

COMPTE RENDU de la RÉUNION sur L'HÉMOSTASE

SOCIÉTÉ FRANÇAISE de PHLÉBOLOGIE, PARIS, 4 DÉCEMBRE 2004

Organisation : J.L. GILLET

Experts : Pr. G. POTRON
1, chemin du Petit-Violet 38700 LA TRONCHE

Dr M.C. TRZECIAK

Laboratoire d'Hémostase Pavillon E, Hôpital Édouard-Herriot, place d'Arsonval – 69437 Lyon Cedex 03

Modérateurs : J.L. GILLET
(Bourgoin-Jallieu)

J.J. GUEx
(Nice)

BILAN DE THROMBOPHILIE

Pouvez-vous nous rappeler la prévalence des principales thrombophilies dans la population en France ?

G. POTRON – Il y a peu d'études systématiques réalisées uniquement en France.

Les chiffres sont voisins de ceux obtenus en Europe avec une plus grande fiabilité.

La prévalence est un élément important mais il faut aussi souligner que les risques liés à ces thrombophilies varient beaucoup d'une thrombophilie à l'autre.

Rappelons quelques définitions

L'incidence annuelle est le pourcentage de sujets d'une population étudiée pendant un an présentant une pathologie particulière.

Le risque relatif est le risque évalué par rapport à une population contrôle sans pathologie ou sans anomalie (le risque relatif de cette population contrôle est de 1).

Des études familiales (EPCOT 2004) avec recherche de thrombophilie montrent que le pourcentage de sujets sans Thrombose Veineuse Profonde (TVP) et présentant une thrombophilie est de 91 % à 30 ans, 82 % à 45 ans et 70 % à 60 ans.

Déficits	% population générale	Risque relatif	% population avec TVP
Antithrombine	0,02	50	1
Protéine C	0,2-0,4	10-15	3
Protéine S	< 0,2		1-2
Résistance PCA	3-7		20-30
Mutation V Leiden	5	8 (80 homozygotes)	20
Mutation II A20210G	2-5	3	6
F VIII c > 150 %	11	6	25
Hyperhomocystéinémies	5	3-5	10
Dysfibrinogénémies			0,8

Buccianelli, 1999/A. Eldor, 2001

Le pourcentage de sujets avec une thrombophilie sans TVP à 45 ans est de 87 % pour la Protéine C (PC), 74 % pour la Protéine S (PS), 80 % pour l'Antithrombine (AT), 94 % pour le facteur V Leiden ; le pourcentage est de 67 % dans les cas de déficits combinés (contrôles : 99 %).

Précisons que 40 % des TVP apparaissent après une exposition à un risque (chirurgie, immobilisation, etc.). On peut donc être porteur d'une thrombophilie et

COMPTE RENDU DE RÉUNION

ne jamais présenter de TVP. Une thrombophilie induit un risque, mais même une thrombophilie induisant un risque élevé comme le déficit en antithrombine ne réduit pas la durée de vie des patients.

Certaines thrombophilies ne sont pourvoyeuses de TVP qu'associées à une autre thrombophilie.

	Nbre de patients	Incidence absolue annuelle %	Risque relatif
II 20210A hétérozygotes	104	0,25	4,0
V Leiden hétérozygotes	75	0,20	2,2
VIII c > 150 %	46	0,36	4,2
XI c > 150 %	36	0,09	1,0
II + VL	22	0,48	5,5
II + XIc	9	0,94	10,8
VL + VIIIc	13	0,58	6,7
VL + XIc	15	0,74	8,5
VIIIc + XIc	27	0,20	2,3
VL ou II M homozygotes	9	1,53	17,5

E. Libourel, 2003

Risque relatif lié au taux de facteur VIIIc

Taux de facteur XIc	Risque relatif
128 %	1
128-140 %	1 (0,4-2,8)
140-158 %	2,0 (0,8-5,0)
> 158 %	3,7 (1,6-8,7)

M. Ten Wolde, 2003

Quel bilan faut-il demander chez une jeune femme de 30 ans sans antécédent personnel de thrombose veineuse qui présente une TVP jambière dans les suites d'un voyage en avion de 4 heures ? Comme facteur de risque, on retient la prise d'une pilule contraceptive œstro-progestative ; sur le plan familial elle signale une probable TVP chez une grand-mère

M.C. TRZECIAK – Cette jeune femme a fait une thrombose veineuse insolite du fait de son âge ; la Contraception Œstro-progestative (CO) est un facteur favorisant mais le risque de faire une TVP sous CO à 30 ans reste faible en valeur absolue. Le voyage en avion était de trop courte durée pour expliquer à lui seul cet accident thrombotique. La TVP distale n'a pas été grave mais il peut s'agir d'un accident clinique d'appel qui mérite une attention particulière. Il est donc légitime de lui proposer un bilan à la recherche d'une thrombophilie. L'élément familial est peu informatif car peu documenté : âge, type et circonstances de la TVP chez la grand-mère ? Il faut rechercher les facteurs d'origine génétique mais aussi les facteurs acquis d'autant que ceux-ci peuvent s'associer.

