

# TVP: bilan pro-coagulant et traitement

Dr Matt Goodyer  
Service d'hématologie  
Institut Central des Hôpitaux

# Petit résumé

- Bilan pro-coagulant
  - Diagnostics à ne pas rater
  - Recherche d'une tumeur sous-jacente?
  - Bilan de thrombophilie
- Traitement
  - Durée d'anticoagulation
  - Choix d'anticoagulant

# Bilan pro-coagulant

- Diagnostics à ne pas rater
  - Néoplasies myéloprolifératives
  - Syndrome des antiphospholipides
  - Hémoglobinurie paroxystique nocturne
  - Thrombopénie induite par l'héparine
  - Maladie de Behçet
- => Prise en charge spécifique
- => Sont également tous à risque de thrombose artérielle

# Bilan pro-coagulant

- Néoplasies myéloprolifératives: Thrombocytemie essentielle
  - Thrombocytose isolée  $\geq 450$  G/l
    - NB: les intervalles de référence de l'ICH sont entre 150 à 350 G/l
  - Présence d'une mutation JAK2, CALR ou MPL (85 – 90 % des cas)
    - Tube EDTA au laboratoire

# Bilan pro-coagulant

- Néoplasies myéloprolifératives: Thrombocytémie essentielle
  - Il faut d'abord exclure une origine réactionnelle
    - Etat inflammatoire
    - Post-chirurgical ou traumatisme
    - Carence martiale
    - Hyposplénisme
  - Regarder les anciennes formules sanguines

# Bilan pro-coagulant

- Néoplasies myéloprolifératives: Thrombocytémie essentielle
  - Antiplaquettaire ou anticoagulant
  - Cytoréduction – le plus souvent par Litalir
    - Age > 60
    - Antécédents thrombotiques

# Bilan pro-coagulant

- Néoplasies myéloprolifératives: Maladie de Vaquez
  - Hb > 165 g/l ou Hct > 0.49 l/l (sujets masculins)
  - Hb > 160 g/l ou Hct > 0.48 l/l (sujets féminins)
- Concomitante leuco et/ou thrombocytose très fréquente
- Carence en fer *sans anémie* fréquente

# Bilan pro-coagulant

- Néoplasies myéloprolifératives: Maladie de Vaquez
  - Présence d'une mutation JAK2 V617F ou exon 12 (~100 % des cas)
    - Tube EDTA au laboratoire
  - Antiplaquettaire ou anticoagulant
  - Saignées (Hct cible  $\leq 0.45$  l/l)
  - Cytoréduction – le plus souvent par Litalir



# Maladie de Vaquez masquée

11111-10417 23.09.2014 16:45	21409-28722 20.09.2014 08:45	21409-28898 20.09.2014 08:45	21409-23823 17.09.2014 07:30	21409-21962 16.09.2014 06:39	21409-21722 15.09.2014 18:30
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.1 *					11.3 *
7.16 *					6.49 *
168 *					148
0.52 *					0.48 *
73 *					74 *
24 *					23 *
321					310 *
276					215

Microcytose et taux de ferritine à 22 µg/l, incitant le médecin à administrer du Ferinject

Noter l'absence d'anémie, l'hématocrite augmenté (0.48 l/l) et l'érythrocytose (6.49 G/l)

Seulement une semaine après la perfusion de fer, la patiente présente une polyglobulie

# Maladie de Vaquez masquée

- Il faut se méfier des thromboses mésentériques
  - Notamment le syndrome de Budd-Chiari
  - L'augmentation du volume plasmatique peut cacher l'érythrocytose
- Si ce genre de thrombose n'est pas clairement provoqué, demander au moins la mutation JAK2 (association moins établie pour CALR/MPL)

## Facteurs provocants

- Malignité
- Contraception, grossesse
- Infection ou inflammation intra-abdominale

# Bilan pro-coagulant

- Syndrome des antiphospholipides
  - Thrombose veineuse ou artérielle
  - Présence persistante (12 semaines)
    - Des anticorps antiphospholipides
      - Anticorps anti-cardiolipine
      - Anticorps anti-bêta-2-glycoprotéine
    - Et/ou d'un anticoagulant lupique

