

ANTICOAGULATION dans la MTEV

Pr. Pierre-Auguste Petignat

**13^e SYMPOSIUM VALAISAN DES MALADIES
VASCULAIRES**

Jeudi 05.09.2024

Anticoagulation et **M**aladie **T**hrombo**E**mbolique **V**eineuse

- Conflits d'intérêt

Aucun

- Objectifs

- Pathogénèse et facteurs de risque de MTEV
- Phases du traitement et Recommandations de prise en charge initiale
- 29 questions avec réponses avec un niveau de recommandation et le niveau de preuve selon la publication du CHEST 2021
- Connaissances du type d'évènement thromboembolique veineux
- Messages clés

Pathogénèse de la MTEV

- Formation de caillots dans les veines profondes menant à une thrombose veineuse profonde (TVP) et potentiellement à une embolie pulmonaire
- La MTEV est un trouble ,complexe et multifactorial dont la théorie principale de pathogénèse est la triade de Virchow consistant en :
 1. Stase du débit sanguin
 2. Lésion vasculaire endothéliale
 3. Hypercoagulabilité

Pastori, D. et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. Int. J. Mol. Sci. **2023**, 24, 3169.

Les termes tels que EP/MTEV « provoquée » ou « non provoquée » ne sont plus pris en charge par les lignes directrices ; elles proposent plutôt d'utiliser des termes tels que « facteur de risque réversible », « tout facteur de risque persistant » ou « aucun facteur de risque identifiable ».

Table 1. Predisposing risk factors for venous thromboembolism

Strong Risk Factors (OR >10)	Moderate risk factors (OR 2–9)
<ul style="list-style-type: none"> • Fracture of lower limb; • Hospitalization for heart failure or atrial fibrillation/flutter (within previous • Hip or knee replacement; • Major trauma; • Myocardial infarction (within previous 3 months); • Previous VTE; • Spinal cord injury. 	<ul style="list-style-type: none"> • Arthroscopic knee surgery; • Autoimmune diseases; • Blood transfusion; • Central venous lines; • Intravenous catheters and leads; • Chemotherapy; • Congestive heart failure or respiratory failure; • Erythropoiesis-stimulating agents; • Hormone replacement therapy (depends on formulation); • In vitro fertilization; • Oral contraceptive therapy; • Post-partum period; • Infection (specifically pneumonia, urinary tract infection, or HIV); • Inflammatory bowel disease; • Cancer (highest risk in metastatic disease); • Paralytic stroke; • Superficial vein thrombosis; • Thrombophilia.
Weak risk factors (OR < 2)	
<ul style="list-style-type: none"> • Bed rest > 3 days; • Diabetes mellitus; • Arterial hypertension; • Immobility due to sitting (i.e., prolonged car or air travel); • Increasing age; • Laparoscope surgery (i.e., cholecystectomy); • Obesity; • Pregnancy; • Varicose veins. 	

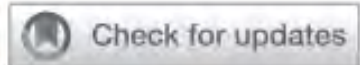
VTE—venous thromboembolism; OR—odds ratio; HIV—human immunodeficiency virus.

Anderson, F.A.et al. Risk factors for venous thromboembolism. **Circulation** 2003, 107 (Suppl. S1), I9–I16.

Dicks, A.B.et al. A Comprehensive Review of Risk Factors and Thrombophilia Evaluation in Venous Thromboembolism. **J. Clin. Med.** 2024,13, 362.

Antithrombotic Therapy for VTE Disease

Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report



Scott M. Stevens, MD; Scott C. Woller, MD; Lisa Baumann Kreuziger, MD; Henri Bounameaux, MD; Kevin Doerschug, MD; Geert-Jan Geersing, MD, PhD; Menno V. Huisman, MD; Clive Kearon, MD, PhD; Christopher S. King, MD; Andrew J. Knighton, PhD; Erica Lake, MLS; Susan Murin, MD; Janine R. E. Vintch, MD; Philip S. Wells, MD; and Lisa K. Moores, MD

Endorsed by the American Association for Clinical Chemistry, the American College of Clinical Pharmacy, the International Society on Thrombosis and Haemostasis, and the American Society of Health-System Pharmacists.



CHEST **2021**; 160(6):e545-e608
DECEMBER 2021

29 questions avec réponses
avec un niveau de recommandation et le niveau de preuve

Recommandations et niveaux de preuve

NIVEAU RECOMMANDATION

Recommandation faible « nous suggérons » en faveur de l'intervention.

Recommandation forte « nous recommandons » en faveur de l'intervention.

Recommandation faible contre l'intervention.

Recommandation forte contre l'intervention

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature

A Preuve scientifique établie

- Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.

B Présomption scientifique

- Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
- Niveau 3 - études cas-témoins.

C Faible niveau de preuve scientifique

- Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).\$

Les différentes phases de traitement

- ❑ **Phase d'initiation** : décrit la prescription initiale d'anticoagulants après le diagnostic de MTEV. Elle consiste en une anticoagulation orale, parentérale ou à forte dose, et dure environ 5 à 21 jours, selon le schéma anticoagulant choisi.
- ❑ **Phase de traitement** : décrit la période après le début, après laquelle le traitement est terminé pour l'événement TEV aigu. Il est constitué d'anticoagulants utilisés aux doses thérapeutiques standards. Cette phase est considérée comme terminée après 12 semaines (**3 mois**) d'anticoagulation.
- ❑ **Phase étendue ou prolongée** : décrit l'utilisation des anticoagulants, au dose complète ou réduite, dans un but de prévention secondaire (réduction du risque d'événements de TEV récurrents à l'avenir). Contrairement aux autres phases, il n'y a **pas de date d'arrêt prévue** pour la phase prolongée. Cependant, la décision de poursuivre l'anticoagulation en phase prolongée doit être **réévaluée périodiquement** et la décision de l'utiliser peut changer sur la base d'une modification de la **situation du patient**, de ses **valeurs** ou **préférences**. Il convient également de noter que les études sur l'anticoagulation en phase prolongée ont rapporté les résultats du traitement anticoagulant sur des périodes d'environ 2 à 4 ans. Bien que les anticoagulants n'aient été généralement pas arrêté chez les participants à la fin de ces études, l'équilibre des risques et des avantages de plus longues durées de traitement est incertain

Prise en charge initiale

Thrombose veineuse -1-

1. TVP distale aiguë isolée du MI (jambe) :

- ✓ Répéter l'imagerie (US 1x/semaine) des veines profondes pendant 2 semaines plutôt que l'anticoagulation (**faible recommandation**, preuve modérée)
- ✓ **Anticoagulation préférée** si symptômes sévères (propagation distale du thrombus) (**faible recommandation**, preuves faible)

2. TVP distale aiguë isolée du MI (jambe) traitée par imagerie en série :

- ✓ Ø Anticoagulation si thrombus ne s'étend pas (**forte recommandation**, preuve modérée)
- ✓ Anticoagulation si le thrombus s'étend mais reste cantonné aux veines distales (**faible recommandation**, preuve faible)
- ✓ **Anticoagulation si thrombus s'étend veines proximales** (**forte recommandation**, preuve modérée).

