ans,
- *la parité* (3^e grossesse et au-delà) : risque de MTEV du post-partum multiplié par 2 par rapport à une 2^e grossesse,
- *une césarienne* surtout en urgence,
- *d'autres facteurs* dont le risque est moins bien documenté : l'alitement prolongé, la pré-éclampsie, la présence de varices, syndrome de Cockett et les manœuvres instrumentales.

2. Le niveau de risque selon les éléments biologiques

Le niveau de risque de TVP diffère, chez la femme enceinte, en fonction du facteur de risque biologique existant [23].

On peut noter, par ordre de risque décroissant :

- *Risque majeur* :
 - déficit en AT,
 - SAPL.

- *Risque moyen* :
 - déficit hétérozygote en protéine C ou en protéine S,
 - statut homozygote pour le facteur V Leiden et le polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine,
 - anomalies combinées.

- *Risque modéré* :
 - statut hétérozygote pour le facteur V Leiden et le polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine.

- *Risque faible* :
 - sans autre facteur de risque associé.

Néanmoins, il est important d'évaluer en pratique, le niveau de risque thrombotique de la femme enceinte en tenant compte des données cliniques et biologiques.

3. Hierarchie du niveau de risque thromboembolique maternel

Afin d'optimiser la prise en charge médicale des patientes, il s'avère nécessaire de hiérarchiser le niveau de risque de MTEV associé à une grossesse, en 4 grandes catégories reprises dans le tableau 10.

Tableau 10 : Catégories de risque de MTEV maternelle

Risque majeur	<ul style="list-style-type: none"> -Malades traités définitivement par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie -Déficit en AT symptomatique -SAPL (clinique et biologique)
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> -ATCD de MTEV, sans facteur déclenchant, avec ou sans facteur biologique de risque -Les facteurs biologiques de risque suivants, asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale : <ul style="list-style-type: none"> ▪ déficit hétérozygote en protéine C ou en protéine S ▪ statut homozygote pour le facteur V Leiden ▪ statut homozygote pour le polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine ▪ anomalies combinées
Risque modéré	<ul style="list-style-type: none"> -ATCD de MTEV avec facteur déclenchant et sans facteur biologique de risque -Les facteurs biologiques de risque suivants, asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale : <ul style="list-style-type: none"> ▪ statut hétérozygote pour le facteur V Leiden ▪ statut hétérozygote pour le polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine -Facteurs de risque cliniques : <ul style="list-style-type: none"> ▪ césarienne ▪ âge >35 ans ▪ un ou plusieurs facteurs prédisposant cliniques : obésité, varices, HTA ▪ un ou plusieurs facteurs prédisposant obstétricaux : multiparité>4, pré-éclampsie, allègement prolongé... ▪ maladie thrombogène sous-jacente (infection, ...)

Tableau 10 (suite)

Risque faible	-Age <35 ans -Sans autre facteur de risque associé
----------------------	---

III. Facteurs de risque de pathologie vasculaire placentaire

1. Définition de la pathologie vasculaire placentaire

La *pathologie vasculaire placentaire* (PVP) regroupe un ensemble de pathologies obstétricales qui se caractérisent par une anomalie de la vascularisation du placenta, responsable d'une *ischémie placentaire* [23].

Elle regroupe la pré-éclampsie (PE), l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire (HRP), la mort fœtale in utero (MFIU), le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et l'hypotrophie néonatale.

Certains facteurs de risque de thrombophilie sont associés à la survenue d'une PVP, même si leur rôle n'est pas encore parfaitement bien défini.

2. Les facteurs de risque de PVP

a. Les facteurs de risque cliniques

➤ *Selon le terrain*

- **Âge** <20 ans ou >40 ans. Chez les femmes de plus de 40 ans le risque de pré-éclampsie est augmenté de 2 pour les nullipares et 3 pour les multipares.
- **Obésité** (IMC > 30) : risque de pré-éclampsie multiplié par 2.
- **Antécédent familial de pré-éclampsie** : risque multiplié jusque 5 fois.
- **Ethnie** : augmentation modérée du risque (x 1,5) dans les populations afro-antillaises.
- **Stress professionnel** : risque x3.
- **Tabagisme** pour certaines PVP notamment l'HRP et mortalité périnatale.

➤ Les pathologies médicales

- **Diabète** de type 1 et 2 avec un risque multiplié par 5 et pour le diabète gestationnel, risque multiplié par 3.
- **HTA chronique.**
- **Pathologie rénale** : insuffisance rénale, hémodialyse, greffe rénale.
- **Lupus.**
- **Thrombocytémie essentielle.**

b. biologiques

- **SAPL** : le syndrome des anticorps antiphospholipides associé ou non à un lupus, a une forte corrélation avec des PVP souvent graves notamment des pertes fœtales précoces à répétition, de RCIU, de pré-éclampsie et MFIU.
La présence d'APL est un facteur de risque de récurrence de la PVP.
- L'association entre les facteurs de risque de thrombophilie et la PVP reste controversée.
- On observe une augmentation significative des pertes fœtales précoces à répétition et surtout des pertes fœtales tardives, en particulier lors de déficits combinés ou de déficit en AT.

c. obstétricaux

- **Nulliparité** : risque de pré-éclampsie x5.
- **Grossesse** avec un nouveau partenaire.
- **Antécédent** personnel de PVP.
- **Hypoplasies et malformations utérines**, notamment le DES syndrome.
- **Les procréations médicalement assistées (PMA).**
- **Grossesses gémellaires.**

3. Groupes à risque de PVP

On peut définir des groupes à risque de développer une PVP en fonction des facteurs de risque cliniques, obstétricaux et biologiques développés dans les paragraphes précédents [23].

➤ *Patientes à risque élevé*

• **Selon les antécédents cliniques :**

- HTA chronique,
- maladie rénale compliquée,
- diabète compliqué,
- lupus systémique actif ou avec APL ou avec atteinte rénale.
- SAPL,
- maladie de système active avec atteinte rénale ou viscérale,
- thrombocytémie essentielle.

• **Selon le statut obstétrical :**

- antécédent personnel de PVP sévère,
- anomalies au Doppler utérin à 24 SA.

• **Selon le statut biologique :**

- taux significatif et persistant d'APL (ACL d'isotype IgG),
- facteur V Leiden ou polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine à l'état homozygote ou anomalies combinées ou déficit en AT.

➤ *Patientes à risque modéré*

• **Selon les antécédents cliniques :**

- âge <20 et >40 ans,
- obésité,
- antécédent familial de pré-éclampsie,
- populations afro-antillaises,
- tabagisme élevé, consommation cocaïne ;
- lupus et autres maladies de système en rémission ;
- diabète équilibré.

• **Selon le statut obstétrical :**

- primiparité,
- grossesse avec nouveau partenaire,
- hypoplasie et malformations utérines,
- grossesse obtenue par PMA,

- grossesses multiples,
- diabète gestationnel,
- hCG>2MoM lors dépistage sanguin des anomalies chromosomiques au 2^e trimestre.

- **Selon le statut biologique :**

- facteur V Leiden ou polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine à l'état hétérozygote ou déficits isolés en protéine C ou S,
- hyperhomocystéinémie.

IV. Les examens à réaliser

Il n'est pas recommandé de faire un dépistage systématique des facteurs de risque biologiques de la MTEV ou de la PVP pour toute femme enceinte.

Une recherche ne se justifie que par l'existence d'un contexte personnel ou familial (au 1^{er} degré) de MTEV, ou un contexte personnel de PVP sévère sans autre cause retrouvée et à condition que les résultats soient susceptibles de modifier la prise en charge thérapeutique.

Il convient donc d'identifier les femmes à risque par un interrogatoire complet, avec au besoin établissement d'un arbre généalogique [23].

Nous allons voir le bilan étiologique biologique qu'il convient de réaliser selon différentes situations.

➤ *Femme enceinte avec TVP, en l'absence d'antécédent personnel ou familial de MTEV.*

Les examens sont justifiés en cas de :

- TVP,
- EP,
- Thromboses Veineuses Superficielles (TVS) récidivantes.

Dans un 1^{er} temps, il faut réaliser :

- NFS plaquettes, TP, TCA
- AT, PC, facteur V Leiden, polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine, anticorps anticardiolipides (ACL).

Dans un 2^e temps :

- si le TCA est allongé : ACC ?
- si le TCA est normal : recherche éventuelle d'un ACC par une des techniques sensibles.

➤ *Femme enceinte ou désirant une grossesse avec des antécédents personnels de MTEV*

Il faut s'interroger sur la possibilité d'une thrombophilie chez cette patiente.

Si la patiente est enceinte, les examens nécessaires sont identiques à ceux précédemment décrits.

Chez une femme non enceinte :

- on peut doser la protéine S mais en cas de déficit sous oestroprogestatif (OP), celle ci devra être recontrôlée à distance,
- possibilité de rechercher un facteur V Leiden par la mise en évidence d'une résistance à la protéine C activée (RPCA), mais celle-ci peut être induite par la prise d'oestroprogestatifs. Toute RPCA nécessite la recherche d'un facteur V Leiden par les techniques de biologie moléculaire.
- la recherche systématique d'une hyperhomocystéinémie est discutée.

➤ *Femme enceinte avec antécédents familiaux de MTEV.*

Les antécédents familiaux à prendre en compte sont ceux concernant les parents du 1^{er} degré et survenus avant l'âge de 45 ans, en dehors de tout contexte néoplasique ou de syndrome myéloprolifératif.

Ainsi les recherches porteront sur :

- les anticorps anticardiolipides et anticoagulant circulant lupique dans le cas d'une anomalie acquise (SAPL) documentée,
- les facteurs génétiques de risque ; déficit en AT, en protéine C, RPCA ou facteur V Leiden, polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine; dans le cas d'une MTEV familiale sans diagnostic étiologique établi,
- ces mêmes examens seront proposés dans le cas d'une anomalie héréditaire connue dans la famille, en raison de la gravité potentielle des anomalies combinées.

Si l'anomalie est un déficit en protéine S, la patiente sera considérée a priori comme porteuse de l'anomalie jusqu'à la réalisation du dosage 2 mois après l'accouchement.

➤ *Femme enceinte avec antécédent de PVP.*

La recherche d'un SAPL est indiquée dans les cas suivants :

- une ou plusieurs pertes de fœtus de morphologie normale après 12 SA,
- une ou plusieurs naissances avant 34 SA liées à une PVP sévère.

La recherche des facteurs de risque de thrombophilie est également justifiée en cas d'accidents obstétricaux multiples ou sévères.

Bien qu'elles sortent du strict domaine des PVP, les fausses couches spontanées (FCS) à répétition et précoces ; à savoir au moins 3 FCS avant la 10^e SA et en l'absence d'autre cause, constituent une indication bien documentée.

Il conviendra alors de rechercher un anticoagulant circulant lupique, des anticorps anticardiolipides et réaliser un TCA, une numération plaquettaire à la recherche d'une hyperplaquettose, et rechercher une hyperhomocystéinémie.

➤ *Femme enceinte avec une PVP évolutive*

Les examens suivants seront recommandés en cours de grossesse qu'en cas de PVP sévère : anticorps anticardiolipide, anticoagulant circulant, AT, protéine C, facteur V Leiden, polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine.

Ils ont un intérêt thérapeutique en cas de SAPL et de déficit en AT pour la prévention de la MTEV maternelle.

Il y a également un intérêt pour le diagnostic étiologique de la PVP et ainsi orienter la prise en charge lors d'une grossesse ultérieure.

V. Les traitements de la MTEV au cours de la grossesse

La décision thérapeutique sera prise en tenant compte du but recherché (curatif ou préventif), de la connaissance de l'efficacité du traitement pendant la grossesse et le post-partum et de la sécurité des médicaments pour la mère et le fœtus [23].

1. Les médicaments

Les médicaments disponibles en traitement préventif ou pour une MTEV constituée, pendant la grossesse et en post-partum, sont :

- *l'héparine non fractionnée* (HNF) par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC),
- *les héparines de bas poids moléculaires* (HBPM) par voie SC,
- *les héparinoïdes*,
- et *les AVK* (indication limitée à la prophylaxie antithrombotique en cas de prothèse valvulaires cardiaques mécaniques).

