

# Pathologies couvertes

- Embolie pulmonaire
- Thrombose veineuse
- Platypnée - orthodéoxie

# Embolie pulmonaire

# Un problème fréquent

**Tableau 1** Incidence de la maladie en nombre de cas pour 1000 et par an, par sexe et classe d'âge.

Âge	Femmes		Hommes	
	TVP	EP	TVP	EP
0–19	0,02	0	0,02	0
20–39	0,42	0,15	0,33	0,07
40–59	0,76	0,29	0,03	0,48
60–74	3,19	1,34	3,88	1,44
≥ 75	7,03	5	6,6	4,21
Total	1,32	0,71	1,05	0,47

TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire.

# Tableau clinique

# Présentation clinique

- douleur latéro-thoracique de type pleural
- douleur projetée (épaule, hypochondre)
- fièvre (souvent modérée)
- palpitations, tachycardie, arythmies cardiaques
- hémoptysies
- dyspnée isolée (brutale mais parfois progressive)
- état de choc, syncope, lipothymie
- mort subite

# Découverte fortuite d'une embolie pulmonaire

ORIGINAL ARTICLE

---

## Unsuspected Pulmonary Emboli in Oncology Patients Undergoing Routine Computed Tomography Imaging

*Ann Michelle Browne, MB, BCh, BAO, MRCPI, FFR RCSI,  
Carmel Geraldine Cronin, MB, BCh, BAO, MRCPI, FFR RCSI,  
Collette English, MB, BCh, BAO, MRCPI, Jennifer NiMhuircheartaigh, MB, BCh, BAO, MRCS, FFR RCSI,  
Joseph M. Murphy, MB, BCh, BAO, MRCPI, FFR RCSI,  
and John F. Bruzzi, MB, BCh, BAO, MRCPI, FFR RCSI*

*(J Thorac Oncol. 2010;5: 798–803)*

**TABLE 1.** Patient Demographics of Total Study Group  
(*n* = 407)

Characteristics	<i>n</i> (%)
Male	179 (44)
Female	228 (56)
Age, yr (range)	60.7 (16–89)
Outpatient	267 (66)
Inpatient	140 (34)
Cancer types	
Breast cancer	124 (31)
Colorectal cancer	55 (14)
Lymphoma	53 (13)
Gynaecological cancer	31 (8)
Renal cell cancer	23 (6)
Lung cancer	22 (5)
Transitional cell carcinoma of bladder	19 (5)
Melanoma	18 (4)
Testicular cancer	10 (2.5)
Oesophageal cancer	9 (2)
Carcinoma of unknown primary	8 (2)
Squamous cell carcinoma	7 (1.5)
Pancreatic cancer	6 (1)
Others	22 (5)
General cancer stage	
Localized	218 (54)
Metastatic/stage IV	189 (46)
Chemotherapy	
Recent (within 30 d)	83 (20)
None/remote	316 (78)
Unknown	8 (2)
Indication for scan—no./total no. (%)	
Initial staging	127 (31)
Therapeutic response evaluation	215 (53)
Surveillance	59 (15)
Assessment of extrathoracic disease	7 (1)

**TABLE 2.** Patient Demographics of Patients with Unsuspected PE ( $n = 18$ )

Characteristic	$n$ (%)
Male	9 (50)
Female	9 (50)
Age, yr (range)	61.6 (32–84)
Outpatient	9 (50)
Inpatient	9 (50)
Indication for scan	
Initial staging	5 (28)
Therapeutic response evaluation	10 (56)
Surveillance	2 (11)
Assessment of extra-thoracic disease	1 (5)
Cancer types	
Colorectal cancer	5 (28)
Lymphoma	2 (11)
Oesophageal cancer	2 (11)
Ovarian cancer	2 (11)
Transitional cell carcinoma of bladder	2 (11)
Breast cancer	1 (5.6)
Carcinoma of unknown primary	1 (5.6)
Melanoma	1 (5.6)
Pancreatic cancer	1 (5.6)
Renal cell carcinoma	
General cancer stage	
Localized	4 (22)
Metastatic/stage IV	14 (78)
Chemotherapy	
Recent (within 30 d)	9 (50)
None/remote	9 (50)
Coagulation status	
Normal	12 (66)
Mildly elevated INR	1 (6)
Mild thrombocytopenia	2 (11)
Mild thrombocytosis	3 (17)
Most proximal divisional location of PE per patient	
Main	4 (22)
Lobar	5 (28)
Segmental	6 (33)
Subsegmental	3 (17)

INR, international normalized ratio.

4,4 %

On logistic regression analysis, only recent chemotherapy was found to be a significant predictive factor for the likelihood of incidental PE ( $p = 0.008$ , 95% confidence interval 1.05–12.44).

# Examens de base

- gaz du sang : hypoxémie, hypocapnie (des valeurs normales n'excluent pas l'E.P.)
  - normo- ou hypocapnie en cas de décompensation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique
  - hypercapnie associée à une hypoxémie sans modification de la ventilation minute chez le patient sous ventilation mécanique
- RX thorax : le plus souvent normale
- ECG : tachycardie sinusale

# Signes de gravité

- Il faut distinguer le tableau clinique selon les signes de gravité dont la présence fera suspecter une obstruction vasculaire :
  - RC > 110/min
  - Lipothymie
  - Agitation, torpeur
  - Angoisse
  - PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg
  - Douleur thoracique rétrosternale
- Sont des **signes de gravité extrême avec risque de mort imminente** :
  - Syncope
  - Collapsus avec TAs < 80 mm Hg
  - Signes d'insuffisance ventriculaire droite
  - FR > 30/min

# Diagnostic

# Abord probabiliste du diagnostic

Approche bayésienne

# Analyse bayésienne

- Intègre le résultat d'un test diagnostique à l'ensemble du tableau clinique
- Plus explicite et plus exacte que ce qui est fait intuitivement en clinique
- Utilise les taux de vraisemblance pour estimer la probabilité d'un événement
- Importance de connaître la prévalence des maladies ainsi que la sensibilité et la spécificité des tests

Test : sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et rapports de vraisemblance pour chaque possibilité de résultat

	Test de référence	
Résultat du test	Maladie présente	Maladie absente
Positif	VP	FP
Négatif	FN	VN

# Sensibilité, spécificité et valeurs prédictives d'un test

	Test de référence	
Résultat du test	Maladie présente	Maladie absente
Positif	VP	FP
Négatif	FN	VN

$$VPP = VP / (VP + FP)$$

$$VPN = VN / (VN + FN)$$

$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP}$$

# Sensibilité

Plus le test est sensible, moins il comportera de faux négatifs, et mieux il permettra, s'il est positif, **de confirmer la maladie**

# Spécificité

Plus le test est spécifique, moins il occasionnera de faux positifs, et mieux il permettra, s'il est négatif, **d'exclure la maladie**

# Valeurs prédictives

- Positive: probabilité d'avoir la maladie en cas de test positif
- Négative: probabilité de ne pas avoir la maladie en cas de test négatif

# Exactitude (« accuracy »)

$$= \text{VP} + \text{VN} / \text{nombre de tests effectués}$$

# Abord probabiliste

- **Probabilité** : fréquence théorique de la survenue d'un événement
- **Rapport des cotes (OR)** : la probabilité que l'événement se produise divisée par la probabilité que l'événement ne se produise pas

# Probabilité a priori (pré-test)

- **Prévalence**: probabilité a priori d'une maladie chez un groupe de sujets  
$$= (VP + FN) / (VP + FP + VN + FN)$$
- **Cote (odds) pré-test de la maladie**: rapport du nombre de malades au nombre de non malades  
$$= (VP + FN) / (VN + FP)$$
  
$$= \text{prévalence} / (1 - \text{prévalence})$$

# Rapports de vraisemblance = RV (« likelihood ratio » = LR)

- **RVP (LR+)** = VP/FP

= proportion des tests positifs chez les malades sur  
celle des tests positifs chez les non-malades

$$= P(T+/M+)/P(T+/M-)$$

- **RVN (LR-)** = FN/VN

= proportion des tests négatifs chez les malades sur  
celle des tests négatifs chez les non-malades

$$= P(T-/M+)/P(T-/M-)$$

# Rapports de vraisemblance

	Test de référence	
Résultat du test	Maladie présente	Maladie absente
Positif	VP	FP
Négatif	FN	VN

**Cotes ou « odds »**

$$RV+ = VP/FP$$

$$RV- = FN/VN$$

# Probabilité a posteriori (post-test)

Peut se calculer de deux façons:

- 1) Par les valeurs prédictives (théorème de Bayes)
- 2) Par les rapports de vraisemblance
  - A. Cotes post-test
  - B. Probabilité a posteriori : cf nomogramme de Fagan

# 1) Par les valeurs prédictives

## Théorème de Bayes



Probabilité a posteriori :

- Si le test est positif :

$$P(M+/T+) = \frac{P(T+/M+) \times P(M+)}{P(T+/M+) \times P(M+) + P(T+/M-) \times P(M-)}$$

- Si le test est négatif :

$$P(M+/T-) = \frac{P(T-/M+) \times P(M+)}{P(T-/M+) \times P(M+) + P(T-/M-) \times P(M-)}$$

## 2) Par les rapports de vraisemblance

### A. Cotes (odds) post-test

Cote post-test, examen positif = cote pré-test x  
RVP

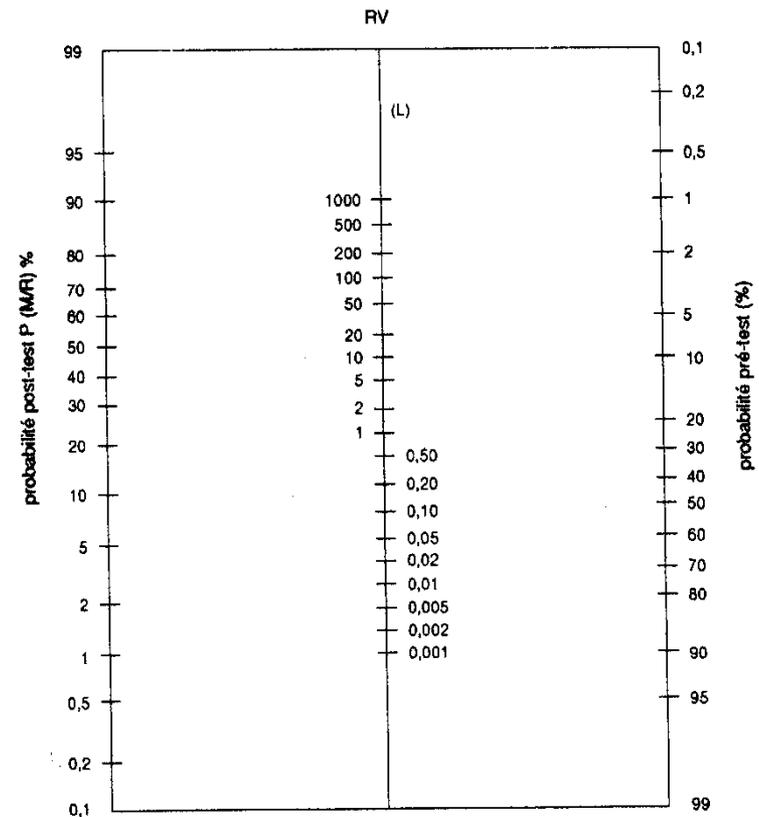
Cote post-test, examen négatif = cote pré-test x  
RVN

## 2) Par les rapports de vraisemblance (suite)

### B. Probabilité post-test (« a posteriori »)

= cotes post-tests / (cotes post-tests + 1)

Nomogramme de Fagan



# Application à l'embolie pulmonaire

# 1. Évaluer la probabilité clinique

Déterminer la probabilité clinique : score révisé de Genève :

- probabilité faible ( $<10\%$ ) : 0 – 3
- probabilité intermédiaire ( $\sim 30\%$ ) : 4 – 10
- probabilité élevée ( $>70\%$ ) :  $\geq 11$

# Score révisé de Genève d'évaluation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire

ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS DU SCORE	
VARIABLE	POINTS
<b>Facteurs de risque</b>	
■ Âge > 65 ans.....	1
■ Antécédent d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse.....	3
■ Chirurgie sous anesthésie générale ou fracture d'un membre inférieur dans le mois précédent.....	2
■ Cancer solide ou hématologique actif ou en rémission depuis moins d'un an.....	2
<b>Symptômes</b>	
■ Douleur unilatérale d'un membre inférieur.....	3
■ Hémoptysie.....	2
<b>Signes cliniques</b>	
■ Fréquence cardiaque	
→ 75-94 batt/min.....	3
→ ≥ 95 batt/min.....	5
■ Douleur à la palpation d'un trajet veineux et œdème unilatéral d'un membre inférieur.....	4
PRÉVALENCE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE SELON LA VALEUR DU SCORE	
VALEUR DU SCORE	PRÉVALENCE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE (%)
■ 0 à 3 (probabilité faible).....	8 à 9
■ 4 à 10 (probabilité intermédiaire).....	27 à 28
■ ≥ 11 (probabilité forte).....	72 à 74

**Tableau 2** Score révisé de Genève d'après la réf. 1. Prévalence de l'embolie pulmonaire dans les populations étudiées : 23 à 26 %.

