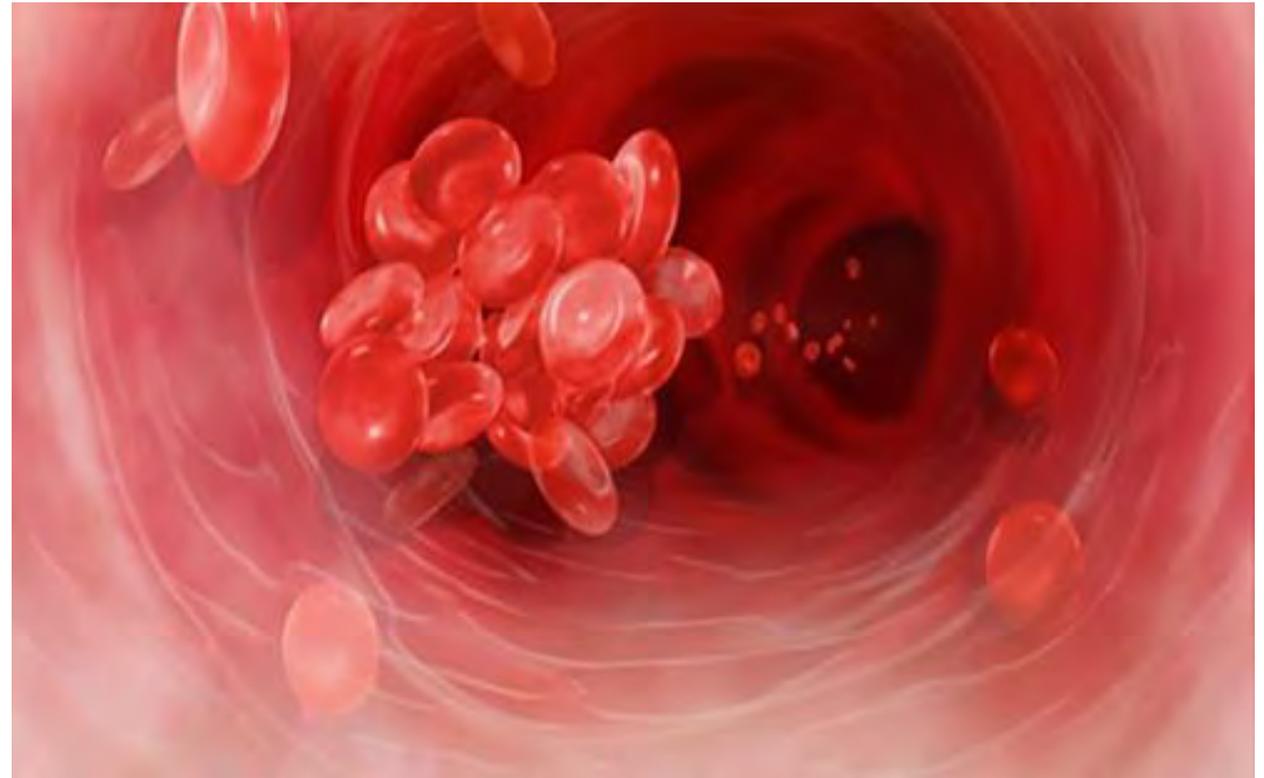


Thrombophilie



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Dr P.Meliani

9 nov 2023

Littérature et recommandations





American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.

Blood Adv. 2020 Oct 13;4(19):4693-4738

American Society of Hematology 2023 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Thrombophilia Testing

Blood Adv. 2023 May

Méthode:

Panel 13 médecins de spécialités variées, 2 représentants de patients

3 sections, 23 recommandations

2 hypothèses envisagées: « Test or not test, if positive test, indefinite treatment »

Travail à partir de revues systématiques et de méta analyses 2014-2019

Approche GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Code	Quality of Evidence	Definition
A	High	<p>Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</p> <ul style="list-style-type: none"> Several high-quality studies with consistent results In special cases: one large, high-quality multi-centre trial
B	Moderate	<p>Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</p> <ul style="list-style-type: none"> One high-quality study Several studies with some limitations
C	Low	<p>Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.</p> <ul style="list-style-type: none"> One or more studies with severe limitations
D	Very Low	<p>Any estimate of effect is very uncertain.</p> <ul style="list-style-type: none"> Expert opinion No direct research evidence One or more studies with very severe limitations

Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline

Br J Haematol. 2022 Aug;198(3):443-458

Panel 50 hématologistes en collaboration avec sociétés savantes d'hémostase et de gynécologie

Travail à partir de revues systématiques, référentiels existants, études de cohorte et de méta analyses 2010-2021

Approche GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

Une vingtaine de recommandations ponctuelles balayant pédiatrie, gynécologie, évènements artériels,...



Prescription et réalisation d'un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie: propositions du GFHT 2022

Partie 1: aspects cliniques et prescription dans la maladie thrombo-embolique veineuse classique

Revue francophone d'hémostase et de thrombose 2022 Sept.

Panel de 115 médecins hématologues, hémostases

6 questions posées, 15 recommandations proposées puis vote

Recommandation dite forte si vote > 70%, faible si vote de 60 à 70%

Argumentation disponible

Plan de la présentation

- Epidémiologie, pathogénie et facteurs de risques de MTEV
- **Traiter le cas index et déterminer la durée de l'anticoagulation**
- Evaluer les FdR
- **Durée de l'anticoagulation, scores pronostiques**
- Des alternatives ?
- Et le bilan de thrombophilie dans tout cela ?
- Thromboses sites inhabituels
- Prévention de la thrombose chez les apparentés

Epidémiologie MTEV

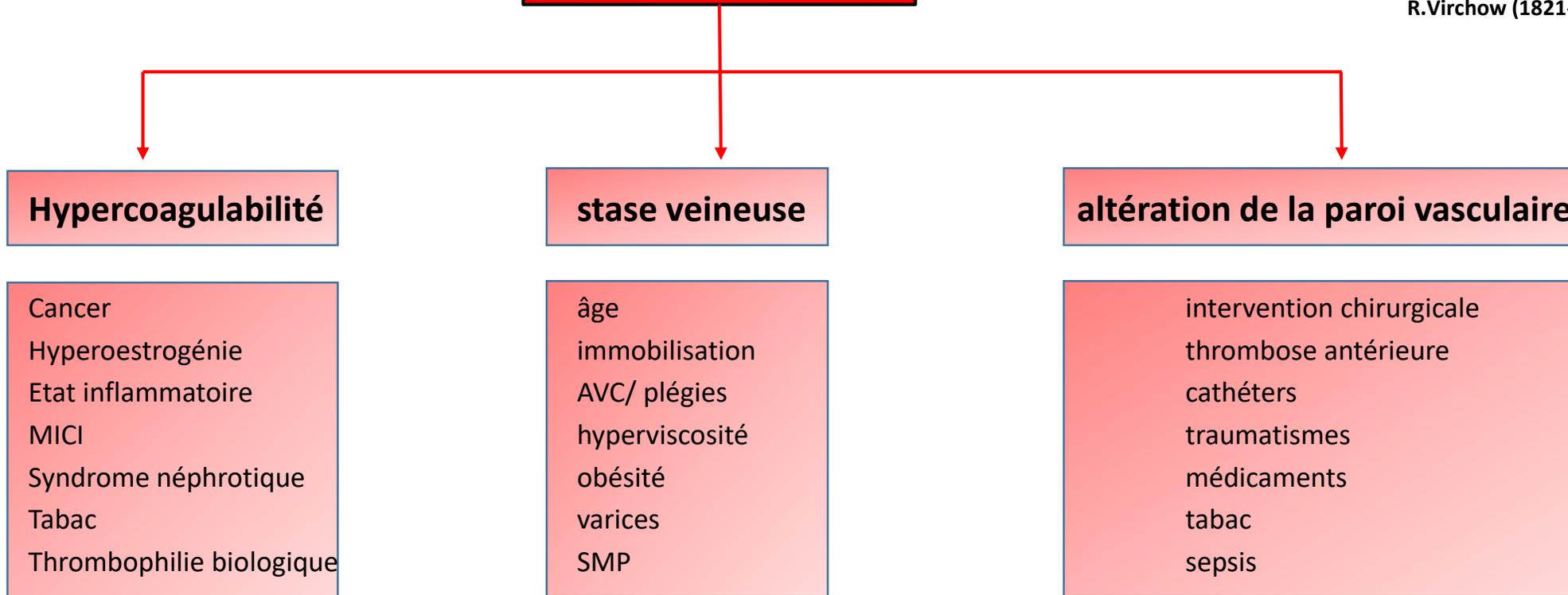
- Incidence 120 à 180/100000 population caucasienne, similaire à celle des AVC
 - 0,9 à 1,1/1000 TVP
 - 0,3 à 0,7 /1000 EP
- Augmentation du risque avec l'âge
- **Mortalité de l'embolie pulmonaire 25%**
- Mortalité à un mois en fonction du score PESI de 1 à 20% (resp. score PESI I versus V)

Pathogénie de la thrombose



R. Virchow (1821-1902)

Triade de Virchow



Pathogénie de la thrombose



R. Virchow (1821-1902)

Triade de Virchow

Hypercoagulabilité

Cancer
Hyperoestrogénie
Etat inflammatoire
MICI
Syndrome néphrotique
Tabac
Thrombophilie biologique

stase veineuse

âge
immobilisation
AVC/ plégies
hyperviscosité
obésité
varices
SMP

altération de la paroi vasculaire

intervention chirurgicale
thrombose antérieure
cathéters
traumatismes
médicaments
tabac
sepsis



Cancer et thrombose

- FdR majeur de thrombose × 10
- Seconde cause de mortalité
- Mécanismes impliqués

- Score prédictif de Khorana

Patient characteristics	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynaecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $\geq 350\,000$ per mm^3	1
Haemoglobin level $< 10 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count $> 11\,000$ per mm^3	1
Body mass index $\geq 35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$	1

A risk score ≥ 3 is a high-risk score, 1-2 is an intermediate score, and 0 is a low-risk score.

Pathogénie de la thrombose



R. Virchow (1821-1902)

Triade de Virchow

Hypercoagulabilité

Cancer
Hyperoestrogénie
Etat inflammatoire
MICI
Syndrome néphrotique
Tabac
Thrombophilie biologique

stase veineuse

âge
immobilisation
AVC/ plégies
hyperviscosité
obésité
varices
SMP

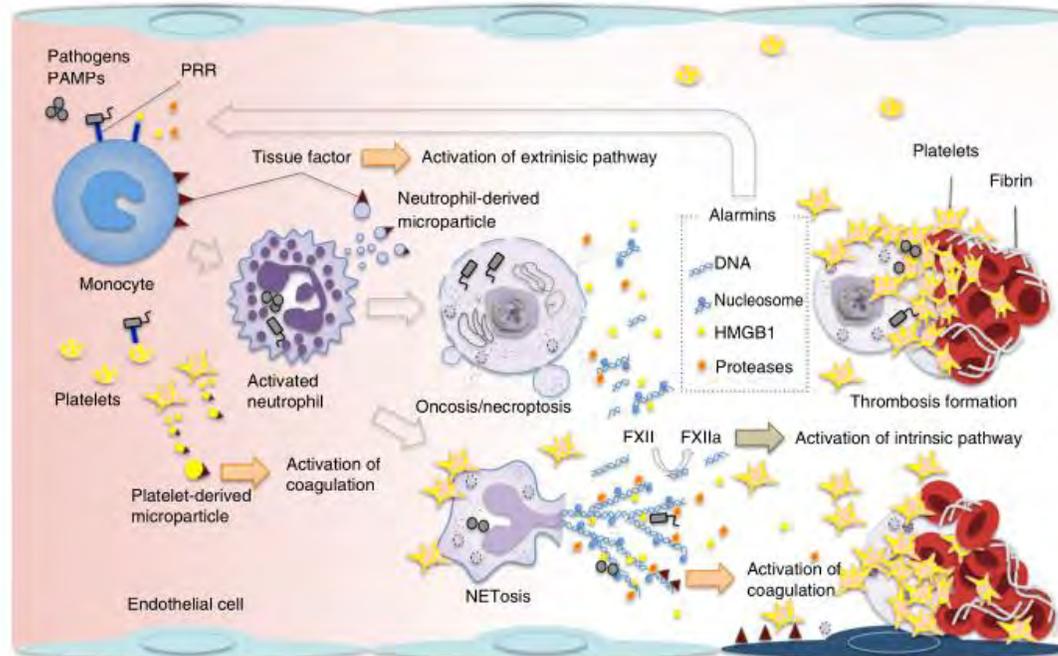
altération de la paroi vasculaire

intervention chirurgicale
thrombose antérieure
cathéters
traumatismes
médicaments
tabac
sepsis



Sepsis et thrombose

- La réponse inflammatoire et l'activation de la coagulation sont deux réponses importantes dans la défense de l'hôte contre l'infection
- Coopération complexe et synchrone
- Mise en lumière du rôle crucial de la formation de thrombus, qui empêche la dissémination des micro-organismes

