

Embolie pulmonaire

Pathologies couvertes

- Embolie pulmonaire
- Thrombose veineuse
- Platypnée - orthodéoxie

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 NiMhuirheartaigh, 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
 - PaO₂ < 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

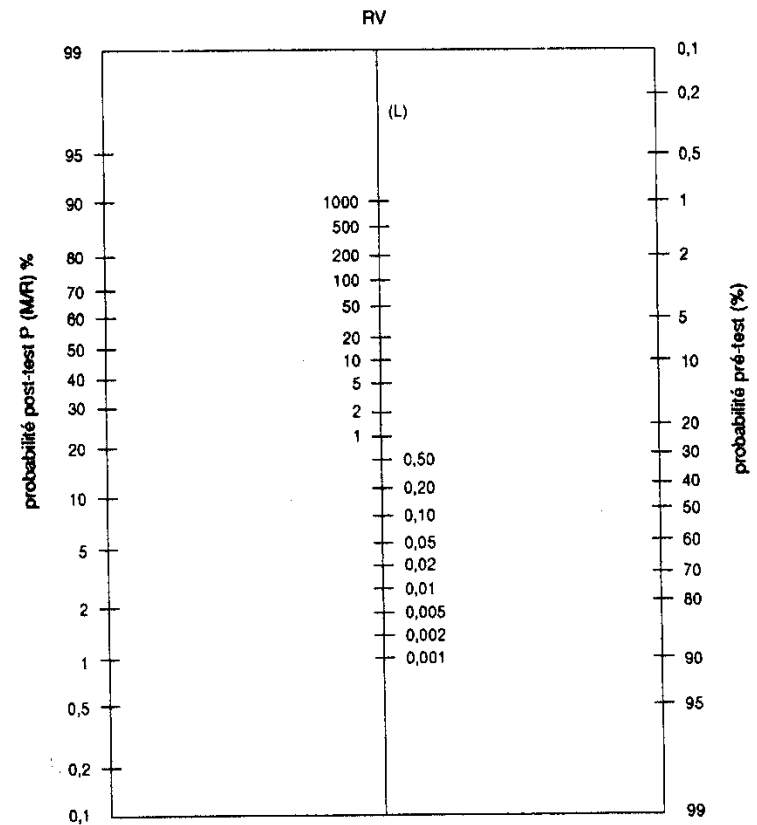
Cote post-test, examen négatif = cote pré-test x
RVN

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 ($>70\%$) : ≥ 11

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

ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS DU SCORE	
VARIABLE	POINTS
Facteurs de risque	
■ 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
Symptômes	
■ Douleur unilatérale d'un membre inférieur.....	3
■ Hémoptysie.....	2
Signes cliniques	
■ 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
Probabilité clinique En trois classes : Faible : < 2 points Intermédiaire : 2 à 6 points Forte : > 6 points En deux classes : Unlikely : ≤ 4 points Likely : > 4 points		Probabilité clinique En deux classes : Unlikely : ≤ 1 point Likely : > 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 Kruip, 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](http://dx.doi.org/10.1016/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

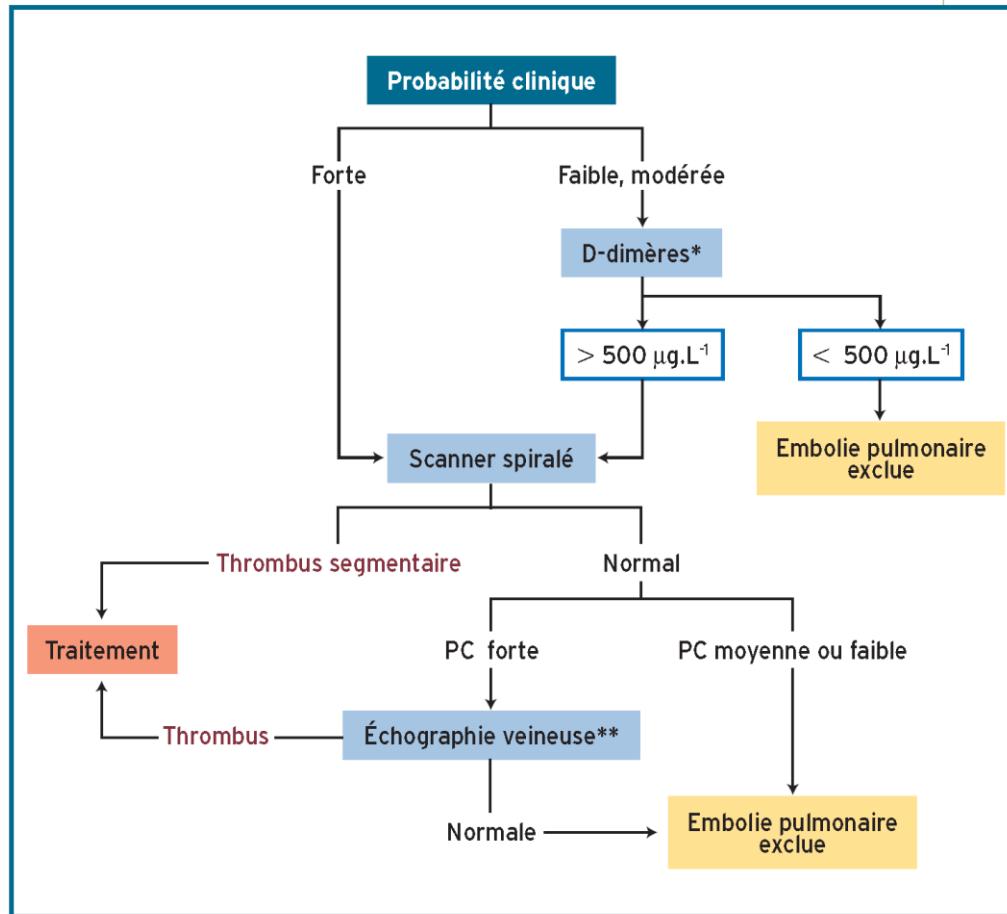
- **échographie veineuse** (proximale) des membres inférieurs
- **scintigraphie pulmonaire V+P** : examen de choix en cas d'allergie aux produits de contraste iodés, d'insuffisance rénale, de traitement par biguanidés, de myélome (<10% des cas)
 - haute probabilité : une ou plusieurs lacunes de perfusion 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	