# Score de Wells

Score de Wells		Simplifié
Variable	Points	Points
Signes et symptômes d'une TVP	3	1
Diagnostic alternatif moins probable qu'une EP	3	1
FC >100 batt/min	1,5	1
Immobilisation ou chirurgie dans le mois précédent	1,5	1
Antécédent de TVP ou EP	1,5	1
Hémoptysie	1	1
Néoplasie	1	1
<b>Probabilité clinique</b> En trois classes : <i>Faible</i> : < 2 points <i>Intermédiaire</i> : 2 à 6 points <i>Forte</i> : > 6 points En deux classes : <i>Unlikely</i> : ≤ 4 points <i>Likely</i> : > 4 points		<b>Probabilité clinique</b> En deux classes : <i>Unlikely</i> : ≤ 1 point <i>Likely</i> : > 1 point

## 2. Doser les D-dimères

- fragments issus de la dégradation de la fibrine par la plasmine
- si négatif ( $<500 \mu\text{g/l}$ ) : embolie pulmonaire très peu probable ( $<1\%$ ) sauf score de probabilité clinique élevé

# L'étude YEARS

---

## Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study



*Tom van der Hulle, Whitney Y Cheung, Stephanie Kooij, Ludo F M Beenen, Thomas van Bommel, Josien van Es, Laura M Faber, Germa M Hazelaar, Christian Heringhaus, Herman Hofstee, Marcel M C Hovens, Karin A H Kaasjager, Rick C J van Klink, Marieke J H A Kruij, Rinske F Loeffen, Albert T A Mairuhu, Saskia Middeldorp, Mathilde Nijkeuter, Liselotte M van der Pol, Suzanne Schol-Gelok, Marije ten Wolde, Frederikus A Klok, Menno V Huisman, for the YEARS study group\**

### Summary

**Background** Validated diagnostic algorithms in patients with suspected pulmonary embolism are often not used correctly or only benefit subgroups of patients, leading to overuse of computed tomography pulmonary angiography (CTPA). The YEARS clinical decision rule that incorporates differential D-dimer cutoff values at presentation, has been developed to be fast, to be compatible with clinical practice, and to reduce the number of CTPA investigations in all age groups. We aimed to prospectively evaluate this novel and simplified diagnostic algorithm for suspected acute pulmonary embolism.

*Lancet* 2017; 390: 289–97

Published Online

May 23, 2017

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30885-1)

S0140-6736(17)30885-1

This online publication has been corrected. The corrected

# En cas de probabilité a priori faible ou moyenne

- tous les patients sont évalués pour la présence des 3 critères YEARS (signes cliniques de TVP, hémoptysie et présomption de diagnostic d'EP le plus probable) et ont un dosage sanguin des D-dimères
- si aucun des items n'est présent et si dosage des D-dimères  $< 1000$  ng/ml ou si un des items YEARS ou plus est présent et D-dimères  $< 500$  ng/ml, alors diagnostic d'EP considéré comme « exclu » (!)
- dans tous les autres cas, une angio-TDM était réalisée

# Intérêt

- On évite l'angio-TDM dans 14 % des cas
- Risque d'erreur:
  - incidence de TEV à 3 mois : 0,43% (7 cas / 1589 patients)
  - dont 2 embolies fatales (0,12%)

# Confirmation par une étude américaine

ORIGINAL CONTRIBUTION



## Multicenter Evaluation of the YEARS Criteria in Emergency Department Patients Evaluated for Pulmonary Embolism



Christopher Kabrhel, MD, MPH, Astrid Van Hylckama Vlieg, PhD, Alona Muzikanski, MS, Adam Singer, MD, Gregory J. Fermann, MD, Samuel Francis, MD, Alex Limkakeng, MD, Ann Marie Chang, MD, Nicholas Giordano, MA, and Blair Parry

© 2018 by the Society for Academic Emergency Medicine  
doi: 10.1111/acem.13417

# Conclusions

- L'étude américaine confirme les résultats de l'étude hollandaise dans une population étatsunienne, avec une même réduction (14%) du nombre d'examens d'imagerie prescrits.
- De plus, en ne considérant qu'un seul des items YEARS – diagnostic alternatif moins probable que l'embolie pulmonaire – item prépondérant, on obtient les mêmes résultats.
- L'algorithme YEARS est un raffinement surtout utile pour les cliniciens adeptes du score de Wells. L'efficacité du seul critère « diagnostic alternatif moins probable que l'embolie pulmonaire » réhabilite un certain degré de subjectivité basé sur l'expérience clinique.

# 3. Examens d'imagerie

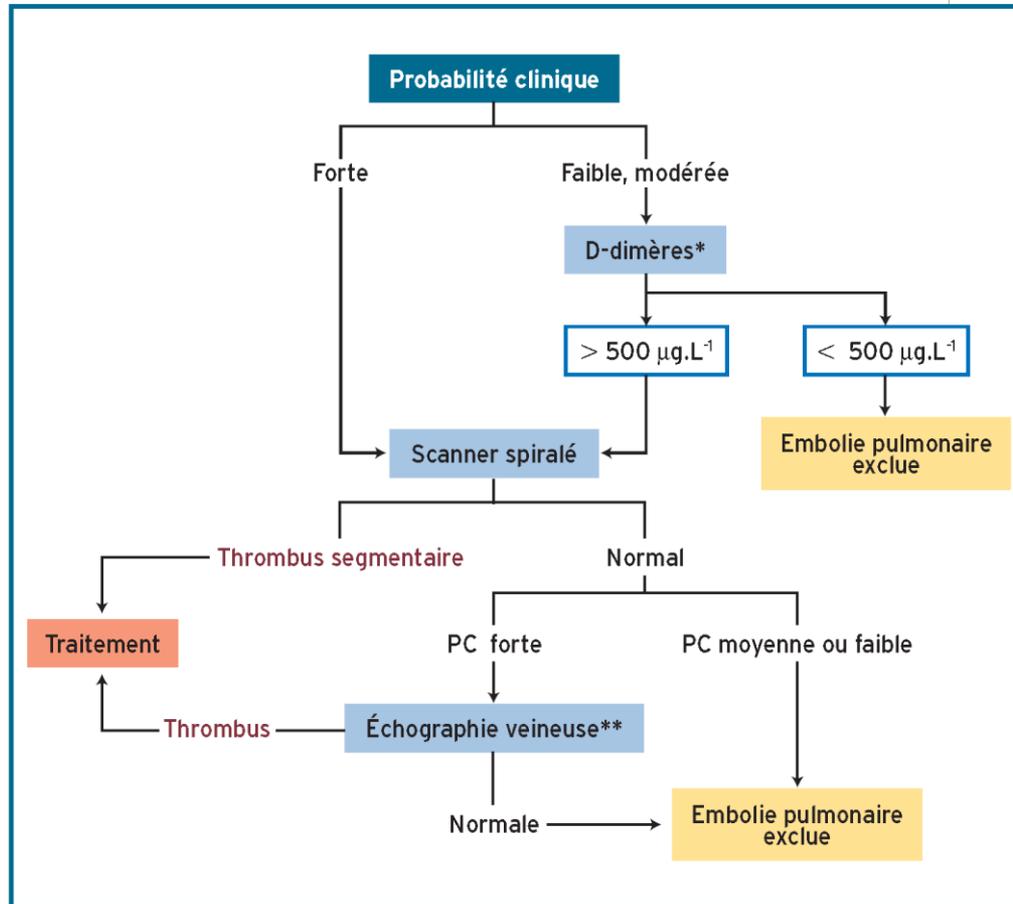
- **échographie veineuse** (proximale) des membres inférieurs
- **scintigraphie pulmonaire V+P** : examen de choix en cas d'allergie aux produits de contraste iodés, d'insuffisance rénale, de traitement par biguanidés, de myélome (<10% des cas)
  - haute probabilité : une ou plusieurs lacunes de perfusion larges, 2 ou plusieurs lacunes de perfusion moyennes, normalement ventilées
  - basse probabilité : petite(s) lacune(s) de perfusion normalement ventilées, lacune(s) de perfusion hypoventilées
  - probabilité intermédiaire : lacune moyenne de perfusion normalement ventilée, anomalie de ventilation diffuse à tout le poumon
  - normale
- **angioscan spiralé** (multibarette) : examen de référence

# 4. Rapports de vraisemblance

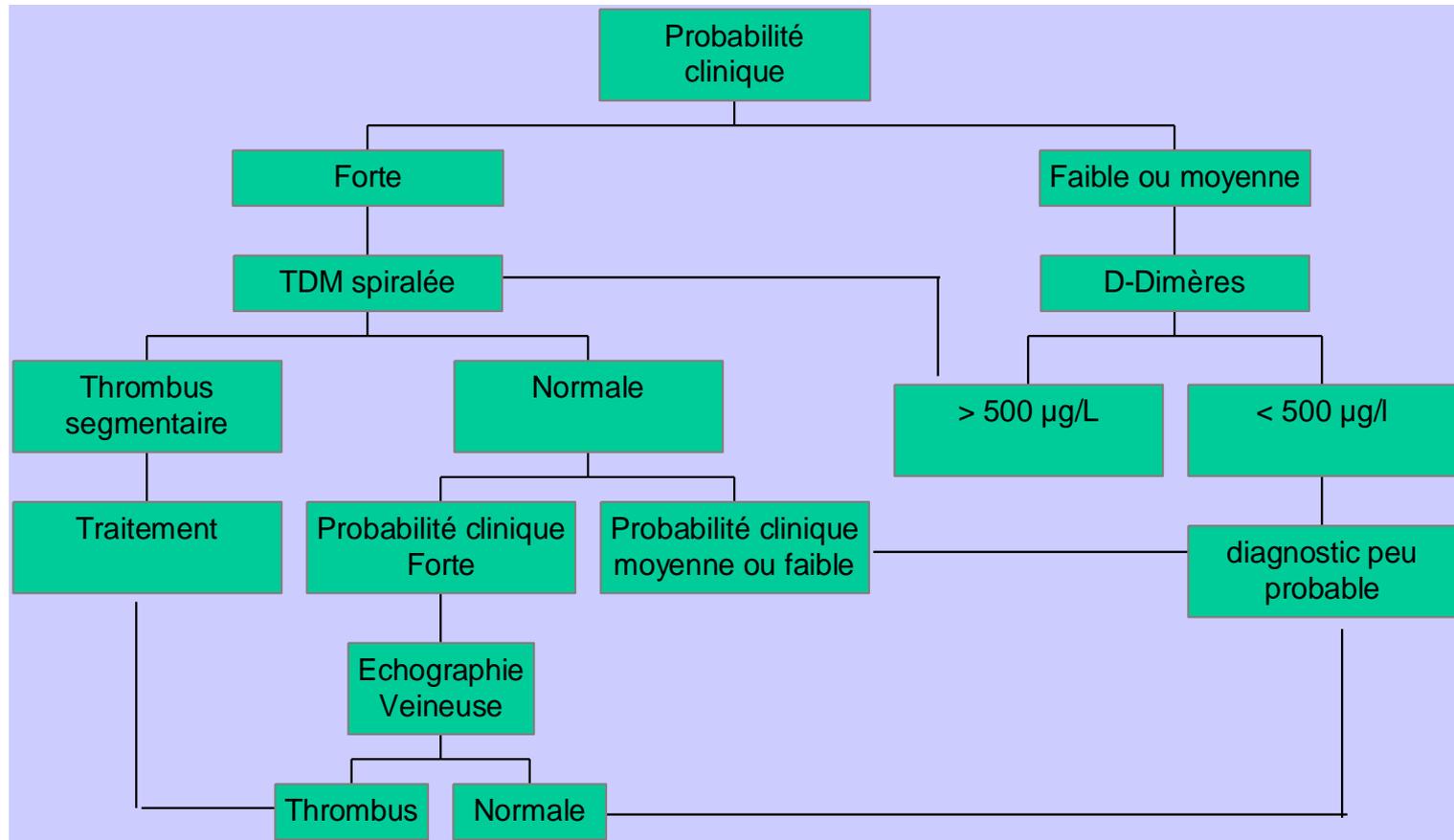
Test	Rapports de vraisemblance	
	positif	négatif
	VP/FP	FN/VN
	Se/1-Sp	1-Se/Sp
D-Dimères	1,5 – 2,5	0,13
Angioscanner spiralé	21	0,1
Scintigraphie pulmonaire		
- normale	0,05	
- faible probabilité	0,36	
- probabilité intermédiaire	1,2	
- forte probabilité	18,3	