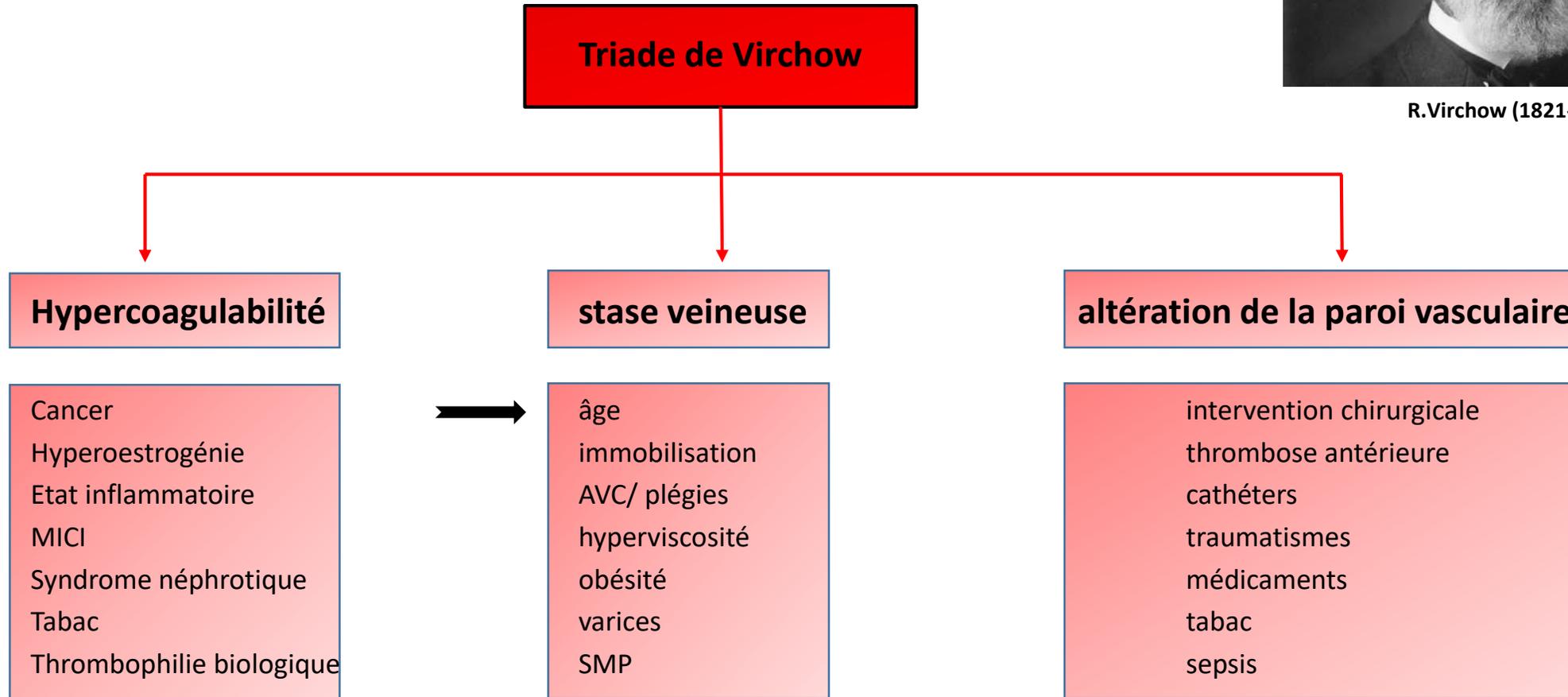


Thromb Haemost
.2018 Feb;16(2):231-241
inflammation and thrombosis: roles of neutrophils,
platelets and endothelial cells and their interactions
in thrombus formation during sepsis

Pathogénie de la thrombose

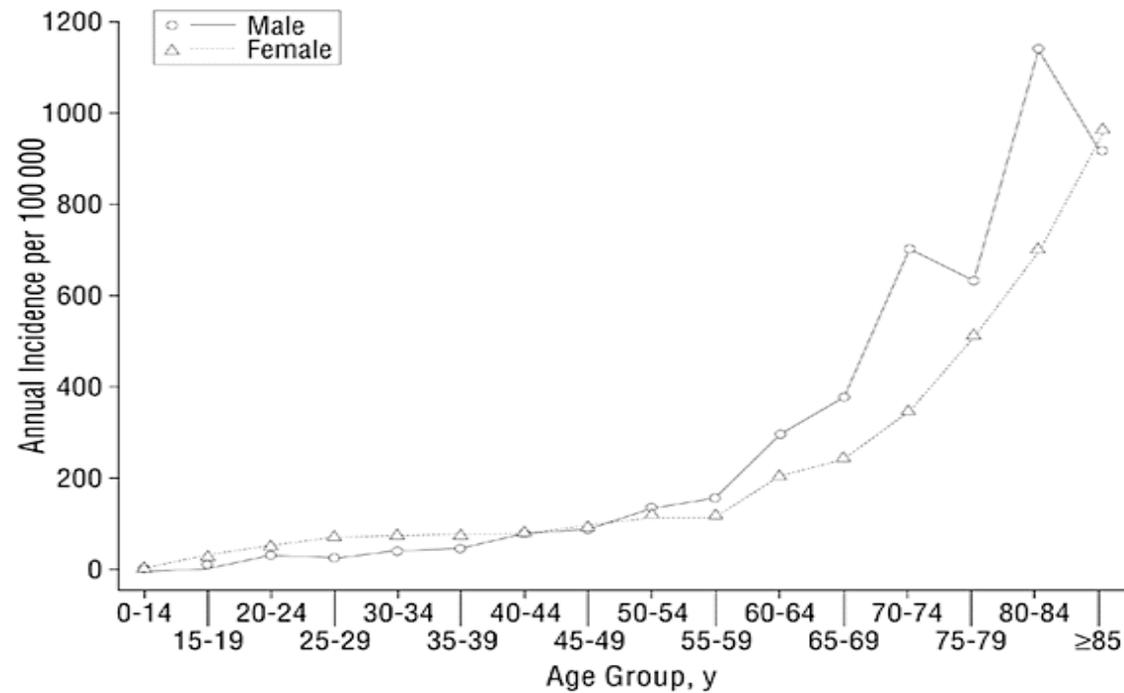


R. Virchow (1821-1902)



From: **Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study**

Arch Intern Med. 1998;158(6):585-593

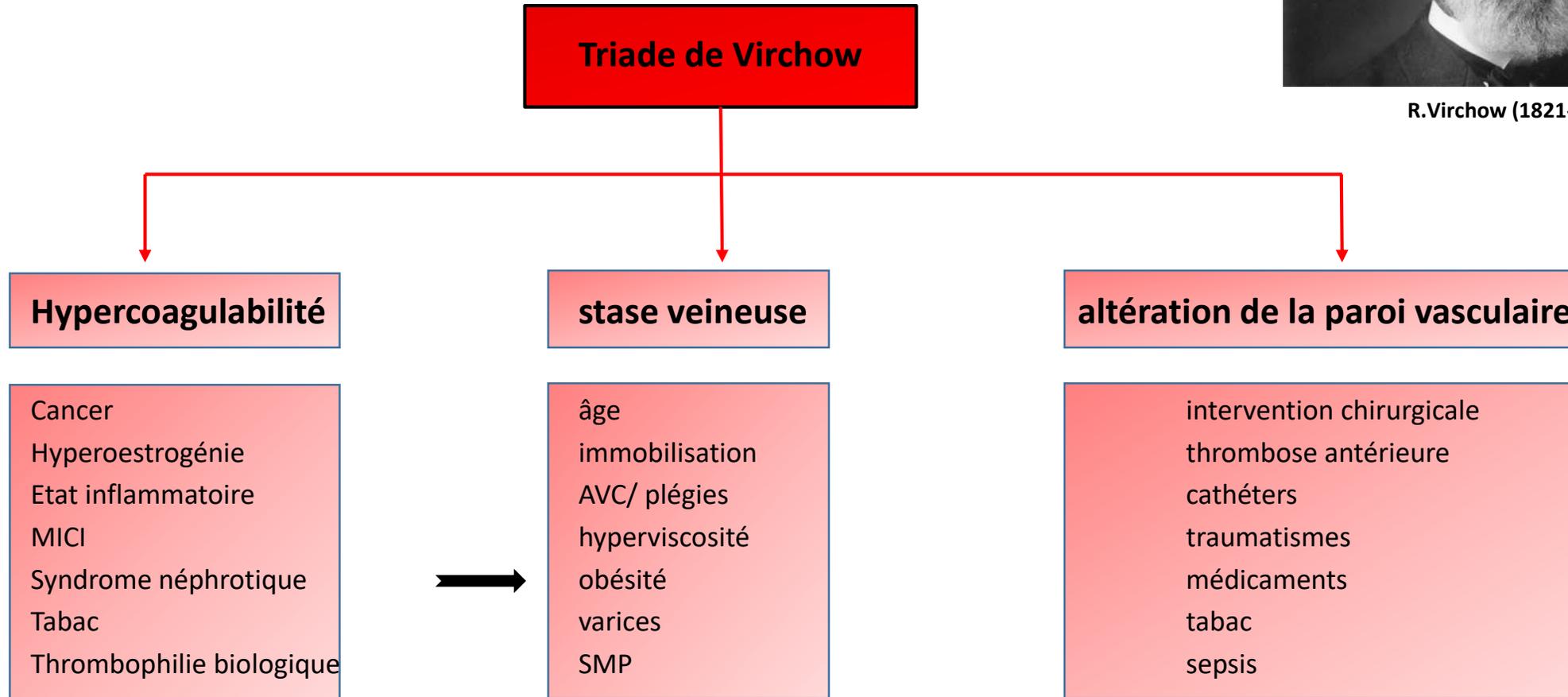


Annual incidence of venous thromboembolism among residents of Olmsted County, Minnesota, from 1966 to 1990, by age and sex.

Pathogénie de la thrombose



R. Virchow (1821-1902)



From: **Obesity as a risk factor in venous thromboembolism**

The American Journal of Medicine (2005) 118, 978-980

Age groups	Pulmonary embolism		Deep venous thrombosis	
	Relative risk	(95% CI)	Relative risk	(95% CI)
<40 y	5.19	(5.11-5.28)	5.20	(5.15-5.25)
40-49 y	1.94	(1.91-1.97)	2.13	(2.11-2.15)
50-59 y	1.25	(1.23-1.27)	1.67	(1.65-1.68)
60-69 y	1.42	(1.40-1.44)	1.88	(1.87-1.90)
70-79 y	2.07	(2.04-2.10)	1.89	(1.87-1.91)
>80 y	3.15	(3.08-3.22)	2.16	(2.12-2.20)
All ages	2.18	(2.16-2.19)	2.50	(2.49-2.51)

CI = confidence interval.

Données NHDS

Définition obésité BMI > 25kg/m²

Le risque relatif de thrombose veineuse profonde, en comparant les patients obèses aux patients non obèses, était de 2,50 (IC à 95 % 2,49-2,51).

Le risque relatif d'embolie pulmonaire était de 2,21 (IC à 95 % 2,20-2,23)

Les femmes obèses avaient un plus grand risque relatif de MTEV versus les hommes obèses 2.75 (95% CI 2.74-2.76) versus 2.02 (95% CI 2.01 2.04)

Synergie avec CO, RR > 9

Pathogénie de la thrombose



R. Virchow (1821-1902)

Triade de Virchow

Hypercoagulabilité

- Cancer
- Hyperoestrogénie
- Etat inflammatoire
- MICI
- Syndrome néphrotique
- Tabac
- Thrombophilie biologique