Le tableau ci-dessous résume les principaux tests et les interférences néfastes pour leur interprétation. Il faut insister sur quelques points :

– Le bilan ne doit pas être réalisé en phase aiguë de thrombose ou en cas de syndrome inflammatoire ; les protéines sont consommées ou augmentées dans le cas des protéines de l'inflammation (VIII, fibrinogène). Seuls les tests réalisés par biologie moléculaire sont fiables.

– Le bilan d'hémostase de routine (TP, TCA, fibrinogène) est indispensable car il apporte certaines infor-

Bilan	Interprétation	Interférences
NFP	Syndrome myélo-prolifératif ?	AVK, ins. hépato-cellulaire
TP, facteurs II, VII, V	Déficit rare en V Facteur II augmenté	
TCA	Anticoagulant Lupique ?	Héparine
Fibrinogène	Dysfibrinogène ?	Inflammation, ins. hépatique
Antithrombine	Déficit constitutionnel ?	CO, Sd néphrotique, ins. hépatique, consommation
Protéine C	Déficit constitutionnel ?	AVK, consommation, ins. hépatique
Protéine S	Déficit constitutionnel ?	Grossesse, AVK, inflammation, CO
RPCA	Recherche de la mutation Leiden	AVK, déficit en V, FVIII élevé, SAPL
Mutation FVL		Pas d'interférence
Variant 20210 F II	Recherche de la mutation G20210A	Pas d'interférence
Rech. anticoag. lupique et antiphospholipide (anticardioline)	Recherche d'un SAPL	Héparine
Homocystéinémie	Augmentation > 18 µM/l	Insuffisance rénale, médicaments
FVIII	Augmentation > 150 % ?	Inflammation

mations utiles pour l'interprétation du bilan de thrombophilie ; le biologiste doit disposer de ces renseignements pour « contrôler » la bonne gestion des analyses du bilan de thrombophilie.

- Les protéines S et C ne doivent jamais être dosées pendant un traitement AVK et la protéine S jamais pendant la grossesse (et si possible en dehors d'une CO).

- L'antithrombine est diminuée par un traitement curatif par héparine (environ de 30 %).

- Le test de la RPCA est basé sur le principe du TCA : il est soumis à de multiples interférences ; il est préférable de demander une RPCA de deuxième génération réalisée en présence d'un plasma déficient en facteur V. Un test normal permet alors d'exclure la mutation Leiden. Un test pathologique doit être complété par la recherche génétique. Une RPCA sans mutation Leiden est un facteur de risque (modéré) de TVP. Dans la pratique courante, il convient essentiellement de rechercher la mutation Leiden qui peut se retrouver à l'état hétérozygote ou homozygote (le test de la RPCA n'est qu'un indicateur).

- Les tests génétiques nécessitent un consentement signé par le patient et les résultats doivent lui être donnés personnellement.

- Les laboratoires doivent doser les protéines par des techniques qui mesurent l'activité biologique (à discuter plus loin pour la protéine S) pour le dépistage éventuellement d'un variant.

- Un test de confirmation est indispensable après un premier résultat pathologique en reprenant l'interrogatoire du patient, ceci avant de conclure à un déficit constitutionnel et d'engager une étude familiale.

**Dosage de la protéine S (PS) :
comment affirmer un déficit en PS ?
Quelles sont les interférences possibles ?**

G. POTRON – Il s'agit de l'exploration la plus difficile. Les dosages sont délicats ; insistons sur l'importance du préanalytique biologique (transport) ; les valeurs normales sont difficiles à définir.

A titre d'exemple un contrôle européen est organisé et recrute essentiellement des laboratoires spécialisés particulièrement informés et concernés (ECAT Fondation). Sur un même prélèvement, voici les écarts obtenus dans un essai (95 % IC – Valeurs en % de la valeur contrôle).

Total Protéine S : 3,5-13,3 (8 laboratoires)
: 6,2-41,9 (39 laboratoires)

Protéine S activité : 4,3-45,4 (14 laboratoires)

En théorie il faudrait doser la protéine S totale, la protéine S libre et la protéine S activité.

Rappelons qu'il est nécessaire de respecter certaines conditions : être à distance d'une TVP, à 4 ou 6 semaines d'un traitement AVK, à distance d'une grossesse. Deux prélèvements à 1 mois d'intervalle

doivent être réalisés et il faut procéder à un contrôle préanalytique très rigoureux.

En pratique, il est préférable de s'adresser à un laboratoire spécialisé qui prendra en compte la clinique, le prélèvement et son préanalytique, l'interprétation des résultats etc., et éditera si nécessaire une carte destinée au patient portant avec précision l'indication de l'anomalie thrombophilique.

Sur certains dosages de la Protéine S, l'anomalie V Leiden peut entraîner des valeurs basses. Un laboratoire entraîné en tiendra compte.

M.C. TRZECIAK – Effectivement certains dosages de la protéine S en activité coagulométrique sont modifiés par la présence de la mutation Leiden et ce fut à l'origine de nombreux « faux » diagnostics de déficit en protéine S avant la mise en évidence de la mutation Leiden. Tout diagnostic de déficit en protéine S doit systématiquement comporter la recherche de la mutation Leiden. Compte tenu des interférences potentielles sur le dosage de la protéine S en technique chromométrique, le dosage de la *protéine S libre anti-gène* peut s'avérer avantageux.