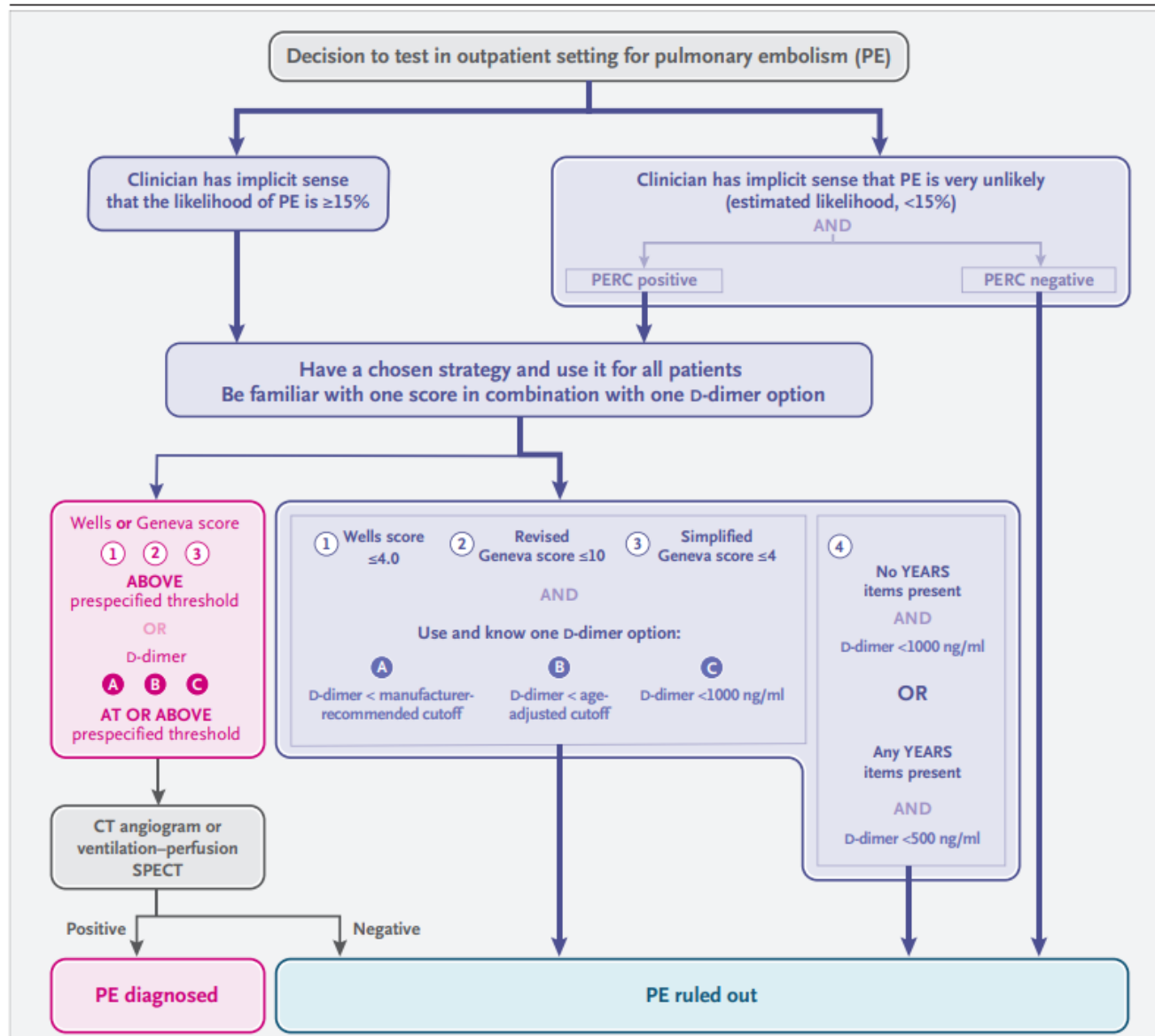
5. Algorithmes basés sur la probabilité clinique

Se méfier !