- âge
- immobilisation
- AVC/ plégies
- hyperviscosité
- obésité
- varices
- SMP

altération de la paroi vasculaire

- chirurgicale
- traumatique
- médicaments
- tabac
- sepsis

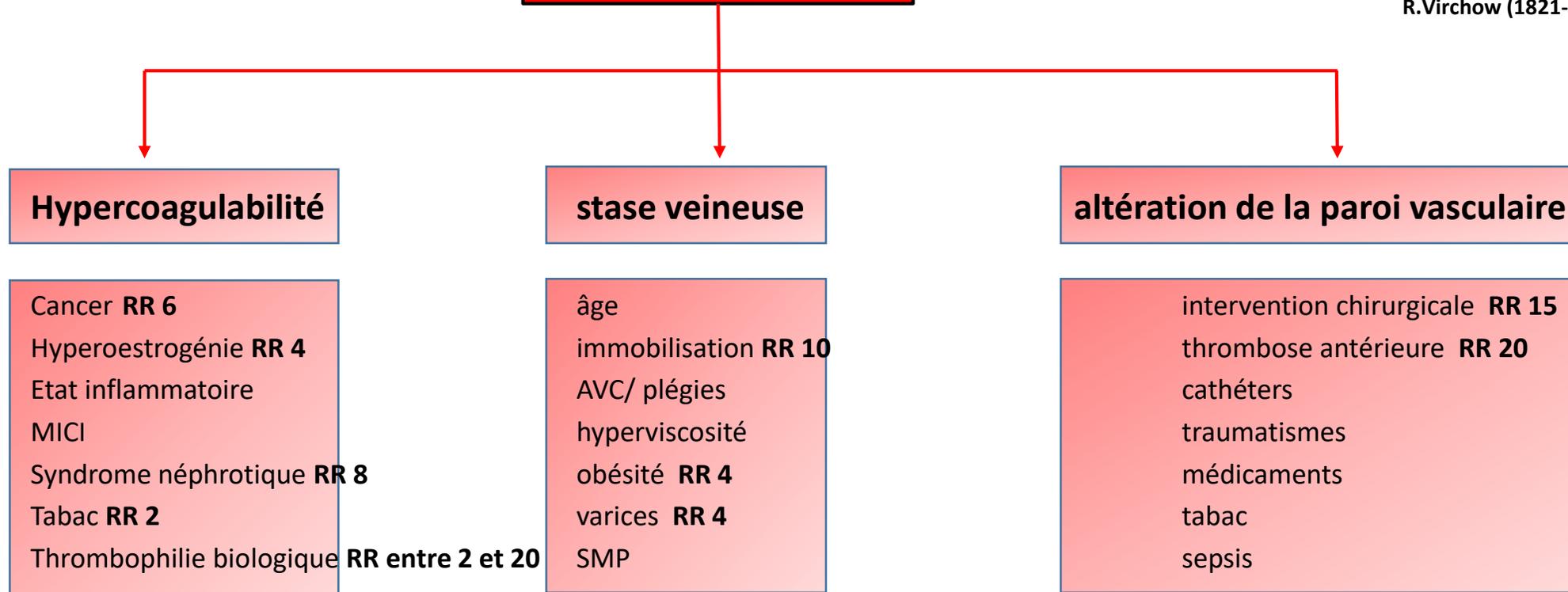
MULTIFACTORIELLE

Pathogénie de la thrombose



R. Virchow (1821-1902)

Triade de Virchow



	FAMILY NAME		MRN
	GIVEN NAME		<input type="checkbox"/> MALE <input type="checkbox"/> FEMALE
	D.O.B. ____/____/____	M.O.	
	ADDRESS		
	LOCATION / WARD		
COMPLETE ALL DETAILS OR AFFIX PATIENT LABEL HERE			

For use in adult patients (>16 years) admitted to a NSW public hospital or health service. For stroke or neurosurgery patients, seek specialist advice prior to completion

1. Assess VTE Risk and Allocate Patient into Risk Category

<input type="checkbox"/> Higher Risk	Consider VTE Risk Factors	VTE Risk Factors <input type="checkbox"/> Age > 60 years <input type="checkbox"/> Obesity (BMI > 30kg/m ²) <input type="checkbox"/> Moderate to major* surgery <small>*operating time > 45 minutes and/or involves abdomen</small> <input type="checkbox"/> Prior history of VTE <input type="checkbox"/> Known thrombophilia (including inherited disorders) <input type="checkbox"/> Active malignancy or cancer treatment <input type="checkbox"/> Myeloproliferative neoplasms <input type="checkbox"/> Acute myocardial infarction <input type="checkbox"/> Congestive heart failure <input type="checkbox"/> Active or chronic lung disease <input type="checkbox"/> Active infection <input type="checkbox"/> Active rheumatic disease <input type="checkbox"/> Acute inflammatory bowel disease <input type="checkbox"/> Hormonal replacement therapy <input type="checkbox"/> Oestrogen-based contraceptives <input type="checkbox"/> Nephrotic syndrome <input type="checkbox"/> Dehydration <input type="checkbox"/> Varicose veins/chronic venous stasis <input type="checkbox"/> Significantly reduced mobility relative to normal state <input type="checkbox"/> Pregnant or < 6 weeks post-partum (Refer to Obstetrics Consultant / Team prior to commencing pharmacological and/or mechanical prophylaxis) <input type="checkbox"/> Sickle cell disease
<input type="checkbox"/> Moderate Risk		<input type="checkbox"/> Total hip replacement, total knee replacement, or hip fracture surgery <input type="checkbox"/> Abdominal or pelvic surgery for cancer <input type="checkbox"/> Multiple major trauma <input type="checkbox"/> Acute spinal cord injury with paresis
<input type="checkbox"/> Lower Risk		<input type="checkbox"/> Patients who are not in either the lower- or higher-risk group
<input type="checkbox"/> Higher Risk		<input type="checkbox"/> Ambulatory patient without VTE risk factors <input type="checkbox"/> Non-surgical ambulatory patient with VTE risk factors BUT expected length of stay ≤ 2 days. <input type="checkbox"/> Minor surgery* in patient without VTE risk factors <small>*same day surgery or operating time < 30 mins</small>

2. Identify Contraindications and Other Conditions to Consider with Pharmacological Prophylaxis

Absolute Contraindication <input type="checkbox"/> Therapeutic anticoagulation e.g. with warfarin, dabigatran, rivaroxaban, fondaparinux, apixaban <input type="checkbox"/> Active haemorrhage <input type="checkbox"/> Thrombocytopenia (platelets < 50 x 10 ⁹ /L) OR coagulopathy <input type="checkbox"/> Other	Relative Contraindication (Consider risk vs benefit) <input type="checkbox"/> Intracranial haemorrhage within last year <input type="checkbox"/> Craniotomy within 2 weeks <input type="checkbox"/> Intraocular surgery within 2 weeks <input type="checkbox"/> Gastrointestinal OR genitourinary haemorrhage within last month <input type="checkbox"/> Active intracranial lesions/neoplasms <input type="checkbox"/> Hypertensive emergency <input type="checkbox"/> Post-operative bleeding concerns <input type="checkbox"/> Use of antiplatelets (e.g. aspirin, clopidogrel, dipyridamole, prasugrel, ticagrelor) <input type="checkbox"/> Inherited bleeding disorder <input type="checkbox"/> High falls risk <input type="checkbox"/> Severe trauma to head or spinal cord, with haemorrhage <input type="checkbox"/> End stage liver disease (INR > 1.5)	Other Conditions <input type="checkbox"/> Heparin-sensitivity or history of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) (Consult Haematologist for alternative treatment e.g. danaparoid use) <input type="checkbox"/> Insertion/removal of epidural catheter or spinal needle (lumbar puncture) (current or planned) (see other considerations overleaf)* <input type="checkbox"/> Creatinine clearance <30mL/min (see recommendations overleaf) <input type="checkbox"/> VTE prophylaxis for total body weight < 50kg or > 120kg or BMI ≥ 35: seek specialist advice regarding these patient groups. Evidence in extremes of body weight is limited and careful clinical consideration is required.
--	---	---

3. Identify Contraindications to Mechanical Prophylaxis

<input type="checkbox"/> Skin ulceration <input type="checkbox"/> Severe peripheral vascular disease <input type="checkbox"/> Severe dermatitis <input type="checkbox"/> Lower leg trauma <input type="checkbox"/> Severe lower leg deformity	<input type="checkbox"/> Recent lower limb DVT (anti-embolic stockings may be used) <input type="checkbox"/> Massive leg oedema/pulmonary oedema due to congestive cardiac failure <input type="checkbox"/> Where correct fitting of stocking cannot be achieved e.g. Morbid Obesity	<input type="checkbox"/> Peripheral neuropathy (Intermittent pneumatic compression can be used) <input type="checkbox"/> Recent skin graft <input type="checkbox"/> Stroke patients (avoid anti-embolic stockings)
---	--	--

	FAMILY NAME		MRN
	GIVEN NAME		<input type="checkbox"/> MALE <input type="checkbox"/> FEMALE
	D.O.B. ____/____/____	M.O.	
	ADDRESS		
	LOCATION / WARD		
COMPLETE ALL DETAILS OR AFFIX PATIENT LABEL HERE			

This tool does not preclude the use of clinical judgment, and should be used in conjunction with local policy and procedures where they exist.

4. Prescribe Appropriate Prophylaxis

<input type="checkbox"/> Higher Risk Select one pharmacological option* <input type="checkbox"/> Enoxaparin 40 mg subcutaneous once daily <input type="checkbox"/> Enoxaparin 20 mg subcutaneous once daily if Creatinine Clearance < 30 mL/min (or use Heparin 5,000 units subcutaneous 8- or 12-hourly) ¹ <input type="checkbox"/> Dalteparin 5,000 units subcutaneous once daily <input type="checkbox"/> Alternative agent for Orthopaedic Surgical patients (see below)** <input type="checkbox"/> No pharmacological prophylaxis because of contraindication or not advised <small>¹VTE prophylaxis dose for total body weight < 50 kg or > 120 kg or BMI ≥ 35: seek specialist advice regarding these patient groups. Evidence in extremes of body weight is limited and careful clinical consideration is required.</small> <small>²Note: In hip and knee replacement surgery, LMWH is preferred over heparin</small>	AND	Select one or more mechanical device <input type="checkbox"/> Graduated compression stockings / anti-embolic stockings <input type="checkbox"/> Intermittent pneumatic compression <input type="checkbox"/> Foot impulse device <input type="checkbox"/> No mechanical prophylaxis because of contraindication
<input type="checkbox"/> Moderate Risk		
<input type="checkbox"/> Higher Risk Select one pharmacological option* <input type="checkbox"/> Enoxaparin 40 mg subcutaneous once daily <input type="checkbox"/> Enoxaparin 20 mg subcutaneous once daily if Creatinine Clearance < 30 mL/min (or use heparin) <input type="checkbox"/> Dalteparin 5,000 units subcutaneous once daily <input type="checkbox"/> Heparin 5,000 units subcutaneous 8- or 12-hourly <input type="checkbox"/> No pharmacological prophylaxis because of contraindication or not advised <small>¹VTE prophylaxis dose for total body weight < 50 kg or > 120 kg or BMI ≥ 35: seek specialist advice regarding these patient groups. Evidence in extremes of body weight is limited and careful clinical consideration is required.</small>	OR	If pharmacological prophylaxis is contraindicated or not advised, select one or more mechanical device: <input type="checkbox"/> Graduated compression stockings / anti-embolic stockings <input type="checkbox"/> Intermittent pneumatic compression <input type="checkbox"/> Foot impulse device <input type="checkbox"/> No mechanical prophylaxis because of contraindication
<input type="checkbox"/> Lower Risk		

Prophylaxis not required Early mobilisation Patient education
 Tool adapted with permission from the San Diego Medical Center VTE Risk Assessment and Prophylaxis Orders.

5. Other Considerations

*Prior to insertion or removal of epidural catheter or spinal needle (lumbar puncture), discuss with the anaesthetist. Section 5.9 of the Acute Pain Management: Scientific Evidence guideline produced by the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2015) provides advice regarding timing of dosing.
 **Orthopaedic Surgery: Alternative agents may include
 Hip replacement: dabigatran, rivaroxaban, apixaban or fondaparinux
 Knee replacement: dabigatran, rivaroxaban, apixaban or fondaparinux
 Hip fracture: fondaparinux, or aspirin in combination with LMWH
 Note: These agents may be contraindicated or require dose adjustment depending on the degree of renal impairment: calculate **Creatinine Clearance** and refer to guidance in references (e.g. CEC NOAC Guidelines) before prescribing. Please check with your local pharmacy department regarding availability of NOACs and Fondaparinux

6. Consider Duration of Therapy

Medical patients:
 Duration of therapy will vary with ongoing risk. Continue prophylaxis until the patient is no longer at increased risk of VTE, for example until acute medical condition is stable and mobility returns to baseline or until hospital discharge
Surgical patients:
 Total hip replacement/hip fracture surgery: continue for 28 to 35 days
 Total knee replacement: continue for up to 14 days
 Lower leg immobilisation due to injury: until mobility returns to baseline
 Major general surgery: continue for up to 1 week or until mobility returns to baseline
 Abdominal or pelvic surgery for cancer: continue for up to 30 days

KEY:
 LMWH = low molecular weight heparin e.g. enoxaparin, dalteparin

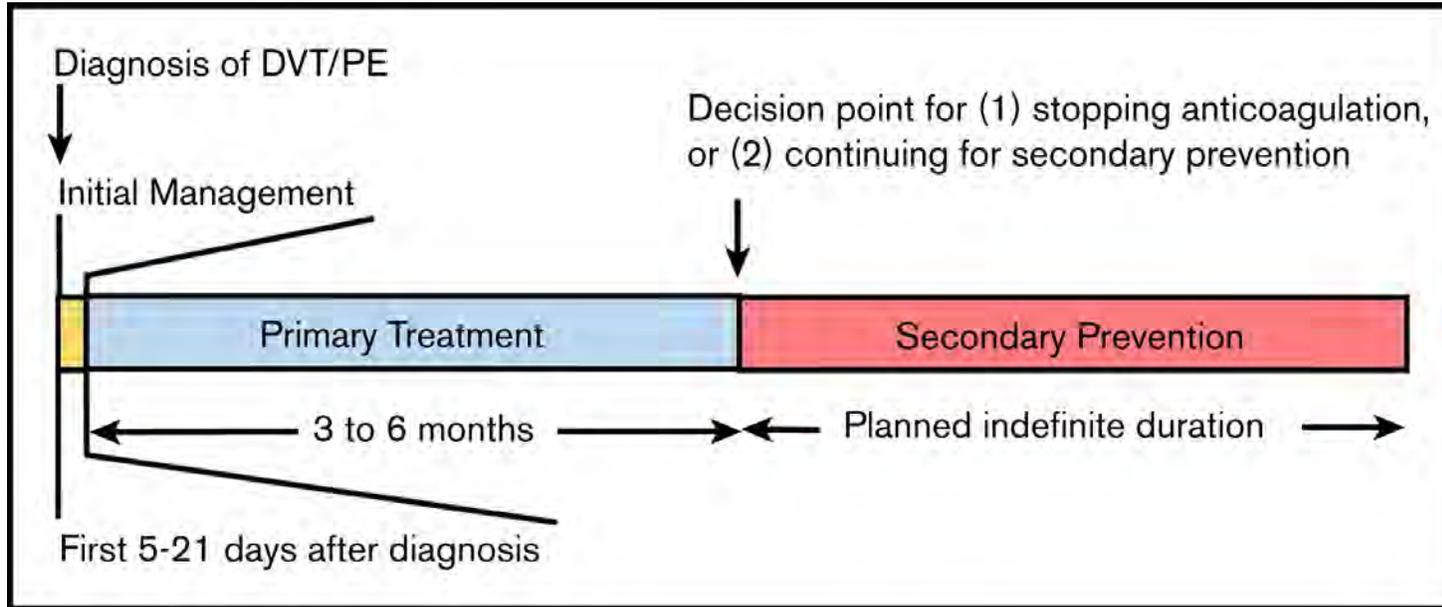
Date completed: ____/____/____ Name: _____ Signature: _____ Designation: _____