# Bilan pro-coagulant

- Syndrome des antiphospholipides
  - La recherche d'un anticoagulant lupique circulant peut être faussée par la prise d'un anticoagulant, notamment les ACODs
    - Xarelto, Eliquis, Lixiana, Pradaxa
  - Peut être associé à un lupus érythémateux disséminé
  - Peut être associé à une thrombopénie autoimmune

# Syndrome des antiphospholipides

- Patient de 31 ans
  - TVS étendue (30 cm) => Xarelto x 3 mois
  - Thrombose artérielle ilio-fémorale droite
    - Intervention chirurgicale
    - Sintrom INR 2-3 (+ aspirine cardio pour 3 mois)
  - Resténose malgré un INR à 2.7 et la reprise d'aspirine
    - Intervention chirurgicale

# Syndrome des antiphospholipides

- Patient de 31 ans
  - Nouvelle artériopathie oblitérante malgré un INR à 2.7 + aspirine
    - Intervention chirurgicale
    - INR 3 à 4, aspirine (stoppée par la suite), Plaquenil 200 mg 2x/j
  - Anti-cardiolipine IgG 838 U (norme < 20)
  - Anti-Bêta-2-Glycoprotéine IgG 4'597 U (norme < 50)
  - Anticoagulant lupique positif

# Syndrome des antiphospholipides

- Thrombose veineuse => Sintrom, INR 2-3
- Thrombose artérielle => Sintrom, INR 3-4



# Bilan pro-coagulant

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
  - Fatigue importante
  - Jaunisse
  - Urines rouges ou foncées
  - Dysphagie, douleurs abdominales
  - Anémie régénérative avec augmentation des LDH +/- cytopénies
- Diagnostic par cytométrie de flux au CHUV
- Traitement au long cours par Soliris (éculuzimab)



# Bilan pro-coagulant

- Thrombopénie induite par l'héparine
  - Thrombopénie qui survient dans les 5 à 10 jours qui suivent l'administration d'héparine non-fractionnée (rarement HBPM)
  - La thrombopénie est normalement modérée
  - Malgré la thrombopénie, important risque thrombotique accru

# Bilan pro-coagulant

- Thrombopénie induite par l'héparine
  - Il est essentiel de non seulement stopper l'héparine mais aussi de mettre un anticoagulant alternatif à doses curatives
  - Il ne faut pas transfuser de plaquettes malgré la thrombopénie, sauf en cas d'hémorragie importante
- Anticoagulation
  - 1 mois: Absence de thrombose
  - 3 mois: Thrombose

# Thrombopénie induite par l'héparine

- Patient de 72 ans, remplacement de la valve aortique
- On suspecte une TIH, la Liquémine est stoppée et le patient reçoit un culot plaquettaire pour une thrombopénie à 27 G/l
  - Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire
  - Thrombus valve aortique prothétique
  - Thrombose des artères poplitée G, art. péronière G, art. tibiale G
    - => Amputation du membre inférieur gauche

# Bilan pro-coagulant

- Maladie de Behçet
  - Route de la soie: Turquie
  - Ulcères oraux et/ou génitaux
  - Atteinte cutanée, oculaire, neurologique
  - Thrombose veineuse et artérielle
  - Colchicine, immunosuppression, anticoagulation

# Bilan pro-coagulant

- Recherche d'un cancer sous-jacent est-elle indiquée?
  - Ce qu'on sait
    - Le cancer est souvent évident sur le plan clinique mais il peut être occulte ou survient dans les mois suivants la thrombose
    - On trouve un petit nombre de cancers si on les recherche avec un bilan extensif...**mais ça n'influence pas la survie globale**
    - La survenue d'une thrombose veineuse est associée à un pronostic oncologique moins favorable

# Bilan pro-coagulant

- Recherche d'un cancer sous-jacent est-elle indiquée?
  - Il est raisonnable de demander une radiographie du thorax
  - On devrait réaliser les dépistages habituels selon l'âge/sexe du patient
    - Mammographie
    - Coloscopie
    - Etc
- En cas de récurrence de thrombose sous anticoagulation thérapeutique, il est raisonnable de procéder à un CT scanner thoraco-abdominal