Le but du traitement est d'éviter la thrombose ou son extension, ainsi que de réduire la fréquence de certaines complications de la grossesse telles que les pertes fœtales précoces à répétition, les pertes fœtales tardives, RCIU, pré-éclampsie.

L'aspirine n'est pas indiquée dans la MTEV mais sera utilisée en cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire (PVP) pour prévenir notamment la survenue d'une pré-éclampsie et d'un RCIU.

L'HNF a fait la preuve de son innocuité fœtale et néonatale et peut être utilisée pendant la grossesse et l'allaitement.

Deux HBPM, *l'enoxyparine et la dalteparine* [31] sont utilisables en France, qu'au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse et pendant l'allaitement.

Les AVK passent la barrière placentaire et présentent ainsi un risque tératogène et hémorragique pour le fœtus. Leur utilisation est formellement interdite entre la 6^e et 12^e SA. Ils sont peu recommandés en fin de grossesse en raison du délai de leur réversibilité d'action en cas d'évènement obstétrical, de leur passage placentaire et de leur effet sur le fœtus et le nouveau-né (risque d'hémorragie intracrânienne néonatale).

Il n'y a pas d'AMM pour les AVK chez les femmes allaitantes en France.

Les effets délétères des traitements anticoagulants chez la femme enceinte sont, en plus des risques hémorragiques et de thrombopénie induite par héparine (TIH), la survenue d'ostéoporose pouvant être responsable de fractures notamment vertébrales en cas d'utilisation prolongée d'HNF avec un effet persistant au-delà de l'arrêt d'administration. L'effet ostéoporotique des HBPM est nettement moins marqué dans la population générale, inconstant et réversible.

2. Les patientes à traiter

On peut définir plusieurs niveaux de risque thrombotique veineux chez la femme enceinte et ainsi adopter pour chaque groupe une stratégie thérapeutique optimale [23].

a. Risque majeur de MTEV

- Développement d'une MTEV en cours de grossesse :
Traitement curatif lorsque le diagnostic est posé avec HNF au 1^{er} trimestre puis HBPM aux 2^e et 3^e trimestres et les AVK durant au moins 3 mois dans le post-partum.

- Thrombophilie diagnostiquée avant la grossesse avec antécédent personnel de thrombose :
Pour les patientes sous AVK au long cours, nécessité d'un relais par les héparines avant la conception ou à défaut avant 6 SA, avec reprise des AVK dans le post-partum.

- Déficit en AT et SAPL :
 - dans les 2 cas, en cas antécédent personnel de MTEV, un traitement anticoagulant curatif sera prescrit durant toute la grossesse et 3 mois dans le post-partum,
 - en l'absence d'antécédent personnel de MTEV, le niveau de risque sera considéré comme élevé et un traitement anticoagulant à doses préventives « fortes » (enoxaparine 4000 UI/J par ex.) doit être prescrit durant toute la grossesse et sera prolongé 6 à 8 semaines après l'accouchement,
 - en cas de déficit en AT asymptomatique, un traitement anticoagulant à doses préventives « fortes » doit être prescrit durant toute la grossesse et prolongé 6 à 8 semaines après l'accouchement.

b. Risque élevé de MTEV

Pour les patientes ayant une thrombophilie, avec un déficit hétérozygote en protéine C ou protéine S, un facteur V Leiden homozygote, un **polymorphisme** G20210A du gène de la prothrombine homozygote, un statut double hétérozygote (facteur V Leiden +facteur II Leiden), ou des anomalies combinées et qui sont initialement sans traitement anticoagulant, une HBPM à doses préventives « fortes » est indiquée au minimum à partir du 6^e mois de grossesse, sous surveillance rapprochée (clinique et écho doppler veineux en cas de doute).

Le traitement sera débuté plus tôt en cas de facteurs de risque surajoutés, et systématiquement 4 à 6 semaines avant le terme de survenue d'une précédente MTEV gravidique.

Dans tous les cas, le traitement sera prolongé 6 à 8 semaines après l'accouchement.

Cette même stratégie préventive est recommandée chez une femme sans thrombophilie, mais avec un antécédent thrombotique veineux documenté spontané.

c. Risque modéré de MTEV

Il n'y a pas d'indication de traitement anticoagulant au cours de la grossesse, en l'absence de facteur de risque additionnel.

Par contre, un traitement par HBPM devra être prescrit à doses préventives « fortes » 6 à 8 semaines après l'accouchement.

Cependant lorsque le risque est plus faible (âge > 35 ans ou césarienne sans autre facteur de risque), la durée du traitement par HBPM peut être inférieure à 6 semaines.

d. Risque faible de MTEV

Dans les autres situations, il n'y a pas d'indication à un traitement anticoagulant au cours de la grossesse et le post-partum.

e. Les pathologies vasculaires placentaires

En cas d'antécédent de PVP, un traitement préventif par aspirine à faible dose (100 à 160 mg/jour) est recommandé entre la 12 et 35^e SA.

L'aspirine pourra être associée à une HBPM si celle-ci est justifiée par le risque de MTEV.

En raison de l'association de certains facteurs biologiques héréditaires ou acquis de la MTEV et la pathologie vasculaire gravidique, un traitement par HBPM associé à l'aspirine peut être discuté dans certaines circonstances.

Ce traitement prescrit dès le début de la grossesse est efficace notamment en cas de pertes fœtales précoces à répétition associées à un anticorps antiphospholipide.

3. Modalités pratiques

a. Traitement préventif de la MTEV

Toutes les femmes avec un risque thromboembolique majeur, élevé ou modéré doivent porter une contention élastique pendant toute la grossesse et le post-partum en plus des autres mesures simples (déambulation,...).

L'HNF peut être utilisée tout au long de la grossesse et du post-partum mais en pratique elle est remplacée par les HBPM.

b. Traitement de la MTEV constituée

Un traitement anticoagulant reposant sur l'HNF ou les HBPM à doses curatives est nécessaire avec poursuite des AVK pendant au moins 3 mois après l'accouchement.

Au cours du 1^{er} trimestre, on aura recours à une HNF calcique par voie SC ou à une HNF sodique par voie IV.

L'HBPM à dose curative avec 2 injections quotidiennes d'enoxaparine ou dalteparine ; à la posologie de 100 unités anti-Xa /kg/12H ; offre le meilleur rapport bénéfice/risque et sera poursuivie jusqu'au terme de la grossesse.

En cas d'EP, l'HNF par voie IV est indiquée et sera relayée par l'HNF par voie SC.

CHAPITRE IV

<p>LES MODALITES DE PRISE EN CHARGE DE LA MTEV ET DES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS</p>

I. LES CLINIQUES D'ANTICOAGULANTS

En France, on estime à environ 1% de la population, le nombre de patients traités avec un AVK soit 500 000 à 600 000 patients [24].

La plupart des prescriptions initiales sont faites par un médecin spécialiste pour des indications cardiologiques, dans deux tiers des cas, et la MTEV dans 20% des cas.

Quant au suivi, il est assuré dans plus de 90% des cas par le médecin traitant.

Une méta-analyse [25], publiée en 1993, estimait à 4,9 pour 100 patients-année, les accidents hémorragiques graves liés aux AVK (hémorragies de localisation cérébrale ou rétro-péritonéale, nécessitant une hospitalisation ou une transfusion) et à 0,8 les accidents mortels pour 100 patients-année.

En France, une étude menée en 1998 par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance [26], a montré que 13% des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux correspondaient à une hémorragie sous anticoagulant notamment sous AVK et que le nombre moyen d'hospitalisation était estimé à plus de 17000 entrées par an.

Par ailleurs, le nombre des décès imputables est estimé entre 3000 et 5000 par an.

Plus encore que toute autre thérapeutique, la mise sous AVK nécessite une réflexion au cas par cas tenant compte :

- du bénéfice attendu (indication),
- du risque potentiel (complications hémorragiques pour l'essentiel) lui-même lié aux comorbidités, aux affections intercurrentes et aux patients (comédication, compliance) notamment chez la personne âgée.

Afin de réduire les complications liées à l'utilisation des AVK, certains pays ont créé des structures spécialisées dans la gestion des traitements anticoagulants appelées les cliniques d'anticoagulants (CAC) ou centres de surveillance des traitements antithrombotiques (CESTA).

Ces CAC ont vu le jour essentiellement dans plusieurs pays européens comme la Hollande et l'Italie où elles suivent respectivement plus de 90% et 30% des patients sous AVK et à un degré moindre, en Espagne, Grande Bretagne et aux Etats Unis.

En France, la première CAC a été ouverte en 1998 à Toulouse et depuis d'autres ont vu le jour.

Au contraire des autres pays, où les CAC sont des structures spécialisées et autonomes, la CAC de Toulouse s'est interposée entre le laboratoire de proximité et le médecin traitant, auquel elle transmet une proposition de posologie (par gestion informatisée de l'INR) et la date du prochain contrôle, mais celui-ci reste responsable de son patient et donc des adaptations posologiques et de la surveillance des AVK.

Les rôles d'une CAC sont multiples :

- **gestion des traitements anticoagulants** avec adaptation de la posologie en utilisant notamment des logiciels d'aide à la prescription (ex : le système anglais Dawn AC),
- **éducation des patients** afin de réduire les complications hémorragiques et thrombotiques et améliorer la qualité de vie,
- **conseils thérapeutiques** aux médecins traitants,
- **formation médicale** avec édition de conduite à tenir et diffusions d'informations,
- réalisation **d'études épidémiologiques**.

Le suivi des patients par une CAC permet de réduire les complications hémorragiques du traitement par AVK. En effet le temps passé dans la fourchette thérapeutique souhaitée est évalué entre 67 à 70% pour les patients suivis dans une CAC tandis qu'il n'est que de 50 à 60% dans le cas d'un suivi traditionnel.

Les CAC diminuent ainsi d'un facteur 3 à 4 la morbidité et la mortalité liées aux AVK [24].

Par ailleurs les CAC ont un bon rapport coût-efficacité puisque la réduction des hospitalisations pour accidents hémorragiques ou thrombotiques permet une économie intéressante estimée entre 1600 et 4000 dollars par patient-année [24].

Mais l'apparition de nouvelles molécules anticoagulantes pourrait modifier les habitudes thérapeutiques et réduire l'utilisation des AVK et de ce fait leurs complications notamment hémorragiques.

II. COORDINATION DU CHU DE NANCY

La prise en charge des maladies thrombo-emboliques veineuses est une activité traditionnelle du centre hospitalier universitaire (CHU) de Nancy.

L'ensemble des services hospitaliers est concerné par cette pathologie qu'il s'agisse de sa prévention ou de sa prise en charge.

Cependant cette activité a été plus particulièrement assurée par plusieurs services cliniques (Service d'Accueil des Urgences, Réanimation Médicale ; Service de Médecine Interne orienté vers les maladies vasculaires) et le service d'Hématologie Biologique.

L'évolution des connaissances et la publication des documents de consensus nationaux et internationaux, faisant référence en matière de traitement anti-thrombotique, permettent d'aborder un grand nombre de situations cliniques à l'aide de recommandations validées.

Mais l'information issue des conférences d'experts n'a pas toujours une diffusion aussi large que celle attendue et par ailleurs l'expérience clinique de chacun montre que les situations cliniques complexes ne sont pas exceptionnelles.

Ainsi des initiatives telles que celle développée au CHU de Nancy jouent un rôle essentiel, en venant compléter les documents de référence de la littérature, par une concertation multidisciplinaire sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de MTEV.

1. La création

Sous l'égide de la commission médicale d'établissement du CHU de Nancy, qui s'est tenue le 28 mai 2001, a été mise en place une concertation multidisciplinaire concernant les différents aspects de la prise en charge de la MTEV et de la gestion des traitements anti-thrombotiques difficiles.

Ce projet a été mené par trois médecins du CHU, les professeurs BOLLAERT, LECOMPTE et WAHL, et formalisé à partir de trois structures hospitalières particulièrement impliquées dans cette pathologie : la réanimation médicale, le service d'hématologie biologique et le service de médecine interne orienté vers les maladies vasculaires.

Après un certain nombre de collaborations sous des formes diverses (club des anticorps antiphospholipides, consultations pluridisciplinaires ponctuelles, discussion de dossiers dans les différents services), il est apparu opportun d'instituer un espace de discussion pour les décisions difficiles concernant la MTEV avec des réunions régulières qui pourraient réunir différents acteurs hospitaliers et du secteur libéral.