18. En cas de **thrombose veineuse superficielle** (TVS) du MI à **risque accru de caillot en progression** vers une TVP ou EP :

- ✓ Utilisation d'anticoagulation pendant 45 jours plutôt que pas d'anticoagulation (**faible recommandation**, preuve modérée)

Prise en charge initiale

Thrombose veineuse -2-

19. En cas de TVS traités par anticoagulation :

✓ fondaparinux 2,5 mg quotidiennement par rapport aux HBPM (**faible recommandation**, preuve faible)

20. En cas de TVS qui refusent ou incapables d'utiliser l'anticoagulation parentérale :

✓ Rivaroxaban 10 mg/jour comme alternative raisonnable au fondaparinux 2,5 mg/j (**faible recommandation**, preuve faible)

15. En cas de TVP, type de traitement recommandé :

✓ **apixaban, dabigatran, edoxaban ou rivaroxaban** par rapport aux AVK comme tt anticoagulant initial (3 premiers mois) (**forte recommandation**, preuve modérée)

L'angiologie est une discipline spécifique et l'examen angiologique permet de poser le diagnostic et d'assurer le suivi

Prise en charge initiale

Thrombose veineuse -3-

6. En cas de TVP aiguë de la jambe :

✓ Anticoagulation seule plutôt qu'interventionnel (thrombolyse, mécanique) (**faible recommandation**, preuve modérée)

12. En cas de TVP aiguë de la jambe :

✓ Pas d'utilisation de filtre VCI en plus des anticoagulants (**forte recommandation**, preuve modérée)

13. En cas de TVP proximale aiguë de la jambe et contre-indication à l'anticoagulation:

✓ Utilisation d'un filtre VCI (**forte recommandation**, preuve modérée)

5. En cas de thrombose veineuse cérébrale / sinus veineux :

✓ Anticoagulation les 3 premiers mois plutôt que pas d'anticog. (**forte recommandation**, preuve faible)

Prise en charge initiale

Embolie pulmonaire -1-

3. En cas d'**EP sous-segmentaire** (pas d'atteinte des aa pulm. proximales) et pas de TVP proximale des MI

- Avec faible risque de récurrence de MTEV :
- Avec risque élevé de récurrence de MTEV :

- ✓ Surveillance clinique plutôt qu'une anticoagulation (**faible recommandation**, preuve faible)
- ✓ Anticoagulation par rapport à la surveillance clinique (**faible recommandation**, preuve faible)

4. En cas d'EP de découverte fortuite asymptom.

- ✓ Anticoagulation comme si EP symptomatique (**faible recommandation**, preuve modérée)

15. En cas d'EP, type de traitement recommandé

- ✓ **apixaban, dabigatran, edoxaban ou rivaroxaban** par rapport aux AVK comme tt anticoagulant initial (3 premiers mois) (**forte recommandation**, preuve modérée)

14. En cas d'EP à faible risque, traitement :

- ✓ ambulatoire plutôt qu'une hospitalisation (si accès aux médicaments, aux soins ambulatoires et si les circonstances familiales sont adéquates) (**forte recommandation**, preuve faible)

Prise en charge initiale

Embolie pulmonaire -2-

7. En cas d'EP aiguë associée à hypotension (TA systolique < 90 mmHg) sans risque hémorragique élevé :

✓ Thrombolyse systémique sans privilégier un thrombolytique (**faible recommandation**, preuve faible)

8. En cas d'EP aiguë sans hypotension :

✓ Thrombolyse par voie systémique déconseillée (**forte recommandation**, preuve faible)

9. En cas d'EP aiguë s'aggravant après l'anticoagulation sans hypotension et risque hémorragique acceptable:

✓ Thrombolyse par voie systémique (**faible recommandation**, preuve faible)

10. En cas d'EP aiguë traitée par thrombolyse systémique :

✓ Utilisation d'un cathéter sur veine périphérique (faible recommandation, preuve faible).

11. En cas d'EP aiguë associée à hypotension avec un risque hémorragique élevé, échec de thrombolyse ou état de choc susceptible de causer la mort avant que la thrombolyse puisse prendre effet (par exemple, en quelques heures), si des ressources sont disponibles :

✓ Retrait du thrombus assisté par cathéter (faible recommandation, preuve faible)

Prise en charge initiale

MTEV

16. En cas de MTEV aiguë dans le cadre d'un cancer (thrombose associée au cancer, CAT), traitement :

- ✓ Inhibiteur du Xa (**apixaban, edoxaban, rivaroxaban**) plutôt que les HBPM) pour le traitement initial (**forte recommandation**, preuve modérée).
edoxaban et rivaroxaban associés à un risque plus élevé d'hémorragie gastro-intestinale majeure que HBPM en cas de CAT avec tumeur maligne gastro-intestinale luminale, tandis que l'apixaban ne le fait pas. Apixaban ou HBPM peuvent être préférés en cas de tumeurs malignes gastro-intestinales lumbinales.

17. En cas de syndrome anti phospholipides confirmé traité par anticoagulation :

- ✓ dose ajustée AVK (INR cible 2,5) plutôt que AOD pendant la phase de traitement (**faible recommandation**, preuve faible)
L'initiation des AVK doit inclure un chevauchement de la période d'anticoagulation parentérale

Prise en charge ambulatoire ou stationnaire

- Les scores = aides à la décision, ne doivent pas se substituer à la décision clinique
- Privilégier le retour à domicile
- PESI < 85 ou PESIs = 0
- La présence de dysfonctionnement ventriculaire droit ou l'augmentation de biomarqueur cardiaque devraient décourager le traitement hors de l'hôpital

Scores de pESI et pESI simplifié (Pulmonary Embolism Severity Index).		
paramètre	Version originale	Version simplifiée
Âge	Âge en années	1 point (si âge < 80 ans)
Sexe masculin	+ 10 points	-
Cancer	+ 30 points	1 point
Insuffisance cardiaque chronique	+ 10 points	1 point
Maladie pulmonaire chronique	+ 10 points	
Fréquence cardiaque ≥ 110 bpm	+ 20 points	1 point
Tension artérielle systolique < 100 mmHg	+ 30 points	1 point
Fréq. respiratoire > 30 cycles par minute	+ 20 points	--
Température < 36 °C	+ 20 points	--
État cognitif altéré	+ 60 points	--
Saturation artérielle en oxygène < 90 %	+ 20 points	1 point
Stratification du risque	de décès à un mois	
	Classe I : < ou = 65 points : très bas Classe II : 66-85 points : bas Classe III : 86-105 : modéré Classe IV 106-125 : haut Classe V : >125 : très haut	0 points : 1% > ou = 1 points : 10.9%

Durée de l'anticoagulation en phase de traitement

21. En cas de MTEV aiguë sans contre-indication :

- ✓ Traitement de 3 mois comme phase d'anticoagulation (**forte recommandation**, preuve modérée)

Après 3 mois de traitement, tous les patients doivent être évalués pour le traitement de phase prolongée

Les **AOD** ont une **efficacité similaire pour réduire le risque de MTEV** avec un risque global plus faible et surtout moins d'hémorragie intracrânienne, bien que possiblement un **risque plus élevé de saignements gastro-intestinaux** avec **dabigatran**, **edoxaban** et **rivaroxaban**.

La comparaison directe entre AOD est très limitée mais suggère que l'apixaban peut comporter un risque plus faible de saignement que les autres AOD.

Les **saignements gastro-intestinaux** peuvent être plus élevés avec dabigatran, edoxaban et rivaroxaban qu'avec les AVK, bien que cela n'ait pas été observé chez les patients atteints de MTEV. Selon les comparaisons indirectes et d'études rapportant des AOD pour le traitement des **thromboses associées aux cancers**, le risque de saignement peut être plus faible avec **apixaban**. Les antidotes des AOD ont été approuvés (mais avant leur disponibilité, le **risque de saignement fatal** ne semble pas être plus élevé pour les AOD que pour les AVK).

Evènement thromboembolique veineux et facteurs de risque

ETEVE (provoqué) par un **facteur de risque transitoire majeur**

(présent dans les 3 mois avant le diagnostic)

Par exemple,

- chirurgie avec anesthésie générale pendant plus de 30 min
- alitement à l'hôpital (seulement "privileges de salle de bain") pendant au moins 3 jours avec une maladie aiguë, césarienne, traumatisme majeur.

ETEVE (provoqué) par un **facteur de risque persistant**

Par exemple,

- cancer actif,
- syndrome des antiphospholipides.