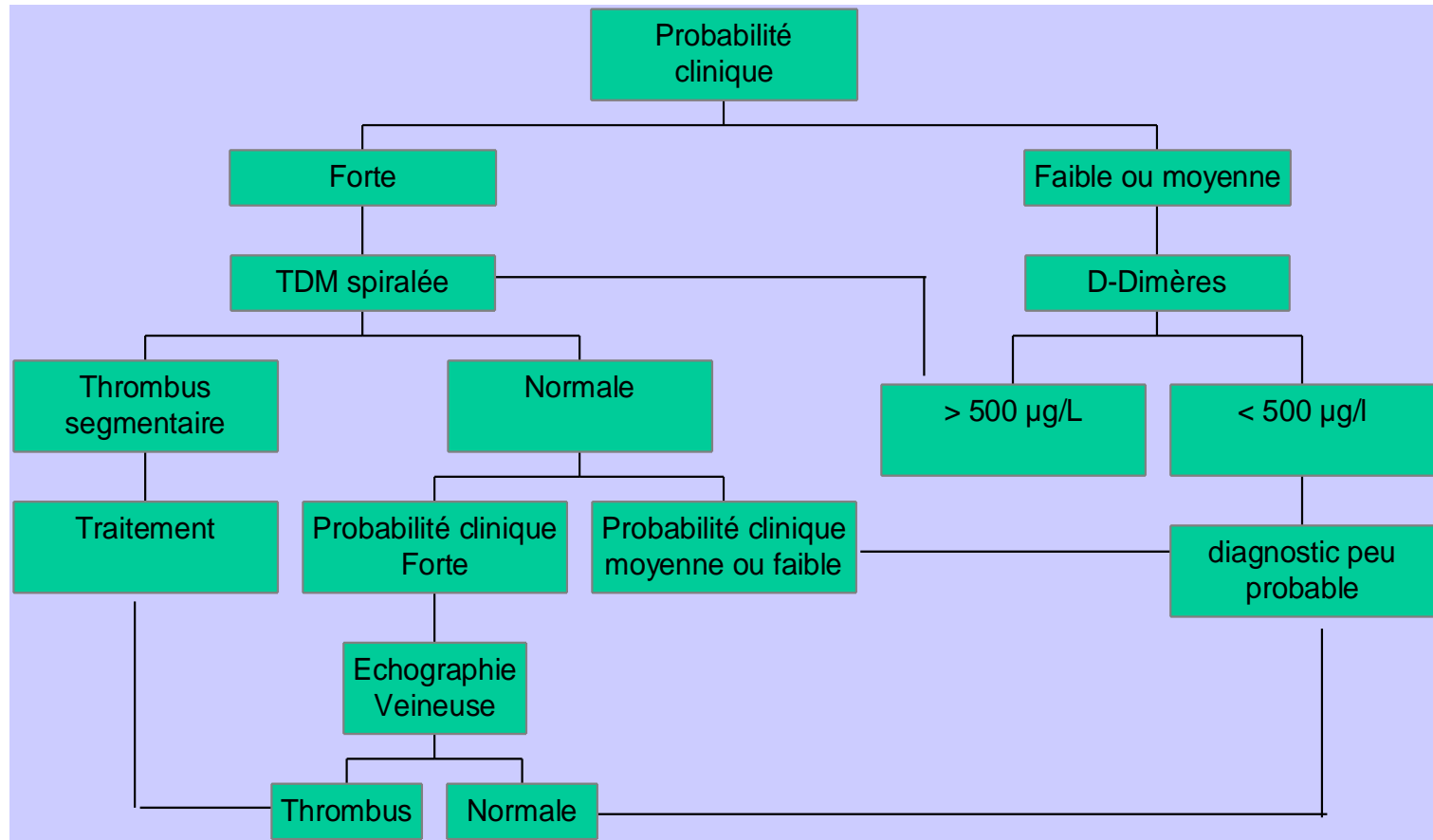


Key

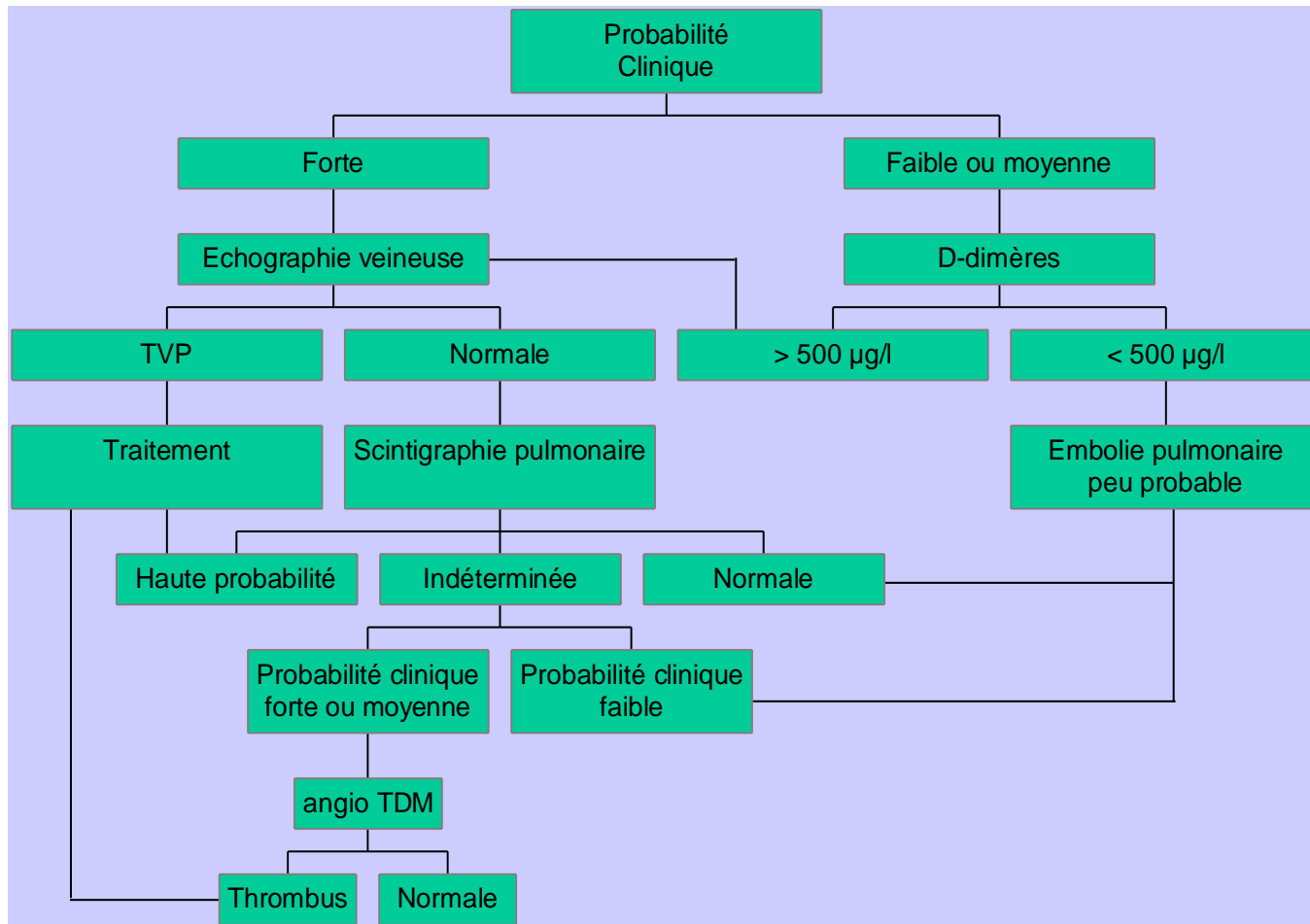
Wells score		Points	Geneva score		Revised points	Simplified points	PERC
PE is the most likely diagnosis		3.0	Age >65 yr	1	1	PERC (If any items are present, PERC test is positive) <ul style="list-style-type: none"> • Age \geq50 yr • Heart rate \geq100 beats/min • Oxygen saturation <95% while patient is breathing room air • Swelling in one leg • Hemoptysis • Surgery or trauma within past 4 wk • Previous DVT or PE • Hormone use 	
Signs and symptoms of DVT		3.0	Previous DVT or PE	3	1		
Heart rate >100 beats/min		1.5	Surgery or fracture within mo	2	1		
In previous 4 wk, immobilization for >3 days or surgery		1.5	Active cancer	2	1		
Previous DVT or PE		1.5	Pain in one lower limb	3	1		
Hemoptysis		1.0	Hemoptysis	2	1		
Active cancer		1.0	Heart rate 75–94 beats/min	3	1		
			Heart rate \geq 95 beats/min	5	2		
			Pain on lower-limb deep-vein palpitation and edema in one leg	4	1		
YEARS items							
<ul style="list-style-type: none"> • PE is the most likely diagnosis • Hemoptysis • Clinical signs of DVT 							



A. En utilisant l'angioscan spiralé multibarette



B. En utilisant la scintigraphie pulmonaire

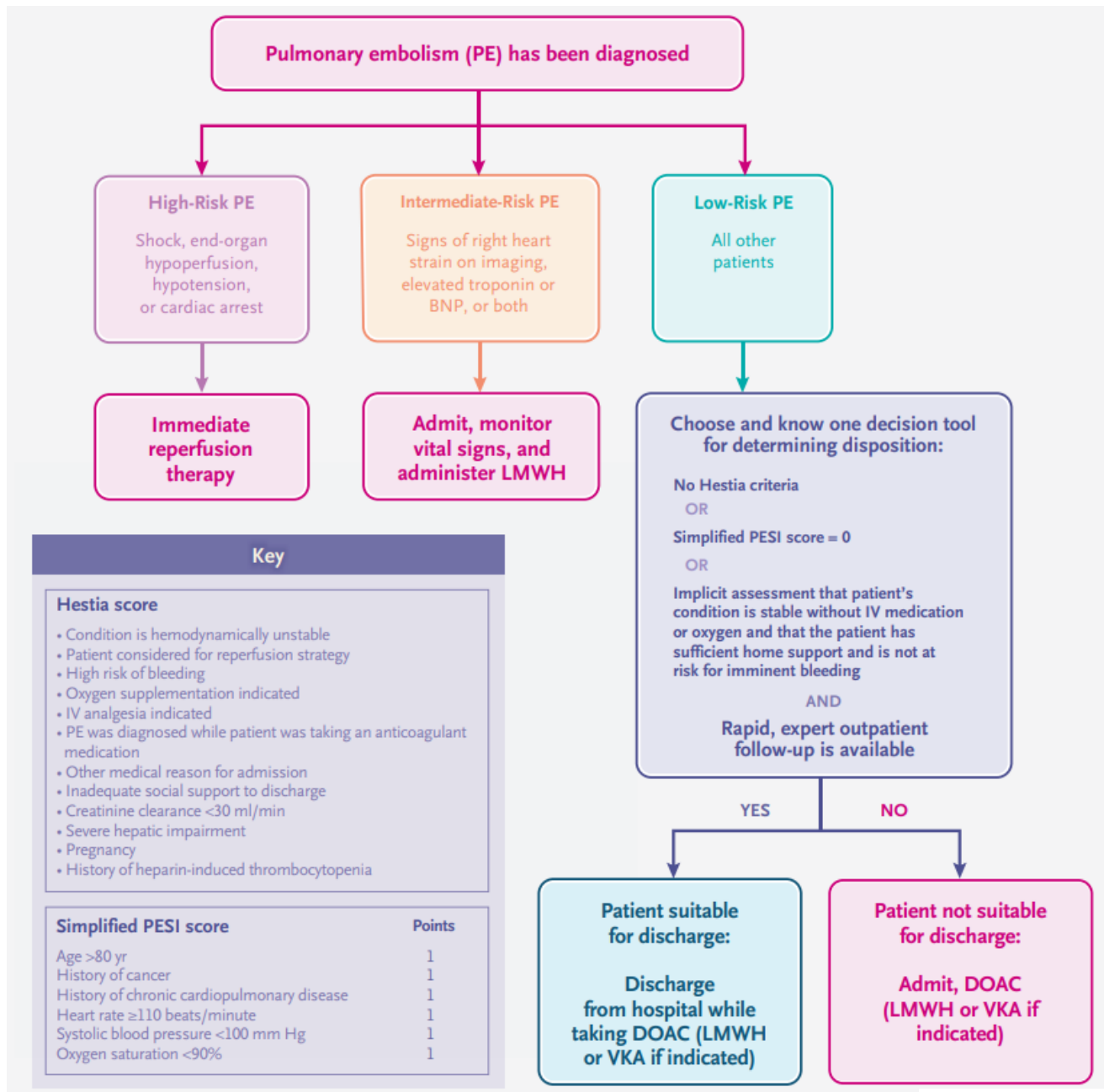


6. Suspicion d'embolie pulmonaire massive (grave)

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_r

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 1er jour puis lever précoce avec contention des MI
 - NACO ou héparine de bas PM (traitement ambulatoire en cas de faible risque de complications):
 - tinzaparine
 - 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 - 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/mm³)
 - 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^e 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