7. Reassess

Patients should be reassessed when clinical condition changes or regularly (every 7 days as a minimum)
Complete this section if the patient has been reassessed and no changes to risk have been identified (including risk factors). Complete a new form if there are changes to risk
 Date: ____/____/____ Name: _____ Signature: _____ Designation: _____
 Date: ____/____/____ Name: _____ Signature: _____ Designation: _____
 Date: ____/____/____ Name: _____ Signature: _____ Designation: _____

TRAITER le sujet index et prévenir la récurrence

Phase initiale du traitement



- L'un des défis majeurs de la prise en charge de la TEV reste l'estimation du risque de récurrence de la TEV après l'arrêt de l'anticoagulation



Evaluer le risque de récurrence pour guider au mieux la durée de traitement

Identifier la sous population la plus à même de bénéficier d'un traitement prolongé et donc les facteurs de risque déterminants:

- Facteurs de risque persistants majeurs/ conjoncture de persistants mineurs
- MTEV dite non provoquée

Les facteurs de risque transitoires (expliquant en partie l'évènement initial)

Majeurs transitoires au cours des 3 mois précédant le diagnostic de TEV
une augmentation de plus de 10 fois du risque d'avoir une première TEV
OU
moitié moins de risque de récurrence de TEV après l'arrêt du traitement anticoagulant

Chirurgie sous anesthésie générale supérieure à 30 min
Confiné au lit à l'hôpital (uniquement « privilèges de salle de bain ») pendant au moins 3 jours en raison d'une maladie aiguë.

Césarienne, grossesse, post partum

CO/ THS

Mineurs transitoires au cours des 2 mois précédant le diagnostic de TEV
une augmentation de 3 à 10 fois du risque d'avoir une première TEV
OU
moitié moins de risque de récurrence de TEV après l'arrêt du traitement anticoagulant

Chirurgie sous anesthésie générale inférieure à 30 min
Alitement de moins de trois jours
Syndrome de la classe loisirs

Les facteurs de risque persistants (facteur de risque de récurrence)

Majeurs persistants

Principalement cancer dit actif si métastatique ou sous chimiothérapie

Risque Récurrence $\times 4$

Syndrome des antiphospholipides

Risque Récurrence $\times 2$

MICI, maladies auto-immunes, infections chroniques...

Mineurs persistants

Obésité

Sexe masculin

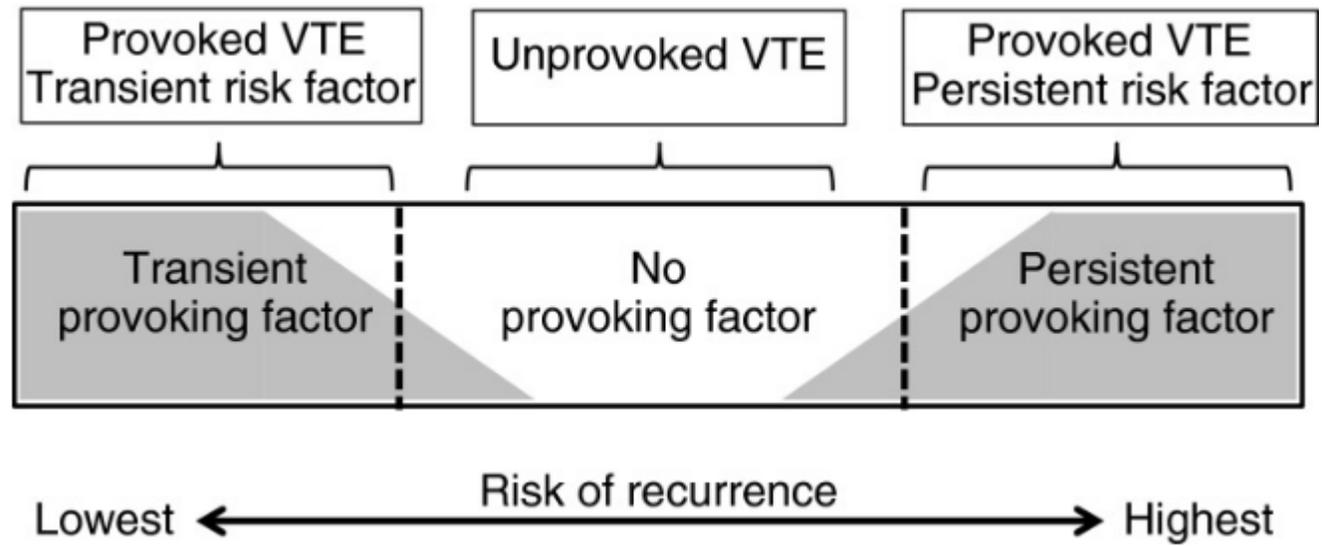
Perte autonomie

Facteurs biologiques de prédisposition mineurs (qu'il n'est pas recommandé de rechercher en première intention)

Risque de récurrence	Facteur de risque	Exemples	Durée d'anticoagulation
Bas (< 3% par an)	Majeur transitoire	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie avec anesthésie générale de > 30 min • Traumatisme majeur • Fracture au membre inférieur avec immobilisation de la cheville • Hospitalisation de > 3 jours • Alitement pour maladie aiguë (uniquement mobilisation pour la toilette) • Contraception, grossesse • Long voyage (> 8 h) 	3 mois
Intermédiaire (3 à 8% par an)	Mineur persistant	<ul style="list-style-type: none"> • Obésité • Maladies inflammatoires intestinales • Insuffisance rénale ou cardiaque • Paralysie/parésie des membres inférieurs > 6 mois 	Minimum 6 mois, pas forcément à vie
	Idiopathique	–	
Haut (> 8% par an)		<ul style="list-style-type: none"> • Cancer évolutif • Syndrome des anticorps antiphospholipides • Déficit sévère en antithrombine • Antécédent de TVP/EP sans facteur de risque majeur ou réversible 	À vie

(Adapté de réf. 3 et de la présentation du Pr Righini).

La zone grise



Recherche d'une néoplasie sous jacente dans le contexte MTEV non provoquée

- La MTEV peut être la première manifestation d'un cancer et précéder le diagnostic oncologique de 5 ans
- L'incidence de la détection d'un cancer occulte peut atteindre 10 % après le premier événement TEV non provoqué
Cependant quel bénéfice/ coût ?, fardeau psychologique

- 3 essais récents ont comparé dépistage dit à minima comprenant:
 - Examen clinique + Rthorax + **analyses biologiques de routine + dépistage conventionnel lié à l'âge**
 - Versus
 - TDM TAP, recherche sang dans les selles/ TEP

Aucune différence de prévalence du cancer dans les deux groupes après un an de suivi

Recommandation  :

dépistage après 50ans

dépistage limité: une évaluation médicale, une radiographie thoracique et des tests de laboratoire simples, pas de marqueurs.

Le dépistage du cancer par âge et par sexe (côlon, sein, col de l'utérus et prostate) doit être effectué conformément aux recommandations nationales

La zone grise et la MTEV non provoquée

Définition: si elle survient en l'absence de facteurs majeurs transitoires et absence de facteurs majeurs persistants

- Fréquence: environ 50% des patients
- Risque de récurrence

Risque récurrence cumulatif	À 1an	À 2ans	À 5ans
Sexe féminin	9%	14%	21%
Sexe masculin	12%	18%	29%

- Phénotype de la récurrence: EP/EP avec mortalité de 10%; TVP/TVP
- Indication théorique à un traitement au long cours par anticoagulant

Impact de la durée de traitement sur le risque de récurrence MTVE non provoquée

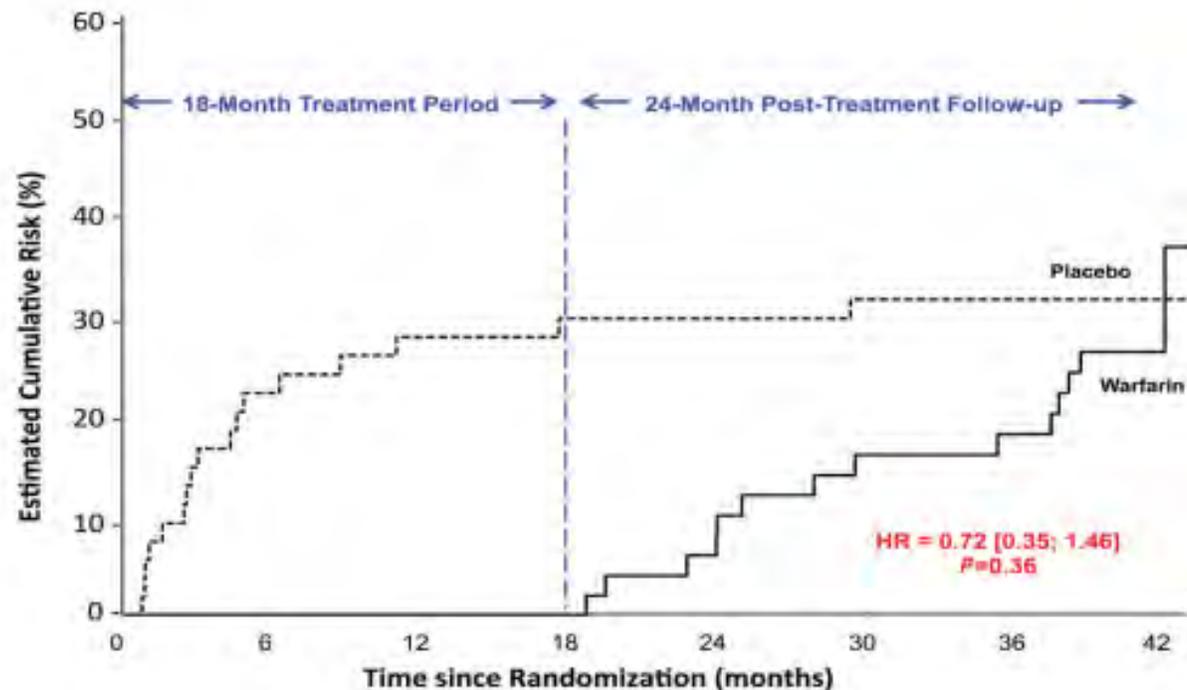
- Depuis les années 90, on sait que la durée de traitement ne doit être inférieure à 3 mois
- **Impact d'un traitement anticoagulant prolongé mais limité dans le temps a été évalué dans plusieurs essais thérapeutiques**

Etude PADIS-DVT

Haematologica 2019 Jul;104(7):1493-1501

Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis.