# 5. Algorithmes basés sur la probabilité clinique

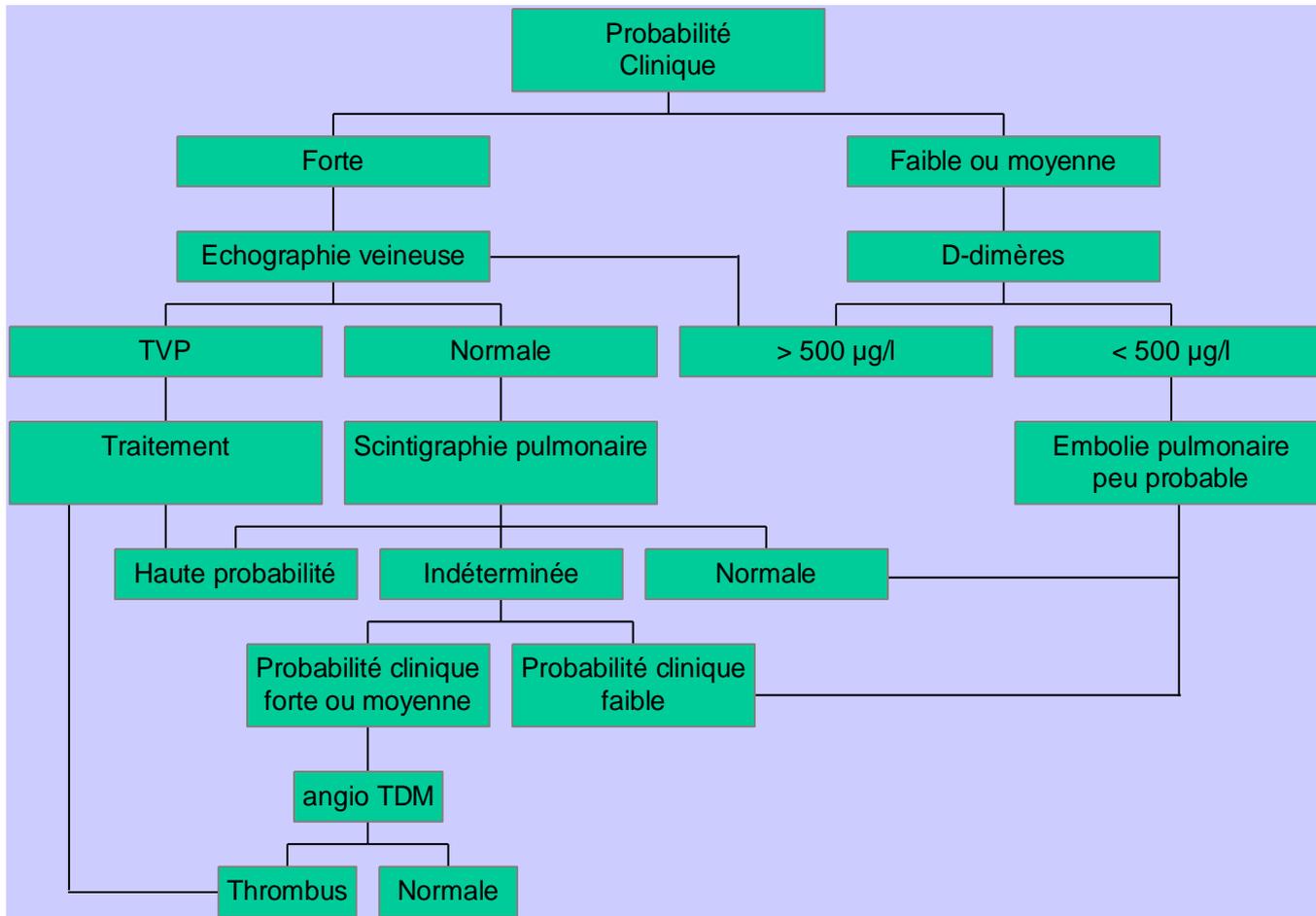
# Se méfier !



# A. En utilisant l'angioscan spiralé multibarette



# B. En utilisant la scintigraphie pulmonaire



# 6. Suspicion d'embolie pulmonaire massive (grave)

État de choc, hypotension, insuffisance cardiaque droite (choc obstructif)

- **échographie cardiaque transthoracique** :
  - HT pulmonaire, dilatation des cavités droites (rapport des diamètres télédiastoliques  $VD/VG > 0,6$ )
  - compression du ventricule gauche, refoulement diastolique du septum interventriculaire
  - éventuellement présence d'un thrombus dans l'artère pulmonaire.
- gaz du sang : hypoxémie, hypocapnie
- RX thorax : peu parlante
- ECG : tachycardie, SI QIII TIII, BBD<sub>r</sub>

# Traitement

# Suspicion d'embolie pulmonaire non massive

- < 50% d'obturation vasculaire, sans signes cliniques de gravité : éviter les actes invasifs (au cas où une fibrinolyse serait nécessaire)
- repos au lit le 1<sup>er</sup> jour puis lever précoce avec contention des MI
  - héparine de bas PM (traitement ambulatoire en cas de faible risque de complications):
    - tinzaparine
    - énoxaparine

*Tableau 17 : posologie des HBPM en usage curatif*

	2x/jour	1x/jour
<b>Nadroparine</b>		
	86 UI/kg/12 heures	
		171 UI/kg/24 heures
<b>Enoxaparine</b>		
	1 mg/kg/12 heures	1,5 mg/kg/24 heures
<b>Tinzaparine</b>		
		175 UI/kg/24 heures
<b>Dalteparine</b>		
	100 UI/kg/12 heures	200 UI/kg/24 heures

- **dans les cas critiques ou d'insuffisance rénale** (avec nécessité de pouvoir rapidement arrêter ou antagoniser l'anticoagulation) : **héparine** i.v.
  - 5.000 U en charge puis 25.000 U/24h à adapter à l'aPTT - TCK (2 à 3 x le témoin) et suivre le taux de plaquettes 2x/sem (risque de thrombopénie induite par l'héparine)
  - ! contre-indications absolues à l'héparine:
    - hémorragie
    - AVC hémorragique récent (<2 sem)
    - intervention neurochirurgicale ou oculaire récente (<3 sem)
    - thrombopénie non corrigée (<50.000/mm<sup>3</sup>)
    - antéc. d'accident immunoallergique à l'héparine
    - trouble sévère de l'hémostase

- en cas de CI à l'héparine : filtre cave (après phlébographie)
- relais par les anticoagulants oraux : dès le 2<sup>e</sup> jour d'héparine (si le relais ne se fait pas par HBPM s.c., avec un chevauchement d'au moins 3 jours pour les AVK) ... ou poursuite des HBPM

# Anticoagulants disponibles

TABLEAU 2 Traitements anticoagulants (hors AOD) disponibles et posologies			
DCI	Non commercial	Posologie	Surveillance
HNF sodique IV calcique SC	Héparine Calciparine	18 U/kg/h	TCA-anti-Xa
HBPM			-
• énoxaparine	Lovenox	100 U/kg x 2/j	-
• fraxiparine	Fraxiparine	85 U/kg x 2/j	-
• daltéparine	Fragmine	100 U/kg x 2/j	-
• daltéparine cancérologie	Fragmine	200 U/kg x 1/j pendant 1 mois, puis 150 U/kg x 1/j	-
• nadroparine	Fraxodi	171 U /kg x 1/j	-
• tinzaparine	Innohep	175 U/kg x 1/j	-
Fondaparinux	Arixtra	7,5 mg x 1/j 5 mg si < 50 kg 10 mg si > 100 kg	-
Acénocoumarol	Sintrom Minisintrom	cp 4 mg cp 1 mg	INR
Fluindione	Previscan	cp 20 mg	INR
Warfarine	Coumadine	cp 2 et 5 mg	INR

Anti-Xa : activité anti-facteur X activé ; AOD : anticoagulant oral direct ;  
 cp : comprimé ; DCI : dénomination commune internationale ;  
 HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non  
 fractionnée ; INR : *international normalized ratio* ; IV : par voie intraveineuse  
 SC : par voie sous-cutanée ; TCA : temps de céphaline activée.

# Nouveaux anticoagulants oraux

*Tableau 18 : caractéristiques principales des NACO (Hainaut 2013)*

	Dabigatran étexilate	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban <sup>18</sup>
<b>Cible</b>	Ila	Xa	Xa	Xa
<b>Prodrogue</b>	Oui	Non	Non	Non
<b>Biodisponibilité</b>	6,5%	80%	66%	60%
<b>Cmax</b>	2-4 heures	2-4 heures	3-4 heures	1-3 heures
<b>Demi-vie</b>	12-17 heures	7-11 heures	8-15 heures	9-11 heures
<b>Administration</b>	2x/jour	1x/jour	2x/jour	1x/jour
<b>Élimination</b>	80% rénale	33% rénale	25% rénale	35% rénale
<b>Métabol. CYP</b>	Non	32% (3A4 ;2J2)	Minimale	<4%
<b>Transporteurs Cellulaires</b>	P-gp	P-gp/BRCP	P-gp/BRCP	P-gp



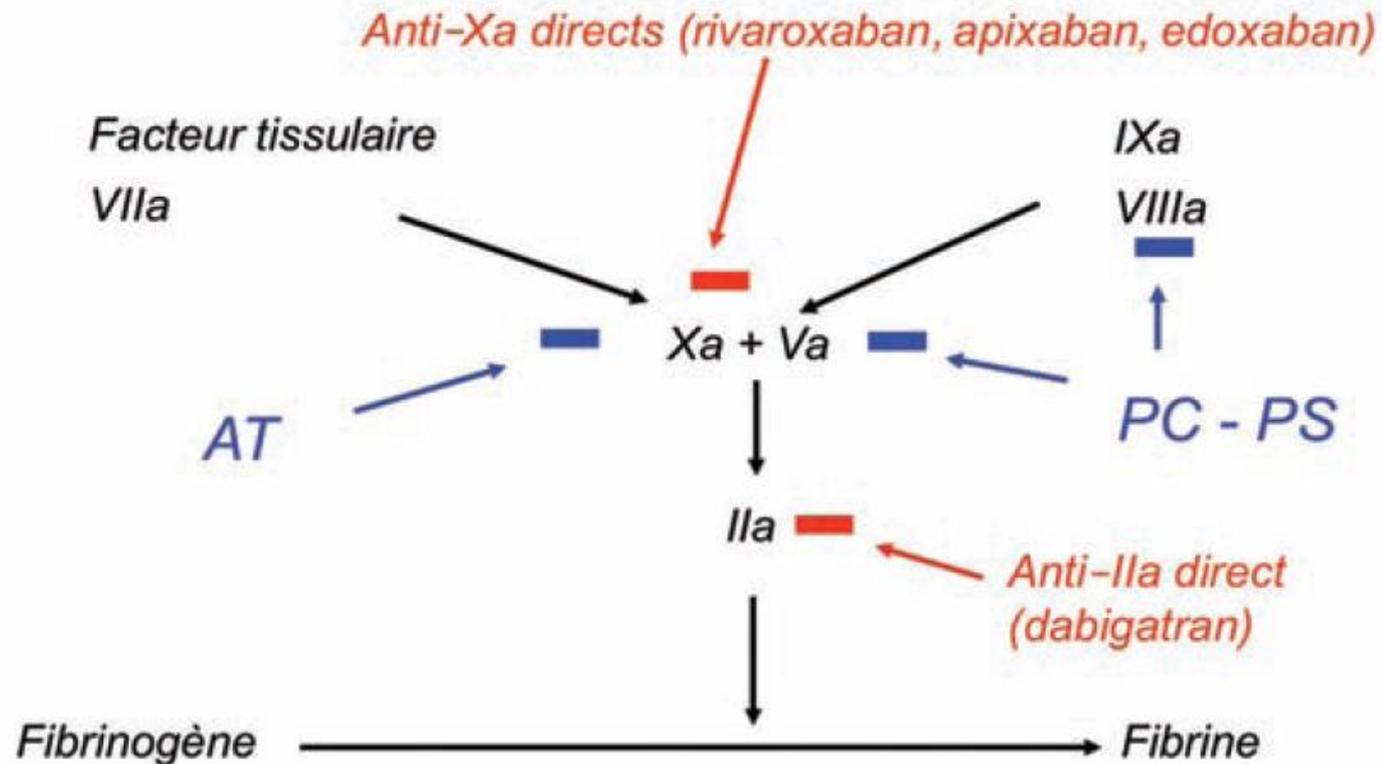
Comité d'évaluation des  
pratiques médicales en matière  
de médicaments

# Les NACO

**Tableau 18 : caractéristiques principales des NACO (Hainaut 2013)**

	Dabigatran éxétilate	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban <sup>18</sup>
<b>Cible</b>	Ila	Xa	Xa	Xa
<b>Prodrogue</b>	Oui	Non	Non	Non
<b>Biodisponibilité</b>	6,5%	80%	66%	60%
<b>Cmax</b>	2-4 heures	2-4 heures	3-4 heures	1-3 heures
<b>Demi-vie</b>	12-17 heures	7-11 heures	8-15 heures	9-11 heures
<b>Administration</b>	2x/jour	1x/jour	2x/jour	1x/jour
<b>Élimination</b>	80% rénale	33% rénale	25% rénale	35% rénale
<b>Métabol. CYP</b>	Non	32% (3A4 ;2J2)	Minimale	<4%
<b>Transporteurs Cellulaires</b>	P-gp	P-gp/BRCP	P-gp/BRCP	P-gp

## Mécanismes d'action des AOD



**Figure.** Mécanismes d'action des anticoagulants oraux d'action directe (AOD).

AT : antithrombine ; PC : protéine C ; PS : protéine S.

# Antidote

- Andexanet  $\alpha$  : f Xa modifié sans activité enzymatique, fixant le xaban (apixaban rivaroxaban)



Comité d'évaluation des  
pratiques médicales en matière  
de médicaments

Réunion de consensus – 30 novembre 2017

**L'usage rationnel des anticoagulants  
oraux (directs (AOD) ou antagonistes  
de la vitamine K (AVK)) en cas de  
fibrillation auriculaire (prévention  
thromboembolique) et en cas de  
thromboembolie veineuse (traitement  
et prévention secondaire)**

# Les questions

- En cas de thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire), quel est le **traitement anticoagulant de premier choix à initier** (efficacité / sécurité / surveillance / observance) ?
- En cas d'embolie pulmonaire, quel est le traitement anticoagulant de premier choix (efficacité / sécurité / surveillance / observance) ?