Il ne faut pas doser la protéine S pendant la grossesse et le post-partum immédiat (attendre quelques semaines) et il faut tenir compte de la contraception orale OP qui diminue les taux de protéine S ; il s'agit certainement du dosage qui mérite le plus d'attention sur le plan biologique et dans son interprétation par le clinicien.

CONTRACEPTION

**Peut-on utiliser une pilule OP
chez une femme sans antécédent personnel
de TVP porteuse d'un facteur V Leiden
ou d'un facteur II G20210A hétérozygote ?**

M.C. TRZECIAK – Le risque en valeur absolue de faire une TVP chez la femme en âge de procréer est très faible (inférieur à 1/10 000/année). Chez une femme sous CO, cette valeur passe à 2 à 3/10 000. Ce risque est plus élevé pendant la première année de traitement (12/10 000) pour les CO de deuxième génération et l'effet est réversible dès l'interruption du traitement. Clairement les CO contenant moins de 50 µg d'œstradiol sont moins à risque mais les CO de troisième génération contenant une faible dose d'œstradiol mais dont le progestatif est du gestodène ou du désogestrel augmentent le risque de TVP (en valeur absolue : 30/10 000 surtout la 1^{ère} année de traitement) ; l'effet est comparable avec le cyprotéronate.

Ce risque est accru si la femme a une surcharge pondérale.

La mutation Leiden et la mutation G20210A du facteur II sont relativement fréquentes dans la population générale. La mutation Leiden hétérozygote augmente de 20 à 30 fois le risque de TVP sous CO ; le risque est très élevé chez les femmes homozygotes. Il est encore plus important s'il s'agit d'une CO de

3^{ème} génération. Ces effets s'observent nettement sur les résultats biologiques de la RPCA.

Dans le cas de mutation du facteur II hétérozygote, le risque augmente de 16 fois sous CO.

En pratique les avis concernant la prescription de la CO chez les femmes asymptomatiques sur le plan veineux mais connues comme ayant une thrombophilie (FV Leiden ou FII mutés) sont assez divergents et en corollaire on s'interroge sur l'intérêt de l'enquête familiale...

Quelques réflexions

– Pas de dépistage systématique avant la prescription d'une CO sauf s'il existe des antécédents documentés dans la famille proche de premier degré ; le bilan est proposé aux membres de la famille qui ont fait une TVP pour juger l'informativité du bilan.

– Contre-indication d'une contraception OP chez les femmes porteuses d'une mutation homozygote ou d'une double mutation (VL + FII muté).

– En cas de mutation unique hétérozygote en FV ou FII il faut :

- tenir compte du poids et de l'âge de la patiente ;
- tenir compte des antécédents obstétricaux ;
- favoriser une contraception mécanique ;
- privilégier la prescription d'une CO purement progestative en accord avec le gynécologue ;
- éviter formellement les CO de 3^{ème} génération ;
- en cas de CI aux autres modes de CO chez une très jeune femme, on ne doit pas interdire une CO de 2^{ème} génération si cela augmente le risque d'IVG ou les attitudes à risque ; on doit informer la jeune femme du risque thrombotique et lui rappeler que le risque de thrombose veineuse augmente lors des alitement, en cas de traumatisme, d'immobilisation plâtrée ou d'intervention chirurgicale. Elle devra alors interrompre le traitement et/ou bénéficier d'une prévention thrombo-embolique veineuse.

Ne pas oublier le risque artériel qui augmente avec l'âge, en cas de tabagisme et d'anomalie lipidique...

Peut-on utiliser une pilule OP chez une femme sans antécédent personnel de TVP porteuse d'un déficit en AT, PC ou PS ?

G. POTRON – Les risques encourus sont :

Déficit	Avec OP	Sans OP
AT	27,5	3,4
PC	11,9	6,9
PS	8,6	6,5

% TVP patients (I. Pabinger, 1994)

Il existe une augmentation majeure des risques en cas de déficit en AT, PC ou PS (multipliés par 6,4 – P. Simioli, 1994).

On admet généralement que les OP sont déconseillés chez les thrombophiles (V. De Stéphan, 2004).

Toutefois rappelons que :

– 6 % et plus des femmes asymptomatiques sont porteuses du facteur V Leiden ou de la mutation II 20210A hétérozygote ;

– les OP représentent la contraception la plus acceptable et efficace pour beaucoup de femmes avec un risque veineux faible d'autant que les OP sont prescrits à un âge où le risque veineux est faible.

Cependant, si l'on accepte ce risque veineux, il faut choisir des OP de 2^e génération avec une faible concentration en œstrogènes.

Rappelons que beaucoup de TVP surviennent associées aux OP et à une thrombophilie dans des périodes à risques : la chirurgie ou un traumatisme multiplie le risque par 17 (C. Block, 2002).

Enfin, le risque est surtout marqué chez les femmes porteuses d'un déficit en AT et est moindre pour la PC.