ETEVE (non provoqué) **sans facteur de risque**

ETEVE (provoqué) par un **facteur de risque transitoire mineur**

(présent dans les 2 mois avant le diagnostic)

Par exemple,

- chirurgie sous anesthésie générale pendant moins de 30 min,
- admission à l'hôpital depuis moins de 3 jours avec une maladie, œstrogénothérapie, grossesse ou puerpéralité,
- alitement hors de l'hôpital pendant au moins 3 jours avec une maladie aiguë
- maladie, blessure à la jambe associée à une mobilité réduite depuis au moins 3 jours,
- voyage prolongé en voiture ou en avion.

Table 1. Predisposing risk factors for venous thromboembolism

Strong Risk Factors (OR >10)	Moderate risk factors (OR 2–9)
<ul style="list-style-type: none"> • Fracture of lower limb; • Hospitalization for heart failure or atrial fibrillation/flutter (within previous • Hip or knee replacement; • Major trauma; • Myocardial infarction (within previous 3 months); • Previous VTE; • Spinal cord injury. 	<ul style="list-style-type: none"> • Arthroscopic knee surgery; • Autoimmune diseases; • Blood transfusion; • Central venous lines; • Intravenous catheters and leads; • Chemotherapy; • Congestive heart failure or respiratory failure; • Erythropoiesis-stimulating agents; • Hormone replacement therapy (depends on formulation); • In vitro fertilization; • Oral contraceptive therapy; • Post-partum period; • Infection (specifically pneumonia, urinary tract infection, or HIV); • Inflammatory bowel disease; • Cancer (highest risk in metastatic disease); • Paralytic stroke; • Superficial vein thrombosis; • Thrombophilia.
Weak risk factors (OR < 2)	
<ul style="list-style-type: none"> • Bed rest > 3 days; • Diabetes mellitus; • Arterial hypertension; • Immobility due to sitting (i.e., prolonged car or air travel); • Increasing age; • Laparoscope surgery (i.e., cholecystectomy); • Obesity; • Pregnancy; • Varicose veins. 	

VTE—venous thromboembolism; OR—odds ratio; HIV—human immunodeficiency virus.

Anderson, F.A.et al. Risk factors for venous thromboembolism. **Circulation** 2003, 107 (Suppl. S1), I9–I16.

Dicks, A.B.et al. A Comprehensive Review of Risk Factors and Thrombophilia Evaluation in Venous Thromboembolism. **J. Clin. Med.** 2024,13, 362.

MTEV avec facteur de risque -1-

- Les patients atteints de MTEV en raison d'un facteur de risque provoquant puissant et modifiable, tel qu'une **intervention chirurgicale majeure**, un **traumatisme**, une **hospitalisation** ou une **immobilité**, ont un faible risque de récurrence de MTEV, quel que soit le statut de thrombophilie. Deux études démontrent une **récidive inférieure à 1%** sur une période de 2 ans.

Iorio A. et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor. A systematic review. **Arch. Intern. Med.** **2010**, 170, 1710–1716.

- Compte tenu du faible risque de récurrence, la présence ou l'absence d'une thrombophilie héréditaire est peu susceptible de modifier la prise en charge anticoagulante chez ces patients avec des recommandations de traitement pendant 3 à 6 mois. Les guidelines déconseillent donc de réaliser une évaluation de la thrombophilie chez les patients présentant un 1^{er} événement de MTEV provoqué **dans le cadre d'une intervention chirurgicale**.

Middeldorp S. et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: Thrombophilia testing. **Blood Adv.** **2023**, 7, 7101–7138.

- De nombreux autres facteurs de risque modifiables provoquant le développement de la MTEV, notamment les **traumatismes**, l'**immobilité**, la **grossesse**, l'utilisation de **CO** et l'**hospitalisation** pour une maladie médicale aiguë. En général, même si ces facteurs ne sont pas considérés comme étant aussi fortement associés au risque de MTEV que la chirurgie, ils sont clairement associés à son développement. Ainsi, les patients présentant une MTEV provoquée par des facteurs de risque non chirurgicaux présentent toujours de faibles taux de MTEV récurrente, quel que soit le statut de thrombophilie

Lijfering, W.M. et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation* 2010, 121, 1706–1712.

MTEV avec facteur de risque -2-

- La majorité des lignes directrices déconseillent de réaliser une évaluation de la thrombophilie chez les patients présentant un premier événement de MTEV provoqué dans le cadre d'un facteur de risque majeur non chirurgical.

Stevens S.M. et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia.

J. Thromb. Thrombolysis **2016**, 41, 154–164

- Cependant, toutes les recommandations sociétales ne s'accordent pas sur ce point ; par exemple, les lignes directrices 2023 récemment publiées de l'American Society of Hematology (ASH) recommandent désormais une évaluation de la thrombophilie dans ce cas avec une MTEV provoquée par un facteur de risque transitoire majeur non chirurgical, la grossesse ou le post-partum, et l'utilisation de CO avec des recommandations pour des traitements anticoagulants à durée indéterminée chez ces personnes, en cas de thrombophilie.

Middeldorp S. et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism:

Thrombophilia testing. **Blood Adv. 2023**, 7, 7101–7138.

- Il convient de noter qu'il s'agit d'un changement important par rapport aux recommandations précédentes de l'ASH publiées en 2013, qui recommandaient auparavant de ne pas effectuer ces tests. Il convient de noter qu'il s'agit de recommandations conditionnelles fondées sur un faible niveau de preuve. En tant que tel, l'examen du test de thrombophilie dans ces populations de patients devrait en fin de compte se faire sur une base individuelle, les patients étant informés du rapport risque/bénéfice du test de thrombophilie et en tenant compte de leurs valeurs et préférences.

MTEV récidivante et patients < 40/50 ans

- Chez les patients présentant une TEV récurrente, le test de thrombophilie n'est souvent pas nécessaire car il modifie rarement la prise en charge à long terme, étant donné que ces patients ont une indication d'anticoagulation à durée indéterminée. Cependant, beaucoup de ces patients s'inquiètent de la possibilité d'avoir une thrombophilie héréditaire et donc du **risque potentiel que leur progéniture hérite de cette thrombophilie**. Dans cette situation, une évaluation de la thrombophilie pourrait être envisagée après avoir correctement informé le patient sur les risques/bénéfices et les implications des tests.
- Chez les **patients jeunes (< 40 ans)** présentant une MTEV non provoquée ou provoquée par des facteurs de risque faibles, la réalisation d'une évaluation de la thrombophilie peut être envisagée pour mieux comprendre le risque à long terme de récurrence de MTEV. La plupart de ces patients ont une indication pour un traitement anticoagulant à durée indéterminée ; cependant, de nombreux jeunes patients ne souhaitent pas suivre un traitement anticoagulant pendant une période prolongée. Ainsi, une évaluation de la thrombophilie peut apporter des éclaircissements supplémentaires sur le risque ultime de récurrence de MTEV et un résultat positif peut être utilisé pour réitérer l'engagement en matière d'anticoagulation. Cependant, il convient de noter qu'un panel négatif ne confère pas nécessairement un risque plus faible de récurrence de MTEV et qu'en tant que tel, la prise en charge anticoagulante à long terme dépend en fin de compte du risque perçu de récurrence de MTEV en fonction de l'impact cumulé d'autres facteurs de risque.

MTEV sans facteur de risque

- Pour les patients présentant une MTEV non provoquée, **le risque de récurrence est connu pour être élevé**, en particulier par rapport aux patients présentant une MTEV provoquée. Le taux estimé de récurrence est d'environ **10 % la première année** après l'arrêt du traitement anticoagulant et augmente jusqu'à plus de **50% à 10 ans**.

Prandoni P. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* **2007**, 92, 199–205.