# Position du jury

En cas de thrombose veineuse profonde, comme en cas d'embolie pulmonaire chez un patient non cancéreux ne présentant pas d'insuffisance rénale sévère, le jury propose d'initier un AOD compte tenu de la non-infériorité au niveau de l'efficacité, de l'avantage (limité) au niveau des hémorragies et du confort d'utilisation pour le patient. Ce choix doit néanmoins être pensé dans un contexte d'utilisation saine des ressources, tenant compte du prix beaucoup plus important des AOD pour le patient et les soins de santé. (*GRADE B, faible recommandation*)

L'alternative est constituée par une anticoagulation par HBPM/HNF et AVK avec arrêt de l'HBPM/HNF lorsque l'INR se situe entre 2 et 3.

En cas de thrombose veineuse profonde, comme en cas d'embolie pulmonaire, les AOD peuvent être utilisés dès le diagnostic, sans passage par HBPM/HNF. En cas d'embolie pulmonaire sévère néanmoins, vu que l'efficacité de l'anticoagulation par AOD les premiers jours de traitement repose sur peu de preuves, le jury recommande l'initiation de traitement par une HBPM/HNF. (*opinion d'expert, recommandation faible*)

Si une période initiale d'anticoagulation par HBPM/HNF est débutée, le passage à un AOD se fait sans période de chevauchement.

En cas de thrombose veineuse profonde, comme en cas d'embolie pulmonaire, chez un patient en insuffisance rénale sévère (ClCr <30 mL/minute), le jury recommande le choix d'une anticoagulation par HBPM/HNF et relais par AVK. (*GRADE B, forte recommandation*)

Chez les patients cancéreux, l'HBPM reste actuellement le premier choix. (*GRADE B, forte recommandation*)

# Les questions (suite)

En cas de

- thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire)
- d'embolie pulmonaire

avec indication d'un traitement anticoagulant, quelle doit être la **durée de ce traitement** (en fonction de quels critères) ?

# Position du jury

Le jury souscrit aux recommandations des GPC de l'ACCP 2016 et de l'ESC 2014 en matière de TEV et propose les durées de traitement suivantes :

- 3 mois en cas de **TVP proximale, d'EP ou de TVP distale isolée après une chirurgie ou en cas de facteur de risque transitoire** (*GRADE B, forte recommandation*)
- 3 à 6 mois en cas d'**embolie pulmonaire ou de TVP non provoquée** (*GRADE C, forte recommandation*)
- traitement de longue durée dans le cas de **TVP proximale non provoquée récidivante ou de TVP combinée à une thrombophilie sévère** (*GRADE B, forte recommandation*)
- dans le cas d'un **cancer**, le jury adhère à la conclusion de la réunion de consensus du 21 novembre 2013 « Prévention et traitement des thromboembolies veineuses », libellée comme suit : « La situation est différente en cas de cancer évolutif ou de cancer traité. Les recommandations sont en l'occurrence les suivantes : héparine de bas poids moléculaire pendant 3 à 6 mois, puis AVK si le patient n'est pas en rémission. Il est probable que les AOD puissent remplacer les AVK dans cette phase. Il serait intéressant de connaître les analyses des sous-groupes des études correspondantes. (*avis d'expert*) »

Le jury estime que le traitement doit durer au moins 3 mois.

# Les questions (suite)

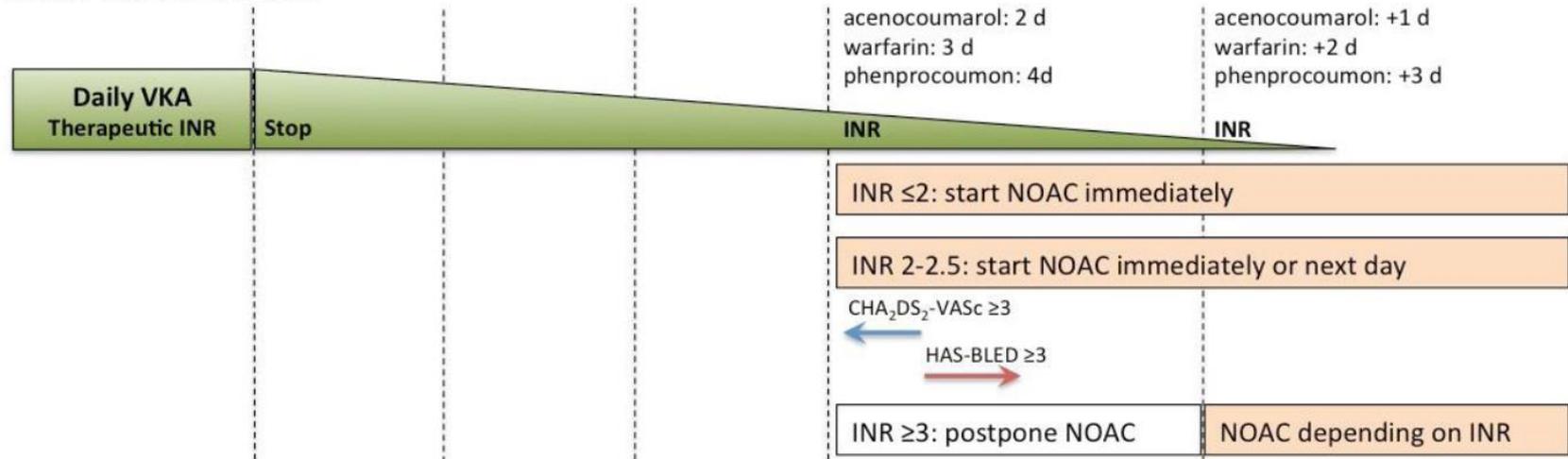
- En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, quels sont les arguments pour un passage des AVK à un AOD (ou l'inverse) ?

# Position du jury

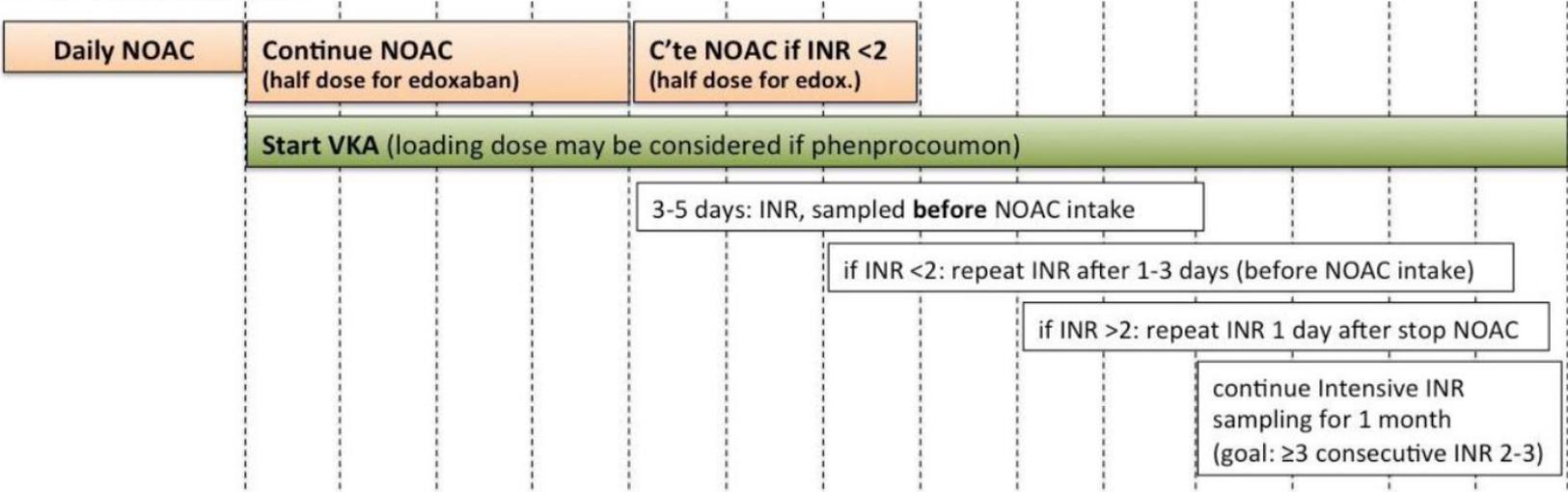
Le jury constate que les preuves sont limitées. Il n'y a pas de raison systématique de faire passer un patient traité par AVK à des AOD. (*forte recommandation*) Toute modification du schéma de médication comporte des risques et doit être apportée avec la vigilance requise et en concertation entre un médecin généraliste et un spécialiste. Pour l'approche spécifique, à chaque changement, le groupe bibliographique fait référence au RCP de l'AOD concerné.

La totalité des études menées sur le passage des AVK vers DOAC et vice-versa ont été menées dans le domaine de la FA, tant sur les motifs de passage que sur le risque et la manière de le réaliser. Dans l'état actuel de nos connaissances, en ce qui concerne la TEV, nous renvoyons aux recommandations délivrées dans le domaine de la FA.

## From VKA to NOAC



# From NOAC to VKA



Daily NOAC

Continue NOAC  
(half dose for edoxaban)

Continue NOAC if INR <2  
(half dose for edox.)

Start VKA (loading dose may be considered if phenprocoumon)

3-5 days: INR, sampled before NOAC intake

if INR <2: repeat INR after 1-3 days (before NOAC intake)

if INR >2: repeat INR 1 day after stop NOAC

continue Intensive INR  
sampling for 1 month  
(goal: ≥3 consecutive INR 2-3)

# Suspicion d'embolie pulmonaire massive (grave)

présence de signes de gravité suggérant une  
obstruction vasculaire  $> 50\%$

## a. mesures générales

- oxygène : 4 à 6 l/min (objectif: SpO<sub>2</sub> > 90%)
- analgésie : morphine i.v. (1 mg/h)
- ventilation mécanique si arrêt cardiaque, détresse respiratoire ou état de choc persistant sous traitement médical, trouble de la conscience.
- en cas d'hypotension : expandeurs et dobutamine (à 15 µg/kg/min (si persistance: noradrénaline 0,1 µg/kg/min à augmenter selon réponse clinique)
- éviter les actes invasifs (si nécessaire: préférer la voie veineuse fémorale)
- éviter diurétiques et vasodilatateurs

## b. fibrinolyse

- indications : embolie pulmonaire massive avec signes de surcharge droite (cœur pulmonaire aigu) et instabilité hémodynamique (hypotension artérielle ou signes périphériques de choc), ou avec thromboses veineuses majeures ou avec déficience en ATIII, protéine C ou protéine S
- contre-indications absolues :
  - manifestations hémorragiques en cours ou très récentes
  - hémorragie intracrânienne récente
- contre-indications relatives:
  - intervention chirurgicale récente (< 10 j) ou neurochirurgicale (< 1 mois)
  - AVC ou intervention neurochirurgicale < 2 mois
  - hémorragie digestive < 10 jours
  - examen invasif < 10 jours : artériographie, biopsie hépatique ou rénale, ponction veineuse sous-clavière, ponction pleurale, ponction lombaire, KT artériel, réanimation cardiorespiratoire
  - HTA sévère (> 180/110 mm Hg)
  - traumatisme récent (< 15 jours)
  - endocardite bactérienne
  - plaquettes < 100.000/mm<sup>3</sup>
- rtPA (altéplase) : 100 mg en infusion i.v. de 2 heures, avec relais à l'héparine dès que aPTT < 2 x N et fibrinogène > 100 mg/100ml

## c. interruption cave (filtre cave percutané)

- en cas de contre-indication formelle à tout traitement antithrombotique curatif ou lors de la survenue d'une embolie pulmonaire sous traitement antithrombotique

## d. embolectomie chirurgicale

en cas d'échec ou de contre-indication à la thrombolyse ou en cas de ressuscitation après arrêt cardiaque

e. héparine non fractionnée i.v.

dans les autres cas

# Complication: thrombopénie induite par l'héparine

## Thrombocytopénies et thromboses induites par l'héparine

*Elles doivent être suspectées lorsque, après 5 jours de traitement, le nombre de plaquettes baisse d'au moins 40 % par rapport à sa valeur initiale, ou que survient une thrombose veineuse ou artérielle. Toute suspicion impose l'arrêt de l'héparine, une recherche d'anticorps anti-FP4 et la prescription d'un autre traitement antithrombotique (hirudine ou danaparoiide).*

---

**Yves Gruel\*\***  
**Sandra Regina\*\***  
**Claire Pouplard\***

---

topénie induite par l'héparine est devenue plus rare du fait d'une utilisation plus fréquente des héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

thrombocytopénie sévère induite par l'héparine est dans la majorité des cas due à des anticorps de classe immunoglobuline G (IgG) qui activent les