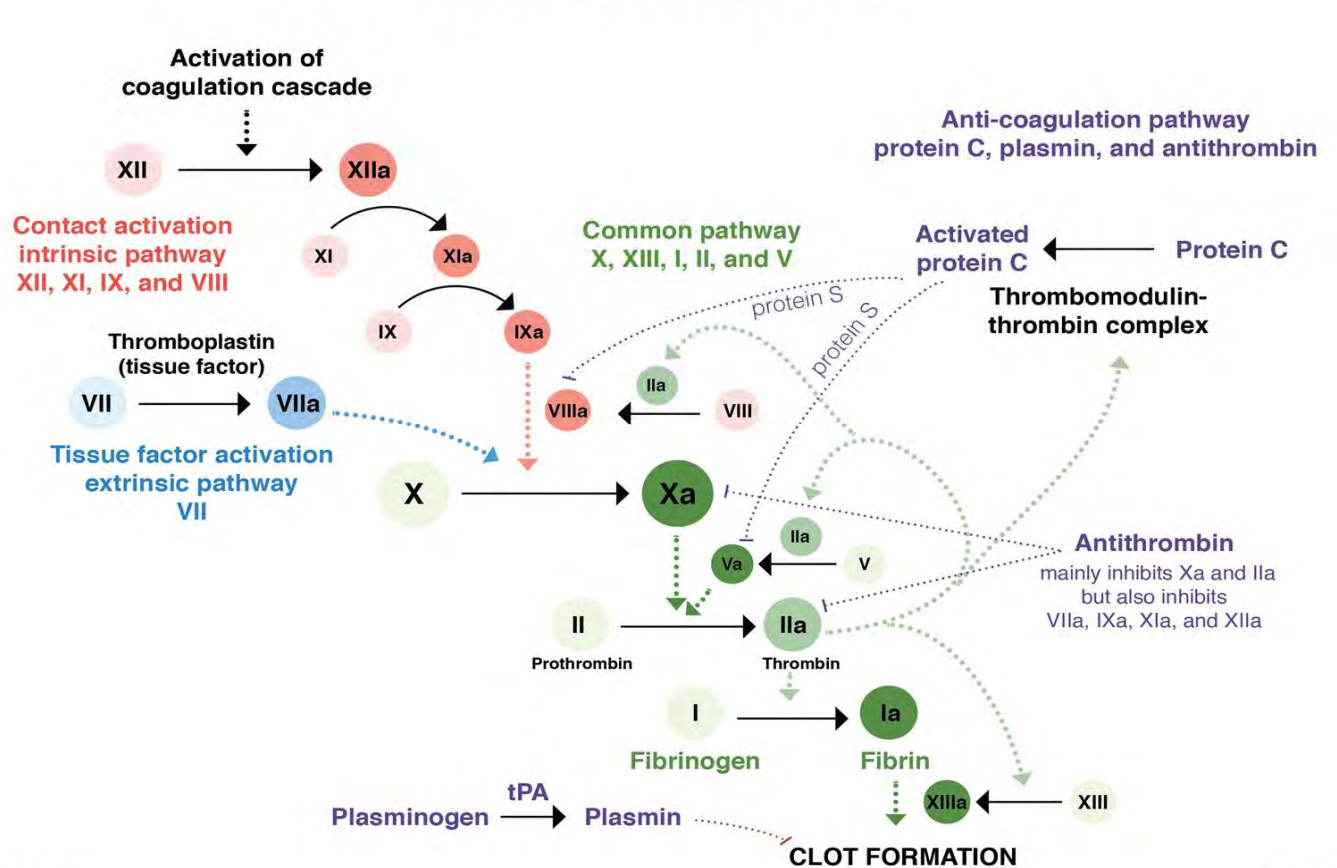
# Bilan pro-coagulant

- Quel rôle pour un bilan de thrombophilie?
  - Antithrombine
  - Protéine C
  - Protéine S
  - Résistance à la protéine C activée +/- mutation Facteur V Leiden
  - Mutation FII