- Il est intéressant de noter que les études évaluant le risque de récurrences de MTEV basées sur le statut de thrombophilie chez les patients atteints de MTEV n'ont démontré aucune différence significative entre ceux avec et sans thrombophilie.

- Une étude prospective portant sur 474 patients sans tumeur maligne et présentant une première MTEV n'a rapporté aucune augmentation du risque de récurrence de thrombose chez les patients atteints de thrombophilie (HR 1,4 ; IC 95 % : 0,9–2,2).

Christiansen S.C. et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005, 293, 2352–2361

- De même, une autre étude prospective portant sur 570 patients ayant eu une première MTEV a montré que les taux de récurrence n'étaient pas liés à la présence ou à l'absence d'une thrombophilie héréditaire (HR 1,5 ; IC 95 % : 0,82–2,77)

Baglin T. et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: Prospective cohort study. *Lancet* **2003**, 362, 523–526

- Enfin, il est peu probable que le statut thrombophilique des patients modifie la prise en charge à long terme des patients atteints de MTEV non provoquée, car les lignes directrices recommandent une anticoagulation indéfinie, quel que soit le statut thrombophilique. Ainsi, la majorité des lignes directrices déconseillent de réaliser une évaluation de la thrombophilie chez les patients présentant un premier événement de MTEV non provoqué.

Middeldorp S et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: Thrombophilia testing. *Blood Adv.* **2023**, 7, 7101–7138.

Recherche de thrombophilie biologique lors de thrombo-embolie veineuse

Thrombophilie héréditaire

- *Gain de fonction des facteurs de la coagul:*

- ☐ Facteur V Leiden,
- ☐ Mutation G20210A du gène de la prothrombine

- *Perte fonction des inhib de la coagul.:*

- ☐ déficit en antithrombine,
- ☐ déficit en protéine C
- ☐ déficit en protéine S

Thrombophilie acquise

- ☐ Syndrome des antiphospholipides
- ☐ Vaquez
- ☐ Thrombocytémie essentielle
- ☐ Hémoglobinurie paroxystique noct.

Il est recommandé de ne pas réaliser de bilan de thrombophilie :

- ☐ de manière systématique, après un 1^{er} épisode de MTEV
- ☐ après un 1^{er} épisode de TVP proximale ou d'EP après 50 ans, que la thrombose soit provoquée ou non

Il est suggéré de le réaliser :

- ☐ après un 1^{er} épisode de TVP proximale ou d'EP, non provoqué, **avant 50 ans** et avec **histoire familiale** au 1^{er} degré de thrombose
- ☐ après un ETEV **récidivant**, dont au moins un épisode de TVP proximale ou d'EP et au moins un épisode non provoqué, avant 50 ans
- ☐ après une TV non provoquée dans des **localisations atypiques** (splanchnique, membre supérieur, cérébrale)
- ☐ chez les **apparentés asymptomatiques** en cas de thrombophilie constitutionnelle sévère (déficit AT, PC, PS, double hétéroz- et homozygote FV et FII) chez le propositus, avec limitation en 1^{ère} intention à l'anomalie identifiée. Si l'anomalie est retrouvée, un bilan complet est indiqué.

Thrombophilie, testing et timing

Pour l'évaluation de la thrombophilie, les tests typiques comprennent

- ☐ L'évaluation du facteur V Leiden,
- ☐ la mutation du gène de la prothrombine,
- ☐ le déficit en protéine C,
- ☐ le déficit en protéine S,
- ☐ le déficit en antithrombine
- ☐ l'évaluation du sy. des AC antiphospholipides.

Goodwin A.J. et al. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. **N. Engl. J. Med.** **2017**, 377, 2297–2298.

- Pour ceux qui subissent une évaluation de la thrombophilie, le **moment du test** et la présence d'un anticoagulant sont des considérations importantes. La thrombose aiguë peut avoir un impact sur les taux de protéine S et d'antithrombine, entraînant des taux faibles difficiles à interpréter.
- Il est donc recommandé que les tests soient effectués en dehors de la fenêtre de MTEV aiguë (généralement **après 3 mois de traitement anticoagulant**). De plus, on sait que de nombreux anticoagulants couramment utilisés ont un impact sur l'interprétabilité des résultats des tests, et il est donc recommandé que le test de thrombophilie ait lieu à un moment où le patient est en mesure d'arrêter son anticoagulation.

Goodwin A.J. et al. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. **N. Engl. J. Med.** **2017**, 377, 2297–2298.

- Plus précisément, il est recommandé de ne pas prendre des anticoagulants oraux directs (AOD) pendant 48 heures et des antagonistes de la vitamine K pendant deux semaines avant de réaliser un test de thrombophilie.

Connors J.M. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. **N. Engl. J. Med.** **2017**, 377, 1177–1187

L'anticoagulation étendue ou prolongée

1

22. En cas de MTEV diagnostiquée dans le cadre d'un **facteur de risque transitoire majeur** :

✓ Contre l'anticoagulation en phase prolongée (**forte recommandation**, preuve modérée)

23. En cas de MTEV diagnostiquée dans le cadre d'un **facteur de risque transitoire mineur** :

✓ Contre l'anticoagulation en phase prolongée (**faible recommandation**, preuve modérée)

24. En cas de MTEV diagnostiquée **en l'absence de provocation transitoire** (MTEV non provoquée ou provoquée par facteur de risque persistant) :

✓ Proposer l'anticoagulation en phase prolongée avec AOD (**forte recommandation**, preuve modérée).

25. En cas de MTEV diagnostiquée **en l'absence de facteur de risque transitoire** (MTEV non provoquée ou provoquée par facteur de risque persistant) **ne pouvant pas recevoir AOD** :

✓ Proposer une anticoagulation en phase prolongée avec un AVK (**faible recommandation**, preuve modérée)

L'anticoagulation étendue ou prolongée

2

26. En cas de phase prolongée d'anticoagulation

- ✓ utilisation de dose réduite d'apixaban ou rivaroxaban plutôt qu'apixaban ou rivaroxaban à pleine dose (**faible recommandation**, preuve faible)
La dose réduite correspond à apixaban 2,5 mg 2x / jour et du rivaroxaban 10 mg une fois par jour.

27. En cas de phase prolongée d'anticoagulation et d'utilisation d'aspirine :

- ✓ AOD à dose réduite ou aucun traitement (**forte recommandation**, preuve faible)
- ✓ Rivaroxaban en cas d'aspirine (**forte recommandation**, preuve modérée)

La dose réduite fait référence à apixaban 2,5 mg deux fois par jour et rivaroxaban 10 mg une fois par jour.

Le rivaroxaban est le seul AOD à être directement comparé à l'aspirine pour la prévention secondaire de la MTEV. D'autres AOD ainsi que les AVK, sont également acceptables pour la prévention secondaire (phase prolongée) après MTEV

L'anticoagulation étendue ou prolongée

3

28. En cas de TVP proximale non provoquée ou EP qui arrêtent l'anticoagulant, en l'absence de contrindication à l'aspirine :

✓ Aspirine plutôt que pas d'aspirine pour prévenir le risque de récurrence de MTEV (**faible recommandation**, preuve faible)

Parce qu'il a été démontré que l'aspirine est beaucoup moins efficace pour prévenir la récurrence de la MTEV que les anticoagulants et parce que certains anticoagulants donnent un risque de saignement similaire à l'aspirine, **l'aspirine n'est pas considérée comme une alternative raisonnable au traitement anticoagulant** chez les patients qui souhaitent un traitement prolongé. Cependant, si un patient décide d'arrêter les anticoagulants, la prévention de la MTEV récurrente est l'un des avantages de l'aspirine qui nécessite d'être contrebalancée avec le risque de saignement de l'aspirine et ses inconvénients. L'utilisation de **l'aspirine doit également être réévaluée lorsque les patients arrêtent le traitement anticoagulant** parce que l'aspirine peut avoir été arrêté au début des anticoagulants.