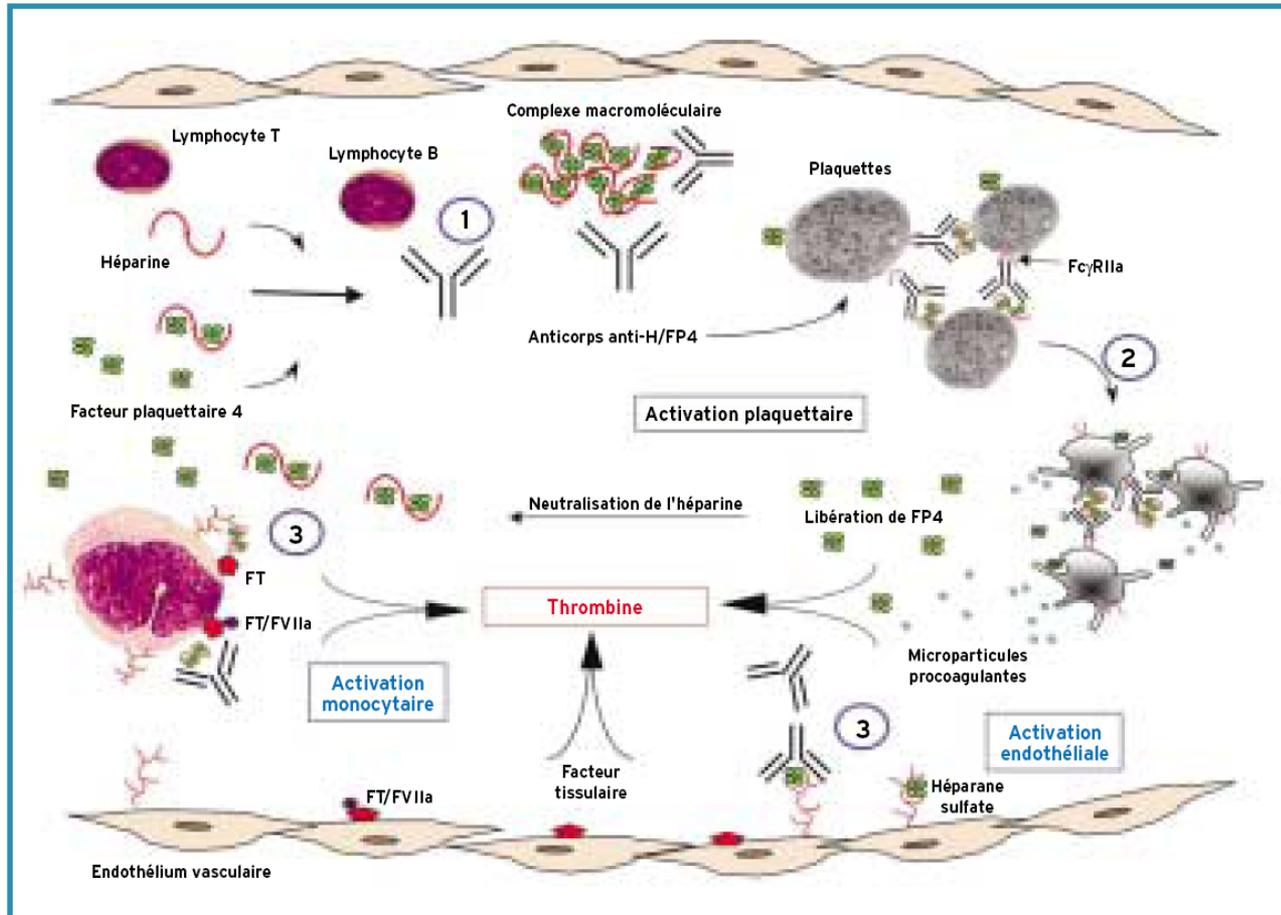


Figure 1

### Physiopathologie des thrombocytopenies induites par l'héparine.

1. Les anticorps héparine-dépendants d'isotype immunoglobuline G (IgG) reconnaissent des épitopes exprimés par le facteur plaquettaire 4 (FP4) modifié par l'héparine.

2. Lors de leur fixation aux plaquettes, le fragment Fc des IgG se fixe à FcγRIIa et cette interaction induit l'activation plaquettaire.

3. Les IgG peuvent aussi se fixer aux cellules endothéliales et aux monocytes, ces interactions pouvant induire une synthèse de facteur tissulaire et favoriser les thromboses.

## Critères cliniques et biologiques de diagnostic d'une thrombocytopénie induite par l'héparine

CRITÈRES CLINIQUES	CRITÈRES BIOLOGIQUES
<b>Thrombocytopénies associée ou non à :</b>	<b>A:</b> Un test d'activation plaquettaire positif
<b>A:</b> Thrombose veineuse	- Test d'agrégation plaquettaire
- Embolie pulmonaire	- Test de libération de sérotonine
- Thrombose veineuse cérébrale	<b>ET</b>
<b>B:</b> Thrombose artérielle	<b>B:</b> Un test antigénique positif
<b>C:</b> Lésions cutanées	- Test ELISA H/FP4
- Nécrose cutanée	- Test ELISA PVS/FP4
- Plaque érythémateuse	- Immuno-dosage sur gel avec particules
<b>D:</b> Réaction systémique après bolus	
<b>E:</b> Coagulation intravasculaire disséminée	

**Tableau 1** FP4: facteur plaquettaire 4. D'après la réf. 2.

## Score des 4 T's

La probabilité clinique de thrombocytopénie induite par l'héparine est forte si le score est entre 6 et 8, intermédiaire entre 4 et 5 et faible entre 0 et 3.

	2	1	0
<b>Thrombocytopénie</b>	Diminution supérieure à 50 % de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 20 et 100 G/L	Diminution de 30 à 50 % de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 10 et 19 G/L	Diminution de moins de 30 % de la numération plaquettaire ou plaquettes inférieures à 10 G/L
<b>Délai de survenue de la thrombocytopénie</b>	Thrombocytopénie survenue 5 à 10 jours après le début du traitement ou au 1 <sup>er</sup> jour s'il existe un traitement antérieur par héparine dans les 100 jours précédents	Thrombocytopénie survenant après le 10 <sup>e</sup> jour de traitement	Thrombocytopénie survenant avant 5 jours de traitement et sans héparinothérapie dans les 100 jours précédents la suspicion de thrombocytopénie induite par l'héparine
<b>Thromboses ou autres complications</b>	Nouvelle complication thrombotique, ou réaction cutanée, ou réaction systémique	Récidive ou extension de la thrombose	Pas de complication
<b>Autre cause de thrombocytopénie (médicament...)</b>	Aucune autre cause évidente de thrombocytopénie	Autre cause possible de thrombocytopénie	Autre cause certaine de thrombocytopénie

**Tableau 2** D'après la réf. 2.

# En pratique

- Exclure pseudo-thrombopénie par thromboagglutination sur l'acide éthylène-diamine-tétracétique [EDTA]
- Score clinique 4T : très bonne VPN
  - Si faible: rechercher autre cause à la thrombopénie
- Tests de laboratoire
  - tests immunologiques par ELISA : anticorps anti-PF4/héparine : très bonne spécificité et excellente VPN dans un contexte clinique évocateur (! Souvent positif en cas de circulation extracorporelle ou chirurgie cardiaque)
  - test d'agrégation plaquettaire : bonne spécificité mais sensibilité dépend des conditions techniques
    - À faire si ELISA positif

# Traitement

- Proscrire l'héparine
- Relais par des AVK après normalisation des plaquettes, au moins  $150.000 / \text{mm}^3$
- Traitement antithrombotique de substitution : danaparoiide (= anti-Xa) ou hirudine (lépirudine = inhibiteur direct thrombine)

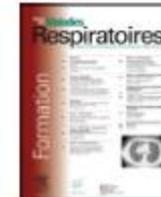


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## RECOMMANDATIONS

# Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte



*Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version*

O. Sanchez<sup>a,b,\*</sup>, Y. Benhamou<sup>c</sup>, L. Bertoletti<sup>b,d</sup>,  
J. Constant<sup>e</sup>, F. Couturaud<sup>b,f</sup>, A. Delluc<sup>b,g</sup>, A. Elias<sup>b,h</sup>,  
A.-M. Fischer<sup>b,i</sup>, P. Frappé<sup>j</sup>, N. Gendron<sup>k</sup>, P. Girard<sup>l</sup>,  
A. Godier<sup>m</sup>, C. Gut-Gobert<sup>b,f</sup>, S. Laporte<sup>b,n</sup>,  
I. Mahé<sup>b,o,p</sup>, L. Mauge<sup>q</sup>, N. Meneveau<sup>b,r</sup>, G. Meyer<sup>b,s</sup>,  
P. Mismetti<sup>b,t</sup>, F. Parent<sup>u,v</sup>, G. Pernod<sup>b,w</sup>, I. Quéré<sup>b,x</sup>,  
M.-P. Revel<sup>y</sup>, P.-M. Roy<sup>b,z,aa</sup>, P.-Y. Salaün<sup>ab</sup>,  
D.M. Smadja<sup>b,ac</sup>, M.-A. Sevestre<sup>b,ad</sup>

# Prescrire

## Thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire : choisir un anticoagulant oral

— Chez les patients qui ont une thrombose veineuse profonde proximale d'un membre inférieur, c'est-à-dire au-dessus du genou, ou une embolie pulmonaire, un traitement anticoagulant est à instituer sans délai et à poursuivre pendant au moins 3 mois, en raison d'un risque élevé de complication mortelle.

— Chez les patients sans trouble hémodynamique, le traitement de référence est une héparine en injection sous-cutanée, souvent de bas poids moléculaire (HBPM), relayée par la *warfarine* à dose adaptée pour maintenir l'INR entre 2 et 3.

— Le traitement par héparine puis *warfarine* est le traitement de premier choix chez les patients les plus à risque d'hémorragie ; en cas d'insuffisance rénale, même modérée ; de maladie hépatique avec trouble de la coagulation ; de poids inférieur à 50 kg ou supérieur à 120 kg ; de prise concomitante d'un médicament à risque d'interaction médicamenteuse ; et en cas de thrombophilie avec syndrome des antiphospholipides. C'est aussi le traitement de choix dans toutes les situations où il est crucial de disposer d'un test facilement utilisable pour évaluer le degré d'anticoagulation.

— Chez les femmes enceintes, tous les anticoagulants oraux sont à écarter : mieux vaut poursuivre le traitement par HBPM.

— Dans les autres situations, particulièrement dans les situations où le suivi d'un antivitamine K est compliqué, l'*apixaban*, un anticoagulant oral direct, à la dose de 10 mg deux fois par jour pendant 7 jours, puis 5 mg deux fois par jour, est une option d'efficacité similaire sur le risque de récurrences, et qui semble éviter environ 1 hémorragie grave pour 100 patients traités, avec une meilleure praticité. Dans le principal essai d'évaluation, la majorité des patients ont reçu au moins une injection d'une héparine avant de débiter l'*apixaban* et il semble raisonnable de procéder ainsi quand la suspicion clinique est forte, en attendant la confirmation du diagnostic.

— Chez les patients atteints d'un cancer actif, une HBPM au long cours est la référence. L'*apixaban* est une alternative à envisager avec les patients qui souhaitent éviter les injections quotidiennes.

©Prescrire

Rev Prescrire 2020 ; 40 (445) : 841



# Thrombose veineuse profonde

# Tableau clinique

- Phlegmatia alba dolens
- Douleur spontanée et provoquée (signe de Homans) du mollet
- Œdème uni- ou bilatéral
- Signes inflammatoires avec jambe chaude
- Phlegmatia caerulea (phlébite bleue)
- Circulation collatérale superficielle (thrombose cave)
- Embolie pulmonaire
- Fièvre d'origine obscure avec tachycardie non proportionnelle

# Diagnostic

- Score de Wells : probabilité a priori:
  - faible : 3%
  - intermédiaire : 17 %
  - élevée : 75 %
- D-dimères :
  - RV- : 0,093 si score > 3
- Écho-doppler veineux: examen de première intention
- Phlébographie (nécessaire en vue placement filtre cave): examen de référence

# Score de Wells

<b>Clinical feature</b>	<b>Score</b>
Active cancer (treatment ongoing or within previous 6 months or palliative)	1
Paralysis, paresis, or recent plaster immobilisation of the lower extremities	1
Recently bedridden for more than 3 days or major surgery, within 4 weeks	1
Localised tenderness along the distribution of the deep venous system	1
Entire leg swollen	1
Calf swelling by more than 3 cm when compared with the asymptomatic leg (measured 10 cm below tibial tuberosity)	1
Pitting oedema (greater in the symptomatic leg)	1
Collateral superficial veins (non-varicose)	1
Alternative diagnosis as likely or greater than that of deep-vein thrombosis	-2

In patients with symptoms in both legs, the more symptomatic leg is used.

**Table 1: Clinical model for predicting pretest probability for deep-vein thrombosis**

<b>Patient pretest probability of DVT</b>	<b>Frequency of venous thromboembolism (95% CI)</b>
High	53 (74.6%) of 71 (63%–84%)
Moderate	32 (16.6%) of 193* (12%–23%)
Low	10 (3.0%) of 329† (1.7%–5.9%)

\*Includes deep-vein thrombosis on day 41 and 90. †Includes deep-vein thrombosis on day 20. DVT=deep-vein thrombosis.