2. Les raisons et objectifs de la coordination

Il est apparu nécessaire de proposer une coordination des activités dans le domaine de la MTEV, au sein du CHU de Nancy, pour plusieurs raisons :

- Spécificités pathogéniques et thérapeutiques de la pathologie;
- Apparition de nouvelles techniques d'imagerie ou biologiques pour les investigations diagnostiques et étiologiques;
- Nouvelles stratégies thérapeutiques pour la prise en charge;
- Absence d'identification claire, l'activité d'hospitalisation et de consultation concernant la MTEV étant répartie entre de nombreux services du CHU;
- Disparités de prise en charge et difficultés des praticiens devant certaines questions complexes.

Les objectifs généraux de la coordination (tels qu'ils ont été définis dans le projet) :

- Coordonner les activités concernant la MTEV, au sein d'une entité identifiable par les médecins et les patients, en vue d'harmoniser la prise en charge des patients et d'assurer une qualité des soins homogène et une véritable continuité de la prise en charge.

Réunir régulièrement les médecins de différentes spécialités ; du CHU et des établissements associés ou d'autres hôpitaux, ainsi que des médecins libéraux ; à présenter leur dossier et à échanger leur expérience.

Fournir des réponses rapides aux demandes d'information internes et externes.

- Promouvoir et coordonner les stratégies de prise en charge ambulatoire ou réduisant la durée d'hospitalisation.
- Créer un réseau de recherche clinique, d'épidémiologie, d'évaluation des pratiques.
- Organiser une veille bibliographique et établir une base bibliographique commune.

- Optimiser les rapports coût-efficacité/bénéfices risques de la prise en charge, à l'aide des données disponibles, ou au besoin en générant des études originales.
- Assurer l'éducation des patients, notamment à l'auto-adaptation du traitement.

S'impliquer dans l'auto-surveillance des patients.

- Prophylaxie de la MTEV.

Actuellement, la 1^{ère} étape de cette coordination, à savoir l'organisation de réunions multidisciplinaires, est mise en place.

Le chapitre suivant va nous permettre de faire un bilan d'activité de cette coordination multidisciplinaire.

CHAPITRE V

ETUDE ANALYTIQUE GENERALE DE L'ACTIVITE DE LA
COORDINATION DU CHU DE NANCY
SUR LA PERIODE D'AVRIL 2002 A AVRIL 2005

Cette étude des aspects organisationnels et de l'activité de la Coordination du CHU de Nancy sur la MTEV et les traitements antithrombotiques difficiles, a été réalisée à l'aide des comptes-rendus des réunions et par la participation à plusieurs réunions.

L'étude concerne l'analyse des réunions mensuelles qui se sont tenues sur la période d'avril 2002 à avril 2005.

A. Etude analytique générale

I. Les réunions

1. Organisation générale

Au cours de cette période d'étude qui porte sur les trois premières années de fonctionnement de la Coordination, 36 réunions ont été tenues.

La première de ces réunions a eu lieu le 9 avril 2002 et celles-ci ont été tenues régulièrement exceptée la réunion de février 2005 faute de pouvoir réunir les participants.

Il s'agit de réunions mensuelles, organisées habituellement le premier mardi du mois de 17 à 20 heures (sauf événement particulier : jour férié, ...).

Ces réunions avaient pour titre initialement « Groupe de travail multidisciplinaire du CHU sur la maladie thromboembolique veineuse ». A compter de mai 2003, il y a un changement de titre « Coordination du CHU de Nancy sur la maladie thromboembolique veineuse et les traitements antithrombotiques difficiles », car certains dossiers relatifs aux traitements antithrombotiques sont également discutés sans qu'ils soient dans le cadre strict d'une maladie thromboembolique veineuse.

Les principales caractéristiques de ces réunions sont résumées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Caractéristiques générales des réunions de la coordination sur MTEV

	Nb dossiers	Durée	Présents	Excusés	Localisation	CR fait par	Destinataires	Réunion à thème
avr-02	10aine	2H	5	5	HB	TL	27	Neurologie
mai-02	10	2H	10	3	REA	TL	25	
juin-02	NP	2H	10	2	NEURO	TL	26	
juil-02	NP	2H	13	5	REA	TL	26	
août 02	6	2H	12	8	HB	TL	27	
sept-02	NP	2H	10	2	REA	TL	27	
oct-02	4	2H	12	2	REA	TL	29	
nov-02	4	2H	7	2	HB	TL	29	
dec-02	8	2H	7	3	REA	TL	31	
janv-03	5	2H15	8	3	HB	TL	28	Néphrologie et Neurologie
fev 03	4	1H45	14	1	REA	TL	24	
mars-03	9	NP	15	1	HB	TL	26	
avr-03	8	NP	8	2	REA	TL	25	
mai-03	6	2H	8	2	NP	TL	25	
juin-03	12	2H45	10	1	REA	TL	29	
juil-03	13	3H15	18	2	HB	TL	29	
aout03	5	2H30	10	3	HB	TL	29	
sept-03	10	3H	9	3	REA	TL	28	
oct-03	4	1H30	8	5	SML	TL	28	
nov-03	11	2H	14	6	REA	TL	30	
dec-03	10	2H45	13	3	NP	DW	30	

Tableau 11 (suite)

	Nb dossiers	Durée	Présents	Excusés	Localisation	CR fait par	Destinataires	Réunion à thème
--	-------------	-------	----------	---------	--------------	-------------	---------------	-----------------

janv-04	11	2H45	13	3	REA	DW	31	Obstétrique
fev04	10	NP	15	3	HB	DW	30	
mars-04	11	NP	17	1	HB	DW	31	
avr-04	12	NP	17	0	REA	DW	29	
mai-04	14	NP	13	3	NP	TL	30	
juin-04	6	2H30	14	6	CH EPINAL	TL	32	
juil-04	10	2H30	14	4	HB	NP	30	
aout-04	7	2H30	12	4	REA	TL	28	
sept-04	9	NP	17	2	HB	TL	30	
oct-04	4	NP	>14	NP	SML	CB	26	
nov-04	10	2H30	11	3	REA	TL	28	
dec-04	10	2H30	13	2	HB	TL	27	

janv-05	10	2H30	16	2	HC	TL	29	
mars-05	8	2H15	15	1	REA	TL	26	
avr-05	9	3	22	3	HB		26	

HB : service d'Hématologie Biologique Hôpital de Brabois

REA : service de Réanimation Médicale Hôpital Central

SML : Semaine Médicale Lorraine Faculté de Médecine

NEURO : service de neurologie Hôpital Central

TL : Pr Th. Lecompte

DW : Pr D. Wahl

CB : C. Bonmati, interne

NP : non précisé

Nb : nombre

2. Localisation des réunions

Les réunions se déroulent sur 2 sites principaux et en alternance : le service de réanimation médicale à l'Hôpital Central Nancy et le service d'hématologie biologique à l'Hôpital de Brabois Nancy.

Il y a eu également d'autres sites où les réunions se sont tenues occasionnellement :

- Faculté de médecine de Nancy dans le cadre de la semaine médicale de Lorraine les 8 octobre 2003 et le 13 octobre 2004.
- Centre Hospitalier d'Epinal le 23 juin 2004.
- Service de Neurologie Hôpital Central en juin 2002.

3. Contenu des réunions

Toutes les réunions ont donné lieu à la rédaction d'un compte-rendu.

Ceux-ci ont été réalisés principalement par le Pr. Lecompte ou par le Pr. Wahl, avec la participation des autres membres de la coordination.

Des réunions à thème ont été tenues :

- Juin 2002 : dossiers de thromboses veineuses cérébrales en collaboration avec les neurologues.
- Juillet 2003 : dossiers de néphrologie et neurologie.
- Juin 2004 : questions relatives aux dosages biologiques.
- Juillet 2004 : dossiers d'obstétrique.

Au cours de ces réunions, certaines *questions complexes* ont été régulièrement discutées. Celles-ci seront détaillées dans le paragraphe consacré au bilan d'activité de la coordination.

D'autres éléments sont également discutés au cours de ces réunions :

- Méthodes des dosages biologiques et leur interprétation.
- Protocoles de recherche.
- Bibliographie.

II. Services impliqués

1. Services et unités constitutifs

Ils ont été définis par la commission médicale d'établissement :

- Hématologie biologique-hémostase (Pr. T. Lecompte)
- Réanimation médicale (Pr. Bollaert)
- Médecine interne et médecine vasculaire (Pr. Wahl) au sein de la Médecine H puis du pôle cardio-vasculaire depuis février 2005.

2. Services participants et/ou invités

Les médecins de différents services du CHU mais également d'autres centres hospitaliers, ainsi que des médecins libéraux ont participé aux réunions de la coordination.

Le tableau 12 présente les services représentés par au moins un médecin lors des réunions, avec mise en parallèle des services destinataires des comptes rendus des réunions.

Tableau 12 : Participation des services aux réunions

	Nombre de participations	Nombre de compte-rendus reçus
Services constitutifs		
Hématologie biologique-hémostase	36	36
Médecine interne médecine vasculaire	29	36
Réanimation médicale	31	36
Services de médecine		
Neurologie	23	36
Pneumologie	3	36
Cardiologie	4	36
Médecine B	21	36

Médecine E	3	16
Médecine A	2	2
Neuro-anesthésie	4	36
Maladies infectieuses	5	1
Néphrologie	2	32
Dermatologie	1	17
TD 6	1	
Réanimation centrale	0	33
Réanimation pédiatrique	1	
Réanimation chirurgicale	1	36
Radiologie	1	1
Obstétrique	2	4
Maladies respiratoires	1	36
Médecine L	0	1
HGE	1	28
Médecine J	0	14
Neuroradiologie	0	2
Médecine nucléaire	0	1

Services de chirurgie		
Chirurgie vasculaire	3	22
Chirurgie cardiovasculaire	1	22
Autres :		
HIA Legouest	2	2
CH Epinal	1	
CAV	1	1
CHU Dijon	0	3
Dr Feintrenie	0	22

On constate d'une part que l'essentiel des services participants sont issus du CHU.

Les services constitutifs sont très régulièrement représentés à ces réunions.

Par contre d'autres services dont la présence serait souhaitable (pneumologie, cardiologie, hépatogastroentérologie) ont une participation faible.

Les services de chirurgie sont peu représentés car habituellement ceux-ci sont plus concernés par la prophylaxie pré ou périopératoire de la MTEV et n'interviennent que rarement dans la prise en charge de pathologies constituées et des difficultés qui peuvent en découler.

III. Les médecins participants

1. Les coordonnateurs

MM. les Pr. BOLLAERT, LECOMPTE et WAHL.

2. Les participants

Les médecins impliqués dans la prise en charge de la pathologie thromboembolique, dans ces différents services, participent à la plupart de ces réunions :

- Pour le service d'hématologie biologique : Mmes et MM. les Drs E. André, M.E. Briquel, J. Desvignes, E. de Maistre, MM le Pr. T. Lecompte et Mme Toussaint-Hacquard, pharmacien.
- Pour la réanimation médicale : Mme le Dr Laprévotte-Heully et Pr. P.E. Bollaert.
- Pour la médecine interne et médecine vasculaire : Pr. D.Wahl.

D'autres médecins concernés par certains aspects de la pathologie, participent très régulièrement aux réunions :

- Gériatrie : Dr C.Perret-Guillaume
- Réanimation neurochirurgicale : Dr G. Audibert
- Réanimation chirurgicale : Dr C. Charpentier
- Neurologie : Pr. J. C. Lacour et Pr. X.Ducrocq
- Chirurgie cardiovasculaire et Transplantation : Pr. J.P. Carteaux
- Maladies respiratoires : Pr. J.F. Chabot
- Maternité régionale : Dr O.Thiébauges et Dr M.O. Delaporte

Les médecins des services correspondants participent lorsqu'ils sont concernés ou sollicités pour des dossiers.

Les médecins d'autres centres hospitaliers et les médecins libéraux ont la possibilité de participer aux réunions s'ils souhaitent un avis sur un dossier ou lorsque l'un de leurs patients fait l'objet d'une présentation.

Les étudiants hospitaliers, les internes DES en formation dans les services participants assistent également régulièrement aux réunions.