Table 1. Anticoagulant Treatment Regimens for Pulmonary Embolism.*

Initial Phase of Anticoagulation	Short-Term Phase of Anticoagulation (3–6 mo)	Indefinite Phase of Anticoagulation (after 3–6 mo)
Apixaban, administered orally, 10 mg twice a day for 7 days	Apixaban, administered orally, 5 mg twice a day	Apixaban, administered orally, 5 mg twice a day or 2.5 mg twice a day†
Rivaroxaban, administered orally, 15 mg twice a day for 21 days	Rivaroxaban, administered orally, 20 mg once a day	Rivaroxaban, administered orally, 20 mg once a day or 10 mg once a day†
Low-molecular-weight heparin‡		
Administered subcutaneously for a minimum of 5 days§	Dabigatran, administered orally, 150 mg twice a day	Dabigatran, administered orally, 150 mg twice a day
Administered subcutaneously for a minimum of 5 days§	Edoxaban, administered orally, 60 mg once a day¶	Edoxaban, administered orally, 60 mg once a day¶
Administered subcutaneously for a minimum of 5 days,§ plus vitamin K antagonist, administered orally, with INR ≥2 for 2 days	Vitamin K antagonist, administered orally, with target INR of 2 to 3	Vitamin K antagonist, administered orally, with target INR of 2 to 3

Prescrire : rivaroxaban

Rivaroxaban : pas un anticoagulant de premier choix

- Pas plus efficace qu'une héparine, la *warfarine*, ou l'*apixaban*.
- Risque d'une nette diminution de l'effet anticoagulant en cas d'oublis de prise.
- Risque hémorragique augmenté en cas d'insuffisance rénale ou d'association, par exemple avec un médicament inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450.

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.

Tableau 17 : posologie des HBPM en usage curatif

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

Nouveaux anticoagulants oraux

Tableau 18 : caractéristiques principales des NACO (Hainaut 2013)

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

Mécanismes d'action des AOD

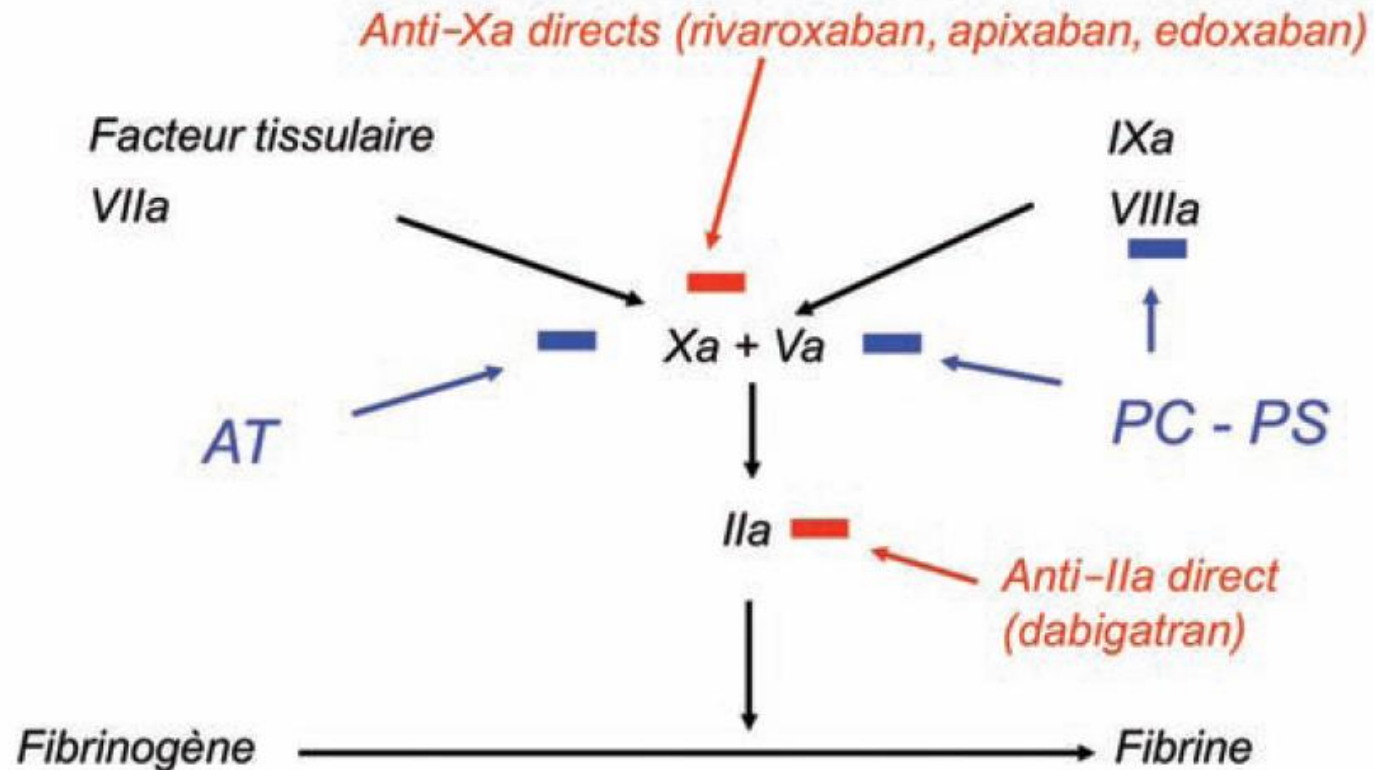
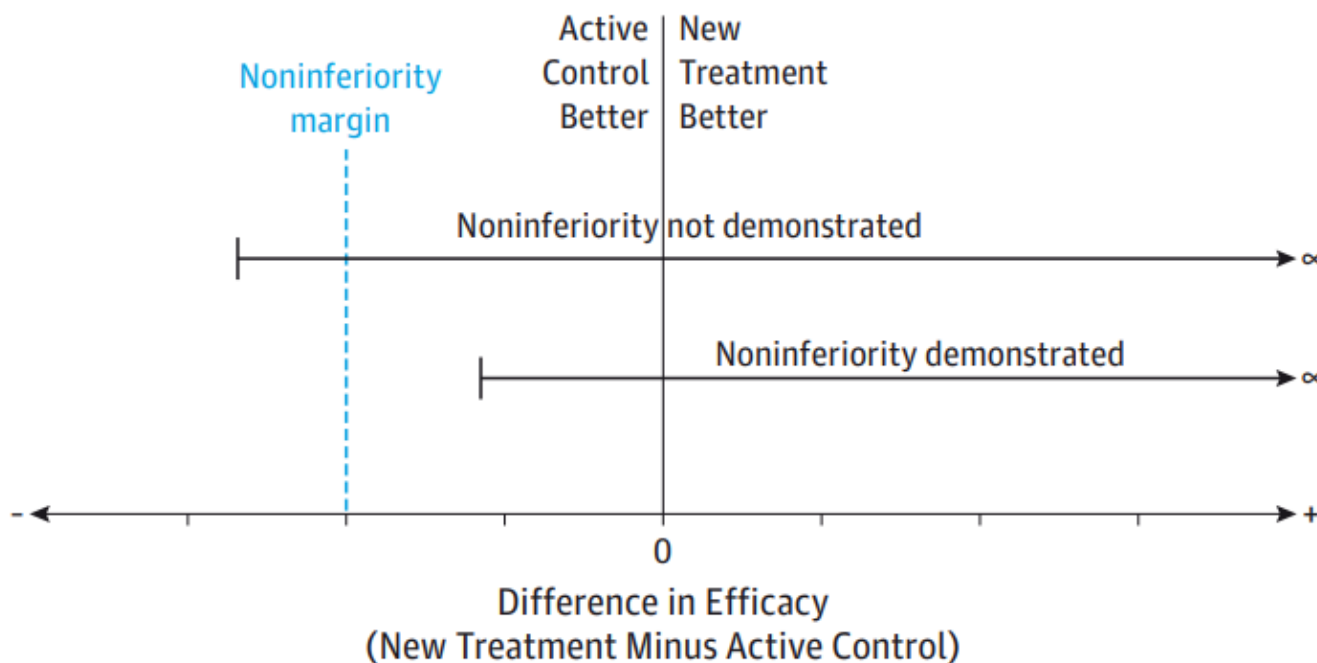


Figure. Mécanismes d'action des anticoagulants oraux d'action directe (AOD).