**Table 3: Prevalence of venous thromboembolism initially and on follow-up, according to pretest probability of deep-vein thrombosis derived by the clinical model**

# Traitement

- d'attaque : ne doit pas être retardé
  - héparine de bas PM : nadroprine ou tinzaparine ou énoxaparine
  - **dans les cas critiques ou d'insuffisance rénale** (avec nécessité de pouvoir rapidement arrêter ou antagoniser l'anticoagulation) : héparine i.v. 5.000 U en charge puis 25.000 U/24h à adapter à l'aPTT (objectif : 1,5 à 2,5 x le témoin)
- au long cours : 2 possibilités (durée : 12 semaines minimum, voire 6 mois en cas de cancer)
  - relais par anticoagulants oraux à débiter dès le premier jour
  - héparines de bas PM (à préférer si le patient est sous chimiothérapie ou va en recevoir) : à poursuivre à doses curatives
  - de plus dès le 2e jour : lever précoce, mobilisation, contention élastique

# Prévention

- indications: patient alité de salle ou de réanimation chirurgicale (sauf lésions intracrâniennes, rachidiennes ou saignement non contrôlé) ou de salle ou réanimation médicale (sauf si plaquettes  $< 50.000/\text{mm}^3$  ou PTT  $< 30\%$ , AVC hémorragique)
- traitement: héparine de bas poids moléculaire 2000 à 3500 UI antiXa 1x/ sc (héparine non fractionnée si insuffisance rénale sévère avec clairance créatinine  $< 30 \text{ ml/min}$ )
- si contre-indiquée: contention élastique
- Toujours tenir compte du rapport bénéfice/risque

**Tableau 5** Situations à risque de thrombose justifiant la mise en route d'un traitement anticoagulant à visée préventive chez les patients de plus de 40 ans hospitalisés pour une durée prévue de plus de trois jours.

Risque majeur de maladie veineuse thromboembolique (MVTE)

Décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë  
Accident vasculaire cérébral ischémique  
Ou

Situation aiguë à risque et 1 ou plusieurs facteurs de risque

Infection sévère	Âge $> 75$ ans
Affection rhumatologique inflammatoire aiguë	Cancer
Affection inflammatoire intestinale	Antécédent de MVTE
	Traitement hormonal
	Insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique
	Syndrome myéloprolifératif

D'après Afssaps [18].

Un traitement est recommandé chez un patient hospitalisé lorsqu'il présente une situation aiguë à risque majeur ou lorsqu'il présente une situation aiguë à risque intermédiaire et au moins un facteur de risque thrombotique.

# Prescrire

## Thromboses veineuses profondes : prévention

L'essentiel sur les soins de premier choix

---

Actualisation : novembre 2017

### POINTS-CLÉS

- Avant de décider de débuter une prévention des thromboses veineuses profondes, il importe de prendre en compte le contexte clinique et les caractéristiques du patient, pour mettre en balance le risque de thrombose avec le risque d'hémorragie lié au traitement.
- La prévention des thromboses veineuses profondes est justifiée notamment dans les suites de certains polytraumatismes, d'une chirurgie abdominopelvienne majeure ou de la pose d'une prothèse de la hanche ou du genou.
- Une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est le traitement préventif de premier choix des thromboses veineuses profondes, en l'absence d'insuffisance rénale sévère. Ce traitement justifie un suivi de la numération plaquettaire.
- La *warfarine*, un antivitamine K, est une alternative à l'héparine. Les contraintes et les risques liés à son utilisation sont à prendre en compte : activité anticoagulante au bout de 2 à 3 jours, marge thérapeutique étroite, nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires avec augmentation ou diminution de l'effet anticoagulant.



# Facteurs de risque

## Facteurs déclenchants transitoires de maladie veineuse thromboembolique

### Majeurs (odds ratio > 6)

Chirurgie récente	Ex. : orthopédie (PTH, PTG, fracture de hanche), neurochirurgie, chirurgie abdominale lourde, chirurgie carcinologique
Traumatologie	Fractures des membres inférieurs < 3 mois, immobilisation prolongée (plâtre, attelle)
Immobilisation pour cause médicale	≥ 3 jours (AVC, insuffisance cardiaque aiguë, décompensation respiratoire aiguë, sepsis...)

### Mineurs (odds ratio 2-6)

Obstétrique	Grossesse, <i>post-partum</i>
Gynécologie	Contraception estroprogestative, THS oral
Voyage	Prolongé (avion > 6 heures)

**AVC** : accident vasculaire cérébral ; **PTG** : prothèse totale de genou ;  
**PTH** : prothèse totale de hanche ; **THS** : traitement hormonal substitutif.

## Facteurs étiologiques permanents de la maladie thromboembolique veineuse liés au sujet

Antécédent personnel de MTEV	
Antécédent familial de 1 <sup>er</sup> degré de MTEV	
Pathologie néoplasique	Cancers Syndromes myéloprolifératifs Dysglobulinémie
Maladies inflammatoires	Infections chroniques Entéropathies inflammatoires Syndrome de Behçet, lupus systémique, maladie de Buerger
Pathologies chroniques	Insuffisance cardiaque Cœur pulmonaire chronique Syndrome néphrotique Décompensation de BPCO
Compression veineuse	Syndrome de Cockett
Obésité (IMC > 30)	
Médicaments	Traitements hormonaux du cancer Chimiothérapies, antiangiogéniques

**BPCO** : bronchopneumopathie chronique obstructive ; **IMC** : indice de masse corporelle ; **MTEV** : maladie veineuse thromboembolique.

	Risque relatif
Déficit en antithrombine	50
Déficit en protéine C	15
Déficit en protéine S	2
Mutation Leiden du facteur V	5-8
Mutation 20210A du facteur II	2
Homocystéinémie > 18 $\mu$ M	2
Anticoagulant circulant	9
Chirurgie	6-22
Antécédent de maladie thromboembolique	16-35
Cancer	6
Long voyage	2-4
Grossesse	4-11
Contraception orale	3-4
Traitement hormonal substitutif de la ménopause	2-4
Obésité	2-4

## Bilan étiologique d'une maladie veineuse thromboembolique

	Examen clinique
MTEV provoquée	Pas d'exploration complémentaire
Thrombose proximale ou embolie pulmonaire non provoquée (1 <sup>er</sup> événement), ou de thromboses veineuses profondes récidivantes	Recherche d'un SAPL
MTEV non provoquée < 40 ans et antécédent familial non provoqué de 1 <sup>er</sup> degré jeune	Bilan de thrombophilie
MTEV non provoquée < 40 ans chez la femme	Bilan de thrombophilie en cas de désir de grossesse (pour gestion éventuelle de la prévention)
MTEV non provoquée > 50 ans	Bilan hépatique, radiographie pulmonaire, hémogramme, mise à jour des dépistages carcinologiques (Hemocult, frottis cervico-vaginaux, mammographie, PSA) Si point d'appel carcinologique : cibler Si thrombose récidivante dans l'année, ou récidivante sous traitement, ou bilatérale (ou D-dimères > 4 ng/mL au diagnostic ?) : dépistage de cancer (TDM)
Si stigmate d'hémolyse intravasculaire	Recherche HPN
Hyperplaquetose ou polyglobulie	Recherche d'un syndrome myéloprolifératif (mutation JAK2, culture de progéniteurs hématopoïétique)

HPN : hémoglobinurie paroxystique nocturne ; MTEV : maladie veineuse thromboembolique ; PSA : antigène spécifique de la prostate ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ; TDM : tomodensitométrie.

## Quel bilan de thrombophilie à réaliser ?

- Antithrombine (activité)
- Protéine C (activité)
- Protéine S (activité + protéine S libre)
- Dosage de facteur VIII
- Recherche de la mutation Leiden du facteur V\* (+ test plasmatique)
- Recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine\*
- Recherche d'un syndrome des anti-phospholipides\*\*
- Homocystéinémie
- Hémogramme\*\*\*

# Syndrome des antiphospholipides

## Définition

- **Association d'un signe clinique**
  - thrombose artérielle ou veineuse (de tout siège mais sauf thrombose superficielle)
  - pathologie obstétricale (mort fœtale tardive ou 3 fausses couches spontanées ou naissance prématurée du fait d'éclampsie ou de prééclampsie, ou de signes d'insuffisance placentaire)
- **avec un marqueur biologique**
  - anticoagulant type lupique = antiprothrombinase  
et/ou
  - anticardiolipines à taux moyen ou élevé (AC IgG > 40 GPL)  
*à confirmer à 12 semaines (critères de Sydney)*  
*avec moins de 5 ans entre événement clinique et positivité des APL*

**Tableau 7** Critères de classification révisés du syndrome des antiphospholipides (critères de Sydney) [38].

Présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) si au moins un des critères cliniques et au moins un des critères biologiques sont mis en évidence

*Critères cliniques*

*Manifestations thrombotiques*

Un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose artérielle, veineuse ou d'un petit vaisseau dans n'importe quel tissu ou organe. Cette thrombose doit être objectivée par une stratégie diagnostique validée (c'est-à-dire confirmée par un aspect caractéristique d'un examen d'imagerie de référence ou d'un examen histopathologique). Dans cette dernière situation, il doit s'agir d'une thrombose sans inflammation significative de la paroi vasculaire

*Manifestations obstétricales*

Une ou plusieurs morts inexplicables, fœtus morphologiquement normal, à la 10<sup>e</sup> semaine de gestation ou au-delà (morphologie normale établie par échographie ou examen direct) ou

Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34<sup>e</sup> semaine de gestation à cause d'une éclampsie ou d'une prééclampsie grave ou de signes reconnus d'insuffisance placentaire

ou

Au moins trois avortements spontanés consécutifs avant la 10<sup>e</sup> semaine de gestation sans cause anatomique ou hormonale maternelle et sans cause chromosomique maternelle ou paternelle

*Critères biologiques*

Présence d'un anticoagulant circulant (« lupus anticoagulant » – LA), à deux reprises au moins, espacées de 12 semaines, mis en évidence en suivant les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

Présence d'anticorps anticardiolipides (aCL) d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL ou > 99<sup>e</sup> percentile), présents à deux reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus, par Elisa standardisé

Anticorps anti- $\beta$ 2 glycoprotéine-1 d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL ou > 99<sup>e</sup> percentile), présents à deux reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus, par Elisa standardisé

# Classification

- Isolé : syndrome des antiphospholipides primaires
- Secondaire : associé à une autre pathologie
  - le plus souvent **auto-immune** et notamment à un lupus, une maladie de Sjögren, une maladie de Horton
  - Hémopathies malignes : lymphomes
  - Infections: virales, CMV, syphilis, endocardite, SIDA ...
  - Médicaments
  - Néoplasies solides

# Tableau clinique

- thromboses : le plus souvent veineuses, éventuellement associé à des embolies pulmonaires; parfois cérébrales responsables d'accidents vasculaires cérébraux ou d'autres accidents ischémiques
- manifestations obstétricales : ischémie placentaire responsable de fausses couches ou d'accouchement prématuré
- formes catastrophiques : syndrome d'Asherson  
peu fréquent (< 1% des cas )  
facteur prédisposant : infections, chirurgie, traumatisme, arrêt de l'anticoagulation, etc.  
mortalité : 30 à 50 %; risque de récurrence de 2 % en cas de rémission  
responsable d'une défaillance multiviscérale, tous les organes pouvant être atteints :
  - au niveau rénal : thrombose de la veine rénale, infarctus rénal, néphropathie avec microangiopathie thrombotique se manifestant par de la protéinurie et de l'hypertension artérielle
  - au niveau pulmonaire : SDRA, microangiopathie thrombotique, hémorragie alvéolaire
  - au niveau cutané : atteinte évidente mais parfois discrète (hémorragie unguéale en écharde), livedo reticularis (à mailles larges, ouvertes), purpura nécrotique
  - au niveau neurologique central : accident vasculaire cérébral, leucoencéphalopathie postérieure
  - insuffisance surrénalienne : hypotension artérielle, douleurs abdominales

# Tableau biologique

- Allongement du TCA (aPTT)
- Présence d'un anticoagulant lupique (antiprothrombinase)
- Anticardiolipines IgG et IgM
- En cas d'anémie microangiopathique : thrombopénie, présence de schistocytes, diminution de l'haptoglobuline

# Traitement

- Anticoagulation, même si le taux de plaquettes est bas
- Corticoïdes à forte dose
- voire échanges plasmatiques ou sérothérapies par immunoglobulines

# Thrombocytopénie thrombotique post-vaccinale

Une nouvelle complication de certains  
vaccins contre le SARS-cov-2

- Thromboses veineuses cérébrales
- Thromboses veineuses viscérales  
abdominales

# Pharmacovigilance

Au 4 avril 2021, environ 34 millions de personnes avaient été vaccinées dans l'Espace économique européen (1). 169 thromboses veineuses cérébrales et 53 thromboses veineuses viscérales abdominales après vaccination par le vaccin covid-19 ChAdOx1-S, avaient été enregistrées dans la base européenne de données de pharmacovigilance (Eudravigilance ; Royaume-Uni inclus) (1). Cela représente la notification de 5 thromboses veineuses cérébrales et environ 1 à 2 thromboses viscérales abdominales pour 1 million de personnes vaccinées. Dans plusieurs de ces cas, les thromboses ont été associées à des thrombopénies (1,6).

# Mécanisme

**Mécanisme d'ordre immunologique ?** Un mécanisme d'ordre immunologique est évoqué pour expliquer ce trouble qui associe thromboses et chute du nombre de plaquettes sanguines (1).