Enfin on peut noter la présence d'invités à certaines réunions :

- Pr. P. de Moerloose du service angiologie et hémostase Hôpital Universitaire de Genève lors de la réunion du 11 février 2003.
- Dr F.Boehlen du service angiologie et hémostase Hôpital universitaire de Genève lors de la réunion du 18 mars 2003.
- Dr Chaudier, HIA Legouest Metz et Dr F. Duhoux dermatologie CHU lors de la réunion du 8 janvier 2004.

IV. Les ressources de la coordination

La coordination s'appuie sur les ressources utiles sur le plan médical (consultation, hospitalisation) des différents services cliniques constitutifs et des services correspondants.

La réalisation des investigations biologiques est assurée par le secteur hémostase du service hématologie biologique du CHU et de l'unité Inserm 734 (Inserm, Université H. Poincaré, Nancy I).

Un groupe de travail sur les antithrombotiques travaillant dans le cadre de Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles fournit des ressources complémentaires sur la bonne utilisation des médicaments.

V. Documents référentiels

Parmi les documents de référence, les plus souvent utilisés, on retrouve entre autre les numéros spéciaux de Chest (6^e et 7^e conférences de l'*American Collège of Chest Physicians*) et de STV sur les antithrombotiques, les conférences d'experts sur les antithrombotiques (recommandations sur la prophylaxie de la thrombose péri opératoire et obstétricale, les thrombopénies induites par les héparines ; thrombophilie et grossesse).

Pour les mises au point, les actes du Congrès de Tours [30] ont été utilisés pour les discussions concernant les pathologies associées aux antiphospholipides.

VI. Principes de fonctionnement des réunions de la coordination

1. Modalités de participation

Les médecins appartenant aux services constitutifs de la coordination sont invités à toutes les séances.

Il en est de même pour les médecins qui participent régulièrement aux réunions et/ou demandent spécifiquement à être informés des séances prévues.

Tout médecin, faisant partie ou non de la coordination, hospitalier ou non, peut participer à une réunion lorsqu'il souhaite présenter un dossier. Pour cela il fait une demande auprès du secrétariat de la coordination afin de déterminer la séance auquel il peut assister et les modalités de participation.

Il est souhaité habituellement que le dossier soit présenté par le médecin ayant en charge le patient ; mais si cela n'est pas possible c'est au médecin hospitalier qui a vu le patient en consultation de le faire.

En cas d'absence du médecin qui interroge la coordination et si le patient n'a pas été suivi par un membre de la coordination, le dossier peut tout de même être discuté mais des réserves seront émises sur la validité du recueil des éléments cliniques et para cliniques, de la préférence et qualité de vie du patient.

2. Présentation des dossiers

La situation clinique est présentée de manière **synthétique et systématique** de préférence donc par le médecin ayant en charge le patient.

La présentation est **anonyme**.

La présentation doit comporter certains éléments essentiels comme les données cliniques et para cliniques, la qualité de la conduite du traitement anticoagulant et la qualité de vie ainsi que les préférences du patient quant à la poursuite du traitement.

A la fin de sa présentation, le médecin doit poser de manière précise **la ou les questions qu'il soumet à la coordination**.

La **discussion pluridisciplinaire** va permettre d'établir une proposition de démarche diagnostique ou thérapeutique, en se basant sur les recommandations officielles des documents de consensus qui seront adaptées au contexte clinique.

Le médecin, en charge du patient, reste cependant maître de la décision c'est-à-dire **d'appliquer ou non l'avis de la coordination**. Il pourra également stipuler dans le dossier qu'il y a eu un avis de la coordination mais pas qu'il s'agit d'une décision de celle-ci.

La coordination garde un **rôle consultatif**.

Le compte-rendu des réunions est établi dans les jours qui suivent et adressé à l'ensemble des participants et aux médecins ayant souhaité recevoir les comptes-rendus même s'ils ne participent pas aux réunions.

Le compte-rendu résume les dossiers et les discussions du groupe, indique la suggestion de prise en charge mais l'avis ne figurera pas dans les dossiers cliniques.

VII. Bilan de l'activité de la coordination du CHUN

Ce bilan concerne donc la période d'avril 2002 à avril 2005 correspondant aux trois premières années d'activité.

Une *dizaine de médecins*, faisant partie des services constitutifs, participe régulièrement aux réunions de la coordination.

Quatre cent quarante quatre médecins ont participé aux réunions, avec une moyenne de plus de douze participants.

Les compte-rendus sont établis systématiquement depuis avril 2002, habituellement par le Pr Lecompte ou Pr Wahl.

Le nombre total de compte-rendus diffusés s'élève à *mille onze exemplaires*, soit une moyenne de plus de *vingt huit médecins destinataires* pour chaque compte-rendu.

Plus de *deux cent quatre vingt dossiers* ont été soumis à la coordination, soit une moyenne supérieure à huit dossiers par séance.

Certains dossiers ont été présentés à plusieurs reprises en fonction de nouveaux éléments diagnostiques, de l'évolution sous traitement ou à l'arrêt du traitement, suivis de grossesses.

Les dossiers hospitaliers provenaient en majorité des services du CHUN dans une proportion de 95 %.

Des dossiers étaient issus également d'autres hôpitaux de la région Lorraine (centre Alexis Vautrin de Nancy, hôpital d'instruction des armées Legouest de Metz) et de médecins libéraux (médecins généralistes, angiologues, cardiologues ou pneumologues).

Le tableau 13 et les graphiques suivants représentent la proportion de dossiers des différents intervenants.

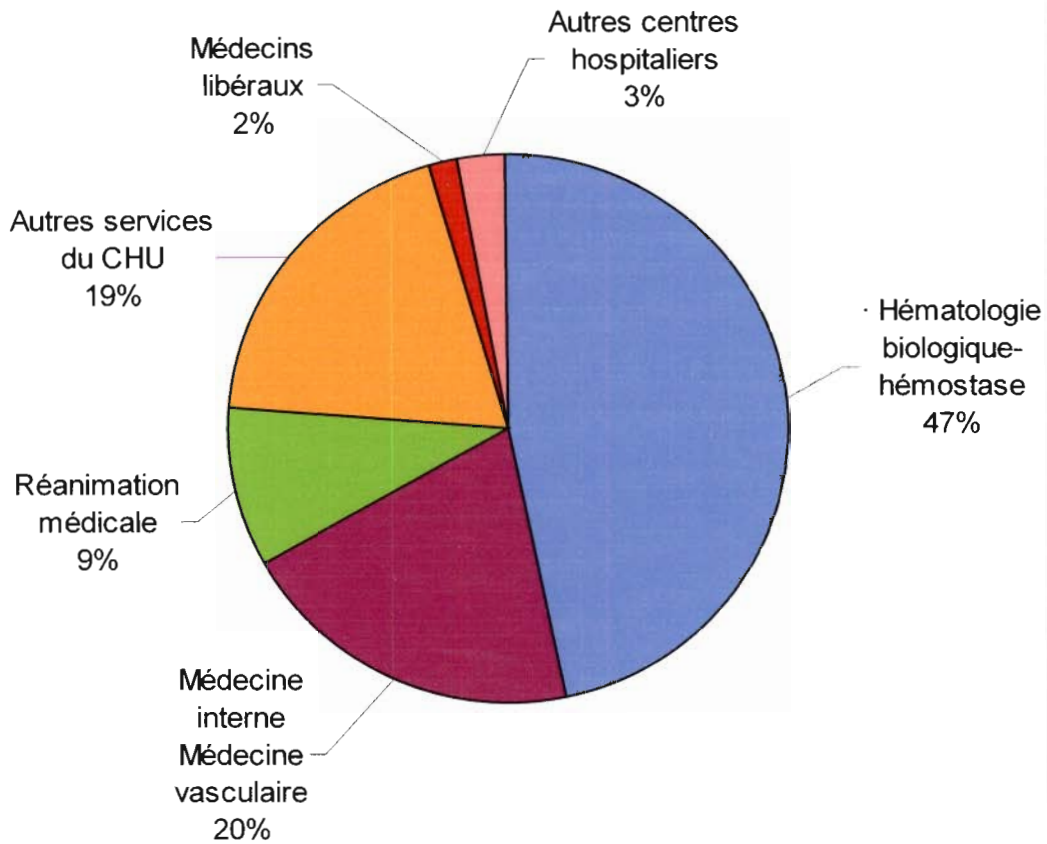
Une réserve est à considérer car d'une part dans certains comptes-rendus, le nombre de dossiers discutés n'est pas précisé. D'autre part, il est fait mention du médecin présentant le dossier qu'à partir du compte-rendu de juin 2003.

Ainsi parmi les 280 dossiers discutés lors des réunions, le médecin présentant le dossier est précisé dans 180 cas.

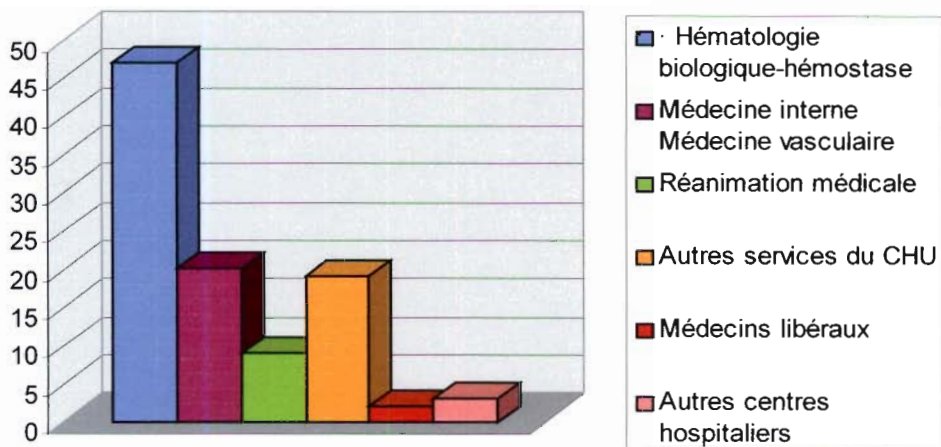
Tableau 13 : Répartition des dossiers selon les services

	Nombre de dossiers
Services coordonnateurs	
Hématologie biologique-hémostase	84
Médecine interne Médecine vasculaire	36
Réanimation médicale	17
Autres services du CHU	
Neurologie	13
Neuroanesthésie	3
Cardiologie	3
Médecine B	3
TD6	1
HGE	1
TD8	2
Maladie respiratoire	1
Néphrologie	3
Médecine E	1
Médecine A	3
Réanimation pédiatrique	1
Médecins libéraux	3
Autres centres hospitaliers	
Hôpital LEGUEST	1
CAV	1
Maternité	1
Néonatalogie	1
Dermatologie	1

Nombre de dossiers présentés



Nombre de dossiers en pourcentage



Les questions abordées, concernent le plus souvent la maladie thromboembolique et son traitement, ce qui donne tout son sens à cette coordination.

Certains dossiers concernent également des thromboses artérielles et des manifestations obstétricales, en particulier dans le cadre de syndrome des antiphospholipides et des hyperhomocystéinémies.

Ainsi, parmi les principaux aspects discutés au cours de ces réunions, on note :

- Durée optimale du traitement anticoagulant selon les situations cliniques particulières,
- Syndrome des antiphospholipides avec son diagnostic biologique (ELISA, dRVVT),
- Gestion des traitements antithrombotiques difficiles : résistance aux AVK, traitements instables, surdosage en AVK, association AVK-inhibiteurs plaquettaires (aspirine),
- Thrombopénie Induite par Héparine,
- Projet de grossesse et MTEV,
- Traitement hormonal (contraception oestroprogestative et traitement hormonal substitutif) et MTEV,
- Traitement anticoagulant et complications hémorragiques notamment chez la personne âgée,
- Surdosage AVK et valves mécaniques cardiaques,
- Thrombophlébite cérébrale,
- Thromboses insolites (artérielles, splanchniques...),
- Diagnostic biologique de la thrombophilie constitutionnelle et imagerie de la MTEV,
- Dossiers complexes de malades hospitalisés,
- Conduite à tenir pour une chirurgie programmée selon antécédent de MTEV.

VIII. Diffusion

1. Connaissance de la coordination

La connaissance de la coordination, au sein du CHU et des autres hôpitaux ainsi que des médecins libéraux, se fait par la délivrance de documents de promotion particulièrement aux services impliqués dans la prise en charge de la MTEV.

La promotion se fait également par des informations lors des réunions médicales, des forums de formation (Semaine Médicale Lorraine), EPU.