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

Etudes sur les NACO : de non-infériorité

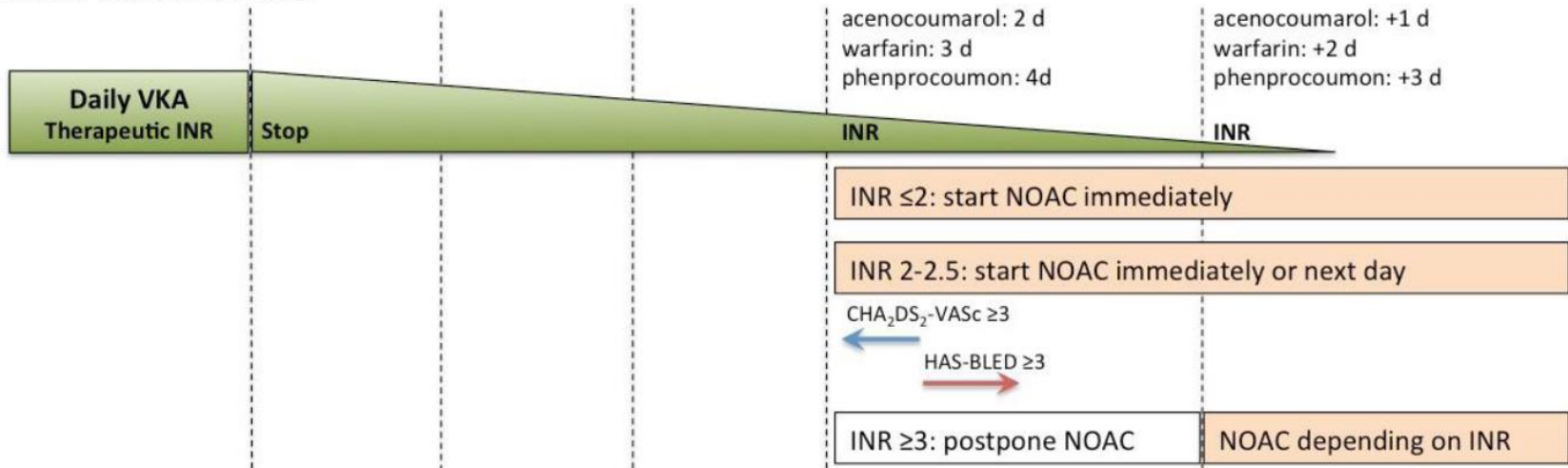
Figure. Two Different Possible Results of a Noninferiority Trial, Summarized by 1-Tailed Confidence Intervals for the Relative Efficacy of the New and Active-Control Treatments



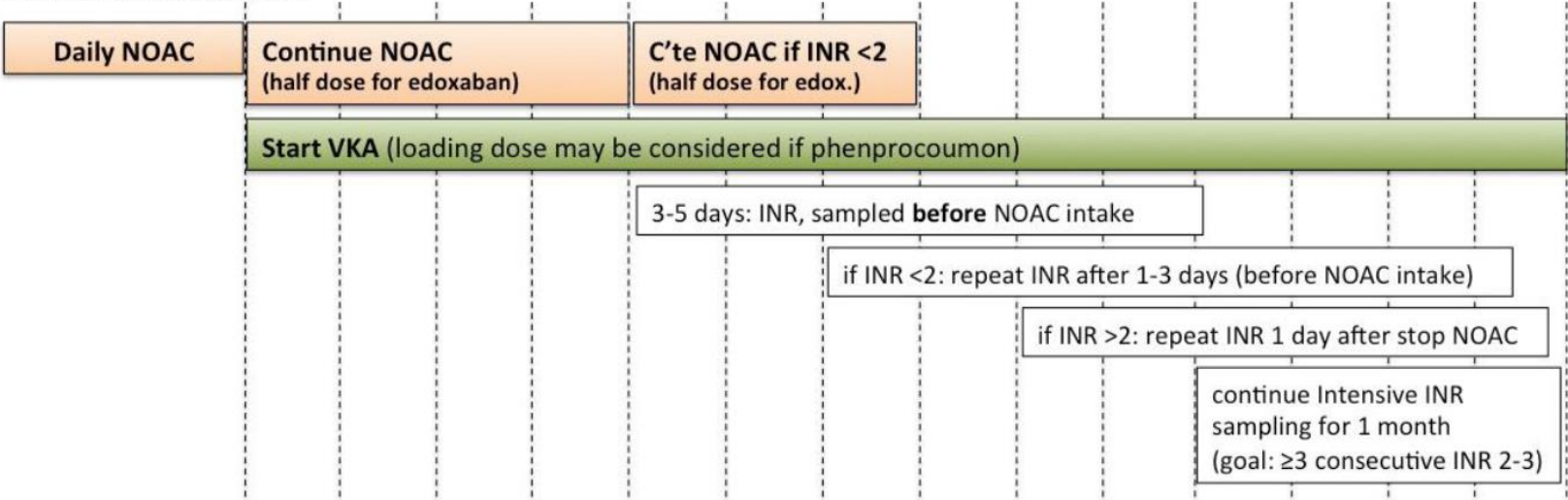
Antidote

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

From VKA to NOAC



From NOAC to VKA



Daily NOAC

Continue NOAC
(half dose for edoxaban)

Continue NOAC if INR <2
(half dose for edoxaban)

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: SpO₂ > 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 $< 100.000/\text{mm}^3$
- rtPA (altéplase) : 100 mg en infusion i.v. de 2 heures, avec relais à l'héparine dès que aPTT $< 2 \times \text{N}$ 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