Selon cette hypothèse, la réaction immunitaire provoquée par le vaccin, entraînerait la formation d'anticorps dirigés contre les plaquettes sanguines et une activation des plaquettes conduisant à des thromboses. Une activation plaquettaire intense provoquerait une chute du nombre de plaquettes sanguines, avec risque hémorragique, comme cela a été observé dans plusieurs cas de thromboses de sinus veineux cérébraux (5).

Ce mécanisme est proche du mécanisme immunoallergique des thrombopénies à l'héparine, dites de type II, qui s'accompagnent de thromboses veineuses ou artérielles, qui surviennent dans les 5 à 14 premiers jours de traitement par *héparine* (5). Selon l'état actuel des connaissances, on ne sait pas comment sont formés les anticorps dirigés contre les plaquettes, des auto-anticorps induits par le stimulus inflammatoire de la vaccination ou des anticorps induits par le vaccin lui-même. Selon l'EMA cette hypothèse est confortée par la détection d'anticorps (anti-FP4) chez certains patients (5). Mais certaines recherches d'anticorps anti-FP4 ont été négatives chez des patients en France (9).

**Pas de surcroît détectable des troubles thromboemboliques.** Dans les résultats publics d'essais comparatifs étayant l'autorisation de mise sur le marché, il n'était pas apparu de signal de thromboses ; ces dernières ayant été rares dans les groupes vaccinés comme dans les groupes témoins (lire [ici](#)).

En mars 2021, une étude a estimé le risque de thromboses veineuses profondes dans la population générale adulte à partir des bases de données de santé du Danemark. En se fondant sur l'incidence des thromboses veineuses profondes constatée entre 2010 et 2018 au Danemark, ce risque a été estimé à environ 91 cas par semaine ou 398 cas par mois pour 5 millions de personnes suivies, âgées de 18 ans à 64 ans (4). Le Comité de pharmacovigilance européen (PRAC) est arrivé à des estimations similaires à partir d'une base de données italienne. L'incidence des événements thromboemboliques semble environ doubler à chaque tranche d'âge de 10 ans ou 20 ans à partir de l'âge de 20 ans (5).

À la mi-mars 2021, après la vaccination d'environ 20 millions de personnes avec le *vaccin covid-19 ChAdOx1-S* dans l'Union européenne et au Royaume-Uni, l'EMA avait recensé 469 cas de troubles thromboemboliques survenus dans les premières semaines suivant cette vaccination (6). Mais on ne sait pas quelle a été la fréquence des oublis de notifications. Le PRAC a estimé que ce nombre de 469 cas ne constituait pas un signal de pharmacovigilance par rapport à la fréquence habituelle de ces troubles (6).

ORIGINAL ARTICLE

# Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination

Andreas Greinacher, M.D., Thomas Thiele, M.D., Theodore E. Warkentin, M.D.,  
Karin Weisser, Ph.D., Paul A. Kyrle, M.D., and Sabine Eichinger, M.D.

ABSTRACT

**BACKGROUND**

Several cases of unusual thrombotic events and thrombocytopenia have developed after vaccination with the recombinant adenoviral vector encoding the spike protein antigen of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (ChAdOx1 nCov-19, AstraZeneca). More data were needed on the pathogenesis of this unusual clotting disorder.

From Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald (A.G., T.T.), and the Division of Safety of Medicinal Products and Medical Devices, Paul-Ehrlich-Institut (Federal Institute for Vaccines and Biomedicines), Langen (K.W.) — both in

DOI: 10.1056/NEJMoa2104840

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.

**Table 2. Clinical and Laboratory Summary of 11 Patients with Available Clinical Information.\***

Variable	Patient Number										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Platelet nadir (per mm <sup>3</sup> )	13,000	107,000	60,000	9,000	23,000	75,000	29,000	16,000	13,000	8,000	NA because of death
CVT	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Pending†
Splanchnic-vein thrombosis‡	Yes	No	No	No	Yes	No	No	No	No	Yes	No
Pulmonary embolism	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No
Other thrombosis	Aortoiliac	No	No	No	Right intra-ventricular, iliofemoral vein, IVC	No	No	Widespread microvascular (brain, lungs, kidneys)§	Multiple organ thrombi§	No	Cerebral hemorrhage†
Symptom onset (no. of days after vaccination)	5	6	9	7	13	7	8	8	16	11	12¶
INR peak	1.40	1.12	NA	1.66	1.25	1.05	1.34	NA	1.70	NA	NA
PTT peak (sec)	41.6	29.0	NA	46.6	64.8	23.0	45.0	NA	46.1	NA	NA
D-dimer peak (mg/liter)	142.0	1.8	13.0	NA	NA	2.6	>33.0	NA	21.0	>35.0	NA
Fibrinogen nadir (mg/dl)	78	568	NA	NA	173	NA	210	NA	40	80	NA
PF4-heparin ELISA (optical density)	3.16	3.08	3.50	3.40	1.20	NA	NA	2.02	3.51	2.35	2.16
PF4-dependent platelet-activation assay	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	NA	NA	Pos	Pos	Pos	Pos
Heparin treatment	Yes	LMWH**	Unknown	Yes	Yes	Unknown	Yes	No	No	No	No
Other medical condition	No	No	No	CND	VWD-I; FVL ACL-Abs	No	No	No	No	No	Unknown
Outcome	Fatal	Recovering	Unknown	Fatal	Recovering	Recovering	Recovering	Fatal	Fatal	Fatal	Fatal

Treatment Options	Comment
High-dose intravenous immune globulin (1 g per kg for 2 days)	Raises platelet count and decreases hypercoagulability (by analogy with autoimmune HIT); inhibits platelet activation by platelet-activating anti-PF4 antibodies (platelet Fc $\gamma$ receptors)
Anticoagulants often used to treat heparin-induced thrombocytopenia	Direct oral Xa inhibitors (apixaban, rivaroxaban) Direct thrombin inhibitors (argatroban, bivalirudin) Indirect (antithrombin-dependent) Xa inhibitors: danaparoid (not available in U.S.), fondaparinux
Platelet transfusions	Avoid unless presence of bleeding (theoretical prothrombotic risk)
Vitamin K antagonist	Contraindicated during acute thrombocytopenia and disseminated intravascular coagulation (microthrombosis associated with protein C depletion)

**Figure 2.** Potential Diagnostic and Therapeutic Strategies for Management of Suspected Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia.

BRIEF REPORT

# Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination

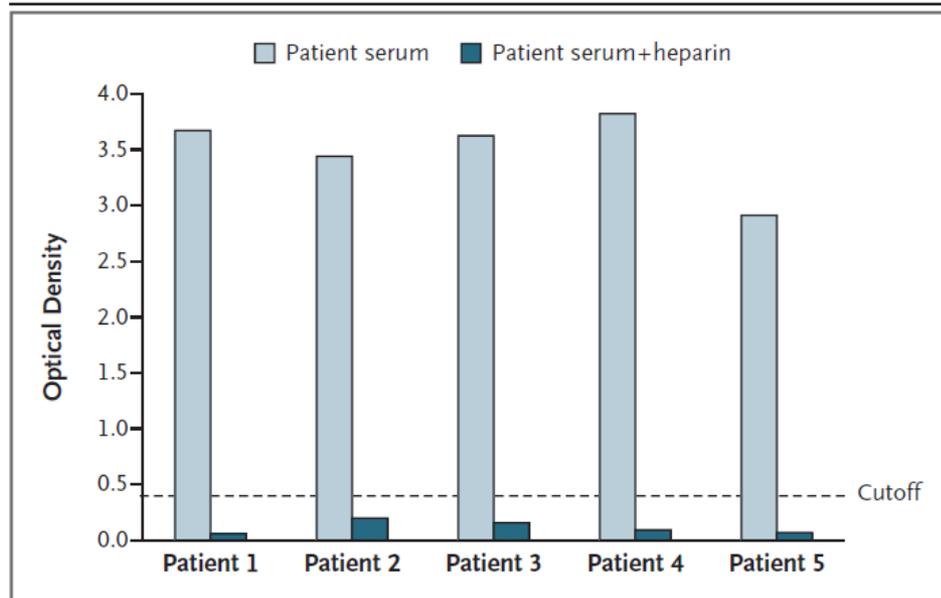
Nina H. Schultz, M.D., Ph.D., Ingvild H. Sørvoll, M.D.,  
Annika E. Michelsen, Ph.D., Ludvig A. Munthe, M.D., Ph.D.,  
Fridtjof Lund-Johansen, M.D., Ph.D., Maria T. Ahlen, Ph.D.,  
Markus Wiedmann, M.D., Ph.D., Anne-Hege Aamodt, M.D., Ph.D.,  
Thor H. Skattør, M.D., Geir E. Tjønnfjord, M.D., Ph.D.,  
and Pål A. Holme, M.D., Ph.D.

**Table 1. Characteristics of the Patients.\***

Characteristic	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Age — yr	37	42	32	39	54
Sex	Female	Female	Male	Female	Female
Preexisting conditions	Pollen allergy	Pollen allergy	Asthma	None	Hypertension
Medication on admission	Contraceptive pill	Contraceptive vaginal ring	None	None	Hormone-replacement therapy, antihypertensive agents
Time from vaccination to admission — days	8	10	7	10	7
Symptoms	Fever, headaches, visual disturbances	Headaches, drowsiness	Back pain	Headaches, abdominal pain	Headaches, hemiparesis
Location of thrombosis	Cortical veins, left transverse sinus, and sigmoid left sinus	Cortical veins, left transverse sinus, and left sigmoid sinus	Portal vein, left hepatic vein, splenic vein, azygos vein, hemiazygos vein, and several basivertebral veins	Inferior sagittal sinus, vein of Galen, straight sinus, right transverse sinus, and right sigmoid sinus	Cortical veins, superior sagittal sinus, both transverse sinuses, and left sigmoid sinus
Platelet count nadir — per mm <sup>3</sup>	22,000	14,000	10,000	70,000	19,000
D-dimer peak — mg/liter	>35	>35	>35	13	>35
INR peak	1.2	1.0	1.1	1.3	1.1
aPTT peak — sec	25	31	25	25	29
Fibrinogen nadir — g/liter†	2.1	0.8	2.3	1.2	1.2
SARS-CoV-2 antibody test results					
Nucleocapsid protein	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
Spike protein	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
Anticoagulation treatment	Initial low dose of LMWH	Reduced dose of LMWH	Reduced dose of LMWH	Reduced dose of LMWH	Heparin (5000 IU)
No. of platelet units transfused	7	19	2	0	2
Other treatment	None	Methylprednisolone (1 mg/kg), IVIG (1 g/kg)	Prednisolone (1 mg/kg), IVIG (1 g/kg)	Prednisolone (1 mg/kg), IVIG (1 g/kg)	Methylprednisolone (1 mg/kg), IVIG (1 g/kg)
Outcome	Fatal	Fatal	Full recovery	Full recovery	Fatal

\* The abbreviation aPTT denotes activated partial thromboplastin time, INR international normalized ratio, IVIG intravenous immune globulin, LMWH low-molecular-weight heparin, and SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

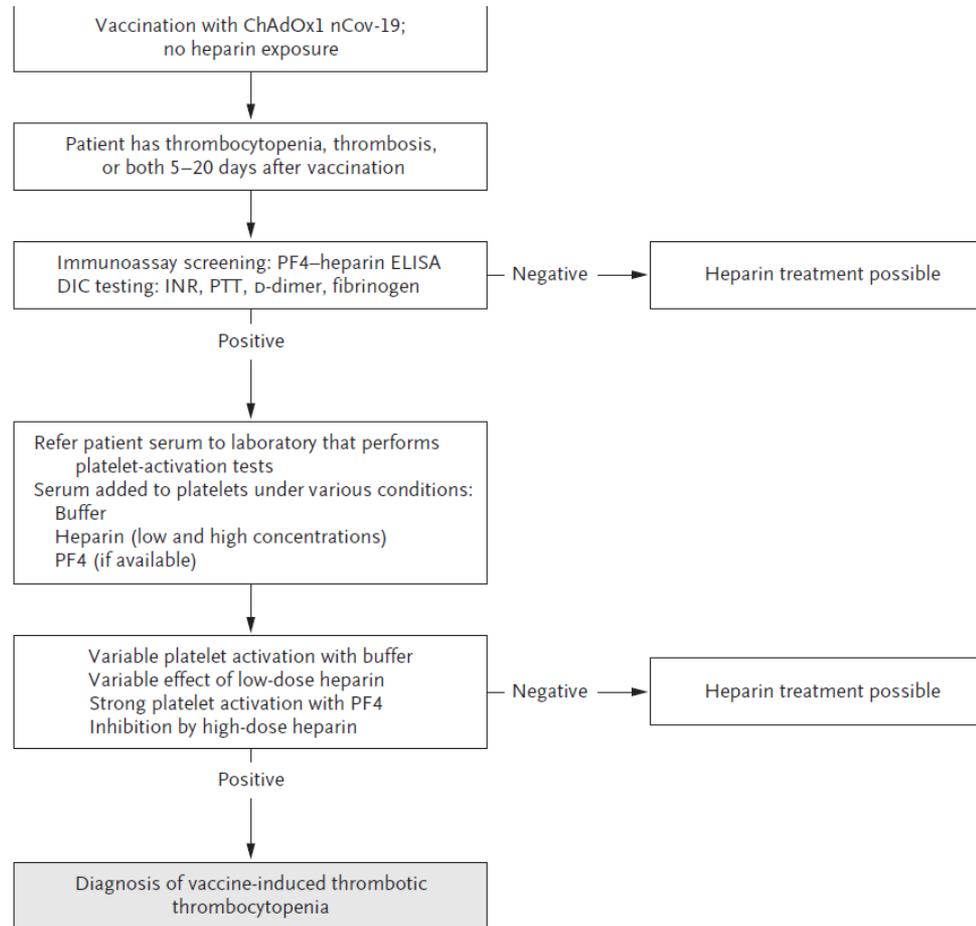
† The reference range used for fibrinogen at Oslo University Hospital is 1.9 to 4.0 g per liter.