M.C. TRZECIAK – La première TVP chez une femme atteinte d'un déficit en AT survient souvent en début de traitement CO ou pendant une grossesse. Le déficit en AT est le plus thrombogène. La contraception OP est contre-indiquée chez les femmes présentant un déficit en AT, PC ou PS lorsqu'on a la chance de connaître préalablement le déficit.

Faut-il arrêter un traitement progestatif (micro-progestatif ou implanon) en phase aiguë de thrombose (TVP) ?

M.C. TRZECIAK – En théorie ils sont contre-indiqués en cas d'antécédent thrombo-embolique.

Il ne faut pas les utiliser en phase aiguë de thrombose.

Sur le plan biologique, les effets sont minimes par rapport aux œstrogènes.

Ils sont tolérés mais en dehors de la phase aiguë de la thrombose veineuse et de son traitement. Ensuite on peut prescrire une CO microprogestative ou progestative de type Lutéran.

En pratique, un traitement micro-progestatif ou par implanon est contre-indiqué pendant le traitement curatif de la TVP ; on accepte ce traitement dans le cadre de la prévention secondaire des TVP (femmes traitées au long cours par les AVK).

Ceci est un vrai problème chez la femme traitée par AVK : elle doit utiliser une contraception locale et il faut lui rappeler qu'en cas de retard de règles, le diagnostic de la grossesse doit se faire rapidement pour interrompre le traitement AVK (avant la 6^{ème} semaine) et faire un relais par héparine à doses curatives. Les AVK sont tératogènes entre 6 et 12 semaines et augmentent le risque hémorragique durant toute la grossesse.

Peut-on prescrire un traitement progestatif (micro-progestatif ou implanon) chez une femme ayant des antécédents personnels de TVP ? Si oui, quel délai respecter entre la phase aiguë de TVP et la prise du traitement progestatif ?

G. POTRON – Le risque veineux lié aux progestatifs n'est pas nul.

Risque relatif lié aux progestatifs (étude sur 74 086 femmes - C. Vasilakis, 1999) :

Progestatifs seuls	2,4 (0,8-6,5)
Lévonorgestrel + E. œstradiol	3,4 (0,8-13,7)
Grossesse + post-partum	12,9 (4,6-36,4)
THS	2,3 (0,5-15,0)
Tabagisme	1,1 (0,5-2,6)
Obésité	2,3 (1,1-5,0)
Progestatifs contraceptifs (0,5 mg ou moins/j)	1,3 (0,3-6,8)
Progestatifs pour troubles menstruels (5 à 30 mg/j)	5,3 (1,5-18,7)

Le risque des progestatifs utilisés en contraception est donc faible (C. Vasilakis, 1999).

A un jeune âge, il y a donc intérêt à recourir aux progestatifs dès que le risque de récurrence thromboembolique veineuse s'atténue :

Donc :

– après un mois (et moins) pour une TVP secondaire à un risque temporaire (chirurgie...) ;

– après 6 à 8 mois pour les TVP idiopathiques.

Soulignons que le risque de récurrence est plus élevé chez les patients dont la régression du thrombus veineux est imparfaite (A. Gomez-Oukes, 2004).

MÉNOPAUSE

Peut-on utiliser un TSH s'il existe des antécédents personnels de TVP : certains (documentés ou présence de séquelles à l'écho-Doppler) ou possibles (non documentés, le diagnostic était uniquement clinique) ?

M.C. TRZECIAK – Un traitement substitutif de la ménopause à base d'œstrogènes augmente le risque de TVP de 2 à 4 fois par rapport aux non-utilisatrices. Le problème est complexe car les prescriptions sont multiples : œstrogènes conjugués, œstradiol naturel, voie d'administration orale avec passage hépatique ou voie per-cutanée ; de plus l'œstrogénothérapie est associée (sauf en cas d'hystérectomie préalable) à un traitement par progestatif... Si le risque thrombotique veineux de l'œstradiol naturel est moindre que celui de l'éthinyl-œstradiol contenu dans la CO, les femmes ont quelques années de plus. Les risques s'accumulent et en valeur absolue on atteint des risques à peu près

similaires. Dans le cas du TSH, il faut en plus tenir compte des autres effets néfastes : cardio-vasculaires et cancer du sein. Ce ne doit plus être un traitement de pur confort mais une indication médicale évaluant le rapport bénéfice/risque du traitement.

Chez une femme qui a un antécédent de TVP, le risque de récurrence est très élevé sous TSH (étude randomisée – EVTET). On ne doit pas prescrire le traitement.

Si la TVP de la patiente est mal documentée ou s'il existe des antécédents familiaux (de 1^{er} degré) de TVP, l'attitude devient plus discutable. Il faut procéder à une analyse individuelle en fonction des facteurs de risque personnels thrombotiques et une analyse plus générale des facteurs de risque cardio-vasculaires, de l'obésité, d'un éventuel tabagisme, évaluer le risque d'ostéoporose, les antécédents familiaux autres que thrombotiques, etc., et faire une appréciation « avantages/risques » du traitement.