2. Les comptes-rendus

Les comptes-rendus sont adressés par le secrétariat de la coordination aux médecins participants aux réunions, aux chefs des services participants à la coordination ainsi qu'aux médecins qui en font la demande.

B. Projets et perspectives d'évolution

I. Institutionnelles

Après avoir fonctionné sur différents modes de collaboration, les perspectives d'évolution de la coordination restent à définir.

L'officialisation de cette coordination dans le cadre d'une démarche d'amélioration de la prise en charge des pathologies concernées pourrait être un objectif.

Dans cette perspective, la coordination pourrait évoluer vers un Comité des décisions thérapeutiques pluridisciplinaire et s'intégrer dans le cadre d'une filière ou un réseau de soins. Ainsi un dossier de demande « Centre de référence de maladie rare » a été déposé en 2005 pour la prise en charge des thrombophilies les plus rares, ceci en coordination avec les CHU de Dijon et Reims.

II. Les démarches associées

Certains membres de cette coordination sur la MTEV et les traitements anti-thrombotiques difficiles, font partie d'un groupe de travail de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles consacré aux traitements anti-thrombotiques.

Ce groupe a entre autre pour mission de s'assurer du bon usage du médicament et associe des prescripteurs à des pharmaciens.

Il assure également la rédaction de documents de référence pour les médecins et les patients comme les fiches d'utilisation des héparines.

III. La recherche clinique

Dans l'optique d'une démarche standardisée pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire en milieu hospitalier (notamment au service d'accueil des urgences), un groupe de travail spécifique a réalisé une évaluation comparative de l'angioscanner hélicoïdal et de l'IRM dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique [27].

En marge de la coordination, une évaluation a également été réalisé concernant la perception de la gestion des traitements antithrombotiques par les médecins généralistes de la région Lorraine et leurs patients [28].

Il en ressort que l'éducation thérapeutique des patients reste insuffisante actuellement et suggère l'importance des structures formalisées de gestion des antithrombotiques telles les cliniques des anticoagulants à la fois pour l'éducation thérapeutique et le suivi des patients en collaboration avec les médecins libéraux (généralistes, angiologues) mais également pour répondre aux besoins de formation des prescripteurs.

C. Discussion critique et propositions d'évolution

I. Concernant les réunions de la coordination

La coordination du CHUN sur la MTEV et les traitements antithrombotiques difficiles présente plusieurs intérêts :

- Elle joue probablement un rôle important dans le système de soins
- Elle permet une concertation multidisciplinaire en réunissant des experts de nombreuses disciplines (médecins internistes, biologistes, angiologues, réanimateurs, cardiologues, pneumologues, neurologues, gynéco-obstétriciens, généralistes ...).
- Elle participe à la formation des externes du service d'hématologie biologique et des internes en biologie et en hématologie.
- Elle aide à la résolution des cas les plus difficiles notamment à la lumière des données les plus actuelles dans le respect de la sensibilité du médecin prescripteur et de la demande du patient.

Par contre le caractère mensuel de ces réunions peut être un inconvénient, lorsqu'il convient de résoudre des questions urgentes, même s'il est vrai que les médecins de la coordination sont habituellement disponibles pour donner un avis d'expert à titre personnel.

Pour remédier à cette difficulté, on peut proposer la tenue de deux réunions mensuelles. Cela permettrait d'avoir alors un nombre limité de dossiers par réunions, de pouvoir traiter tous les dossiers de façon complète (puisque faute de temps certains dossiers ont du être reportés à une réunion ultérieure ou vus de façon incomplète) et donc des réunions plus courtes.

Par ailleurs, l'organisation d'une astreinte des médecins participants à la coordination pourrait être une réponse intéressante afin de répondre en temps utile aux difficultés rencontrées par les médecins hospitaliers et libéraux de la région.

On pourrait également proposer la présence, à toutes les réunions, d'au moins un médecin référent des principaux services impliqués dans les différents aspects de la MTEV et des traitements antithrombotiques.

En effet, cela permettrait de traiter les différents aspects des dossiers et ne pas avoir à repousser les décisions comme cela été le cas à plusieurs reprises faute de présence de certains intervenants.

Bien qu'une certaine standardisation dans la présentation des dossiers soit souhaitée, celle-ci dépend toujours du présentateur.

Ainsi la présentation des dossiers sous forme d'une fiche regroupant de façon systématique l'ensemble des éléments cliniques et paracliniques, ainsi qu'une exposition claire des questions soumises à la coordination, pourrait être une réponse.

Nous proposons, en annexe, un exemple de fiche qui pourrait être utilisé pour les présentations de dossier.

L'utilisation de ce type de fiche, ainsi que la délimitation d'un temps de présentation des dossiers pourrait permettre un gain de temps et pouvoir accorder ainsi plus de temps à la concertation et voir un plus grand nombre de dossiers.

Actuellement la coordination veut garder uniquement un rôle de consultant spécialiste, ne s'impliquant pas dans les décisions alors que c'est l'attitude attendue par certains présentateurs. La responsabilité de la décision finale est laissée à l'appréciation du médecin.

La coordination devrait s'impliquer plus, en donnant une réponse écrite, à chaque fiche de présentation, en tenant compte de la préférence du patient et de l'avis de son médecin référent. Pour cela, il convient de respecter un certain nombre de précautions pour éviter les erreurs d'interprétation induites par la présentation, comme l'illustrera un des cas cliniques envisagés dans le prochain chapitre.

On peut envisager deux situations, soit le patient a été suivi par un médecin de la coordination, qui en devient le référent. La coordination devra alors prendre une décision après sa concertation multidisciplinaire et celle-ci devra être appliqué.

Soit le patient n'a pu être suivi par un membre de la coordination, alors la coordination ne donnera qu'un avis, le médecin gardant alors la responsabilité de la décision soit de suivre les recommandations de la coordination soit de ne pas en tenir compte.

Nous proposons en annexe un exemple de fiche de réponse de la coordination.

Actuellement on ne dispose pas de réel suivi des dossiers puisqu'il n'y a pas de retour systématique d'information en dehors des situations nécessitant à nouveau un avis auprès de la coordination.

Il serait intéressant de disposer de fiches de retour que les médecins ayant consulté la coordination renverraient au secrétariat de la coordination, lorsqu'ils ont appliqué les décisions de celle-ci ou lors des périodes de réévaluation régulière.

Les dossiers présentés à la coordination sont en grande majorité, soit à plus de 95%, issus de services du CHU.

Cela montre d'une part une connaissance insuffisante de la coordination par les hôpitaux périphériques et les médecins extrahospitaliers mais également une difficulté d'accès à la coordination.

Il convient donc de mieux faire connaître la coordination lors des différentes rencontres avec les médecins (Semaine médicale Lorraine, EPU, lettre d'information transmise aux hôpitaux de la région et aux médecins libéraux plus particulièrement impliqués dans la MTEV).

On peut également envisager une présentation des dossiers de manière écrite à partir d'une fiche de présentation (sans que les médecins soient présents physiquement à une réunion), la coordination donnerait alors une réponse écrite qui ne serait qu'un avis consultatif.

La tenue de séances bibliographiques, souhaitée à plusieurs reprises mais non réalisée, devrait être un objectif de la coordination.

II. Concernant les compte-rendus

Ces comptes-rendus des réunions de la coordination sont établis depuis avril 2002.

Ils ont été réalisés, le plus souvent, par MM. les Pr. Lecompte et Wahl et soumis aux commentaires des autres membres de la coordination.

On peut discuter de l'intérêt de ces comptes-rendus. En effet, les premiers comptes-rendus sont très succins et commencent à être détaillés qu'à partir du compte-rendu de mars 2003.

L'intérêt de ces comptes-rendus est tout de même d'assurer ainsi une trace de la tenue effective de ces réunions.

Le plus souvent ces comptes-rendus restent tout de même assez sommaires et ne reprennent que les principaux éléments du dossier, ne stipulent pas les différents éléments de la concertation et parfois l'avis donné n'est pas clairement précisé ou tout simplement la coordination n'a parfois pas d'avis à donner.

Dans la mesure où l'on souhaite poursuivre l'élaboration de compte-rendu et afin de les améliorer, on peut suggérer la présence d'une secrétaire médicale afin d'avoir un recueil exhaustif des données de la concertation.

Il pourrait y avoir établissement de 2 comptes-rendus. Un compte-rendu général qui serait proche de ceux actuellement disponibles, qui reprendrait l'essentiel des dossiers traités et serait adressé à l'ensemble des destinataires.

Un 2^e compte-rendu, lui détaillé, reprenant la fiche de présentation du dossier, tous les éléments de la concertation notamment s'il y a eu des avis divergents et la proposition de réponse retenue selon la fiche qui a été proposée. Ce dernier compte-rendu ne serait adressé qu'au médecin ayant soumis le dossier à la coordination.

Par ailleurs ces compte-rendus sont adressés à de nombreux médecins bien que certains d'entre eux n'aient participé ou soumis aucun dossier à la coordination comme on n'a pu le constater dans le tableau 11.

Il serait souhaitable que les médecins, non membres de la coordination, désirant recevoir ces comptes-rendus le signalent, dans la mesure où ceux-ci n'ont pas grand intérêt s'ils n'ont pas eu de dossier présenté.

D. EXEMPLES DE DOSSIERS PRESENTES A LA COORDINATION

DOSSIER 1 :

Monsieur D.F., né en 1957.

Les antécédents médico-chirurgicaux sont marqués par :

- uvéite de l'œil gauche en juin 2000,
- épisclérite de l'œil gauche en octobre 2002 avec bilan clinique et paraclinique (biologie et scanner thoraco-abdominal) normaux,
- lombosciatique,
- coliques néphrétiques,
- cryptorchidie.

Facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse :

- personnels : obésité,
- familiaux : embolie pulmonaire post-chirurgicale chez la mère.

Histoire de la maladie thromboembolique veineuse :

- épisode de TVP et d'EP post opératoire en mai 99 dans les suites d'une cure endoscopique d'une sténose urétrale.

Le bilan de thrombophilie réalisé en hémostase s'est avéré négatif.

Histoire actuelle :

Hospitalisation du 27/01 au 01/02/2005 pour une EP, proximale du lobe inférieur gauche et segmentaire bilatérale diagnostiquée à l'angioscanner, sans signe de gravité.

Cet épisode thrombotique a été favorisé par une sciatique symptomatique et s'est manifesté par une douleur de l'hypochondre gauche et une dyspnée progressive.

Il n'y a pas eu de TVP retrouvée à l'écho Doppler veineux des membres inférieurs.

Du 2 au 11 février 2005, Monsieur D.F est réhospitalisé dans un autre service, pour une récurrence de douleurs de l'hypochondre gauche.

Le nouveau scanner thoraco-abdominal ne retrouve qu'un petit thrombus pariétal de l'artère lobaire inférieure gauche sans signe d'infarctus parenchymateux ni épanchement pleural.

L'INR est dans la fourchette thérapeutique à 2,7 ; les D-dimères augmentés à 4300.

Le patient sera revu en mars 2005 en hémostasie avec un bilan de thrombophilie restant négatif.

En mai 2005, il est vu en consultation de médecine vasculaire avec proposition d'un traitement AVK d'au moins un an et une réévaluation annuelle du rapport bénéfice-risque.

A cette occasion, la reprise de l'interrogatoire du patient a permis de confirmer que celui-ci n'avait présenté que 2 épisodes thromboemboliques en 99 et janvier 2005 avec des facteurs déclenchants dans les 2 cas.

Cependant dans le courrier concernant la 2^e hospitalisation, daté du mois de mars 2005, il est fait mention de 4 épisodes thromboemboliques dont deux correspondent à une mauvaise transcription (épisodes d'EP après une cure de hernie inguinale en 2000 et en 2004 mais qui ne concernent pas le patient).

L'examen du dossier relatif à cette hospitalisation montre une possible confusion dans les dossiers avec ajout d'antécédent dans le dossier du patient alors que cela ne le concernait pas,

Ce dossier a été présenté à une réunion de la coordination sur la MTEV et les traitements antithrombotiques difficiles.

L'intérêt était de montrer l'importance du recueil de données et de la présentation des dossiers devant la coordination, de discuter de la durée optimale du traitement et de l'interprétation du test de venin de vipère (qui était positif chez le patient mais sous traitement anticoagulant).