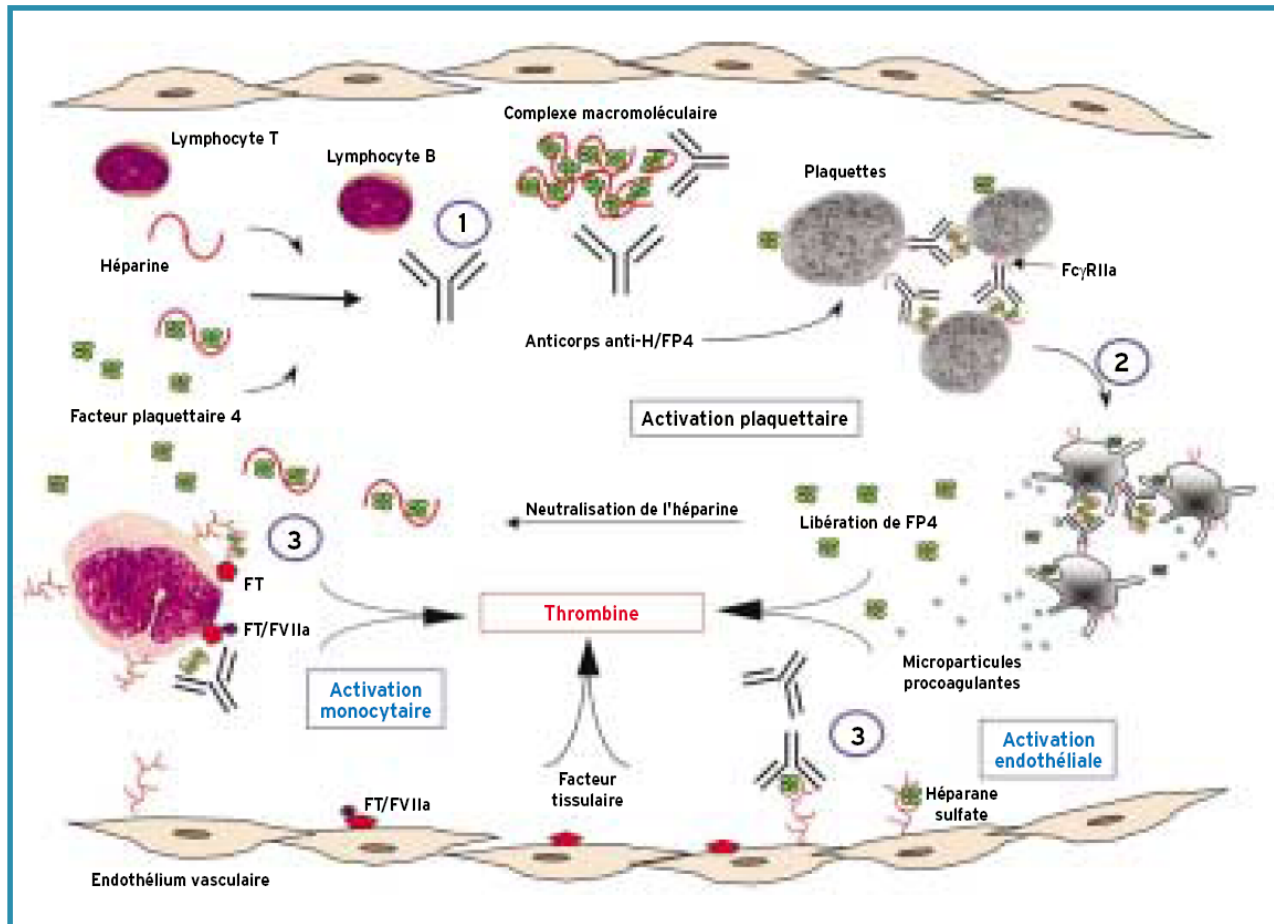


Figure 1

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 Fc γ RIIa 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
Thrombocytopénies associée ou non à :	A : Un test d'activation plaquettaire positif
A : Thrombose veineuse - Embolie pulmonaire - Thrombose veineuse cérébrale	- Test d'agrégation plaquettaire - Test de libération de sérotonine
B : Thrombose artérielle	ET
C : Lésions cutanées - Nécrose cutanée - Plaque érythémateuse	B : Un test antigénique positif
D : Réaction systémique après bolus	- Test ELISA H/FP4 - Test ELISA PVS/FP4 - Immuno-dosage sur gel avec particules
E : 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
Thrombocytopénie	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
Délai de survenue de la thrombocytopénie	Thrombocytopénie survenue 5 à 10 jours après le début du traitement ou au 1 ^{er} jour s'il existe un traitement antérieur par héparine dans les 100 jours précédents	Thrombocytopénie survenant après le 10 ^e 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
Thromboses ou autres complications	Nouvelle complication thrombotique, ou réaction cutanée, ou réaction systémique	Récidive ou extension de la thrombose	Pas de complication
Autre cause de thrombocytopénie (médicament...)	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^{a,b,*}, Y. Benhamou^c, L. Bertoletti^{b,d},
J. Constant^e, F. Couturaud^{b,f}, A. Delluc^{b,g}, A. Elias^{b,h},
A.-M. Fischer^{b,i}, P. Frappé^j, N. Gendron^k, P. Girard^l,
A. Godier^m, C. Gut-Gobert^{b,f}, S. Laporte^{b,n},
I. Mahé^{b,o,p}, L. Mauge^q, N. Meneveau^{b,r}, G. Meyer^{b,s},
P. Mismetti^{b,t}, F. Parent^{u,v}, G. Pernod^{b,w}, I. Quéré^{b,x},
M.-P. Revel^y, P.-M. Roy^{b,z,aa}, P.-Y. Salaün^{ab},
D.M. Smadja^{b,ac}, M.-A. Sevestre^{b,ad}

Table 2. Summary of Key Guideline Recommendations for the Treatment of Pulmonary Embolism.*

Scenario	American College of Chest Physicians†	American Society of Hematology‡	European Society of Cardiology§
Home vs. hospital treatment for low-risk PE	Recommend outpatient treatment if access to medications, care, and home circumstances adequate	Suggest home treatment	Consider early discharge and home treatment if proper outpatient care and anticoagulation can be provided
Subsegmental PE	In low-risk PE, suggest clinical surveillance and ultrasonography of both legs In high-risk PE (patient is hospitalized, immobile, has cancer, is pregnant, or has unprovoked PE), suggest anticoagulation	In patients with cancer, suggest short-term anticoagulation instead of observation	Not addressed
Choice of anticoagulant	Recommend direct oral anticoagulant instead of vitamin K antagonist In antiphospholipid syndrome, recommend vitamin K antagonist instead of direct oral anticoagulant	Suggest direct oral anticoagulant instead of vitamin K antagonist unless renal impairment, liver disease, or antiphospholipid syndrome is present	Recommend direct oral anticoagulant instead of vitamin K antagonist unless severe renal insufficiency, pregnancy or lactation, or antiphospholipid syndrome is present
Choice of anticoagulant for cancer-associated PE	Recommend direct oral anticoagulant instead of low-molecular-weight heparin for most patients	Suggest direct oral anticoagulant instead of low-molecular-weight heparin for first 3 to 6 mo of treatment	Consider weight-adjusted subcutaneous low-molecular-weight heparin for first 6 mo instead of vitamin K antagonists Consider edoxaban or rivaroxaban as alternative to low-molecular-weight heparin in patients without gastrointestinal cancer
Treatment of incidentally found asymptomatic PE	Suggest same initial and long-term anticoagulation as in patients with similar symptomatic PE	Short-term anticoagulation rather than observation suggested in patients with cancer	In patients with cancer, consider same management as in patients with symptomatic PE
Thrombolysis of PE	If no hypotension, recommend against systemic thrombolysis If patient has hypotension, suggest systemic thrombolysis if bleeding risk is not high If deterioration occurs after starting anticoagulation but there is no hypotension or increased bleeding risk, suggest systemic thrombolysis instead of no thrombolysis When thrombolysis is used, suggest systemic thrombolysis instead of catheter-directed thrombolysis If hypotension and high bleeding risk, failed thrombolysis, or imminent shock is present, suggest catheter-directed thrombus removal	If hemodynamic compromise is present, recommend thrombolysis followed by anticoagulation instead of anticoagulation alone If no hemodynamic compromise is present but evidence exists of right ventricular dysfunction (according to echocardiogram and biomarkers), suggest anticoagulation alone instead of routine use of thrombolysis plus anticoagulation If thrombolysis is used, suggest systemic thrombolysis instead of catheter-directed thrombolysis	In high-risk PE, recommend rapid initiation of unfractionated heparin administered intravenously and systemic thrombolysis In presence of contraindications to or failed systemic thrombolysis, recommend surgical pulmonary embolectomy and consider percutaneous catheter-directed treatment Recommend rescue thrombolysis if hemodynamic deterioration occurs with anticoagulation; as alternative, consider surgical embolectomy or percutaneous catheter-directed treatment In intermediate-risk or low-risk PE, routine use of primary systemic thrombolysis is not recommended.