29. En cas de TVP aiguë de la jambe, pour prévenir le syndrome post-thrombotique (SPT) :

✓ Pas d'utilisation systématique de bas de compression pour prévenir le syndrome post-thrombotique (SPT) (faible recommandation, preuve faible)

Messages clés

1. Pathogénèse et FR prédisposant de MTEV, se souvenir de triade de Virchow
2. Distinguer TVS et TVP, utiliser la ressource de l'angiologue
3. Recherche de **l'étiologie de l'ETEV**, avec des facteurs de risque transitoire majeurs, mineurs ou persistant
4. Favoriser la prise en **charge à domicile** en s'aidant des scores tout en accordant la bonne prise en charge de votre patient
5. Distinguer les **phases de traitement** : initiale, thérapie, prolongée ou étendue
6. Les recommandations de suivi doivent résumer la réflexion sur l'étiologie, le choix du traitement et les recommandations futures

MERCI DE VOTRE ATTENTION
ET A DISPOSITION POUR VOS
QUESTIONS

QUIZZ 1: Quel énoncé est faux au sujet de la thrombose veineuse superficielle ?

- A. Environ 18 % des patients peuvent présenter une TVP concomitante au moment du diagnostic de TVS
- B. Le fait d'avoir des antécédents de TVS semblent également comporter un risque de développer une EP dans les années suivantes
- C. Le traitement recommandé est plutôt le fondaparinux 2,5 mg quotidiennement par rapport aux HBPM
- D. C'est une thrombose aiguë de la veine tibiale antérieure
- E. C'est une thrombose aiguë de la grande veine saphène

QUIZZ 2: Quelle est la durée de la phase de traitement d'une TVP ou d'une EP ?

- A. La phase de traitement dure 3 semaines
- B. La phase de traitement dure 3 mois
- C. La phase de traitement dure 6 mois
- D. La phase de traitement dure la vie restante

QUIZZ 3: Chez qui ne faut-il pas faire de bilan de thrombophilie ?

- A. Après une TV non provoquée dans des localisations atypiques
- B. Si c'est le 1er épisode de TVP proximale ou d'EP, non provoquée, après 50 ans
- C. Après un 1er épisode d'EP, non provoquée, avant 50 ans et avec une histoire familiale au 1er degré de thrombose
- D. Après un ETEV récidivant, dont au moins un épisode de TVP ou d'EP et au moins un épisode non provoqué, avant 50 ans
- E. Chez les apparentés asymptomatiques en cas de thrombophilie constitutionnelle sévère

QUIZZ 4: Parmi ces facteurs de risque prédisposant à la MTEV, quel est le plus faible ?

- A. Prothèse totale de hanche récente
- B. Antécédent de MTEV
- C. Cancer métastatique
- D. Voyage en avion long courrier
- E. Contraceptifs oraux

Facteurs de risque : antécédent familial

- Une vaste étude de cohorte nationale danoise a révélé que le fait d'avoir un **frère ou une sœur ayant des antécédents de MTEV** courait un **RR de 3,08** de développer un événement TEV par rapport à la population générale
 - Registre de 19'599 pts avec MTEV et 30'179 frères et sœurs
 - Risque de 2.2 événements par 1'000 personnes/an = risque relatif (RR) de 3,08.

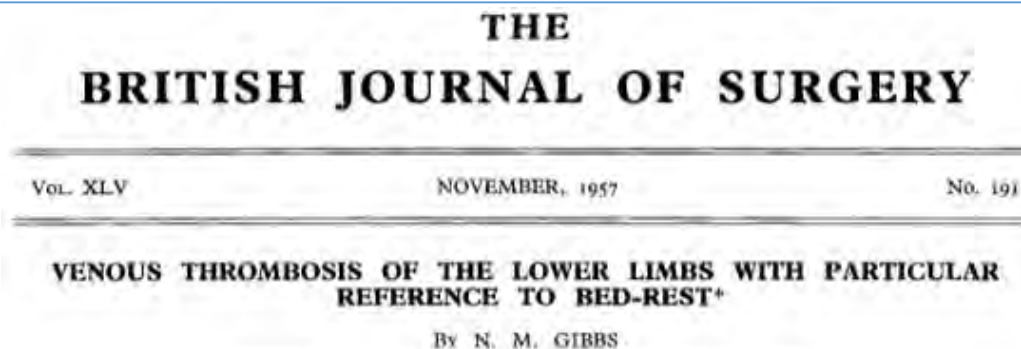
Sørensen H.T. et al. Familial risk of venous thromboembolism: A nationwide cohort study. J. Thromb. Haemost. **2011**, 9, 320–324.
- Le risque augmente en fonction du nombre de membres de la famille ayant déjà eu une MTEV, avec un **OR de 2.2** si un membre connu, **3.9** si plusieurs.
 - Etude cas-témoins, Hollande, registre, 505 patients, une famille positive augmentait le **risque de MTEV de plus de 2 fois** (rapport de cotes (OR) 2,2), le risque peut être **multiplié par 4** (OR 3,9) lorsque plusieurs membres de la famille ont des antécédents de MTEV.
 - Les personnes avec AF présentaient un risque plus élevé de MTEV face à celles atteinte de thrombophilie héréditaire. Plus précisément, chez les personnes présentant une mutation du facteur V Leiden, une personne avec un antécédent de MTEV encourait un **risque 2,9 fois plus élevé** qu'avec une AF négative. Donc autres thrombophilies héréditaires à découvrir.

Bezemer, I.D. et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. Arch. Intern. Med. **2009**, 169, 610–615.

Facteurs de risque : immobilité -1-

- L'étude des autopsies de patients alités pendant < 1 semaine a montré la présence de **15%** de TVP et si > 1 sem. **jusqu'à 80%**

Gibbs, N.M. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. Br. J. Surg. **1957**, 45, 209–236.



- Le risque de MTEV après un AVC aigu entraînant une paralysie est assez haut. Les taux actuels de MTEV symptomatique chez les patients présentant un AVC aigu varient de **1 à 10%**, alors que la MTEV asymptomatique est encore plus élevée, avec un rapport de **11%**, 10 jours après l'AVC et **15%**, 30 jours après.
- **Rare de trouver une EP > 3 mois** après l'AVC. Il est intéressant de noter que l'immobilité chronique (contexte d'AVC ou de lésion médullaire) ne semble pas conférer le même degré de risque que l'immobilité aiguë. Cette différence est probablement due aux changements physiologiques qui se produisent avec l'immobilité chronique, y compris l'atrophie musculaire des jambes et les modifications de l'anatomie veineuse.

Amin A.N. et al.. Rate of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism during the care continuum in patients with acute ischemic stroke in the United States. BMC Neurol. **2013**, 13, 17

Facteurs de risque : immobilité -2-

- **Immobilité transitoire** pendant l'hospitalisation et à la sortie du domicile ou dans les établissements de réadaptation représentent également un facteur de risque important de MTEV. En plus de la stase due à l'immobilité, une maladie aiguë peut augmenter le risque de MTEV en raison d'une augmentation de l'état hypercoagulable et des lésions des cellules endothéliales dans le cadre de l'inflammation accrue. Maladies médicales courantes comme les **infections**, les **AVC**, les **maladies inflammatoires de l'intestin** et les **maladies auto-immunes**. Comparés aux patients de la communauté, ceux hospitalisés semblent avoir une incidence **100 fois plus élevée** de MTEV.

Heit, J.A. et al.. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based study. Arch. Intern. Med. **2002**, 162, 1245–1248.

- Les facteurs associés à l'institutionnalisation, définis comme une hospitalisation actuelle ou récente au cours **des trois derniers mois** ou le fait d'être résident dans une maison de retraite, représentent indépendamment plus de **50%** de tous les cas de MTEV dans la communauté.