Ce dossier est intéressant à plus d'un titre.

En effet la manière dont les dossiers sont présentés devant la coordination est importante, pouvant induire des erreurs dans l'analyse des situations et donc des décisions proposées.

Cela montre donc la nécessité d'une présentation standardisée des dossiers à l'aide d'une fiche, comme celle qui a été proposée.

De plus, cela permet de comprendre le souhait de la coordination de proposer pour l'instant qu'un avis consultatif et de laisser la responsabilité de la décision concernant le patient au médecin responsable de ce dernier.

DOSSIER 2 :

Madame G. S. ; née en 1974.

Facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse :

- personnels : contraception orale par Adépal puis Monéva,
- familiaux : TVP chez mère en post-partum et chez une sœur.

Histoire de la maladie thromboembolique veineuse :

- Patiente suivie depuis novembre 2001 au CHU de Nancy ; initialement par les services de réanimation médicale et d'hématologie biologique pour une maladie thromboembolique veineuse.

- Octobre 2001 : TVP proximale du membre inférieur droit au niveau des veines iliaque et fémorale profonde suite à un changement de pilule contraceptive (passage d'Adépal à Monéva).

- Novembre 2001 : mise en évidence d'un syndrome des antiphospholipides et d'un état de résistance à la protéine C activée avec confirmation d'un polymorphisme hétérozygote du facteur V Leiden.

Poursuite du traitement AVK au long cours depuis octobre 2001

- Octobre 2003 : persistance d'anticoagulants circulants (élévation des Ac antiphospholipides et des Ac anticardiolipides), élévation nette des anticorps antinucléaires.

- Dossier présenté à la Coordination en décembre 2003 concernant le traitement anticoagulant à utiliser en cas de grossesse qui est désirée par la patiente.

- Septembre 2004 : grossesse en cours sous traitement par enoxaparine à dose hypocoagulante conformément à l'avis formulé par la Coordination en décembre 2003.

- Octobre 2004 : 2^e trimestre d'une grossesse gémellaire. Surveillance régulière clinique, biologique et obstétrique de cette grossesse à haut risque.

- Fin décembre 2004 : transfert à la Maternité Régionale de Nancy (MRAP) pour une pré-éclampsie sévère compliquée d'un HELLP syndrome.

Césarienne en urgence à 25 semaines d'aménorrhée pour sauvetage maternel mais avec issue défavorable avec 2 morts nés.

Eruption faciale faisant évoquer un lupus érythémateux disséminé.

- Mars 2005 : confirmation d'un SAPL associé à un lupus systémique *incipiens* se manifestant par un vespertilio et des arthralgies digitales.

Bilan en vu d'un traitement par Plaquénil et suivi également à la MRAP.

- Mai 2005 : bilan néphrologique confirmant un accident vasculo-rénal lors de sa première grossesse avec bilan néphrologique biologique et morphologique , à distance de cette grossesse, satisfaisant.

- Août 2005 : traitement par Plaquenil depuis mai 2005

Persistance des anomalies immunologiques (AC anti-nucléaires et anti-DNA natifs positifs, Ac anti-Ro positifs)

- Décembre 2005 : situation clinique stable, en cas de nouvelle grossesse celle-ci serait envisager cette fois-ci avec un traitement par aspirine avant la conception et une HBPM dès le début de grossesse.

Ce dossier est un exemple de dossier complexe vu en concertation multidisciplinaire au cours des réunions de la coordination sur la MTEV et les traitements antithrombotiques difficiles.

En effet, on constate que la complexité de la pathologie nécessite une prise en charge par différents spécialistes : médecine vasculaire, biologiste, gynéco-obstétricien, néphrologue .

D'où l'intérêt de la Coordination qui permet de regrouper au cours de séances l'ensemble des intervenants et ainsi d'harmoniser au mieux la prise en charge des patients.

On constate également que, dans certaines situations difficiles, la coordination peut exprimer un avis ne permettant pas de résoudre la question voire conduire à des échecs.

Dans de telles situations, il est primordial d'analyser les raisons de l'échec, d'où l'importance d'un retour d'informations, afin de revoir les modalités de prise en charge.

DOSSIER 3 :

Madame M. J., née en 1920.

ATCD médicochirurgicaux :

- HTA,
- dyslipidémie,
- hystérectomie
- PTH bilatérale,
- terrain atopique

Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse :

- âge,
- insuffisance veineuse des membres inférieurs.

Histoire de la maladie thromboembolique veineuse :

- EP distale en juin 2002 avec prise en charge dans une clinique nancéenne.

Traitement AVK interrompue au bout de 6 mois.

Bilan d'hémostase en février 2003 avec mise en évidence d'une augmentation isolée du facteur VIII.

Suivi régulier par pneumologue et angiologue libéraux.

- Hospitalisation au CHU en janvier 2004 pour un deuxième épisode d'EP un an après l'arrêt du traitement anticoagulant.

Il s'agit d'une EP bilatérale segmentaire et sous segmentaire diagnostiquée par scintigraphie pulmonaire de ventilation perfusion réalisée suite à une dyspnée brutale avec tachycardie.

En raison d'une insuffisance rénale, la patiente est traitée initialement par héparine IV avec relais par Préviscan.

Une TVP fémoro-poplitée gauche est mise en évidence à l'écho-doppler veineux des membres inférieurs.

Le bilan complémentaire restera sans particularités en dehors de la mise en évidence d'anticorps anti-phospholipides (technique ELISA) non confirmée par une deuxième détermination.

Le facteur VIII est retrouvé augmenté au-delà de 150%.

- suivi depuis avril 2004 en consultation au CHU : proposition d'un traitement AVK pour une durée d'un an si le rapport bénéfice risque reste satisfaisant.

- Février 2005 :

- état clinique stable, suivi satisfaisant du traitement anticoagulant
- augmentation facteur VIII confirmée (281%)
- augmentation persistante des D-dimères à distance de la thrombose

- Mars 2005 :

- confirmation présence d'anticorps anti-phospholipides de type IgG
- TDM thoraco-abdominale réalisée pour éliminer un syndrome paranéoplasique devant l'élévation persistante des D-dimères. Absence de lésion suspecte.

Ce dossier est représentatif de ceux présentés à la coordination concernant notamment la nécessité d'une évaluation régulière du rapport bénéfice risque d'un traitement anticoagulant et ce d'autant qu'il s'agit de personnes âgées chez lesquelles le risque d'accidents sous traitement AVK est plus important.

Devant ce cas de maladie thromboembolique récidivante avec thrombophilie biologique (anticorps anti-phospholipides) et la persistance de D-dimères élevés, les recommandations officielles suggèrent un traitement d'au moins un an, mais avec probablement nécessité d'un traitement au long cours dans la mesure où le rapport bénéfice-risque reste en faveur de la poursuite du traitement anticoagulant.

Conclusion

Au cours de ces dernières années, on a pu observer une évolution importante dans la connaissance de la maladie thromboembolique notamment en ce qui concerne les facteurs de risque qui vont la déterminer.

Ainsi la MTEV est une pathologie multifactorielle où l'interaction de facteurs de risque acquis et constitutionnels, qui est dynamique et temps-dépendant, n'est pas encore parfaitement connue mais est un préalable au développement des thromboses.

L'intérêt pour le patient serait de définir son risque thrombotique individuel et d'adapter ainsi le type de traitement mais surtout la durée optimale de celui-ci qui est un des problèmes habituellement rencontrés.

Le traitement de la MTEV a connu, à différentes étapes, de grandes avancées ayant permis d'améliorer le pronostic de la maladie avec un souci constant d'améliorer le rapport bénéfice-risque c'est-à-dire en réduisant le plus possible les récurrences mais également les complications notamment hémorragiques.

Le développement récent de nouveaux anticoagulants s'inscrit dans cette logique mais nécessite encore des évaluations.

La prise en charge de la MTEV concerne de nombreux praticiens tant en milieu hospitalier qu'en secteur libéral.

L'expérience de chacun montre que les situations complexes ne sont pas rares et nécessitent parfois un avis de plusieurs spécialistes.

C'est ainsi, que la Coordination du CHU de Nancy sur la MTEV et les traitements antithrombotiques difficiles, peut jouer un rôle important dans le dispositif régional de santé.

En effet, par une concertation multidisciplinaire, elle assume son rôle d'expert et d'aide à la résolution des cas les plus complexes en adaptant au contexte clinique les recommandations validées des consensus nationaux et internationaux.

Depuis avril 2002, les réunions qui sont tenues régulièrement ont permis de réunir plus de 400 médecins et de discuter d'environ 280 dossiers.

Certaines améliorations sont nécessaires quant au fonctionnement actuel : standardisation des présentations de dossiers, un engagement plus important de la Coordination (avis ou décisions) quant aux réponses apportées, les compte-rendus de ces réunions, le recueil d'informations en retour.

Cette structure de coordination, dont la première étape, a donc été la mise en place de ces réunions multidisciplinaires, doit s'interroger sur ses perspectives d'évolution.

Il serait souhaitable, vu le rôle important qu'elle peut jouer, qu'elle soit officialisée dans le cadre d'une démarche d'amélioration de la prise en charge de la MTEV et des pathologies qui s'y rattachent. Pour cela, la Coordination pourrait évoluer vers un Comité des décisions thérapeutiques pluridisciplinaire et s'intégrer dans un réseau de soins.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Buller H R, Sohne M, Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; **3** : 1554-60.
- [2] Rosendaal FR. Venous thrombosis : a multicausal disease. *Lancet* 1999; **353** : 1167-73.
- [3] Emmerich J. Fréquence et facteurs de risque de la maladie veineuse thrombo-embolique. *Rev Prat* 2003 ; **53** : 14-19.
- [4] Oger E, Lacut K, Scarabin PY. Thrombose veineuse profonde : épidémiologie, facteurs de risque acquis. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2002 ; **51** : 124-128.
- [5] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; **4** : 295-306.
- [6] Emmerich J, Aiach M. Facteurs génétiques de risque de thrombose. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2002 ; **51** : 129-134.
- [7] Scarabin P Y, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003 ; **362** : 428-32.
- [8] Lapostolle F. Risque de thrombose veineuse et transports aériens prolongés. *Sang Thrombose vaisseaux* 2002 ; n°7 ; **14** : 401-403.
- [9] Boccalon H, Boneu B, Emmerich J, Thalamas C, Ruidavets J B. Long-haul flights do not activate hemostasis in young healthy men. *J Thromb Haemost* 2005; **3** : 1539-41.
- [10] De Moerloose P, Boehlen F. Thrombophilies. *Rev Prat* 2003; **53** : 20-24.

- [11] Simone B, Braun E, Quéré I, Janbon C. Manifestations vasculaires de l'homocystinurie. *Sang Thrombose vaisseaux* 2002 ; n°5 ; **14** : 323-326.
- [12] Robert A, Eschwège V. Système de groupe sanguin ABO et thrombose veineuse profonde. *Sang Thrombose vaisseaux* 2004 ; n°2 ; **16** : 96-100.
- [13] Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; **126** : 401S-28S.
- [14] Buller H R, Davidson B L, Decousus H, et al The Matisse Investigators. Fondaparinux ou Enoxaparine dans le Traitement Initial de la Thrombose Veineuse Profonde Symptomatique. Essai Randomisé. *Annals of Internal Medicine* 2004 ; n°11 ; **140** : 867-873.
- [15] Buller H R, Davidson B L, Decousus H, et al The Matisse Investigators. Fondaparinux en sous-cutané comparé à héparine non fractionnée en intraveineuse dans le traitement initial de l'embolie pulmonaire. *New Engl J Med* 2003; **349** : 1695-702.
- [16] Cariou R. Le pentasaccharide (fondaparinux sodium, Arixtra) : avantage à la synthèse ?. *Sang Thrombose vaisseaux* 2004 ; n°7 ; **16** : 335-338.
- [17] Pinède L. Durée du traitement anticoagulant oral dans la TVP des membres inférieurs. *Annales de Cardiologie et d'Angéologie* 2002; **51** : 158-163.
- [18] Decousus et al. The PREPIC Study Group. Eight-Year Follow-Up of Patients With Permanent Vena Cava Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism. The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Circulation* 2005 ; **112** : 416-422.
- [19] Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, Baudo F, Berrettini M, Testa S, D'Angelo A, Tognoni G, Barbui T. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs.conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; **3** : 848-853.