Use of inferior vena cava filter	Recommend against inferior vena cava filter in patients who can receive anticoagulation	Suggest that inferior vena cava filter not be used in patients who can receive anticoagulation	Recommend against inferior vena cava filters; consider if absolute contraindications to anticoagulation or PE recurrence despite therapeutic anticoagulation are present
Duration of anticoagulant treatment, including cancer-associated PE	<p>Recommend 3 mo anticoagulation for primary treatment</p> <p>In PE provoked by major transient risk factor, recommend stopping anticoagulation at 3 mo</p> <p>In unprovoked PE or PE provoked by persistent risk factor, recommend extended-phase anticoagulation with direct oral anticoagulant; suggest reduced-dose instead of full-dose apixaban or rivaroxaban</p> <p>If patient cannot receive direct oral anticoagulant, suggest extended-phase anticoagulation with vitamin K antagonist</p> <p>If patient has active cancer without high bleeding risk, recommend extended anticoagulation instead of stopping anticoagulation at 3 mo; if high bleeding risk, suggest extended anticoagulation instead of stopping at 3 mo</p>	<p>Suggest 3 to 6 mo of anticoagulation instead of 6 to 12 mo for primary treatment</p> <p>Suggest indefinite anticoagulation if PE is unprovoked, provoked by chronic risk factor, or patient had previous episodes of unprovoked VTE, if bleeding risk not high and patient prefers to stay on anticoagulation</p> <p>For indefinite direct oral anticoagulant treatment, suggest standard-dose or lower dose direct oral anticoagulant</p> <p>If patient has active cancer, suggest long-term anticoagulation with direct oral anticoagulant or low-molecular-weight heparin rather than short-term anticoagulation</p>	<p>For first PE provoked by major transient or reversible risk factor, recommend stopping anticoagulation after 3 mo</p> <p>For recurrent VTE (≥ 1 previous episode of PE or deep-vein thrombosis) unrelated to major transient or reversible risk factor, recommend indefinite duration oral anticoagulation</p> <p>For antiphospholipid syndrome, recommend treatment of indefinite duration with vitamin K antagonist</p> <p>For first episode of PE without identifiable risk factor, or persistent risk factor other than antiphospholipid syndrome, or minor transient or reversible risk factor, consider treatment of indefinite duration with oral anticoagulation</p> <p>If patient does not have cancer and is receiving extended oral anticoagulation, consider low-dose direct oral anticoagulant (apixaban or rivaroxaban) after 6 mo of therapeutic anticoagulation</p> <p>If patient has cancer, consider extended anticoagulation for indefinite period or until cancer is cured</p> <p>If patient is receiving extended anticoagulation, regularly assess side effects, adherence, hepatic and renal function, and bleeding risk</p>

* These guidelines do not include management of pulmonary embolism (PE) and venous thromboembolism (VTE) risk during pregnancy planning, pregnancy, and post partum; these specialized topics have been addressed in other guidelines.^{25,37,54}

† Recommendations are based on a Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach; the strength of the recommendations are categorized as strong (phrased in the American College of Chest Physicians guidelines as “we recommend”) or weak (phrased as “we suggest”).³⁰

‡ Recommendations are based on a GRADE approach; recommendations are labeled as strong (phrased in the American Society of Hematology guidelines as “the guideline panel recommends”) or conditional (“the guideline panel suggests”).^{51,55}

§ The level of evidence and the strength of the recommendations were weighed and graded according to predefined scales. Recommendations are expressed as: class I, in which the evidence or general agreement (or both) is that a given treatment or procedure is beneficial, useful, and effective (phrased in the European Society of Cardiology guidelines as “is recommended”); class II, in which there is conflicting evidence or divergence of opinion (or both) about the usefulness or efficacy of a given treatment or procedure; class IIa, in which the weight of the evidence or opinion is in favor of the usefulness or efficacy of a given treatment or procedure (“should be considered”); class IIb, in which the usefulness or efficacy is less well established by the evidence or opinion (“may be considered”); and class III, in which there is evidence or general agreement that a given treatment or procedure is not useful or effective and in some cases may be harmful (“is not recommended”).²⁵

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

Clinical feature	Score
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

**Score de Wells et probabilité clinique
de thrombose veineuse profonde d'un membre inférieur**

Variable clinique	score
Cancer (en cours de traitement ou traité au cours des 6 derniers mois, ou soins palliatifs)	oui = 1 non = 0
Paralysie, ou parésie, ou récente immobilisation plâtrée d'un membre inférieur	oui = 1 non = 0
Alitement depuis 3 jours ou plus, ou chirurgie majeure dans les 12 semaines précédentes	oui = 1 non = 0
Sensibilité douloureuse (spontanée ou provoquée) en regard du réseau veineux profond	oui = 1 non = 0
Œdème de la cuisse et du mollet	oui = 1 non = 0
Œdème du mollet : circonférence (mesurée à 10 cm en dessous de la tubérosité tibiale) supérieure d'au moins 3 cm par rapport au mollet opposé	oui = 1 non = 0
Œdème prenant le godet du côté symptomatique	oui = 1 non = 0
Dilatation non variqueuse des veines	oui = 1 non = 0
Antécédent de thrombose veineuse profonde	oui = 1 non = 0
Autre diagnostic envisagé au moins aussi probable que celui de thrombose veineuse profonde notamment : érysipèle, traumatisme musculaire, lymphœdème, phlébite superficielle, kyste (réf. 3)	oui = -2 non = 0
Score de Wells	Total

Patient pretest probability of DVT	Frequency of venous thromboembolism (95% CI)
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

- ne doit pas être retardé
- durée : 12 semaines minimum, voire 6 mois en cas de cancer
- Soit :
 - apixaban (anticoagulant inhibiteur du facteur Xa)
 - héparine de bas poids moléculaire (HBPM) rapidement relayée par une antivitamine
 - HBPM pendant plusieurs semaines, en l'absence d'insuffisance rénale
 - **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)

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 2021

POINTS-CLÉS

- Avant de débuter une prévention des thromboses veineuses profondes, le contexte clinique et les caractéristiques de chaque patient sont à prendre en compte pour mettre en balance le risque de thrombose avec le risque d'hémorragie lié au traitement.
- Un traitement préventif est justifié dans les suites de certains polytraumatismes, d'une chirurgie abdominale ou pelvienne majeure ou de la pose d'une prothèse de la hanche ou du genou.
- Une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est un traitement préventif de choix en l'absence d'insuffisance rénale sévère. Ce traitement justifie un suivi de la numération des plaquettes sanguines.
- La *warfarine*, un antivitamine K, est une autre option. Les contraintes et les risques liés à son utilisation sont à prendre en compte : activité anticoagulante obtenue en 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 ^{er} 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 μ 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 ^{er} événement), ou de thromboses veineuses profondes récidivantes	Recherche d'un SAPL
MTEV non provoquée < 40 ans et antécédent familial non provoqué de 1 ^{er} 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
 - anticardiolipine 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^e 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^e 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^e 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^e percentile), présents à deux reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus, par Elisa standardisé

Anticorps anti- β 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^e 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