Henke, P.K. et al.; AHA. Call to Action to Prevent Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients: A Policy Statement From the American Heart Association. Circulation **2020**, 141, e914–e931

Facteurs de risque : immobilité -3-

- Les voyages prolongés, y compris en voiture, avion, semblent également conférer un risque accru de MTEV.
 - Méta-analyse de 14 études, **RR de 2,8**, regroupé pour la MTEV chez les voyageurs. De plus, une relation dose-réponse a été identifiée avec un risque de MTEV **18% plus élevé** pour chaque **augmentation de 2 heures** de la durée du voyage, quel que soit le mode, risque **26% plus élevé** pour chaque 2 h de voyage en avion

Chandra, D. et al. Meta-analysis: Travel and risk for venous thromboembolism. Ann. Intern. Med. **2009**, 151, 180–190

- Position assise prolongée, comme devant un ordinateur pendant une période prolongée, confèrent un risque accru.
 - Série de patients admis pour TVP/EP, **34%** ont déclaré être assis avec immobilité pendant une période prolongée (8 à 12 heures) au travail.

Aldington, S. et al. Prolonged seated immobility at work is a common risk factor for venous thromboembolism leading to hospital admission. Intern. Med. J. **2008**, 38, 133–135.

Facteurs de risque : chirurgie -1-

- La chirurgie peut entraîner des lésions des vaisseaux sanguins, l'activation de la cascade de coagulation et une stase veineuse due à l'immobilité, pendant l'intervention et postopératoire. L'arthroplastie de la hanche et du genou sont considérées comme les interventions chirurgicales les plus risquées en matière de développement de MTEV.
 - Les premiers rapports ont démontré que l'incidence de MTEV atteint **30%** chez les patients subissant une chirurgie orthopédique majeure sans thromboprophylaxie.
Lee A.Y.Y.et al. Bilateral vs. ipsilateral venography as the primary efficacy outcome measure in thromboprophylaxis clinical trials: A systematic review. J. Thromb. Haemost. **2004**, 2,1752–1759.
 - Lors d'études plus récentes, sous anticoagulation préventive de MTEV, l'incidence est beaucoup plus faible, généralement **inférieure à 5 %**
Januel, J.-M et al. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: A systematic review. JAMA **2012**, 307, 294–303.
 - L'American College of Chest Physicians (ACCP) estime le risque périopératoire de base à 35 jours à **4,3%** après une chirurgie orthopédique majeure, le risque étant le **plus élevé dans les 7 à 14 premiers jours**.
Falck-Ytter, Y.et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest **2012**, 141 (Suppl. S2), e278S–e325S.

Facteurs de risque : chirurgie -2-

- La chirurgie abdominale ouverte et la chirurgie pelvienne ouverte, en particulier, associées au cancer, sont considérées comme à **haut risque**.

Nemeth B. et al. Risk and Risk Factors Associated with Recurrent Venous Thromboembolism Following Surgery in Patients with History of Venous Thromboembolism. JAMA Netw. Open **2019**, 2, e193690..

- Les interventions neurochirurgicales ont également une augmentation des taux de MTEV

- Méta-analyse : environ 1 sur 4 patient développe MTEV après neurochirurgie

lorio, A. et al. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neuro surgery: A meta-analysis. Arch. Intern. Med. **2000**, 160, 2327–2332

- Risque élevé en postopératoire, le **pontage aorto-coronarien**, la chirurgie **urologique** majeure, la chirurgie **thoracique** et la chirurgie **bariatrique**

Collins R. et al.. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery.

N. Engl. J. Med. **1988**, 318, 1162–1173.

Facteurs de risque : trauma

- Une étude portant sur 716 patients présentant un traumatisme majeur, défini comme un score de gravité de la blessure, ISS > 9, qui ont subi une évaluation de dépistage de MTEV, a rapporté une incidence de TVP de **58%**, dont 18% survenant dans les veines proximales.

Geerts W.H et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N. Engl. J. Med. **1994**, 331, 1601–1606.

- Le taux de MTEV est de **44%** avec l'utilisation d'héparine à faible dose et de **31%** avec l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire

Geerts, W.H. et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N. Engl. J. Med. **1996**, 335,701–707.

- Une revue systématique de 15 études a démontré l'incidence de MTEV de **4,8%** chez les patients subissant une immobilisation temporaire d'un membre inférieur en raison d'un traumatisme isolé.

Horner D. et al. Individual risk factors predictive of venous thromboembolism in patients with temporary lower limb immobilization due to injury: A systematic review. J. Thromb. Haemost. **2019**, 17, 329–344.

Facteurs de risque : cancer -1-

- Le cancer crée un état d'hypercoagulabilité via l'expression de protéines hémostatiques sur les cellules tumorales, la libération de cytokines inflammatoires et l'activation du système de coagulation.
- Etude de registre, les cancers associés à l'incidence cumulée de MTEV sur 6 mois la plus élevée étaient le cancer du **pancréas** (4,4%), de l'**ovaire** (3,1%), le **lymphome hodgkinien** (2,9%) et le lymphome non hodgkinien (2,7%) ; en revanche, le mélanome (0,36%) et le cancer du sein (0,64%) figuraient parmi les tumeurs malignes présentant le risque le plus faible.

Mulder F.I et al. Venous thromboembolism in cancer patients: A population-based cohort study. Blood **2021**, 137, 1959–1969

- D'autres facteurs de risque importants de développement d'une MTEV comprenaient des **antécédents de MTEV** (SHR 7,6), des **métastases à distance** (SHR 3,2) et l'utilisation d'une **chimiothérapie** (SHR 3,4). Ces résultats ont été confirmés ailleurs, la maladie métastatique et le recours à des traitements à haut risque, notamment la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, étant associés à un risque accru de MTEV.

Facteurs de risque : cancer -2-

- Le risque de MTEV est plus élevé dans les **3 premiers mois** suivant le diagnostic de cancer.
- Outre la morbidité accrue associée à la TEV, la thrombose associée au cancer CAT serait la **deuxième cause de décès** après la progression de la maladie chez les patients atteints d'un cancer.
Khorana A.A. et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J. Thromb. Haemost. **2007**, 5, 632–634
- Compte tenu de l'association évidente entre la malignité et le facteur de risque de MTEV, la question se pose quant au **dépistage de la malignité** chez un patient atteint de MTEV sans autres facteurs de risque identifiés dans le but de détecter plus tôt la malignité et ainsi de diminuer la mortalité liée au cancer et améliorer la qualité de vie.
- Chez les personnes sans antécédents connus de malignité, le taux de détection de cancer occulte pour MTEV non provoquée est d'environ **5% dans les 12 mois** suivant le diagnostic de MTEV.
Carrier M. et al. Systematic review: The Trousseau syndrome revisited: Should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? Ann. Intern. Med. **2008**, 149, 323–333
D'Astous J. et al. Screening for Occult Cancer in Patients with Venous Thromboembolism. J. Clin. Med. **2020**, 9, 2389.
- À ce titre, la Société internationale sur la thrombose et l'hémostase de 2017 recommande d'effectuer un **dépistage du cancer spécifique à l'âge et au sexe (sein, col de l'utérus, côlon et prostate)**, tandis qu'un dépistage plus intensif par tomodensitométrie ou TEP du corps entier n'est pas systématiquement recommandé.

Delluc A. et al. Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: Guidance from the SSC of the ISTH. J. Thromb. Haemost. **2017**, 15, 2076–2079

Facteurs de risque : contraceptifs oraux et THS

- Les contraceptifs contenant des **œstrogènes** et le **traitement hormonal substitutif** (THS) ont été associés à un risque accru de thrombose artérielle et veineuse. Le mécanisme n'est pas entièrement compris mais semble être lié à l'effet des œstrogènes sur l'induction de modifications prothrombotiques et fibrinolytiques des facteurs hémostatiques ainsi que sur la régulation de la fonction endothéliale.