Il faut souligner qu'une thrombophilie augmente le risque de TVP sous TSH : la mutation Leiden hétérozygote augmente ce risque d'environ 15 fois, les résultats avec la mutation du FII sont moins probants.

Peut-on utiliser un TSH chez une femme qui n'a jamais fait de TVP mais qui présente une thrombophilie ?

G. POTRON – Le TSH n'utilise pas l'éthinyl-œstradiol mais toujours des œstrogènes « naturels » : per os, œstrogènes conjugués équiniques ou œstradiol ; par voie extra-digestive : l'œstradiol.

Le risque veineux est réduit par rapport à l'éthinyl-œstradiol.

Risque TSH orale =	Risque relatif
Méta-analyses	= 2,1 (1,2-5,8) Oger, 1999
Essai random.	= 2,66 (1,41-5,04) HERS, 1993-98
Essai random.	= 2,13 (1,39-5,25) WHI, 1993-2002
Méta-analyse	= 2,14 (1,64-2,81) Nelson, 2002

Pour les Anglo-Saxons, le risque est voisin de 2.

Le risque est plus marqué au début du traitement : Risque relatif

1^{ère} année = 3,6

2^{ème} année = 2,26

3^{ème} année = 1,67

6^{ème} année et plus = 0,90 (Whi, 2002)

1^{ère} année 3,49 (2,33-5,59)

Après 1,91 (1,18-3,52) (Nelson, 2002)

Le risque est majoré par toutes les thrombophilies, y compris le facteur V Leiden. Il faut donc éviter les TSH surtout s'il existe un déficit en AT, PC ou PS ou associer une prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse.

Cependant on ne réalise jamais de bilan de thrombophilie systématique (I. Wolker, 2001).

COMPTE RENDU DE RÉUNION

Si l'on doit utiliser un THS il est préférable de proposer la voie transdermique :

Risque relatif			
THS	Daly	Perez Gutthman	Esther
Oral	4,6 (2,1-10)	2,1 (1,3-3,6)	3,5 (1,8-6,8)
Transdermique	2,0 (0,5-7,6)	2,1 (0,9-4,6)	0,9 (0,5-1,6)

Les traitements transdermiques n'entraînent pas de modification de l'hémostase ni d'augmentation du risque veineux mais nous manquons d'informations validées concernant l'interaction avec une thrombophilie.

Les différents TSH ont-ils des conséquences différentes au plan du risque de MTEV ?

M.C. TRZECIAK – On a évoqué les différentes modalités de traitement substitutif et on manque encore d'études comparatives. La voie per-cutanée modifie moins les paramètres de l'hémostase mais on doit respecter la contre-indication à toute forme de traitement si la femme a un antécédent de thrombose veineuse et les résultats divergents des études cliniques nous incitent à la prudence.

La voie transdermique semble préférable mais on ne dispose pas d'études en cas de thrombophilie. Restons prudents.

Que sait-on des effets sur la coagulation de la Tibolone (Livial®) ?

G. POTRON – Il s'agit d'un progestatif jouant le rôle de prodrogue à l'origine de métabolites à action œstrogénique ; elle augmente le risque veineux.

GROSSESSE

Rappelons les recommandations de la Conférence de Consensus « Thrombophilie et Grossesse » (ANAES, 2003)

Risque majeur	– Malades traitées définitivement par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie – Déficit en AT symptomatique ⁽¹⁾ – SAPL (clinique et biologique)
Risque élevé	– Antécédents de MTEV, sans facteur déclenchant, avec ou sans facteurs biologiques de risque – Les facteurs biologiques de risque suivants, asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale : • statut hétérozygote pour le déficit en PC ou en PS • statut homozygote pour le facteur V Leiden • statut homozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II • anomalies combinées

Risque modéré	– Antécédents de MTEV, avec facteur déclenchant et sans facteur biologique de risque – Les facteurs biologiques de risque suivants, asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale : • statut hétérozygote pour le facteur V Leiden • statut hétérozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II – Facteurs de risque tirés de la clinique : - césarienne (surtout en urgence) * âge > 35 ans * 1 ou plusieurs facteurs prédisposants cliniques : obésité (IMC > 30 ou poids > 80 kg), varices, HTA * 1 ou plusieurs facteurs prédisposants obstétricaux : multiparité > 4, pré-éclampsie, allègement prolongé, etc. * maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI, infection, etc.)
Risque faible	– Age < 35 ans – Sans autre facteur de risque associé

⁽¹⁾ Pour les formes asymptomatiques, l'évaluation du risque, majeur ou élevé, est établie au cas par cas selon notamment l'importance des antécédents familiaux.