[20] Couturaud F, Lacut K, Gut-Gobert C, Leroyer C, Mottier D. Antivitamine K dans la prévention au long cours : quel degré d'anticoagulation, pour quelle efficacité et quel risque ? *Sang Thrombose vaisseaux* 2005 ; n°1 ; **17** : 23-31.

[21] Pinède L et al. Comparison of 3 and 6 Months of Oral Anticoagulant Therapy After a First Episode of Proximal Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism and Comparison of 6 and 12 Weeks of Therapy After Isolated Calf Deep Vein Thrombosis. The DOTAVK Study. *Circulation* 2001; **103** : 2453-2460.

[22] Fiessinger JN. Quelle durée de traitement pour la maladie veineuse thrombo-embolique? *Sang Thrombose vaisseaux* 2003 ; n°2 ; **15** : 75-77.

[23] Conférence de consensus. Thrombophilie et grossesse. Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. www.anaes.fr-www.sante.fr

[24] Leger P, Cambus J P, Boneu B, Boccalon H. Les cliniques d'anticoagulants. *Sang Thrombose vaisseaux* 2003 ; n°6 ; **15** : 288-290.

[25] Lévesque H, Borg J Y. Les centres de suivi et de conseil des traitements anticoagulants : un outil pour diminuer le nombre de complications hémorragiques des antivitamines K. *La revue de médecine interne* 2003 ; **24** : 75-77.

[26] Bulletin de l'AFSSAPS et des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Mai 2001 n°1. www.afssaps.sante.fr.

[27] Blum A, Bellou A, Guillemin F, Douek P, Laprévotte-Heully MC, Wahl D. Performance of magnetic resonance angiography in suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2005; **93** : 503-11.

[28] Mervelay V, Maison F, Lecompte T, Wahl D, Paille F. Traitement par antagoniste de la vitamine K en médecine générale. Evaluation de l'éducation des patients et enquête de pratique des généralistes en Lorraine. *Concours Médical* 2005 ; **127** : 725-7.

[29] Wahl D. Prise en charge de la maladie thrombo-embolique veineuse. OTHELO. *Sang Thrombose vaisseaux* 2005.

[30] 9th International Symposium on Antiphospholipid Antibodies. Tours, France, September 12-16, 2000. *J Autoimmun* 2000 ; **15** : 81-271.

[31] Dictionnaire Vidal année 2005

Annexes

1. Fiche de saisie pour présentation d'un dossier à la coordination du CHUN sur la MTEV et les traitements antithrombotiques difficiles.
2. Fiche de facteurs de risque de récurrences thromboemboliques.
3. Fiche de réponse de la coordination du CHUN sur la MTEV et les traitements antithrombotiques difficiles.
4. Exemple de compte-rendu de réunion de la coordination du CHU sur la MTEV.

Fiche de saisie pour présentation d'un dossier à la
**Coordination du CHUN sur la MTEV et les traitements
antithrombotiques difficiles.**

Nom :
Prénom :
Sexe :
Date de naissance :

Médecin traitant :
Médecin référent :

○ **ATCD**

- personnels : - généraux,
 - MTEV,
 - pour les femmes : grossesse normale ou pathologique
 (thrombose maternelle ; FCS ; MFIU ou prématurité)
- familiaux : notion thrombophilie ; arbre généalogique

○ **Histoire actuelle**

- Type de pathologie : thrombose (TVP, EP); incident lié à un traitement anticoagulant
Nombre d'épisodes documentés, date et localisation
Circonstances de survenue : facteurs de risque réversible ?

○ **Moyens du diagnostic**

- Biologie :
 - Hémogramme
 - Recherche thrombophilie plasmatique (phénotype) et étude ADN (génotype)
 - Groupe sanguin ABO
- Données de l'imagerie :

○ **Impacts psychologiques de la maladie et du traitement**

○ **Qualité de vie**

○ **Préférence du patient**

○ **Question (s) soumise (s) à la coordination**

Facteurs de risque de récives thromboemboliques

A) Réversibilité du facteur de risque [20]

1. Facteurs de risque réversibles majeurs

- immobilisation prolongée (au moins 3 jours) : hospitalisation, chirurgie, anesthésie générale,
- fracture ou immobilisation plâtrée d'un membre inférieur.

2. Facteurs de risque réversibles mineurs

- hormonothérapie : THS (forme), contraception (laquelle),
- grossesse (normale ou pathologique),
- post-partum avec délai,
- voyage prolongé (durée, moyen, conditions)

3. Facteurs de risque persistants

- Age (>60 ans),
- cancer évolutif,
- affections médicales chroniques (IC IR) ou aiguës (infection aiguë ; affections rhumatologiques aiguës),
- varices.

B) Facteurs modulateurs

• **Thrombophilie**

-clinique : oui non si oui, définie par :

-biologique -polymorphisme V Leiden : hétérozygote homozygote

-polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine :
 hétérozygote (G/A) homozygote (A/A)

-déficit : AT protéine C protéine S

-facteur VIII augmenté : oui non

-présence : Ac anticardiolipide Ac de type lupique (TC+A, PTT-LA, DrVVT ou les 2)

-homocystéinémie : micromol par litre

• **Filtre cave** : oui non

• **Thrombose veineuse résiduelle** : oui non

• **D-dimères** (1 mois après arrêt du traitement anticoagulant)

Fiche de réponse de la
**Coordination du CHUN sur la MTEV et les traitements
antithrombotiques difficiles.**

Nom :

Prénom :

Sexe :

Date de naissance :

Médecin traitant :

Médecin référent :

Dossier présenté le : _____ par le Dr _____, membre de la coordination (1)

Synthèse du dossier

Question(s) soumise(s) à la coordination

Principales suggestions émises lors de la concertation pluridisciplinaire :

Avis et proposition(s) de la coordination

- concernant le traitement,
- concernant les investigations supplémentaires éventuelles,
- concernant le suivi par un membre de la coordination,
- concernant la périodicité de suivi.

Dr ANDRE ; Hémostase (Hématologie Biologique)
Dr AUDIBERT ; Neuro-anesthésie
Pr BOLLAERT ; Réanimation médicale – HC
Dr BRIQUEL ; Hémostase (Hématologie Biologique)
Pr BRONOWICKI ; Hépatogastro-entérologie – Brabois
Pr CARTEAUX ; Clinique des mal. cardio-vasculaires et transplant- Brabois
Pr CHABOT ; Maladies respiratoires
Dr CHARPENTIER ; Réanimation chirurgicale – HC
Pr de CHILLOU ; Cardiologie médicale
Pr DUCROCQ ; Neurologie
Dr FAYS ; Dermatologie – MVF
Dr X. FEINTRENIE ; 8 Square de Liège - Vandoeuvre
Dr FREDERIC ; Médecine H – HC
Pr KAMINSKY ; Médecine J
Dr LACOUR ; Neurologie
Dr LAPREVOTE-HEULLY ; Réa médicale polyvalente - HC
Pr LEVY ; Réanimation médicale - HC
Dr de MAISTRE ; Hémostase (Hématologie Biologique)
Dr NACE ; Réanimation centrale - HC
Dr NIPPERT ; Cardiologie
Dr PERRET-GUILLAUME ; Médecine B - Brabois
Pr WAHL ; Médecine H – HC

Chefs de service :

Pr ALIOT ; Cardiologie médicale
Pr KESSLER ; Néphrologie – Brabois
Pr MARTINET ; Pneumologie – Brabois
Pr PAILLE ; Médecine B – Brabois
Pr SCHMUTZ ; Dermatologie- MVF
Pr VILLEMOT ; Clinique des mal. cardio-vasculaires et transplant- Brabois
Pr WERYHA ; Endocrinologie – Brabois

Vandoeuvre, le 03 mai 2004

Objet : Compte rendu de la réunion de la coordination du CHU de Nancy sur la maladie thromboembolique veineuse et les traitements anti-thrombotiques difficiles qui s'est tenue le mardi 6 avril 2004.

Présents : Mesdames E. André, M.E. Briquel, M. Frédéric, M.C. Laprevote-Heully, C. Perret-Guillaume
Messieurs P.E. Bollaert, C. de Chillou, X. Ducrocq, T. Lecompte, E. de Maistre, D. Wahl

Internes-Externes : M. Béri, K. Lipinsky, I. Marchal, V. Toniolo, C. Wurtz (service d'hématologie biologique), B. Spingard (Médecine H)

Excusé : /

1. 12 dossiers ont été présentés lors de cette séance

✓ Cas n°1 – Melle Lipinsky et Pr Lecompte

Patient qui a présenté une thrombose veineuse profonde fémorale superficielle droite en décembre 2002, sans facteur déclenchant. Le bilan de coagulation a permis de mettre en évidence un polymorphisme 20210 A du gène de la prothrombine. Il présente également un polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et une hyperhomocystéinémie tout à fait modérée à 16,4 $\mu\text{mol/L}$. La question qui est posée est celle de la poursuite des AVK compte tenu de l'absence de facteur déclenchant de l'événement initial sachant que le patient doit bénéficier prochainement d'une chirurgie de thyroïde, faire un voyage au Canada et bénéficier d'investigations endoscopiques. A noter que deux enfants sont également porteurs du polymorphisme 20210 A du gène de la prothrombine. Il s'agit d'un patient représentant financier qui voyage souvent. Il a bénéficié au total de 15 mois de traitement. Compte tenu de cette durée déjà très prolongée, l'arrêt du traitement pourrait se discuter et être proposée au patient s'il en est d'accord. Une vitaminothérapie par folates et éventuellement par vitamines B6, B12 pourrait être proposée pour l'hyperhomocystéinémie.

✓ Cas n°2 - Pr Lecompte

Une patiente née en 1976, qui pèse actuellement 65 kg. Antécédent de net surpoids pondéral avec un poids maximum à 103 kg. Tabagisme actif, grossesse en cours avec dernières règles au 3 janvier 2004. Cette patiente conduit actuellement sa 6^e grossesse. La question posée est celle du traitement optimal pour cette grossesse. Rappel anamnestique : 1^{ère} grossesse en 1996, 2^e en 1997 compliquée par une thrombose veineuse profonde iléo-fémorale, 3^e grossesse en 1998, 4^e grossesse en 1999 avec interruption volontaire de grossesse et thrombose veineuse profonde post abortum. 5^e grossesse en 2000 sous enoxaparine 4000 unités par 24 heures, au 3^e trimestre elle va présenter une thrombose veineuse cérébrale. Le traitement AVK sera poursuivi jusqu'en juillet 2002. Sur le plan biologique, on a une hyperhomocystéinémie modérée avec un polymorphisme hétérozygote C677T du gène de la MTHFR. La question de la prophylaxie pendant la grossesse est posée : il est proposé de débiter au 2^e trimestre enoxaparine 4000 unités par jour puis 6000 unités, deux fois par jour au 3^e trimestre et pendant les 6 semaines du post partum.

✓ Cas n°3 -Dr Frédéric, B. Spingard, Pr Wahl

Madame M., patiente de 30 ans. L'histoire de sa maladie débute en 2000 par la découverte d'un lupus systémique avec néphropathie lupique, vascularite cérébrale, le syndrome des antiphospholipides : perte foetale et anticoagulant circulant de type phospholipides dépendant. La compliance au traitement est irrégulière, la patiente a dû être traitée à plusieurs reprises par des bolus d'endoxan. Une corticothérapie est en cours. Depuis un mois, elle a présenté des manifestations d'ischémie digitale conduisant à son hospitalisation à l'accueil des urgences il y a quinze jours. Les investigations réalisées ont permis de diagnostiquer une thrombose occlusive de la sous-clavière gauche et des thrombi multiples carotidiens droits de l'artère sous-clavière droite et de l'artère rénale droite. L'évolution défavorable de l'ischémie digitale gauche, sous héparine et aspirine a fait réaliser une thrombolyse par actilyse. Un relais a été pris par héparine et aspirine. L'évolution des thrombi carotidiens de l'artère sous-clavière droite et de l'artère rénale a été favorable. Compte tenu d'une évolution défavorable de l'ischémie digitale et de la persistance de l'occlusion sous clavière gauche, une mise en place d'un stent a été discutée après dose de charge de clopidogrel. La question posée à la coordination est de savoir quel est le relais à proposer pour la suite. Deux options sont discutées : soit une association d'antiplaquettaires compte tenu de la présence d'un stent et du caractère exclusivement artériel des thromboses de la patiente, soit, compte tenu de l'existence d'un syndrome néphrotique, une association d'anti-vitamine K et d'aspirine qui aurait l'avantage d'être plus efficace dans la prévention des thromboses veineuses. Le choix du traitement devra tenir compte des préférences de la patiente et de son observance.