**Figure 2. IgG PF4–Polyanion Detection in Serum.**

IgG PF4–polyanion antibodies in serum from the patients were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Serum from all the patients showed strong reactivity that was efficiently inhibited (>97%) by the addition of a saturating dose of heparin (100 IU per milliliter). Samples were run in duplicate. A mean optical density of 0.4 or higher indicates the presence of antibodies.

# Thrombocytopénie thrombotique sur vaccin





# Platypnée - orthodéoxie

Respiratory Medicine 129 (2017) 31–38



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Respiratory Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/rmed](http://www.elsevier.com/locate/rmed)



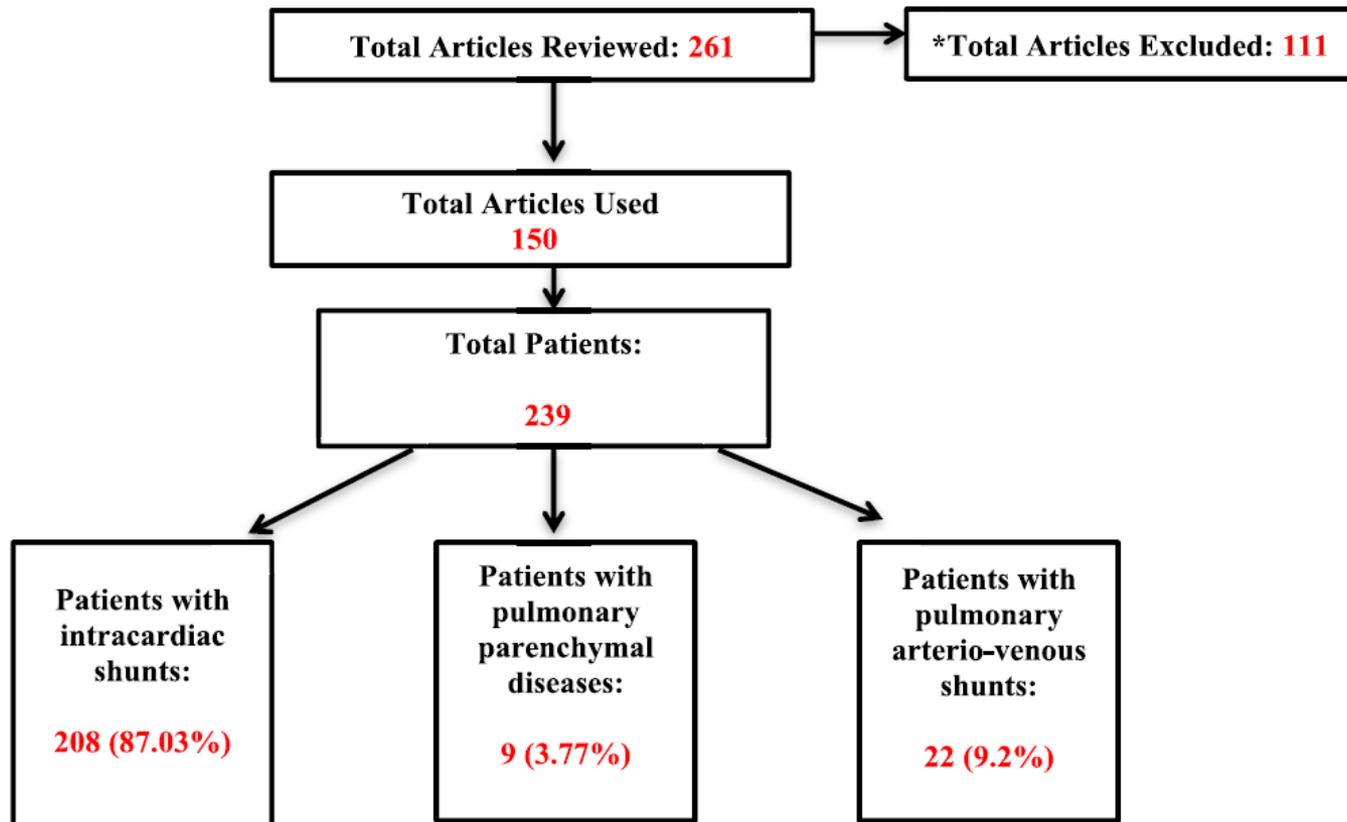
Review article

## The multiple dimensions of Platypnea-Orthodeoxia syndrome: A review

Abhinav Agrawal, MD, Atul Palkar, MD, Arunabh Talwar, MD FCCP. \*

*Division of Pulmonary, Critical Care & Sleep Medicine, Hofstra Northwell School of Medicine, United States*





**Table 1b**

Primary & secondary anatomic & functional defects in patients with cardiac POS.

---

**Total Patients with Cardiac POS: 208**

**Primary Anatomic Defect:**

Patent Foramen Ovale (PFO) – 139

Atrial Septal Defect (ASD) – 25

Unspecified – 44

**Secondary Anatomic or Functional Factors**

Aortic dilatation/aneurysm/distortion – 53

Pneumectomy – 29

Diaphragm paralysis - 17

Prominent Eustachian valve - 17

Kyphoscoliosis & Thoracic vertebral fracture – 13

Lipomatous interatrial septum – 4

Abdominal surgery - 6

Pericardial effusion - 3

Chiari network - 2

Right atrial mass – 1

Ventricular dilatation/TAVR – 2

Cardiac Transplant – 2

Pulmonary fibrosis – 1

Single lung transplantation - 1

---

# Les étiologies

## **[I] Intracardiac shunt Platypnea-Orthodeoxia Syndrome**

Patent Foramen Ovale (PFO)

Atrial Septal Defect (ASD)

Atrial Septal Aneurysm (ASA)

Partial Anomalous Pulmonary Venous Connection (PAPVC)

Fontan procedure<sup>a</sup>

Transposition of great vessels<sup>a</sup>

Unroofed coronary sinus<sup>a</sup>

[1a] In the setting of *normal right atrial pressure* due to preferential blood flow across the inter-atrial defect with intrinsic cardiac anatomical pathology.

- Ascending aortic aneurysm.
- Aortic valve replacement/repair.
- Ascending aorta elongation [12].
- Tortuous ascending aorta.
- Lipomatous hypertrophy of inter-atrial septum [20].
- Cardiac cyst/mass.
- Eosinophilic endomyocardial disease [63].
- Tricuspid Regurgitation/Stenosis [15].
- Prominent Eustachian valve [64]
- Persistent left superior vena cava [65]

[1b] In the setting of *normal right atrial pressure* due to preferential blood flow across the inter-atrial defect with a concomitant extracardiac intrathoracic pathology.

- Severe kyphosis [64]
- Paraesophageal hernia [21].
- Hemidiaphragm paralysis [22].
- Large hepatic Hydatid cyst [23].
- Blunt chest trauma [66]

- [2] In the setting of *elevated right atrial pressure* or *transient reversal* of left-to-right atrial pressure gradient
- Chronic obstructive pulmonary disease [4]
  - Pulmonary hypertension [4]
  - Pulmonary embolism [4]
  - Constrictive pericarditis [67,68]
  - Pericardial effusion [69]
  - Pericardial adipose tissue deposition [20]
  - Pneumonectomy [8,36]<sup>b</sup>

## **[II] Extracardiac (Pulmonary) Shunt:**

### [1] *Intrapulmonary shunt*

- Pulmonary arterio-venous malformation
- Hepato-pulmonary syndrome
- Acute respiratory distress syndrome (Physiological Shunt) [70].
- Massive Pleural effusion (Physiological Shunt)

### [2] *Ventilation perfusion mismatch (Zone I phenomenon)*

- Pneumonectomy<sup>b</sup>
- Chronic obstructive pulmonary disease [4]
- Interstitial lung disease [71]
- Cryptogenic organizing fibrosis [72]

### **[III] Miscellaneous mechanisms of Platypnea- Orthodeoxia Syndrome:**

- Amiodarone lung toxicity [41]
- Parkinson's disease [60]
- Diabetic autonomic neuropathy [73]
- Organophosphorus poisoning [40]
- Radiation-induced bronchial stenosis [42].
- Traumatic bronchial rupture [43]
- Bronchogenic carcinoma causing left main stem obstruction
- Ileus [45].
- Fat embolism [74]

# Diagnostic

- Épreuve d'orthodéoxie: chute de  $> 5\%$  SaO<sub>2</sub>
- Échocardiographie transœsophagienne avec injection de microbulles
- Scintigraphie V/P : changement de la perfusion pulmonaire et de la captation rénale ou cérébrale selon la position

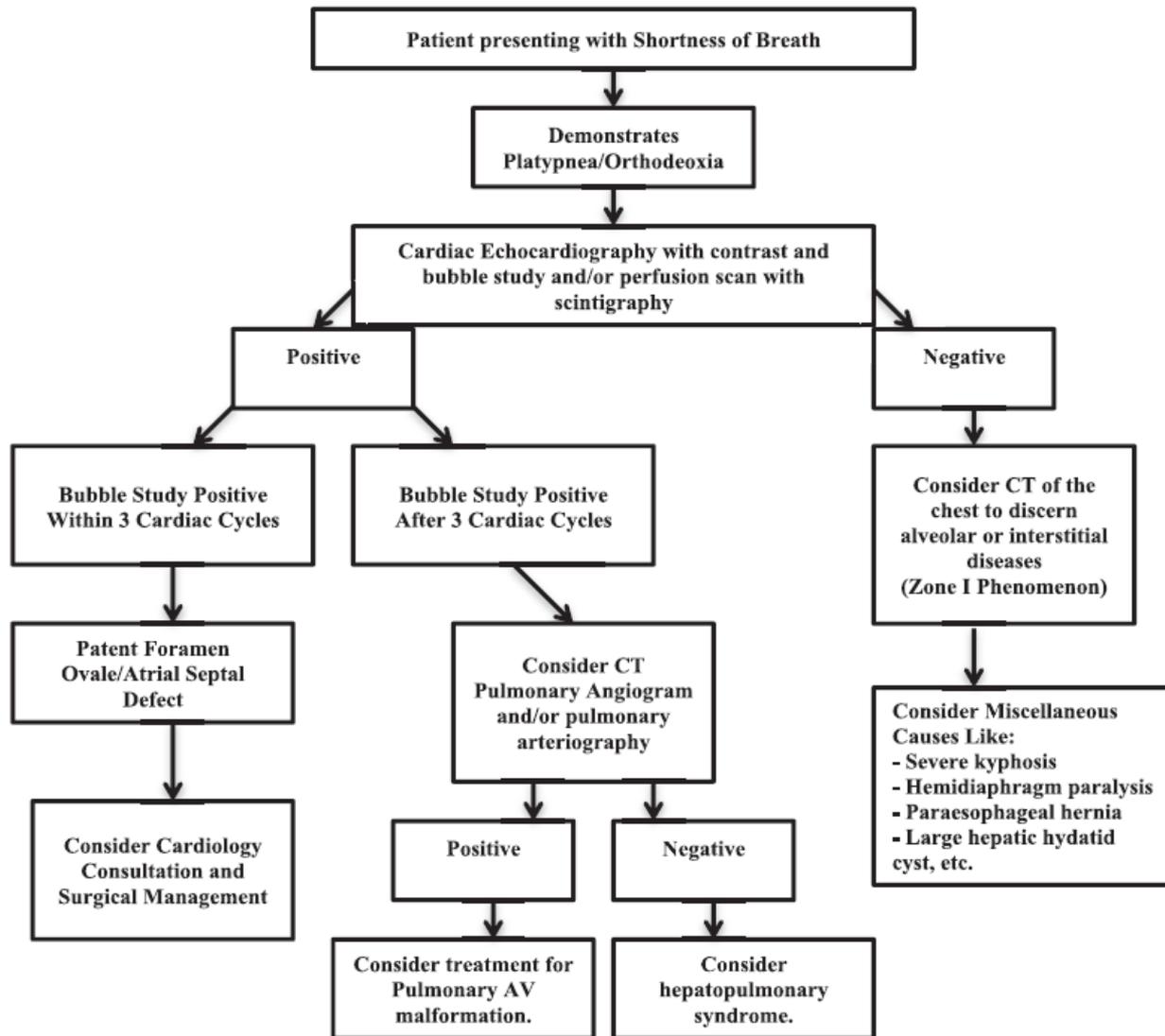


Fig. 1. Flowchart 1 for diagnosis and treatment of POS.

American Journal of Emergency Medicine 31 (2013) 760.e1–760.e2



ELSEVIER

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

## American Journal of Emergency Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ajem](http://www.elsevier.com/locate/ajem)



Case Report

Platypnea and orthodeoxia in a patient with pulmonary embolism 