Tableau I. – Catégories de risque de MTEV maternelle

Risque majeur	Traitement curatif par HNF au 1 ^{er} trimestre, puis par HBPM aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres ; AVK durant 3 mois dans le post-partum au minimum.
Risque élevé	1 – Traitement préventif fortes doses par HBPM au 3^e trimestre (par ex. : enoxaparine 4 000 UI/j), prolongé 6 à 8 semaines dans le post-partum. 2 – Peut être débuté avant si facteurs de risque surajoutés, ou 4 à 6 semaines avant le moment de la survenue d'une précédente TVP ou embolie pulmonaire.
Risque modéré	1 – Pas de traitement anticoagulant systématique pendant la grossesse. 2 – Traitement préventif par HBPM à doses fortes (enoxaparine 4 000 UI/j ou dalteparine 5 000 UI/j) 6 à 8 semaines dans le post-partum. La durée peut être plus courte lorsque le risque est plus faible (âge > 35 ans ou césarienne sans autre facteur de risque).
Risque faible	Pas de traitement anticoagulant systématique pendant la grossesse et le post-partum.

Tableau II. – Traitement selon le niveau de risque de MTEV maternelle

Quel traitement anticoagulant doit-on prescrire à une femme enceinte ayant des antécédents de thrombose fémoro-iliaque (gauche) en post-partum, avec un bilan de thrombophilie négatif ?

M.C. TRZECIAK – La grossesse est un facteur de risque de TVP/EP. L'incidence de la TVP est estimée à 1/1 000 et le risque est surtout majoré dans le post-

partum. L'attitude préventive du risque thrombo-embolique chez la femme enceinte est clarifiée par les documents du CHEST (2004) et le consensus français 2004 ; les attitudes sont consensuelles en ce qui concerne les femmes ayant un syndrome des antiphospholipides, un déficit en antithrombine ou une double prédisposition génétique (ou un état homozygote) : elles doivent bénéficier d'un traitement par une héparine en anté et post-partum.

Un antécédent thrombo-embolique augmente le risque de survenue d'une phlébite pendant la grossesse ; l'étude de Brill-Edwards (2000) objective un taux de récurrence de 2,4 % en anté-partum chez les femmes ayant un antécédent de TVP avant la grossesse. Il n'y a pas eu de récurrence dans le sous-groupe « absence de thrombophilie » ni dans le sous-groupe « antécédent de TVP avec facteur de risque temporaire ».

Ainsi, en cas d'antécédent thrombo-embolique, l'attitude préventive en anté-partum n'est pas systématique : surveillance clinique ou traitement préventif pendant toute la grossesse ou au troisième trimestre. Le bilan de thrombophilie va interférer dans la prise en charge thérapeutique.

La thrombophilie représente un facteur de risque. En dehors du déficit en antithrombine et les doubles mutations génétiques évoquées ci-dessus, le risque en valeur absolue reste faible en anté-partum : 1/400 à 500 pour la mutation Leiden. En conséquence cela ne justifie pas une prévention systématique en absence d'antécédent personnel. Par contre, un antécédent personnel associé à une thrombophilie suggère une prophylaxie en anté-partum (recommandation de grade 2C du Chest).

Toute femme à risque de thrombose, du fait d'antécédent personnel et/ou d'une thrombophilie connue, bénéficiera d'une prévention (HBPM) en post-partum et portera une contention veineuse pendant la grossesse et le post-partum.

Notre patiente a un antécédent de TVP proximale révélée en post-partum. Le bilan de thrombophilie est négatif. Les recommandations de la littérature proposent une simple surveillance ou un traitement préventif. La gravité de la phlébite, sa localisation (syndrome de Cockett?) incitent à proposer un traitement préventif au moins pour le dernier trimestre de la grossesse et en post-partum pendant 6 semaines. En cas de séquelles fonctionnelles importantes, le traitement sera débuté plus précocement. Il faut également tenir compte des facteurs de risque associés : degré de mobilité, grossesse multiple, âge et poids de la patiente.

Ne jamais oublier la contention veineuse (collants de contention classe 2 ou 3).

Quelle attitude préventive doit-on proposer à une femme enceinte ayant des antécédents de TVP jambière survenue dans les suites d'une immobilisation plâtrée pour fracture de jambe et prenant un traitement OP mais dont le bilan de thrombophilie est négatif ?

G. POTRON – Il s'agit donc d'une TVP survenant dans des circonstances à risque temporaire selon le

consensus français de 2003 et l'ACCP de 2004 ; il s'agit d'une femme enceinte présentant un risque modéré.

Les propositions pour un risque modéré sont :

– soit pas de prophylaxie systématique sauf en post-partum durant 4 à 6 semaines (ACCP, 2004, grade 1C – Consensus Français, 2003) ;

– soit prévention (ACCP, 2004, grade 2C) surtout s'il existe des risques associés (obésité, immobilisation, âge supérieur à 35 ans (Consensus Français, 2003).

Un traitement préventif au minimum en post-partum sera prescrit avec une HBPM (énoxaparine 4 000 UI Anti-Xa/j ou daltéparine 5 000 UI Anti-Xa/j).

Dans tous les cas on prescrira une contention élastique (recommandation de grade 2C, ACCP, 2004).

Quel traitement anticoagulant doit-on prescrire à une femme enceinte sans antécédent personnel de TVP mais présentant une thrombophilie ?

M.C. TRZECIAK – La réponse a été évoquée précédemment : en dehors du déficit en antithrombine, du syndrome des anti-phospholipides, des doubles hétérozygotes (FV + FII) ou homozygotes (risque élevé), le risque en valeur absolue des mutations hétérozygotes ne justifie pas un traitement préventif en anté-partum (risque modéré) sauf en cas de facteurs de risque associés déjà évoqués.