✓ **Cas n°4 – Dr Lacour**

Femme née en 1931 qui a présenté un accident vasculaire cérébral ischémique fronto-insulaire gauche. Les facteurs de risque cardiovasculaires comportent une hypertension artérielle, une dyslipémie. La patiente a des antécédents de néoplasie utérine et thyroïdienne. Une tumeur pulmonaire vient d'être diagnostiquée en mars 2004. L'histoire thromboembolique est la suivante : thrombose veineuse profonde du membre inférieur droit en 1999, thrombose veineuse profonde en avril 2003 et rechute d'une thrombose du membre inférieur droit en octobre 2003 avec embolie pulmonaire. Récemment en raison d'une médiastinoscopie diagnostique, la patiente a présenté un accident ischémique évolutif le soir même. Les questions posées sont les suivantes : est-ce que la patiente présente une CIVD qui pourrait expliquer l'ischémie cérébrale et s'intégrer dans un contexte paranéoplasique ; cette hypothèse n'est pas favorisée par les discussions. En ce qui concerne la thérapeutique, l'avis de la coordination est de poursuivre le traitement par héparine de bas poids moléculaire à visée curative qui est en cours actuellement.

✓ **Cas n°5 - Dr de Maistre**

Patiente de 84 ans, immobilisée en fauteuil roulant qui a de lourds antécédents de fistule durale, de prothèse totale de hanche et de genou. Elle a présenté en août 2003 une chute avec fracture du tibia, son membre inférieur est actuellement en extension ; elle présente un œdème du mollet et est traitée par enoxaparine 4000 unités sous cutanée par jour à visée prophylactique. Elle n'a pas d'antécédent de thrombose veineuse et ne prend pas de traitement par aspirine. La question posée est celle de l'indication de la prophylaxie au long cours compte tenu de cette immobilisation importante. Ce type de prophylaxie est discuté régulièrement en pathologie gériatrique mais également en rééducation fonctionnelle. La décision doit tenir compte de différents facteurs, en particulier le risque hémorragique de la fistule durale, la fonction rénale, le poids de la patiente dont nous ne disposons pas au moment de la réunion. L'avis retenu est de 2000 UI/jour avec contrôle de la numération plaquettaire 2 fois par mois.

✓ **Cas n°6 – Dr de Maistre**

Concerne la gériatrie pour une patiente de 78 ans qui présente une endocardite et qui est traitée à visée prophylactique par enoxaparine 4000 unités par jour. Elle doit bénéficier d'une antibiothérapie intramusculaire et la question posée est celle de l'heure optimale d'injection qui ne fasse pas prendre à la patiente de risque d'hématomes post injection. L'avis retenu est de pratiquer cette injection à la 24^e heure après l'injection d'héparine de bas poids moléculaire, c'est-à-dire avant l'injection suivante.

✓ **Cas n°7 - Dr de Maistre**

Patiente née en 1953, traitée par antivitamine K au long cours. Son histoire thromboembolique : thromboses veineuses profondes du membre inférieur gauche à répétition, 4 à 5 épisodes au total. Contexte de thromboses à répétition familiale en particulier chez sa mère. Facteur favorisant chez la patiente un terrain variqueux. L'exploration de l'hémostase met en évidence comme élément notable une hyperhomocystéinémie modérée à 18 µmol/L, un facteur VIII à 280%, des D-dimères à 578 ng/mL, avec un INR à 1,6. L'option retenue est celle d'un traitement AVK au long cours.

✓ **Cas n°8 – Dr Laprevote-Heully**

Concerne un patient né en 1937, qui a présenté en 1995 une thrombose veineuse profonde du membre inférieur gauche pour laquelle il a été hospitalisé au service de réanimation médicale. Il s'agissait alors d'une récurrence avec un premier événement en 1976. L'enquête étiologique de la coagulation a permis de mettre en évidence un déficit familial en protéine C. Le proposant est traité depuis 1995 par Préviscan® au long cours, avec une surveillance écho-doppler. En mars 2004, il a présenté une thrombose veineuse saphène interne sous antivitamine K avec un INR à 3,2. Le bilan étiologique a permis de mettre en évidence un adénocarcinome prostatique. Son traitement a été modifié avec relais des AVK par une héparine de bas poids moléculaire Innohep 0,8 mL par jour. L'écho-doppler montre la bonne évolution de la thrombose. L'attitude retenue est celle de la poursuite du traitement par héparine de bas poids moléculaire dans l'immédiat. (Au moins un mois de traitement par HBPM avant le geste chirurgical).

✓ **Cas n°9 – Dr de Maistre**

Patient adressé par un chirurgien vasculaire, pour décider de l'indication de la poursuite des AVK chez un patient aux antécédents familiaux de thrombophilie, facteur V Leiden homozygote chez sa mère, décès d'un frère par embolie pulmonaire à l'âge de 34 ans. Le patient a bénéficié d'un éveinage saphène interne en 1988. Son histoire thromboembolique : thrombose veineuse proximale profonde du membre inférieur droit en 1989 ; bilan étiologique : présence d'un polymorphisme V Leiden. La suggestion de la coordination est de discuter l'arrêt de ce traitement mais ceci nécessite d'avoir l'avis éclairé du patient, le traitement se déroulant d'une façon satisfaisante.

✓ **Cas n°10 - Dr André**

Patiente adressée en hémostase par son obstétricien pour discussion d'un traitement antithrombotique pendant la grossesse. Histoire thromboembolique : thrombose veineuse profonde en novembre 1999 d'une veine jumelle interne gauche : facteur favorisant pilule Diane prise pendant 18 mois ; traitement réalisé alors avec héparinothérapie puis relais AVK et contention élastique. Un bilan de thrombophilie initial avait mis en évidence une protéine S abaissée (dosage hors CHU), la protéine S est normale actuellement alors que la patiente est au début du 2^e trimestre. La question débattue est celle de savoir quelle doit être la durée du traitement anticoagulant prophylactique : traitement dès le 3^e trimestre ou traitement limité aux 6 semaines du post partum, si l'on considère que la patiente a un risque modéré malgré son accident de thrombose veineuse. Les 6 semaines de post partum pourraient être une durée de traitement suffisante.

✓ **Cas n°11**

Concerne une patiente née en 1974, qui a présenté en 1992 une thrombose veineuse profonde et a des antécédents de thromboses (embolie pulmonaire chez sa mère, thromboses veineuses profondes chez sa grand-mère). Elle a présenté en 1992 une thrombose veineuse profonde proximale du membre inférieur gauche favorisée par la prise d'une contraception orale de type Diane. Le traitement par Sintrom a été interrompu en 1993. Elle présente un syndrome post thrombotique qui semble entraîner une gêne modérée. Le bilan étiologique n'a pas mis en évidence d'anomalie de l'hémogramme, d'anticorps antiphospholipides, ni de déficit en inhibiteur physiologique de la coagulation, facteur VIII à 135%. Chez cette patiente la discussion posée est celle de la prophylaxie antithrombotique pendant la grossesse. Doit-elle être limitée aux 6 semaines du post partum ou être débutée dès le 3^e trimestre ? Compte tenu du risque modéré un traitement les 6 semaines du post partum pourrait être suffisant. L'argument pour traiter également au cours du 3^e trimestre est l'existence de la thrombophilie familiale. Le choix devra tenir compte de l'avis de la patiente.

✓ **Cas n°12 - Pr Wahl**

Patiente née en 1981 qui a présenté en mars 1999 un syndrome catastrophique des antiphospholipides avec thrombus valvulaire tricuspide, troubles de la perfusion hépatique, ischémie corticale rénale et ischémie colique, dont l'évolution sera favorable sous anticoagulant associé à l'aspirine et une courte corticothérapie rapidement dégressive puis interrompue. Les points essentiels de l'évolution sont la régression des troubles ischémiques qui avaient été constatés et ainsi que de la masse tricuspide. Les séquelles viscérales évaluées en décembre 2003 sont principalement représentées par l'atrophie de la glande surrénale droite. Le traitement de la patiente comportait en 2004 la coumadine avec un INR cible entre 2 et 3 associée à l'aspirine sous forme de Kardégic 75, un par jour ; ce traitement a été remplacé fin mars 2003 par enoxaparine. Elle présente actuellement une aménorrhée de 6 semaines avec un test de grossesse positif. La question posée est celle du traitement antithrombotique pour la grossesse à la fois pour la prévention des pathologies vasculaires du placenta et d'une thrombose chez la mère. Le traitement proposé est enoxaparine 6000 unités, deux fois par jour pendant toute la grossesse associée à l'aspirine en post partum. Il faudra discuter du moment optimal de la reprise des AVK.

Objet : Compte rendu de la réunion de la coordination du CHU de Nancy sur la maladie thromboembolique veineuse et les traitements anti-thrombotiques difficiles qui s'est tenue le mardi 6 avril 2004.

2. La réunion suivante a lieu le mardi 4 mai 2004, de 17h00 à 19h30, réanimation médicale, hôpital central.

3. Plusieurs dates à noter :

- 22 avril 2004 - 17h30-19h00 : Consensus thrombophilie et grossesse - Maternité régionale de Nancy. (FAIT)
- 4 mai 2004 - 14h30-15h30 : Staff Mégalatran, DAR Hôpital Central. Présentation du produit par le Dr Anne Pellerin - Astra-Zeneca.
- 25 mai 2004 - 15h00-17h30 : EPU "Thrombopénie induite par l'héparine", amphi CAV, laboratoires Organon.
- 26 mai 2004 - 16H30-18H30 : Société de médecine sur le thème "Thrombose et vaisseaux".



Dicté par DW , relu par CW, VT, EDM, TL



VU

NANCY, le **1^{er} février 2006**

Le Président de Thèse

Professeur D. WAHL

NANCY, le **10 février 2006**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **13 février 2006**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

Bilan d'activité de la Coordination du CHU de Nancy sur la MTEV.

Par Turhan OZGURCAN

RESUME

La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie fréquente, surtout chez le sujet âgé, et potentiellement grave car pouvant se compliquer d'embolie pulmonaire fatale.

C'est une pathologie multifactorielle résultant d'une interaction, dynamique et temps-dépendant, de facteurs de risque acquis et génétiques.

Sa prise en charge doit tenir compte de recommandations validées qui sont revues en fonction de l'évolution constante des connaissances et des découvertes thérapeutiques.

Cependant les situations cliniques complexes sont fréquentes et montrent l'intérêt de la coordination multidisciplinaire mise en place au CHU de Nancy pour la prise en charge de la MTEV et des traitements antithrombotiques difficiles.

Le bilan des trois premières années d'activité de cette coordination montre qu'un grand nombre de dossiers et de questions complexes ont pu être discutés.

Cette coordination doit évoluer dans son mode de fonctionnement et s'officialiser dans un réseau de soins afin de jouer pleinement son rôle dans un domaine qui pourrait représenter un enjeu croissant avec le vieillissement de la population.

TITLE : Assessment of coordination from the CHU de Nancy on venous thromboembolism.

ABSTRACT

Venous thromboembolism is a frequent disease, especially elderly patients, and potentially serious because of the risk of fatal pulmonary embolism.

It is a multicausal disease in which genetic and acquired risk factors interact dynamically according to a time-dependent model.

There are several available recommendations on how to treat this disease that are modified according to the constant evolution of the knowledge and therapeutic discoveries. However complex clinical situations are frequent and show the interest of multidisciplinary coordination of the CHU of Nancy on venous thromboembolism and difficult antithrombotic therapy.

The assessment of the first three year of coordination shows that a great number of files and complex questions were examined.

This coordination must change in its operating mode and be integrated in a healthcare network in order to play a role in a field which could represent a growing problem with the ageing of the population.

Mots clefs : Maladie Thromboembolique Veineuse – Facteurs de risque – Traitements antithrombotiques

Keywords : Venous Thromboembolism – Risk factors – Antithrombotic therapy

THÈSE DE MEDECINE GENERALE – ANNEE 2006

Faculté de Médecine de NANCY
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE les NANCY Cedex