Godsland I.F. et al. Occlusive vascular diseases in oral contraceptive users. Epidemiology, pathology and mechanisms. Drugs **2000**, 60, 721–869.

- Compte tenu de leur utilisation répandue, les contraceptifs oraux (CO) constituent l'une des causes les plus importantes de thrombose chez les jeunes femmes. Les CO augmentent le **risque relatif de MTEV d'environ 3x**.

Stegeman B.H. et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. BMJ **2013**, 347, f5298.

- Le risque de développement de MTEV avec l'utilisation de CO semble être le **plus élevé dans les 6 à 12** premiers mois après leur initiation. Au moment de l'arrêt, le risque de MTEV semble revenir au niveau précédant l'initiation dans un délai d'un à trois mois. Dans l'ensemble, le risque de TEV est considérablement plus faible avec l'utilisation de CO par rapport au risque observé pendant la grossesse et la période post-partum. D'autres facteurs susceptibles d'augmenter le risque de MTEV lors de l'utilisation de CO comprennent le **tabagisme**, l'**obésité**, le **syndrome des ovaires polykystiques**, l'**âge avancé**, la **compression veineuse** et l'**immobilisation**.

Dulicek P. et al. Analysis of Risk Factors of Stroke and Venous Thromboembolism in Females with Oral Contraceptives Use. Clin. Appl. Thromb. Hemost. **2018**, 24, 797–802

- Le THS est également associé à un risque accru ; cependant, ce risque semble inférieur à celui des CO, potentiellement en raison des doses d'œstrogènes plus faibles utilisées dans le THS par rapport aux CO. Des études suggèrent que le THS entraîne une **multiplication par deux** du risque de TEV.

Miller J. et al. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann. Intern. Med. **2002**, 136, 680–690

Facteurs de risque : l'obésité

- L'obésité est un facteur de risque reconnu de MTEV, en raison de son association avec l'inflammation et la production accrue de facteurs de coagulation. De nombreuses études démontrent que l'obésité est associée à un risque accru de TVP et d'EP et, inversement, que les patients présentant une insuffisance pondérale courent un risque réduit.
- Dans une étude portant sur 19 293 patients en évaluant les FRCV et la MTEV, un indice de masse corporelle (IMC) **supérieur à 40** avait un HR ajusté selon le sexe de **2,7**.

Tsai A.W. et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch. Intern. Med. **2002**, 162, 1182–1189.

- De même, une étude de base de données nationales a démontré un **RR de 2,5** pour la TVP et de **2,21** pour l'EP en comparant les patients obèses aux patients non obèses.

Stein P.D. et al. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. Am. J. Med. **2005**, 118, 978–980

- À l'inverse, les résultats de l'étude EDITH ont démontré que les patients présentant une insuffisance pondérale présentaient une réduction statistiquement significative du risque de MTEV par rapport aux patients de poids normal (**OR 0,55**).

Delluc A. et al. Underweight is associated with a reduced risk of venous thromboembolism. Results from the EDITH case-control study. J. Thromb. Haemost. **2009**, 7, 728–729.

Facteurs de risque : tabac

- Le tabagisme est lié à des lésions endothéliales et une inflammation et donc à un risque accru de MTEV, notamment en combinaison avec d'autres facteurs de risque. Le tabagisme est un facteur de risque bien établi pour l'athérosclérose, mais son lien avec la MTEV est moins établi. Plusieurs études n'ont pas démontré de relation significative entre tabagisme et MTEV

Braekkan S.K.et al. Family history of myocardial infarction is an independent risk factor for venous thromboembolism: The Tromsø study. J. Thromb. Haemost. **2008**, 6, 1851–1857

- D'autres études ont démontré un lien entre le tabagisme et la MTEV, plusieurs démontrant un lien dose-dépendant entre le tabagisme et le non-fumeur, ceux ayant une année de paquet plus élevée et fumant actuellement étant les plus à risque.

Pomp E.R.et al. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. Am. J. Hematol. **2008**, 83, 97–102.

Facteurs de risque : âge

- De nombreuses études ont démontré que l'âge avancé était associé à la MTEV, avec des mécanismes proposés comprenant des modifications du système veineux et des mécanismes d'anticoagulation inhérents moins efficaces.
- Une étude ancienne a démontré une augmentation exponentielle du risque de MTEV avec l'âge, le taux d'incidence annuel de TVP passant de **17** pour 100 000 personnes/an pour les patients âgés de **40 à 49 ans** à **232** pour 100 000 personnes/an pour ceux âgés de **70 à 79 ans**.

Anderson F.A. et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch. Intern. Med. **1991**, 151, 933–938.

- De même, il a été noté que **le risque de TEV double environ à chaque décennie**, à partir de 40 ans. Ainsi, les TEV chez les enfants et les jeunes adultes sont rares. Lorsqu'ils surviennent, ils sont généralement associés à un fort facteur de risque prédisposant, tel qu'un traumatisme/fracture ou une intervention chirurgicale.

Anderson F.A. et al. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation **2003**, 107 (Suppl. S1), I9–I16.

Facteurs de risque : genre masculin

- Il a été démontré dans plusieurs études que le sexe masculin est un **facteur de risque de récurrence de MTEV** mais aucune différence entre les sexes n'a été signalée en ce qui concerne le risque de premier événement de MTEV.
- Dans une méta-analyse portant sur 2 554 patients ayant eu une première MTEV, l'incidence des **récidives était plus élevée chez les hommes** que chez les femmes, aussi bien à un an (9,5 % contre 5,3 %) qu'à trois ans (11,3 % contre 7,3 %).

Douketis J. et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: Patient level meta-analysis. BMJ **2011**, 342, d813.

- De même, une autre méta-analyse de plus de 2 185 études a démontré un **risque 2,8 fois plus élevé de récurrence** de MTEV chez les hommes que chez les femmes. Le mécanisme à l'origine de cette différence n'est pas clair, mais il a été rapporté qu'il serait dû à des différences dans d'autres facteurs de risque de MTEV entre les sexes.

Roach R.E.J. et al. Sex difference in the risk of recurrent venous thrombosis: A detailed analysis in four European cohorts. J. Thromb. Haemost. **2015**, 13, 1815–1822.

Facteurs de risque : comorbidités

- Chez les patients souffrant d'insuffisance **rénale**, d'insuffisance rénale chronique, le recours à l'hémodialyse, au syndrome néphrotique et à la transplantation rénale a été associé à un risque accru de MTEV.
- Quant aux maladies **cardiovasculaires**, il a été rapporté que l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque sont des facteurs de risque indépendants de développement d'une MTEV.
- Il a également été rapporté que le **diabète** entraîne un risque accru de TEV, une vaste méta-analyse rapportant un **HR de 1,35**.
- Les données sur les maladies du foie sont mitigées, avec à la fois une augmentation et une diminution du risque de MTEV signalées.
- Les **néoplasies myéloprolifératives**, notamment la polycythémie essentielle et la thrombocythémie essentielle, sont associés à des thromboses artérielles et veineuses.
- De plus, l'**hémoglobininurie paroxystique nocturne** (HPN) est associée à un risque accru de thrombose veineuse intra-abdominale et cérébrale.

MTEV : sites inhabituels

- Les thromboses des **veines cérébrales et splanchniques** (portes, hépatiques, spléniques ou mésentériques) sont rares par rapport à la MTEV des membres inférieurs.
- Les thromboses dans ces régions ont été **associées à des thrombophilies héréditaires**, notamment FVL, PGM et à des déficits en PC, PS et AT. Le rôle du dépistage de la thrombophilie dans cette population de patients est moins simple étant donné les données limitées et les préoccupations concernant une morbidité accrue associée à la thrombose sur ces sites. Ainsi, chez ceux qui envisagent d'arrêter l'anticoagulation après un traitement primaire à court terme (c'est-à-dire 3 à 6 mois), l'évaluation de la thrombophilie pourrait être utile pour comprendre le risque de récurrence de MTEV.
- En revanche, pour ceux qui autrement resteraient indéfiniment sous anticoagulation, les lignes directrices ne recommandent pas de subir un test de thrombophilie.