On préconise une contention veineuse, la réalisation d'un écho-Doppler en urgence en cas de douleur évocatrice d'une TVP et une surveillance régulière de l'état veineux.

En cas d'alitement strict, une prévention médicamenteuse (HBPM à doses préventives) sera prescrite.

En post-partum, prévention par HBPM systématique pendant 4 semaines ou 6 semaines si césarienne.

La surveillance des D-Dimères n'est pas recommandée : leur taux augmente régulièrement pendant la grossesse et il n'existe pas de valeur seuil pertinente. Seule une surveillance régulière, monocentrique et associée à un examen clinique, permet de juger une évolution « normale » des taux au cours de la grossesse ; ils n'ont aucune valeur prédictive positive.

J.L. GILLET – Quelle est votre attitude chez les femmes présentant un déficit en Protéine C ou S qui sont classées « risque élevé » dans le document de consensus français ?

M.C. TRZECIAK – J'avais volontairement non évoqué les déficits en protéine C et S. Dans le *Tableau II* on voit l'attitude recommandée par le consensus français (traitement 3^{ème} trimestre) mais nous venons de publier dans *Int. J. Gyn. Obst.* (juillet 2005) l'évaluation d'un score en anté-partum et nous ne traitons pas systématiquement en anté-partum les femmes déficitaires en PC ou PS non symptomatiques.

Quelle prophylaxie faut-il prescrire chez une femme enceinte ayant fait une TVP suro-poplitée et porteuse d'une thrombophilie ?

G. POTRON – Il s'agit d'un risque élevé (Consensus Français, 2003). Si la thrombophilie est le Facteur V Leiden ou II 20210A, le risque pourrait être considéré comme modéré.

La logique « commune » aux deux classements est en faveur d'une prévention HBPM au 3^{ème} trimestre et en post-partum durant 4 à 6 semaines.

S'il existe un facteur de risque associé (âge, immobilisation...) ou si la thrombophilie est un déficit en AT, on débutera la prophylaxie au 1^{er} trimestre.

Dans tous les cas, on prescrira une contention élastique.

HORMONES ET THROMBOSE VEINEUSE SUPERFICIELLE (TVS)

Une contraception OP est-elle contre-indiquée chez une femme ayant fait un (ou plusieurs) épisodes de TVS ?

M.C. TRZECIAK – Les thromboses veineuses superficielles ne sont pas toujours bénignes et il faut différencier la TVS dite sur « veine saine » des TVS sur veines variqueuses. Dans le premier cas, surtout si elles sont étendues et récidivantes, les précautions en égard du risque de la contraception orale sont identiques au cas des TVP. Les étiologies sont variées : cancer, maladie de Behcet, thrombophilie...

Dans le second cas, l'élément stase veineuse prédomine ; si la thrombose reste localisée, on joue essentiellement sur l'aspect dynamique et traitement local (suppression de la varice saphène responsable). Chez la jeune femme qui n'a pas le choix de la contraception avant les grossesses et si l'insuffisance veineuse reste modérée après traitement local on ne retient pas de contre-indication (CI) absolue à une contraception orale mais on manque d'études dans ce domaine... En cas d'antécédents familiaux thrombo-emboliques, le bilan de thrombophilie peut s'avérer utile.

Un traitement hormonal substitutif de la ménopause est-il possible chez une femme ayant fait un (ou plusieurs) épisode(s) de thrombose veineuse superficielle (TVS) ?

G. POTRON – Le problème des TVS est dominé par les étiologies. Elles peuvent compliquer une maladie veineuse mais aussi une thrombophilie, un cancer, des affections systémiques, etc.

Enfin, nous excluons bien entendu les TVS avec extension profonde qui sont de vraies TVP. Longtemps considérées comme des thromboses bénignes, les idées évoluent : 3 études ont montré l'intérêt des héparines

dans les TVS spontanées (J. Titon, 1994 ; A. Marchiori, 2002 ; G. Belcaro, 1999).

L'ACCP 2004, en excluant les TVS complications de perfusion, recommande des traitements hépariniques (grade 2 B).

On ne peut donc pas (sauf complication de perfusion et peut-être l'insuffisance veineuse) négliger les TVS avant de prescrire un traitement hormonal de la ménopause (même si cette attitude reste scientifiquement encore mal argumentée).

QUESTIONS DIVERSES

Un traitement par AVK à faibles doses (Coumadine® 1 mg/jour ou en maintenant un INR autour de 1,5) peut-il être une alternative, dans des cas particuliers, à un traitement AVK à doses efficaces ? Dans quelles circonstances un tel traitement peut-il être délétère ? (déficit en protéine C ou S ? Facteur V Leiden ?)

M.C. TRZECIAK – Le traitement AVK permettant d'obtenir un INR entre 2 et 3 est efficace (2,6 % de récidives versus 26 % sans traitement à 4 ans) mais augmente le risque hémorragique (8,6 % versus 2,3 % accidents graves) (Schulman, 1997). Après la durée du traitement recommandé en fonction du type de TVP et/ou EP, on peut se poser la question de l'opportunité de continuer le traitement pour limiter les récidives mais à posologie plus faible pour diminuer le risque hémorragique.