Platypnée - orthodéoxie

Respiratory Medicine 129 (2017) 31–38



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Respiratory Medicine

journal homepage: 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



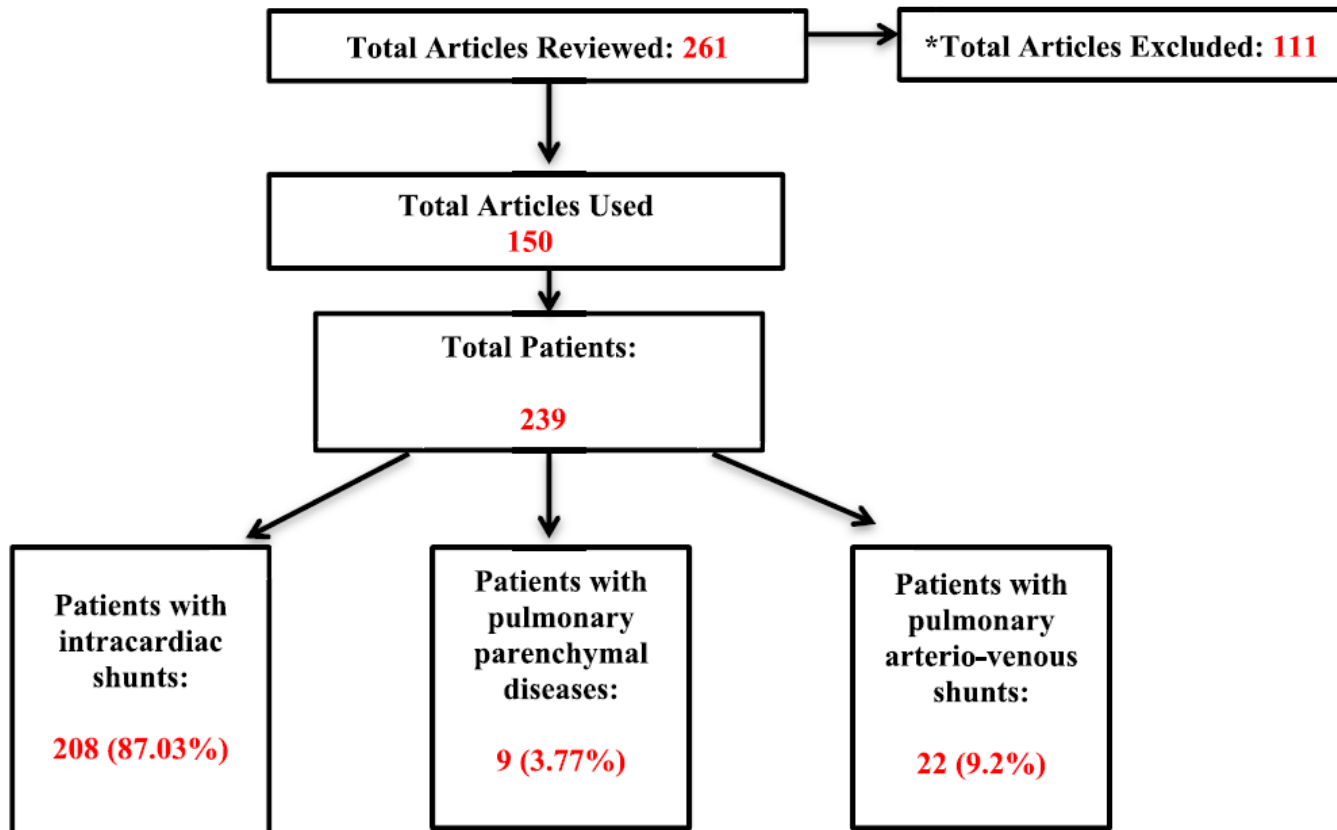


Table 1b

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^a

Transposition of great vessels^a

Unroofed coronary sinus^a

[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]^b

[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^b
- 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 $> 5\%$ SaO₂
- Échocardiographie transœsophagienne avec injection de microbulles
- Scintigraphie V/P : changement de la perfusion pulmonaire et de la captation rénale ou cérébrale selon la position

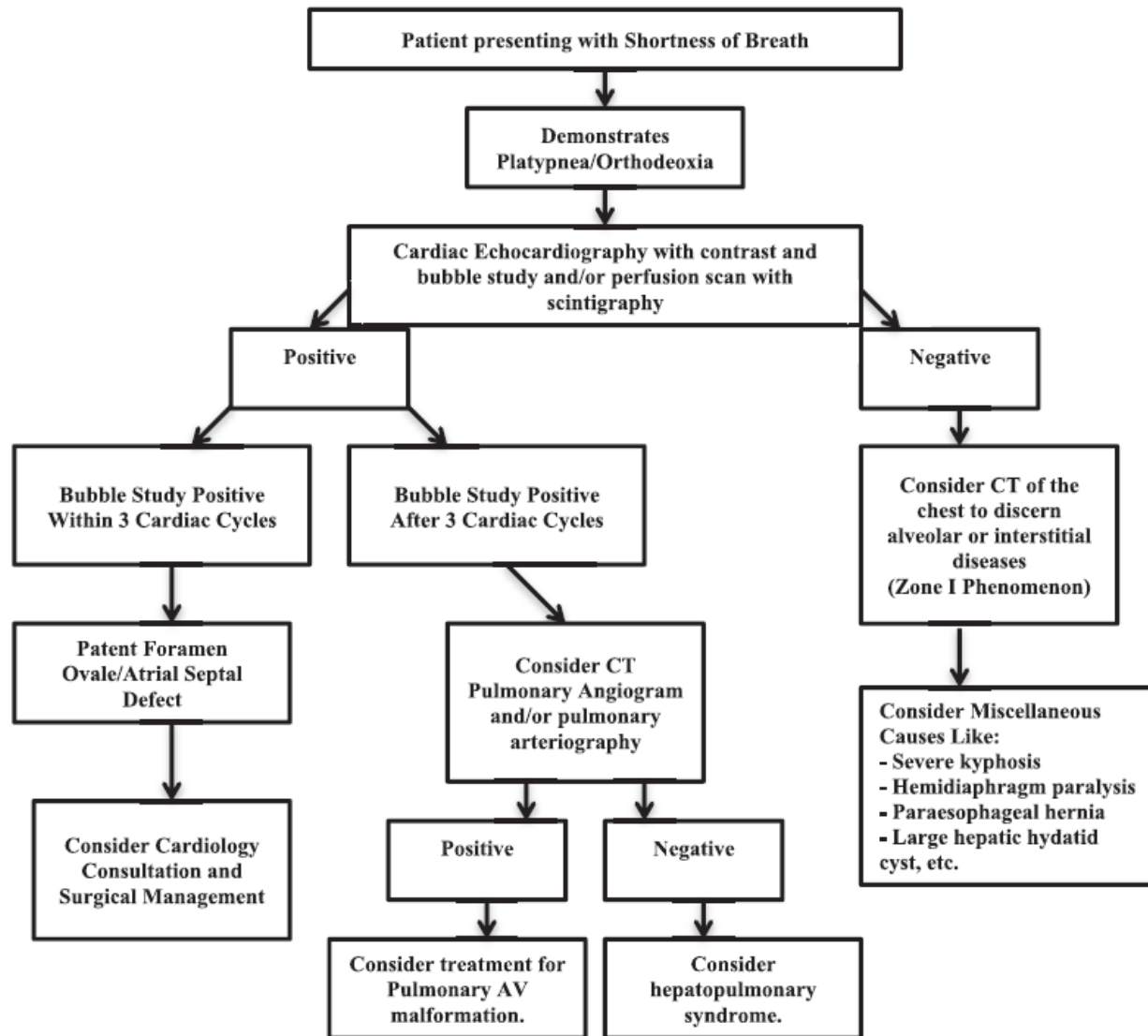


Fig. 1. Flowchart 1 for diagnosis and treatment of POS.

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



Case Report

Platypnea and orthodeoxia in a patient with pulmonary embolism 