The PADIS-DVT randomized clinical trial



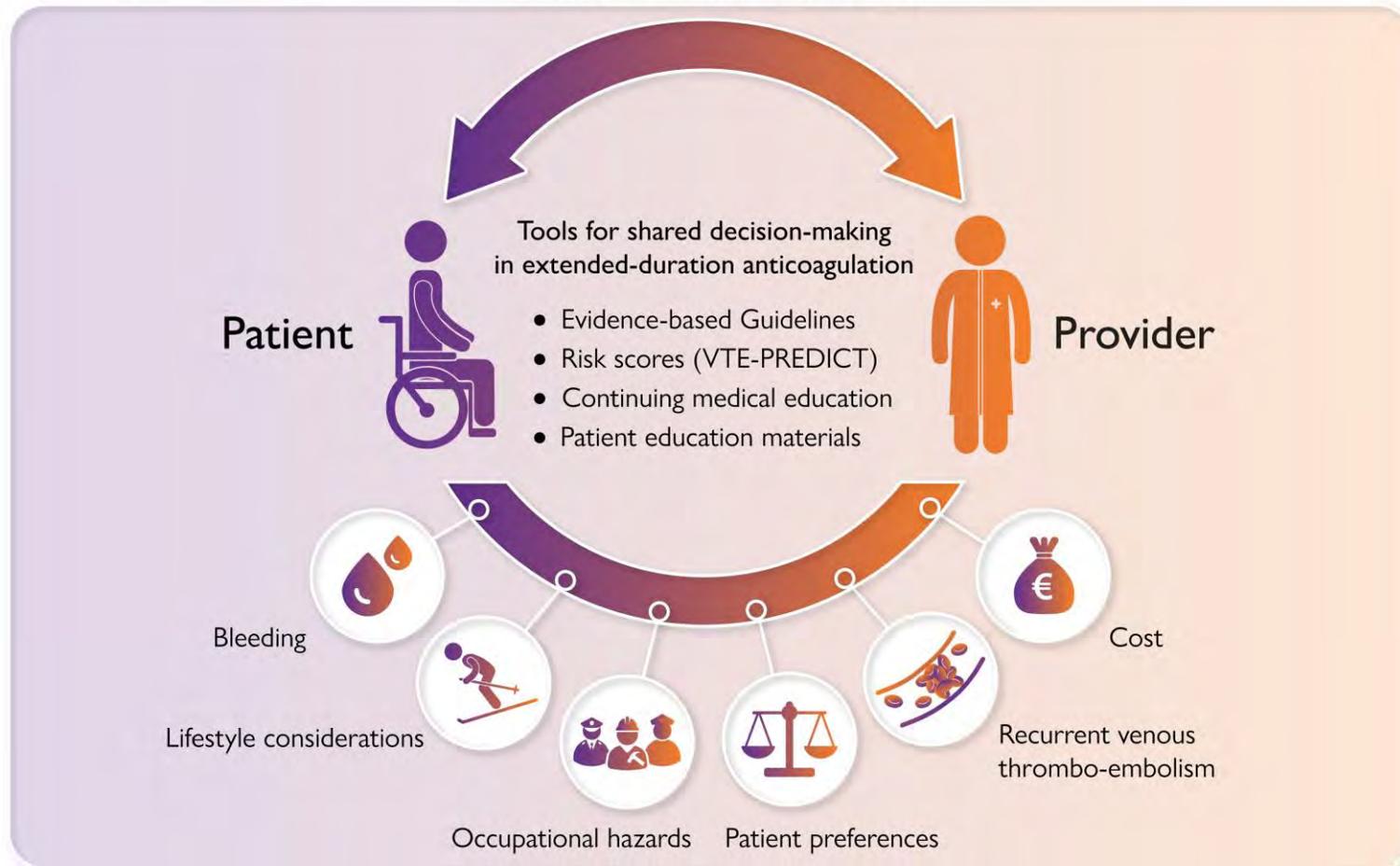
Durée de traitement sur le risque de récurrence MTVE

- D'un point de vue clinique, impact majeur, seules deux options doivent être envisagées:

➔ Traitement court de 3 à 6 mois maximum versus un traitement illimité dans le temps

MAIS

- Efficace sur la réduction du risque de récurrence (maximum la 1^{ère} année 9% puis décroît avec le temps à 4%) tandis que le risque hémorragique sous traitement augmente linéairement avec le temps 2% par an pour les saignements graves
- **Un traitement non limité ne bénéficie qu'aux 30 à 40% des patients qui présenteront une récurrence, les autres sont inutilement exposés au risque du traitement**



*American Society of Hematology
2020 guidelines for management of
venous thromboembolism*

Les risques de saignement majeurs

- Définition
- Risque temps linéaire
- Intérêt du score HAS BLED

- FdR de modulation

Age, ATCD hémorragie, cancer

Insuffisance rénale ou hépatique

HTA

Thrombopénie, anémie

AAP

Abus alcool

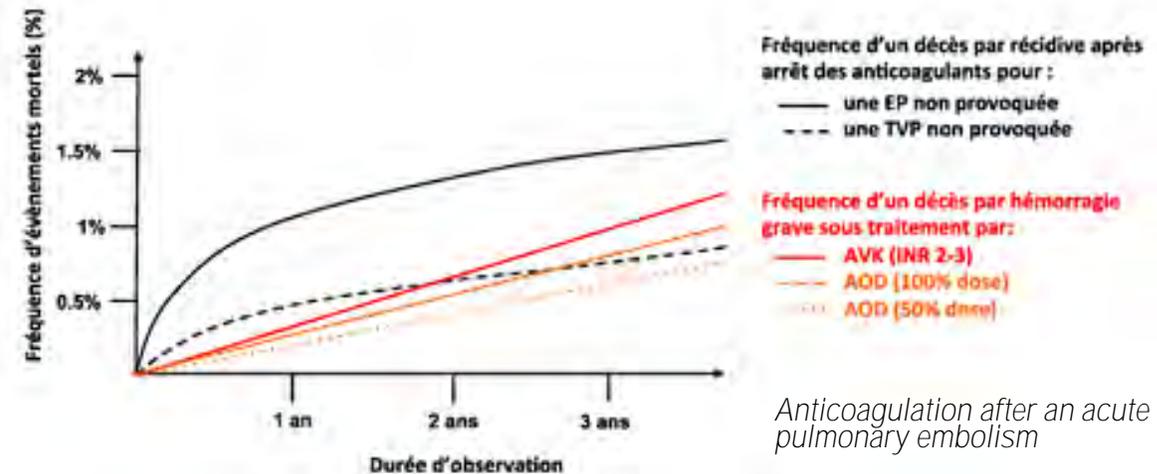
Risque de chute

HAS-BLED score

Condition	Points	HAS-BLED score	Bleeds per 100 patient-years
H - Hypertension	1	0	1.13
A - Abnormal renal or liver function (1 point each)	1 or 2	1	1.02
S - Stroke	1	2	1.88
B - Bleeding	1	3	3.74
L - Labile INRs	1	4	8.70
E - Elderly (> 65 years)	1	5	12.5
D - Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2		

Note: HAS-BLED has been validated for warfarin, but not for the new anticoagulants.

Pisters R et al. Chest 2010;138(5):1093-1100.



Anticoagulation after an acute pulmonary embolism

Le Mao R, Tromeur C, Couturaud F.

Presse Med. 2017 Jul-Aug;46:728-738

Prédire le risque de récurrence thrombo-embolique veineuse: défis actuels et opportunités futures

Outils de prédiction clinique, biomarqueurs, scores cliniques

- Biomarqueurs dans la MTEV
- L'utilité de l'imagerie pour prédire la TEV récurrente
- Modèles de prédictions cliniques

Biomarqueurs dans la MTEV

D-dimères: résultats étude *PROLONG N Engl J Med 2006 Oct 26;355(17):1780-9*

D-dimères 1 mois après l'arrêt du traitement anticoagulant (au moins trois mois) chez des patients MTEV non provoquée

Les patients présentant un taux de D-dimères normal n'ont pas repris l'anticoagulation, tandis que ceux présentant un taux de D-dimères anormal ont été assignés au hasard soit pour reprendre, soit pour interrompre le traitement

Le résultat de l'étude était un composite de thrombo-embolie veineuse récurrente et d'hémorragies majeures au cours d'un suivi moyen de 1,4 an

Table 2. Main Outcomes (Intention-to-Treat Analysis).

Outcome	Normal D-Dimer Level (N = 385)	Abnormal D-Dimer Level without Anticoagulation (N = 120)	Abnormal D-Dimer Level with Anticoagulation (N = 103)
No. of patients (%)	24 (6.2)	18 (15.0)	3 (2.9)
No. of events/100 person-yr	4.4	10.9	2.0
Type of recurrent venous thromboembolism — no.†			
Deep-vein thrombosis	19	11	1†
Deep-vein thrombosis with pulmonary embolism	3	4	0
Isolated pulmonary embolism	2	3	1
Major bleeding episode	0	0	1

Analyse de sous groupe, vrai surtout chez les femmes
VPN très intéressante

Reco  : ne recommande pas d'utiliser les D-dimères seuls comme critère discriminant

Autres biomarqueurs dans la MTEV

Facteur VIII

Plusieurs études ont démontré qu'un FVIII élevé est associé à un risque accru de thrombose veineuse récurrente, mais, à ce jour, tous les résultats ne soutiennent pas le rôle prédictif de ce facteur

Protéine C-réactive sous sa forme monomérique m-CRP surtout vrai dans la pathologie artérielle.

CRP élevée semble être importante pour prédire une TEV ultérieure avec des résultats prometteurs à la fois dans la population générale et ainsi que chez les patients atteints de TEV associée à une malignité

Les « - omiques »

Certains NGS déjà indiqués dans l'étude des susceptibilités

Malgré de nombreuses avancées récentes dans le domaine de la TEV, le biomarqueur optimal permettant de prédire la thrombose veineuse récurrente n'a pas encore été établi et plusieurs limites sont reconnues.

Place de l'imagerie pour prédire la récurrence MTEV

- **Obstruction veineuse résiduelle suite à une thrombose veineuse profonde par échographie**

À ce jour, les revues systématiques et méta-analyses publiées démontrent une augmentation modeste du risque de récurrence de TEV en cas de présence d'OVR mais ces résultats ne sont pas significatifs dans le groupe MTEV non provoquée, semble surtout être le cas en cas de pathologie maligne associée

Intérêt potentiel IRM

- **Obstruction pulmonaire résiduelle**

Eur Respir J, 2017 May 25;49(5) Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism

640 patients MTEV tout venant évalués par scintigraphie après mois d'anticoagulation, la persistance d'une OPR est corrélée avec HR 2,33 [1,16-4,67] dans le groupe MTEV non provoquée

En résumé, l'évaluation de l'OVR post-TVP et de la RPO peut conférer une légère augmentation des TEV récurrentes, mais leur utilité pour prédire les TEV récurrentes reste faible et leur utilisation n'est donc pas recommandée dans les soins cliniques de routine.

Scores pronostiques HERDOO 2

BMJ. 2017; 356: j1065.

Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study

- Validation d'un score pronostique de prédiction de récurrence en fonction de critères cliniques et biologiques, valables uniquement dans la population féminine
- Ce score valide la possibilité de stopper le traitement anticoagulant pour un score ≤ 1

Items du score pour les femmes	Points
Symptômes du syndrome post-thrombotique (Hyperpigmentation, œdème ou rougeur dans l'une des jambes)	+1
D-dimères $\geq 250 \mu\text{g/L}$	+1
IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	+1
Âge ≥ 65 ans	+1

Interprétation

Femmes avec score HERDOO2 ≤ 1 : risque faible de récurrence (risque annuel 3 %)

Femmes avec score HERDOO2 ≥ 2 ou homme : risque non faible de récurrence (7 à 8 % de risque annuel)

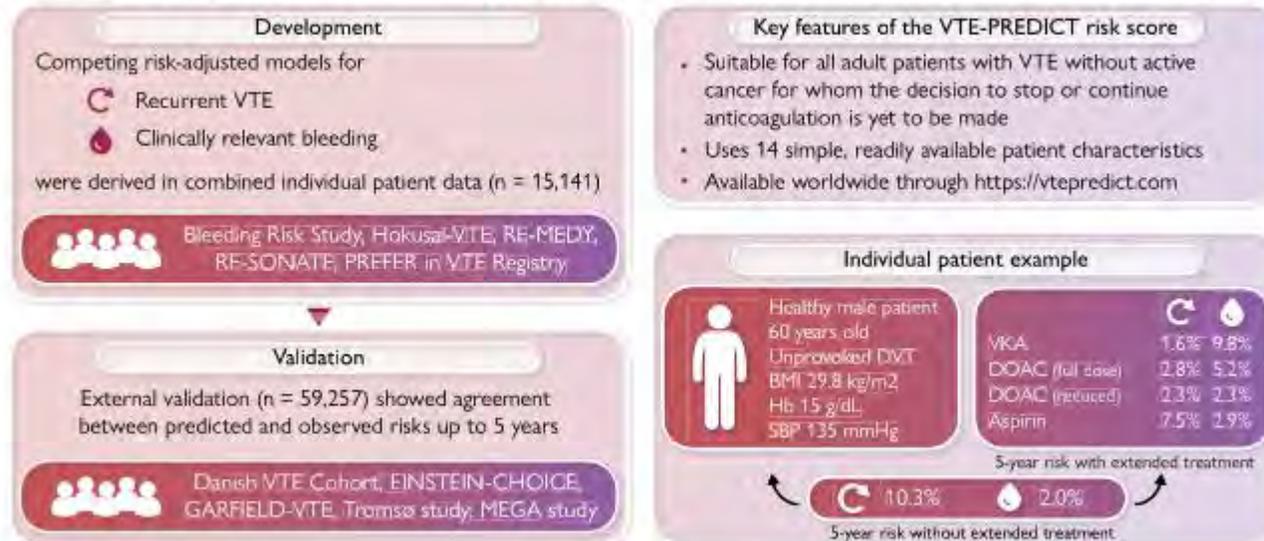


Récurrent venous thromboembolism and bleeding with extended anticoagulation: VTE-PREDICT risk score

Maria A de Winter, Harry R Büller, Henrik T Sørensen
European Heart Journal, Volume 44, Issue 14, 7 April 2023

Prise en compte des risques de récurrence en fonction du type d'anticoagulation et des risques de saignement

VTE-PREDICT to predict risks of recurrent VTE, bleeding and individual benefits, and harms of extended anticoagulation



<https://vtepredict.com/calculators/results/vtePredict>

Poursuite indéfinie du traitement anticoagulant versus arrêt ou autre alternative ?