# Les anticoagulants naturels

## Coagulation Cascade



© Lineage

Lucy Liu

### Antithrombine

- Inhibe les facteurs IIa et Xa

### Protéine C (PC activée) + Protéine S

- Inhibent les facteurs Va et VIIIa

### Facteur V Leiden

- Mutation du Facteur V conférant une résistance à la PC activée

- $\frac{[aPTT+APC]}{[aPTT-APC]} = APCR$

### Mut. G20210A du FII (prothrombine)

- Augmente le taux de prothrombine



# Bilan pro-coagulant

- Pour chaque 100 patients chez qui on réalise ce bilan
  - On retrouve ~5 cas de la mutation FVL
  - On retrouve ~2 cas de la mutation FII
- Puisque la prévalence de ces 2 mutations dans la population est de 5% et de 2%...
- Un déficit en antithrombine, protéine C ou S est rare
  - Souvent avec d'importants antécédents familiaux de thrombose

# Bilan pro-coagulant

- Quel rôle pour un bilan de thrombophilie?
  - Par rapport à la population générale, une mutation FVL ou FII augmente le risque relatif d'un premier épisode de TEV
  - Par contre, pour la population ayant déjà thrombosé, la présence ou absence de ces mutations n'influence pas le risque de récurrence
  - Le risque de récurrence dépend principalement des circonstances de la survenue de la thrombose et de sa localisation

# Bilan pro-coagulant

- Quel rôle pour un bilan de thrombophilie?
  - En dehors des familles aux lourds antécédents thrombotiques veineux, un bilan de thrombophilie est assez peu utile et de moins en moins préconisé par les recommandations internationales
  - Le résultat ne change que rarement la prise en charge
  - L'absence de l'anomalie chez les proches du patient ne fait que diminuer et non normaliser le risque thrombotique

# Bilan pro-coagulant

- Facteur V Leiden chez les proches de sexe féminin sous pilule
  - Risque de thrombose avec mutation 0.5 %/année
  - Risque de thrombose sans mutation 0.2 %/année
- Par rapport à 0.04 %/année chez une fille sans mutation ni antécédent thrombotique veineux familial

# TVP - traitement

- Faut-il anticoaguler ?
  - TVP distale (veines du mollet)
    - Symptomatique : généralement oui
    - Asymptomatique ou symptomatique à très bas risque d'embolisation et/ou avec un important risque accru d'hémorragie: oui ou non
      - Si non, il faut généralement une surveillance ultrasonographique rapprochée
  - En générale, une anticoagulation d'une durée de 3 mois suffit

# TVP - traitement

- Faut-il anticoaguler ?

- TVP distale (veines du mollet) – attention:

Peut nécessiter une anticoagulation ou une durée d'anticoagulation plus longue

- Cancer actif
    - Antécédent thrombotique veineux
    - Thrombose > 5 cm
    - Grossesse

# TVP - traitement

- TVP proximale – il faut anticoaguler
  - Risque important d'embolie pulmonaire
- Durée d'anticoagulation?
- Choix d'anticoagulant?

# TVP – durée d'anticoagulation

- Il faut d'abord traiter la thrombose: ~3 mois d'anticoagulation
- Puis il faut peser le risque de récurrence de thrombose versus le risque d'hémorragie
- Le risque de récurrence dépend
  - De la localisation: distale vs proximale
  - Des circonstances dans lesquelles la thrombose est survenue