Facteurs de risque : cathéter veineux central

- Les cathéters intraveineux peuvent entraîner le développement d'une MTEV en raison d'un traumatisme endothélial et d'une inflammation associés à l'insertion et à l'entretien du cathéter. La majorité des TVS et TVP survenant dans les membres supérieurs surviennent dans le cadre de cathéters intraveineux.

Flinterman L.E. et al. Current perspective of venous thrombosis in the upper extremity. J. Thromb. Haemost. **2008**, 6, 1262–1266.

- En raison de la nature des cathéters intraveineux, tout cathéter peut potentiellement provoquer une thrombose veineuse. Dans les séries, il existe une grande variation dans l'incidence de thrombose veineuse associée à l'accès central, allant de 0 à 28 %.

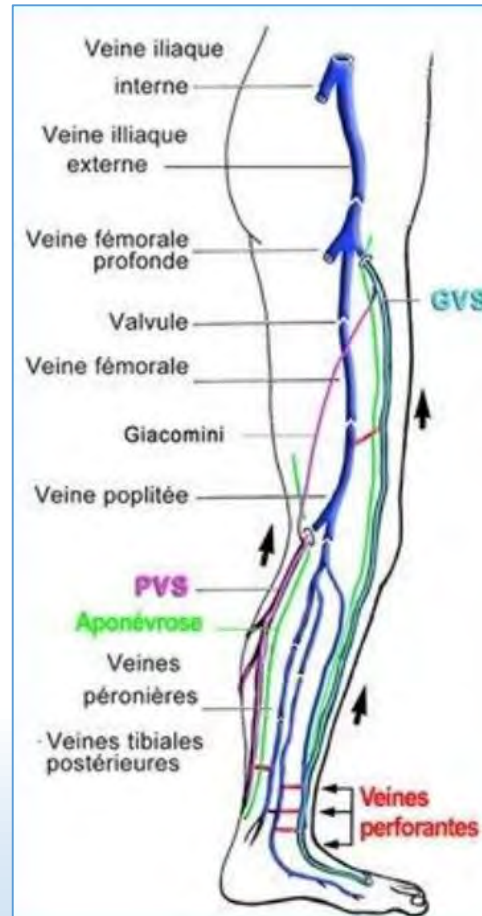
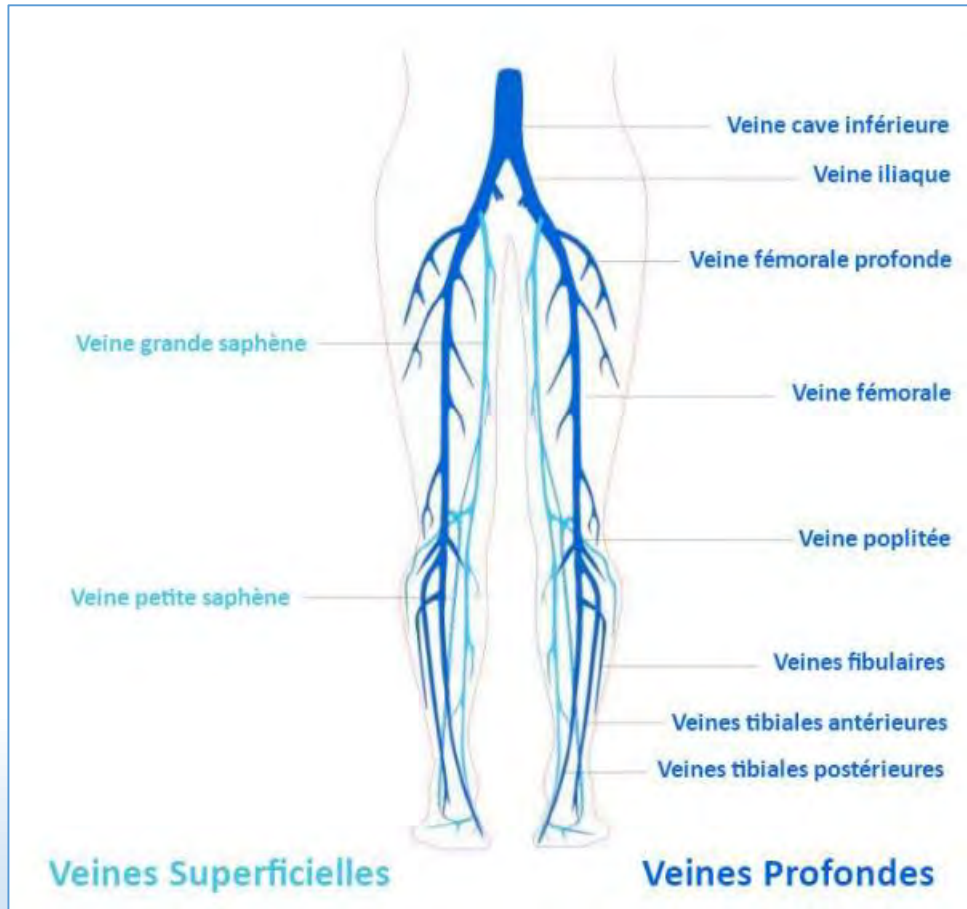
Rooden C.J. et al. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters—A review. J. Thromb. Haemost. **2005**, 3, 2409–2419

- Le risque de TEV semble être plus élevé avec l'utilisation de cathéters centraux insérés en périphérie (PICC) qu'avec une voie centrale. Les facteurs de risque supplémentaires incluent une tumeur maligne active, des antécédents de TVP, un mauvais positionnement de l'extrémité du cathéter et un site d'insertion de ponction veineuse sous-clavière.

Decousus H. et al. Cancer-associated thrombosis in patients with implanted ports:

A prospective multicenter French cohort study (ONCOCIP). Blood **2018**, 132, 707–716.

Le réseau veineux superficiel et profond



Constitué par des veines satellites des artères:

- *2 veines par artère pied et jambe :
 - les vv plantaires médiales/latérales
 - les vv dorsales du pied
 - les vv tibiales antérieures/postérieures
 - les veines fibulaires

*une seule veine par artère pour le tronc tibio-fibulaire, l'artère poplitée et l'artère fémorale

Facteurs de risque : TVS

- Comme son nom l'indique, la **thrombose veineuse superficielle (TSV)** entraîne la thrombose d'une veine superficielle. Bien que souvent considérées comme moins graves que la TVP, des études ont démontré que les patients atteints de TVS présentent un risque accru de développer une TVP.
- Comme le système veineux superficiel se connecte aux systèmes profonds, la localisation de la TVS présente un certain risque, car la thrombose à proximité de la jonction saphéno-fémorale ou saphéno-poplitée est associée à un risque accru de développement de TVP et d'EP.
- Une méta-analyse de 21 études a noté que **18,1%** des patients présentaient une **TVP concomitante au moment du diagnostic de TVS** ; dans 11 études, **6,9%** des patients présentaient une EP concomitante.

DiMinno, M.N.D. et al. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. J. Thromb. Haemost. **2016**, 14, 964–972.

- Longitudinalement, des antécédents de TVS semblent également comporter un risque de développer une TVP, une étude démontrant qu'environ **un tiers des patients** ont développé une TVP au cours des **quatre années** de suivi après une TVS.

Martinelli, I. et al. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. Thromb. Haemost. **1999**, 82, 1215–1217.

- Le risque accru de développer une TVP ou une EP chez les patients ayant des antécédents de TVS est probablement dû à des **facteurs de risque partagés** entre la thrombose superficielle et profonde