- Arrêt simple
- Poursuite indéfinie du traitement anticoagulant avec ré évaluation annuel risque saignement

➔ warning fort si HAS-BLED ≥ 4



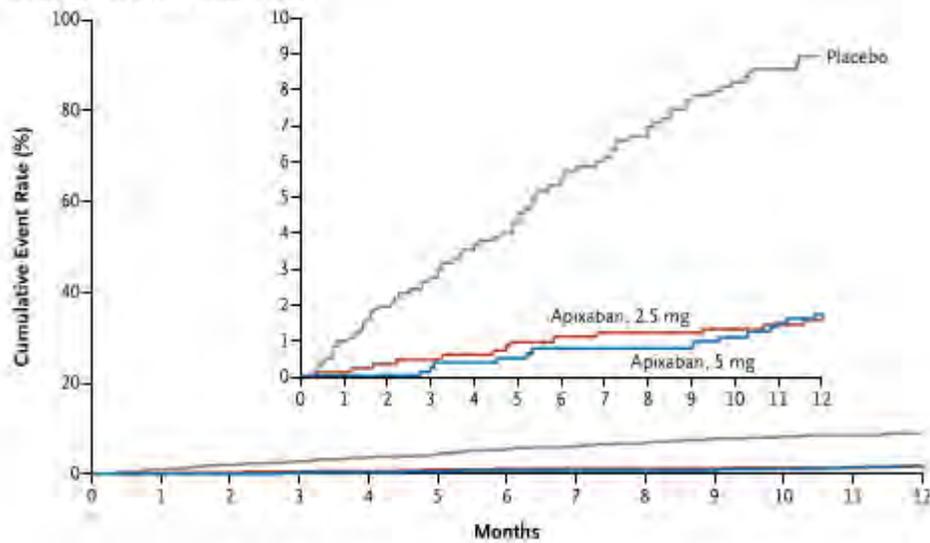
- Autres alternatives
 - réduction de doses des anticoagulants
 - anti agrégants plaquettaires

Réduction de doses des anticoagulants Étude AMPLIFY-EXT, randomisée, double aveugle

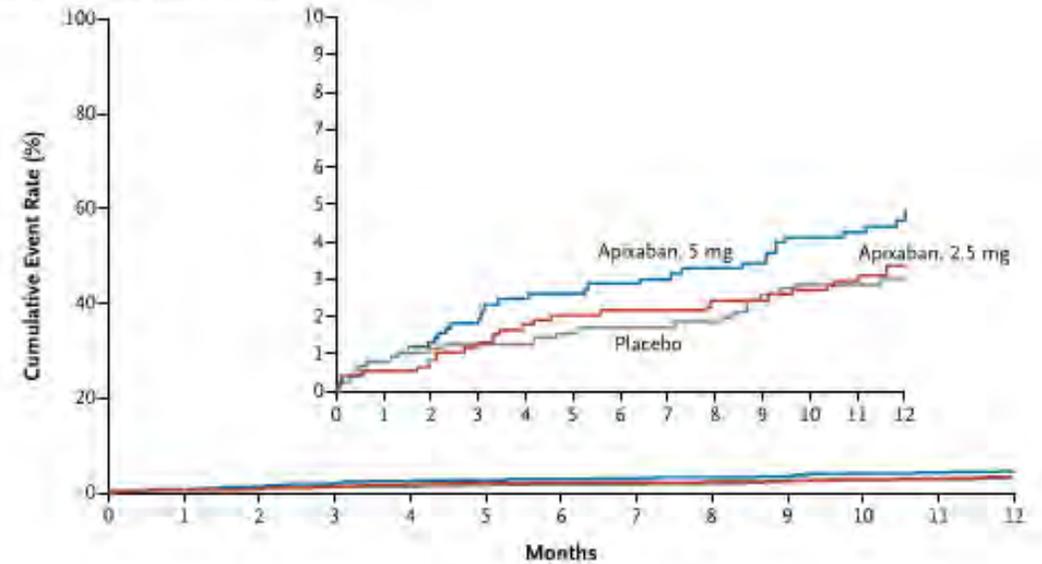
N Engl J Med. 2013 Feb 21;368(8):699-708

2482 patients randomisés après 6 mois de traitement en trois bras: apixaban pleine dose (5mg× 2 par jour), apixaban mi-dose (2,5mg 2× fois par jour) ou placebo pendant un an

Symptomatic Recurrent VTE or VTE-Related Death



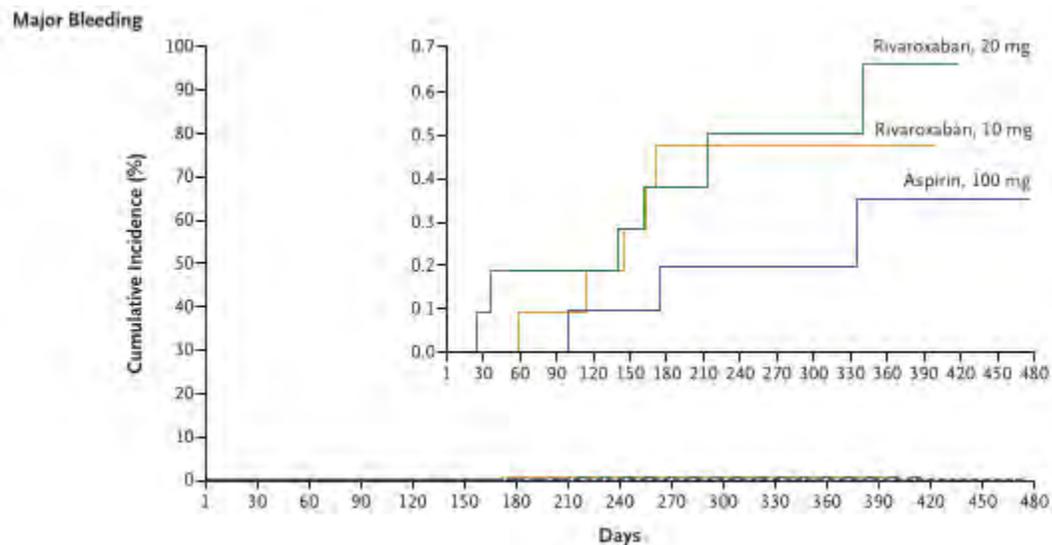
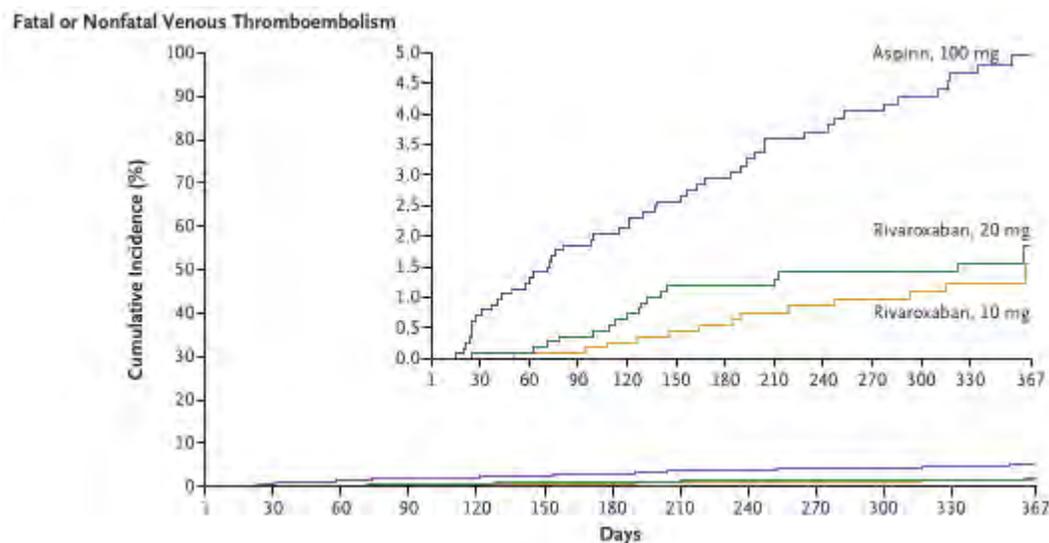
Major or Clinically Relevant Nonmajor Bleeding



Réduction de doses des anticoagulants Étude EINSTEIN, randomisée, double aveugle

N Engl J Med. 2017 Mar 30;376(13):1211-1222

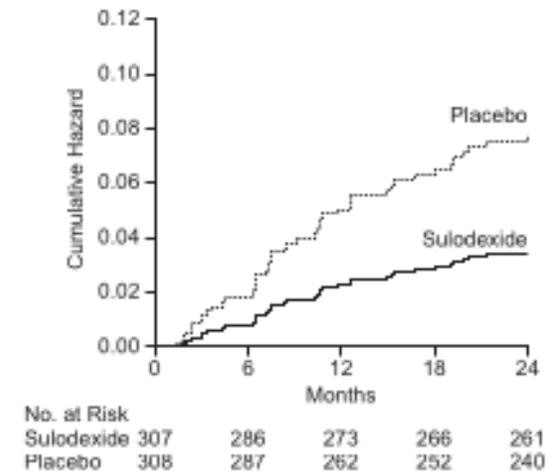
3365 patients randomisés après 6 mois de traitement en trois bras: rivaroxaban pleine dose 20mg par jour, rivaroxaban mi-dose 10mg par jour ou aspirine 100mg par jour pendant un an



The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind
 Circulation. 2015 Nov 17;132(20):1891-7

- Le sulodexide: glycosaminoglycane naturel purifié à partir de la muqueuse intestinale porcine contient ~ 80 % de sulfate d'héparane et 20 % de sulfate de dermatane.
- Laboratoire Alfasigma, Bologne, Italie, non approuvée FDA
- étude multicentrique en double aveugle, 615 patients MTVE non provoquée et ayant suivi un traitement anticoagulant oral de 3 à 12 mois ont été assignés au hasard à 500 unités de sulodexide deux fois par jour ou à un placebo pendant 2 ans

Event	Sulodexide (n=307)	Placebo (n=308)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Recurrent VTE				
Total episodes	15	30	0.49 (0.27–0.92)	0.025
Pulmonary embolism	3	6	0.49 (0.12–1.97)	0.32
Deep vein thrombosis	12	24	0.49 (0.25–0.99)	0.045
Bleeding				
Clinically relevant nonmajor bleeding	2	2	0.97 (0.14–6.88)	0.98
Secondary events				
Distal venous thrombosis	1	4	0.25 (0.03–2.20)	0.21
Superficial venous thrombosis	4	6	0.62 (0.18–2.21)	0.47
Lethal and nonlethal arterial event	2*	3†	0.63 (0.11–3.79)	0.62
Total of recurrent VTE and secondary events	22	43	0.50 (0.30–0.83)	0.008



Recommandations



- pas d'indication à l'aspirine en relais du traitement anticoagulant
- il est possible si nécessaire de recourir à des demi doses d'ADO après la phase initiale de traitement

Pour résumer

Durée du traitement anticoagulant

1^{er} épisode d'EP/TVP proximale

Pour un premier épisode d'EP ou de TVP proximale **provoqué par un facteur transitoire majeur**, il est recommandé un traitement anticoagulant d'une durée de 3 ou 6 mois maximum (grade 1+)

Pour un premier épisode d'EP ou de TVP proximale **non provoqué par un facteur transitoire majeur et en l'absence de facteur persistant majeur**, il est suggéré un traitement d'une durée maximale de 6 mois dans chacune des situations suivantes :

- si la règle HERDOO2 est négative (score ≤ 1) (grade 2+)
- chez les femmes de moins de 50 ans (grade 2+)
- en cas de risque hémorragique élevé (grade 2+)
- en cas de TVP proximale (grade 2+)
- en présence d'un facteur de risque mineur transitoire (ex : voyage en avion de plus de 6 heures) (grade 2+).

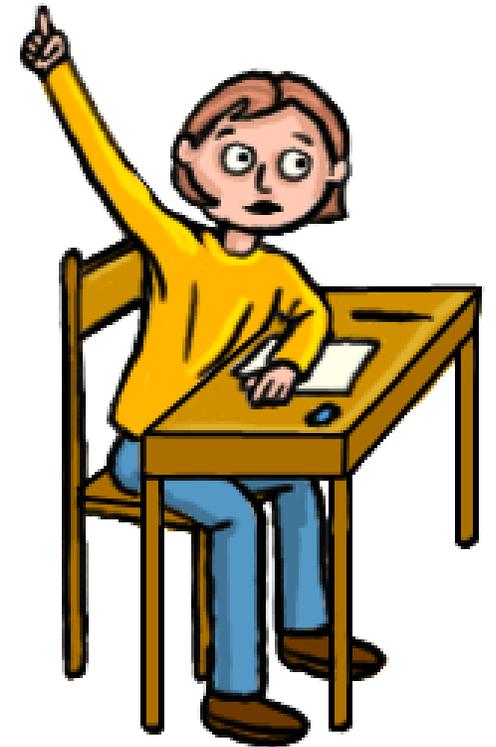
Pour un premier épisode d'EP ou de TVP proximale **non provoqué par un facteur transitoire majeur et en l'absence de facteur persistant majeur** :

- il est suggéré un traitement d'une durée non limitée en cas d'EP à haut risque (grade 2+) ;
- dans tous les cas, la décision tiendra compte de la préférence du patient et du risque hémorragique.