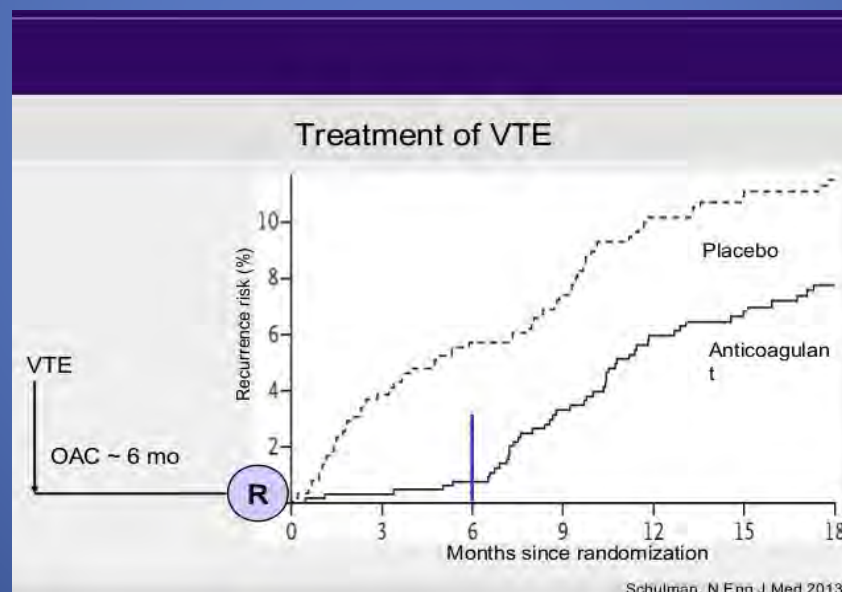


# TVP – durée d'anticoagulation

- Risque d'hémorragie majeure sous un ACOD ~1-2%/an
- Risque de récurrence: thrombose distale ~1-2%/an
- Risque de récurrence: thrombose proximale
  - **Idiopathique ~10 % à 12 mois et ~30 % à 5 ans**
  - Pilule, grossesse, vol ~5 % à 12 mois et ~15 % à 5 ans
    - Thromboprophylaxie lors de situations à risque de thrombose veineuse
  - Post-chirurgicale ~1 % à 12 mois et ~3 % à 5 ans

# TVP – durée d'anticoagulation

- Que le patient ait été anticoagulé pendant 3, 6 ou 12 mois
  - Le risque de récurrence est le même après l'arrêt de l'anticoagulation



# TVP – choix d'anticoagulant

- Pour les TVPs dites « banales », de multiples études ont démontré que les anticoagulants oraux directs sont aussi efficaces que le Sintrom tout en entraînant un risque hémorragique moins important
- Pour autant que le patient ne présente pas d'insuffisance rénale ( $\text{CrCl} \leq 15$  à  $30 \text{ mls/min}$ ) ou hépatique (Child Pugh C) avancée, les ACODs sont ainsi à privilégier

# TVP – choix d'anticoagulant

- Quand est-ce qu'il ne faut pas utiliser un ACOD?
  - Grossesse et allaitement
  - Syndrome des antiphospholipides – en l'état actuel de la littérature, je dirais que c'est essentiellement formellement contre-indiqué

# TVP – choix d'anticoagulant

## Compendium

- *« Les ACOD ne sont pas recommandés pour les patients présentant des antécédents de thrombose auxquels on a diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides »*
- *« Le traitement par ACOD pourrait être associé à des taux d'événements thrombotiques récurrents supérieurs à ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K »*

# TVP – choix d'anticoagulant

- Quand est-ce qu'il ne faut pas utiliser un ACOD?

Prudence (avis hématologique recommandé voire essentiel)

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Thrombopénie induite par l'héparine, surtout si situation instable
- Néoplasies myéloprolifératives
- Maladie de Behçet
- Obésité > 120 kg ou IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>

# TVP – choix d'anticoagulant

- Quand est-ce qu'il ne faut pas utiliser un ACOD?
  - Phase aiguë d'une TVP dans le contexte de néoplasie
- A l'exception des cancers digestifs hauts, les ACODs sont de plus en plus acceptés dans le cadre d'une tumeur sous-jacente



# TVP – choix d'anticoagulant

- A l'exception des cancers digestifs hauts, les ACODs sont de plus en plus acceptés dans le cadre d'une tumeur sous-jacente

## Attention

- Thrombopénie sur chimiothérapie
- Dysfonction rénale ou hépatique
- Interactions médicamenteuses
- Antécédent de thrombose
- Prise d'antiplaquettaire
- Risque hémorragique accru

Merci de votre attention