- **Et quid du bilan de thrombophilie dans tout cela ??**

- Il ne s'agit pas d'un facteur persistant majeur
- Il ne modifiera pas la durée d'anticoagulation choisie

- Par contre, intérêt potentiel pour les apparentés premier degré



The utility of hereditary thrombophilia testing among patients with unprovoked venous thromboembolism

Int J Lab Hematol. 2022 Apr;44(2):393-398

- 528 patients adultes ont été inclus MTEV non provoquée, dont 28 % (N = 110) ont été testés positifs à l'HT. Le suivi médian était de 55 mois (IQR 40-66 mois) après l'arrêt du traitement anticoagulation initial.
- Cent vingt-quatre patients (23 %) ont eu une TEV récurrente au cours du suivi, dont 29/110 avec HT (26 %) et 95/418 sans HT (23 %). Le risque de récurrence de TEV au fil du temps était similaire entre les deux groupes
- Le seul facteur significativement associé au risque de récurrence de TEV en analyse multivariée était la présence d'EP

	Mutation F5 R506Q (facteur V Leiden)*	Mutation F2 G20210A (pro-thrombine)*	Anticoagulant lupique	Anticorps anticardiolipine	Anticorps anti-β2-glycoprotéine I	Déficit en antithrombine	Déficit en protéine C	Déficit en protéine S	Hyperhomocystéinémie
	Anticorps antiphospholipides								
Prévalence dans la population générale	3-7%	0,7-4%	1-8%	5%	3,4%	0,02%	0,2%	0,03-0,13%	5-10%
Risque relatif pour un premier événement	5-7	2-3	3-10	0,7	2,4	15-20	15-20	15-20	1,5-2,5
Risque relatif pour une récurrence	1,4	1,4	2-6	1-6	–	1,9-2,6	1,4-1,8	1-1,4	2,5

*Porteurs(euses) hétérozygotes.
 (Adapté de: Middeltorp S, et al. Br J Haematol 2008; Van der Griend R, et al. Neth J Med 2000; Meinardi JR, et al. Br J Haematol 2002; Lijfering WM, et al. Br J Haematol 2010).

D'après REVMED 2014, 5

Thrombophilie : quand y penser ?

Gilbert Abetel ,Anne Angelillo-Scherrer , Pierre-Alain Plan

Les facteurs biologiques de prédisposition

Les déficits en anticoagulants physiologiques

Déficit en anti thrombine

Déficit en protéine C

Déficit en protéine S

Les facteurs pro-thrombogènes

Facteur V Leiden

Mutation facteur II

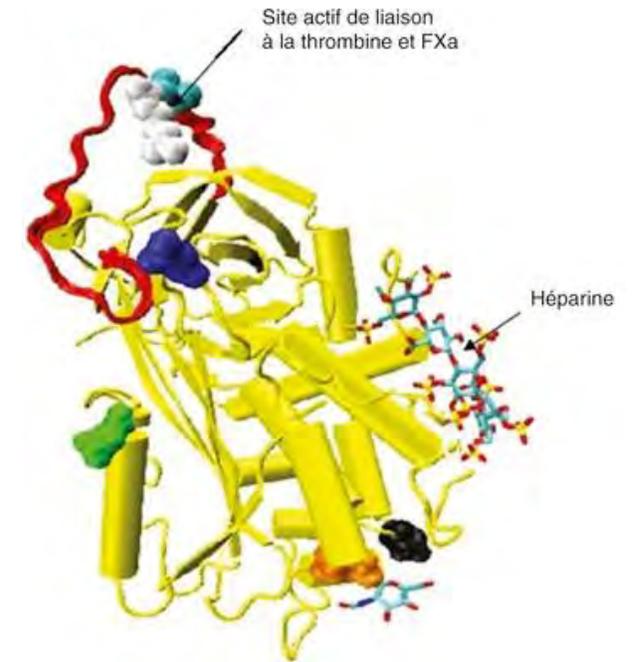
Déficit en anti thrombine

- Glycoprotéine synthétisée par les hépatocytes

2 sites de liaison lui conférant ses fonctions

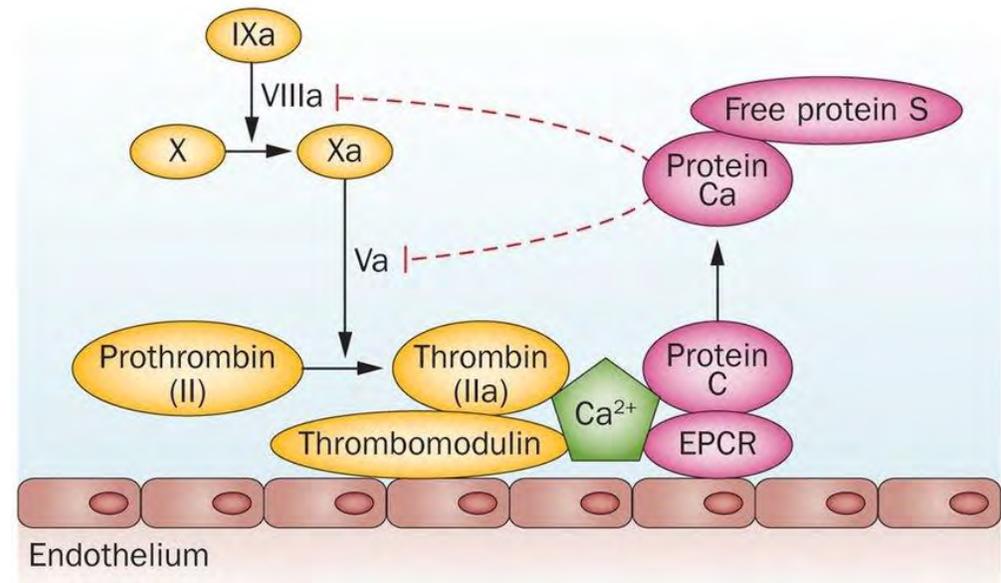
- site de liaison à la thrombine
- **site de liaison à l'héparine**

- Déficiences constitutionnelles rares 1/2000 à 1/5000, homozygotie létale
- Prévalence dans la population générale
- Déficiences quantitatives ou qualitatives



Déficits en protéine C ou S

- Inhibiteurs physiologiques de la coagulation
- Protéine C circulante dans le plasma sous sa forme inactive, activée par la liaison de la thrombine à la thrombomoduline exprimée à la surface des cellules endothéliales, elle participe alors avec son co-facteur, la protéine S à la dégradation des facteurs Va et VIIIa
- **Beaucoup d'interférences dans les dosage**
- Déficits quantitatifs ou qualitatifs
- Zone de chevauchement importante entre les sujets déficitaires et non



Mutations des facteurs V et II

- Mutation du facteur V Leiden ou résistance à la protéine C activée
- Mutation Arg506Gln
- Ce génotype confère une moindre sensibilité aux facteurs intrinsèques anticoagulant de la protéine C
- Prévalence élevée
- Forme hétérozygote (2 à 7 %) ou homozygote (0,06 à 0,25%)
- Mutation du facteur II
- Mutation G20210A sur le promoteur du gène du facteur II
- **Augmentation des taux de facteur II de l'ordre de 30%**
- Prévalence 1 à 2%

Le syndrome des antiphospholipides

- Entité clinico-biologique
- Primitif ou secondaire
- Facteur biologique majeur de récurrence MTEV

Le diagnostic de syndrome des antiphospholipides nécessite au minimum un critère clinique et un critère de laboratoire

Critère clinique

1. Thrombose vasculaire :
Un ou plusieurs épisodes de thromboses artérielles, veineuses ou des petits vaisseaux
2. Complication de grossesse :
 - a) Une (ou plusieurs) mort fœtale sans malformation, après la 10^e semaine de gestation ou
 - b) Une (ou plusieurs) naissance prématurée avant la 34^e semaine d'un nouveau-né de morphologie normale, due à une prééclampsie, une éclampsie ou une insuffisance placentaire sévère ou
 - c) Au moins trois avortements spontanés consécutifs, avant la 10^e semaine, non expliqués par des anomalies anatomiques, hormonales ou caryotypiques des deux parents

Critère de laboratoire

1. Anticorps anticardiolipine, de type IgG ou IgM, moyennement ou fortement augmentés à deux reprises distantes d'au moins six semaines, par un test ELISA pour les anticardiolipines dépendantes des β_2 -glycoprotéine I
2. Présence dans le plasma d'un anticoagulant lupique, à deux reprises distantes de six semaines au moins, détecté selon les recommandations de Brandt³

Les anticorps suivants ne sont pas inclus dans les critères de laboratoires : anticorps antibêta-2-glycoprotéine I, anticardiolipines de type IgA, anticardiolipine IgM ou IgG faiblement élevés, anticorps dirigés contre d'autres phospholipides.

Le syndrome des antiphospholipides

Annette Leimgruber

REVMED

Attention à l'interprétation en fonction du contexte clinique

Protein C activity Chromogenic assay	Protein S Free protein S antigen	Antithrombin activity Chromogenic assay
<u>Physiological reduction</u>	<u>Physiological reduction</u>	<u>Physiological reduction</u>
Neonates and children (different normal range from adults)	Neonates (Different normal range from adults)	Neonates (Different normal range from adults)
<u>Other causes of reduction</u>	<u>Other causes of reduction</u>	<u>Other causes of reduction</u>
Vitamin K antagonists (e.g., warfarin)	Vitamin K antagonists (e.g., warfarin)	Liver disease
Vitamin K deficiency	Vitamin K deficiency	Disseminated intravascular coagulation
Liver disease	Liver disease	Nephrotic syndrome
Disseminated intravascular coagulation	Nephrotic syndrome	Severe sepsis
Severe sepsis	Disseminated intravascular coagulation	Recent thrombosis
<u>Artefactual increase</u>	Severe sepsis	Heparin therapy
DOACs or heparin if using clotting-based assay	Recent thrombosis	L-asparaginase therapy
<u>Artefactual decrease</u>	Oral oestrogen therapy (e.g., combined oral contraceptive pill or hormone therapy)	<u>Artefactual increase</u>
Factor V Leiden if using clotting-based assay	Acute phase response	DOACs:
	Sickle cell disease	Xa inhibitors – if using Xa-based assay
	<u>Artefactual increase</u>	Thrombin inhibitors – if using thrombin-based assay
	DOACs or heparin if using clotting-based assay	
	<u>Artefactual decrease</u>	
	Factor V Leiden if using clotting-based assay	

Abbreviation: DOAC, direct acting oral anticoagulant.

[†]James et al. 2014.⁽⁷⁾

Attention aux interférences aux dosages en lien avec l'anticoagulation

Traitement en cours	Anti Thrombine	PS (activité)	PC (activité)	ACC : anticoagulants lupiques	RPCa
HEP/ HBPM en curatif	Interférence si héparinémie > 4 U/ml			Interférence si héparinémie > 1U/ml	
AVK		Impossible A réaliser après 4 semaines d'arrêt AVK	impossible A réaliser après 4 semaines d'arrêt AVK		
AOD Anti IIa (pradaxa)		Impossible A réaliser après arrêt de 5 jours de l'AOD sinon ↗ de 5 à 10 % par 100 ng/ml	Impossible A réaliser après arrêt de 5 jours de l'AOD Sinon ↗ de 5 à 10 % par 100 ng/ml	impossible Faux + possible 3-5 j après arrêt de l'AOD	Impossible possible 3-5 j après arrêt de l'AOD
AOD Anti Xa (xabans : xarelto, eliquis...)	Impossible A réaliser après arrêt de 3-5 jours de l'AOD sinon ↗ de 5 à 10 % par 100 ng/ml	Impossible A réaliser après arrêt de 3-5 jours de l'AOD sinon ↗ de 5 à 10 % par 100 ng/ml	Impossible A réaliser après arrêt de 3-5 jours de l'AOD sinon ↗ de 5 à 10 % par 100 ng/ml	impossible Faux + possible 3-5 j après arrêt de l'AOD	Impossible Possible 3-5 j après arrêt de l'AOD
L-Asparaginase	impossible (↘ 30%)	impossible	impossible	impossible	
Grossesse > 10 sem	Impossible Taux ↘	Impossible Taux ↘↘	Impossible Taux ↗		
TT Hormonal Substitutif Ou Contraceptifs Oraux (>30µg d'éthinylestradiol)	Impossible Taux ↘ Attendre 2 cycles après arrêt du TT	Impossible Taux ↘↘ Attendre 2 cycles après arrêt du TT	Impossible Taux ↗		
Présence d'ACC			Interférence possible		

Indications à la réalisation d'un bilan de thrombophilie

- Il est suggéré de réaliser un bilan de thrombophilie constitutionnelle **3 mois après l'évènement** thrombotique :
 - chez les patients ayant un **premier épisode de TVP proximale ou d'EP, non provoqué, avant l'âge de 50 ans** et avec une histoire familiale au 1^{er} degré de thromboses (grade 2+)
 - chez les patients avec un évènement thromboembolique veineux récidivant (au moins un épisode de TVP proximale ou d'EP et au moins un épisode non provoqué, avant 50 ans) (grade 2+)
 - Mention notable de la recherche de SAPL qui peut être envisagé en première ligne
 - **Le bilan de thrombophilie n'entre pas en ligne de compte pour définir la durée de l'anticoagulation**

Thrombophilie et thromboses veineuses sites inhabituels

Thrombophilie et thromboses veineuses sites inhabituels

- Splanchnique

thromboses veineuses splanchniques et thrombophilie

EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver.

European Association for the Study of the Liver

J Hepatol. 2016 Jan;64(1):179-202

Risk factor	BCS	PVT
	Frequency (%)	Frequency (%)
Thrombophilia		
Inherited	21	35
Acquired	44	19
Myeloproliferative neoplasm	49	21
JAK2 pos	29	16
Hormonal factors	38	44
Oral contraceptives	33	44
Pregnancy	6	0
PNH	19	0
Other systemic factors	23	n.d.
Local factors	0	21

BCS, Budd-Chiari syndrome; PVT, portal vein thrombosis; PNH, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; n.d. no date.

- Recherche clone HPN/ expansion population CD55/CD59-
- Investiguer SMP (PV, TE, MFP) sous jacent même sans anomalie NFS par la recherche:
 - mutation JAK2 V617F++, MPL exon 10, CALR
- Recommandation ASH et BSH contradictoires
- Bilan de thrombophilie incertain

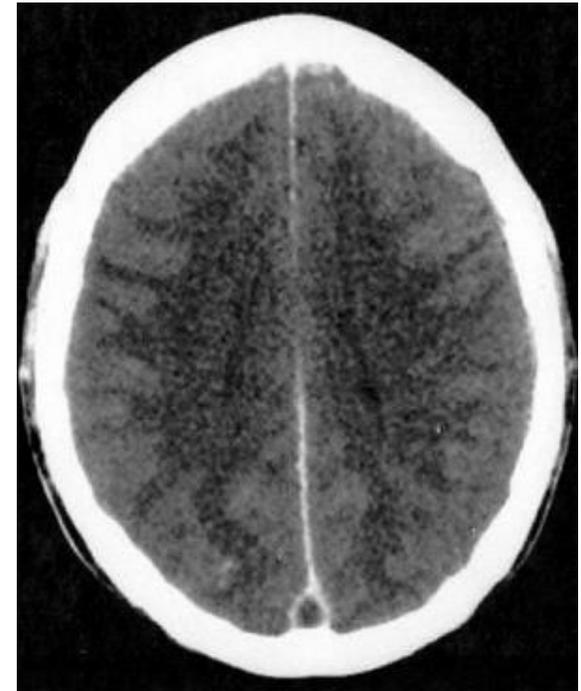
BSH
Thrombophilia
testing, 2022

Thrombophilie et thromboses veineuses sites inhabituels

- Splanchnique
- cérébrale

Thromboses veineuses cérébrales et thrombophilie

- Maladie rare, 4 évènements par million par an, âge moyen 39 ans, prédominance féminine
- Association forte quand association CO et surtout CO + mutation facteur V
- Recherche bilan de thrombophilie en première intention
- Recherche mutation JAK2 V617F, hyperhomocystéinémie en seconde intention



Thrombophilie et thromboses veineuses sites inhabituels

- Splanchnique
- cérébrale
- Thromboses veineuses distales

Thromboses veineuses distales et thrombophilie

- 1^{er} épisode non provoqué

Il est suggéré de traiter par anticoagulants à dose curative pour une durée de 6 semaines à 3 mois en **l'absence de risque hémorragique élevé (grade 2+)**

- **Résultats contradictoires quant à l'association TVD et thrombophilie**
- Le risque de récurrence est très faible/ événement proximal
- Enquête à envisager en cas de récurrence inexplicée chez le sujet jeune et en particulier chez la femme en âge de procréer

Thrombophilie et thromboses veineuses sites inhabituels

- Splanchnique, cérébrale, sus-hépatiques
- cérébrales
- Thromboses veineuses distales
- Thromboses veineuses superficielles

Thromboses veineuses superficielles et thrombophilie

- Etude POST 810 patients TVS +, âge moyen 65 ans
- Au diagnostic: TVP associée dans 25% des cas (dont 42% de TVP non en continuité avec la TVS) et 4% des patients présentaient une embolie pulmonaire symptomatique associée
- **Le suivi prospectif à trois mois des patients de l'étude POST a démontré une incidence de TVP de 3%, d'EP de 0,5% et d'extension ou de récurrence de TVS de 5% et cela malgré un traitement entrepris**
- Indication doppler ++
- Il semble exister une association statistique en TVS et thrombophilie biologique

Indication à réaliser un bilan de thrombophilie chez femme en âge de procréer
dans le suites d'une TVS sur terrain non variqueux

Thrombose veineuse superficielle (TVS) secondaire à une perfusion intraveineuse: traitement par diclofénac topique (1B) ou per os (2B)

TVS isolée héparine à bas poids moléculaire (HBPM) à dose préventive ou intermédiaire, ou héparine non fractionnée (HNF) (2B), ou HBPM puis relais par antivitamine K (2C) pour une durée de quatre semaines

Le traitement anticoagulant des TVS est recommandé fortement par rapport à la chirurgie (1B)

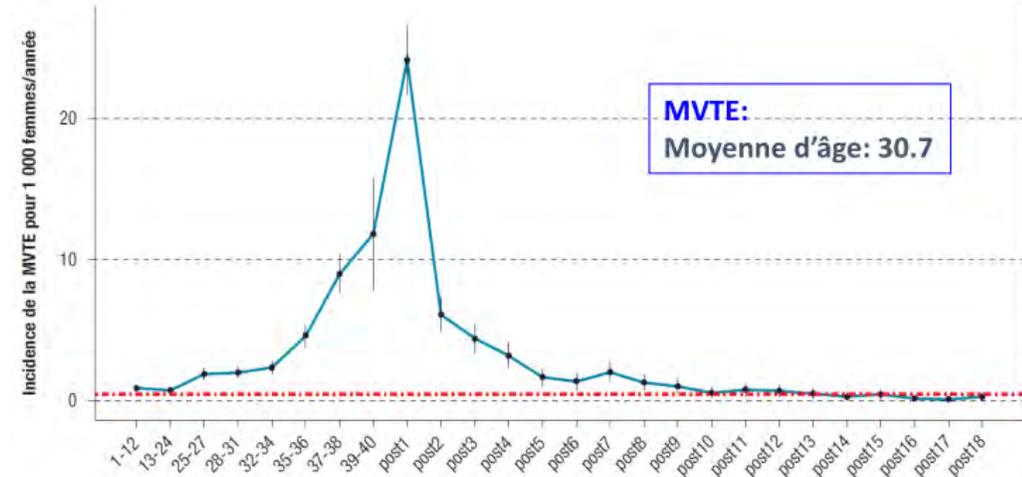
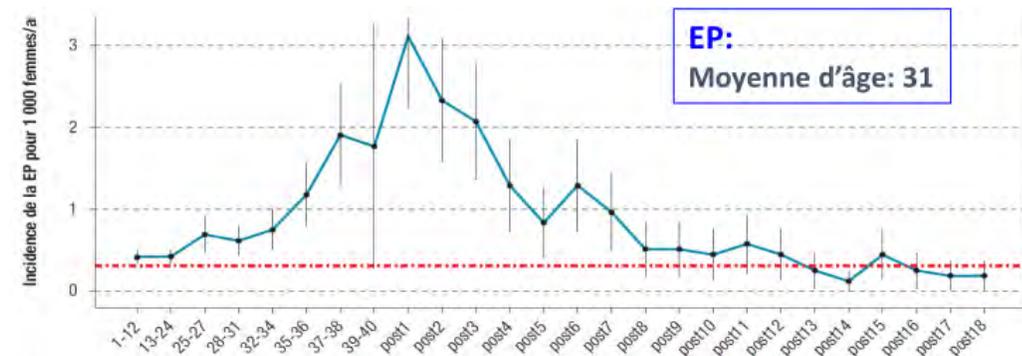
Eviter l'association entre anti-inflammatoires non stéroïdiens per os et anticoagulation (2B)

TVS dont la longueur est courte et la localisation est à distance de la jonction saphéno-fémorale, ne nécessite probablement pas de traitement anticoagulant (absence d'évidence)

PREVENTION de l'événement chez les apparentés

MTEV/ thrombophilie et grossesse

- Epidémiologie MTEV chez la femme en âge de procréer: 16% des cas sont associés à la grossesse (ante ou post partum) soit un RR 4-4,6
- Incidence 1 à 2/1000 grossesses
- Représente 15 à 20% des décès maternels
- Incidence augmente



Thrombophilia	Prevalence	Relative (<i>absolute annualized</i>) risk of Initial VTE ^a	Relative risk of recurrent VTE	Relative (<i>absolute annualized</i>) risk of initial VTE, OCP users ^{a,b}	Relative (<i>absolute annualized</i>) risk of initial VTE, HRT users ^{a,b,c}	Relative (<i>absolute</i>) risk of initial VTE, pregnancy ^a
FVL	2-7 %	3.48-5.51 (0.05-0.2 %)	1.1-1.8	2.47-15.04 (0.1-0.6 %)	1.4-13.16 (1.6-5.97 %)	8.3 (0.8-4.6 %)
Heterozygous						
FVL	0.06-0.25 %	6.79-19.29 (0.8 %)	1.8	Uncertain	Uncertain	34.4 (1.4-25.8 %)
Homozygous						
PGM	1-2 %	2.25-3.48 (0.13 %)	0.7-2.3	3.60-8.63	(2.85 %)	6.8 (0.3-5.6 %)
Heterozygous						
PGM	Rare	2.19-20.72	Uncertain	Uncertain	Uncertain	26 (0.2-78.3 %)
Homozygous						
Compound	0.1 %	1.13-5.04 (0.42 %)	2.7	3.79-76.47 (0.17 %)	Uncertain	(4 %)
FVL & PGM Heterozygosity						
PC deficiency	0.2-0.5 %	10 (0.4-2.3 %)	1.8	1.7-23.9 (1.7-7.1 %)	(2.96 %)	4.8 (0.4-8.9 %)
PS deficiency	0.1-0.7 %	9.6 (0.7-3.2 %)	1.0	1.4-17.1 (1.3-2.4 %)	(2.3 %)	3.2 (0.2-14.7 %)
AT deficiency	0.02 %	10-30 (1.2-4.4 %)	2.6	1.4-115.8 (2.5-5.1 %)	(5.73 %)	4.7 (0.08-15.8 %)
APS	2 %	7	1.5-6.8	0.3-3.1	(1.05-2.63 %)	15.8

Recommandations:

- Il est recommandé de réaliser la recherche de la mutation connue dans la famille du premier degré pour guider une thromboprophylaxie durant la grossesse et le post partum
- Si ATCDp MTEV bilan thrombophilie exhaustif pour guider la prévention ultérieure

MTEV/ thrombophilie et CO-THS

- Augmentation RR MTV utilisation CO notamment 3^{ème} génération/ THS de 3 à 6, incidence 10 cas pour 10000 femmes traitées
- CI formelle à la CO avec oestroprogestatif et THS si ATCD MTEV

Risque de thrombose veineuse sous contraception orale estroprogestative en fonction des différentes thrombophilies biologiques : résultats d'une méta-analyse (référence [22])

Thrombophilias biologiques	Odds ratio	Intervalle de confiance à 95 %	Nombre d'études
Facteur V Leiden	15,6	8,6–28,1	6
Facteur II Leiden	6,1	0,8–45,6	3
Déficit en antithrombine	12,6	1,3–115,7	2
Déficit en protéine C	6,3	1,6–23,8	2
Déficit en protéine S	4,8	1,3–17,1	2
Facteur VIII élevé	8,8	4,1–18,7	1

Recommandations:

- pas de dépistage systématique
- pas de bilan de thrombophilie si ATCDp de MTEV car CI
- ACTDf **premier degré** de MTEV avec thrombophilie documentée ou non documentée survenue avant l'âge de 50 ans
- NB idem pour l'hormonothérapie au cours du cancer du sein

- **Propositions d'adresser le patient en CS d'hématologie en cas de:**

- les déficits en protéines anticoagulantes (facteurs influençant les taux et l'interprétation, indication à un 2e dosage, exclure un déficit d'origine acquise, dépistage familial, conseils thérapeutiques et notamment les implications dans la grossesse)
- les localisations inhabituelles
- les cas en lien avec une néoplasie myéloproliférative ou à une HPN
- les syndromes des antiphospholipides
- les récurrences thrombotiques sous traitement anticoagulant
- les situations particulières liées aux comorbidités ou aux autres thérapies

Take Home messages

- On oublie le bilan de thrombophilie systématique
- Importance de bien cerner les circonstances de survenue et les FdR persistants du patient pour guider la durée de l'anticoagulation
- Ne pas hésiter à référer pour avis spécialisé
- Ré évaluer annuellement la balance bénéfice/ risque du traitement anticoagulant
- Prévention chez la femme en âge de procréer

MERCI DE VOTRE ATTENTION