L'étude de Ricker (PREVENT, 2003) montre que les AVK avec des INR entre 1,5 et 2 réduit le nombre de récidives de 64 % (suivi de 508 patients sur 4,3 ans) par rapport au groupe sans traitement mais en augmentant le risque hémorragique.

L'étude de Kearon (ELATE, 2003), portant sur 738 patients avec un suivi sur 2,4 années, a comparé le traitement AVK classique (INR 2-3) versus AVK doses faibles (INR 1,5-2) ; le traitement AVK doses faibles est un peu moins efficace en termes de récidives (0,7 versus 1,9/100 patient/an) et il n'y a aucune différence au niveau du risque hémorragique (8 versus 9).

Ces résultats n'ont pas vraiment montré l'avantage des AVK à doses faibles (INR entre 1,5 et 2). Le risque hémorragique persiste.

Les doses encore plus faibles d'AVK (1 mg de Coumadine®) sans surveillance biologique ne sont pas validées dans la prophylaxie de la récurrence thrombo-embolique. Cette posologie permet de réduire le risque de thrombose sur cathéters centraux.

Les AVK de faible intensité réduisent certes le taux de récidives mais quelles sont les indications s'ils ne diminuent pas le risque hémorragique de manière significative ?

Peut-on retenir une place pour l'aspirine en prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse ?

G. POTRON – Selon les recommandations de l'ACCP 2004, l'aspirine doit être déconseillée (grade 1A). Cette recommandation repose sur le fait que :

- 1 – les essais sont limités et anciens ; seulement un tiers des essais utilisait uniquement l'aspirine ; le dépistage des TVP ne fut satisfaisant que dans 38 % des cas ;
- 2 – beaucoup de résultats furent négatifs ou inférieurs aux autres modalités ;
- 3 – l'aspirine augmente le risque hémorragique si elle est associée à un autre anticoagulant.

Quelles sont les indications et le dosage des HBPM avant un voyage aérien ?

M.C. TRZECIAK – Les voyages aériens de longue durée augmentent le risque de TVP/EP : syndrome de la classe économique.

Une contention veineuse (classe à définir en fonction de l'état veineux) est vivement recommandée ; on conseille de maintenir une bonne hydratation, de faire attention à la position dans l'avion, de se déplacer régulièrement et de faire des exercices musculaires (flexion-extension) des jambes pour assurer une bonne vidange musculaire.

Le traitement HBPM est prescrit aux patients à haut risque du fait d'un antécédent thrombotique avec séquelles, syndrome post-thrombotique surtout en proximal et un voyage de plus de six heures. Il s'agit d'un avis personnel ; il paraît logique d'insister sur le risque lié à l'état veineux post-thrombotique. Un traitement préventif en 1 seule injection par voie sous-cutanée avant le départ est souvent suffisant.

En absence d'antécédent, la contention est une bonne prévention.

Protocole de relais pratique AVK – HBPM – AVK pour une intervention chirurgicale mineure

G. POTRON – Il faut tout d'abord définir une « intervention chirurgicale mineure ». Une littérature abondante et de qualité a démontré l'inutilité de l'arrêt des AVK pour :

- chirurgie dentaire : extractions, chirurgie gingivale ou alvéolaire (M. Wahl, 1998) ; elle nécessite une hémostase locale comparable à celle effectuée chez l'hémophile (hémostatiques locaux, compression, etc.) ;
- chirurgie ophtalmique : cataracte (S. Gainey, 1989 ; Y. Rotenstreich, 2001), incision conjonctivale, tunnel scléral, synéchiolyse, trabéculéctomie, iridectomie périphérique.

En pratique, il faut vérifier la pertinence du traitement AVK et évaluer les risques thrombotiques à l'arrêt des AVK.

Prenons l'exemple des AVK à longue durée d'action type Coumadine® :

- arrêt 5-6 jours avant l'intervention ;
- contrôle de l'INR 36 heures avant et éventuel apport d'une faible dose de Vitamine K (orale ou parentérale) 1 mg (jamais de posologie supérieure qui rendrait le patient résistant aux AVK pour plusieurs semaines) si l'INR est supérieur à 1,8 ;
- début des HBPM 36 heures avant l'intervention ;
- arrêt des HBPM 12 heures avant la chirurgie ;
- reprise des AVK 12 heures après l'intervention si le transit digestif est repris.

Remarque : la contention élastique ne doit jamais être oubliée.

Existe-t-il des indications pour le dosage des D-Dimères à l'arrêt du traitement AVK ?

M.C. TRZECIAK – Un challenge pour le clinicien consiste à repérer les patients à risque de récurrence après un épisode thrombo-embolique, ces patients devant bénéficier d'un traitement anticoagulant prolongé ; les D-Dimères sont utilisés dans le diagnostic de la TVP/EP en situation médicale et quelques études ont montré leur intérêt lorsqu'ils sont mesurés à l'arrêt du traitement AVK. L'étude de Palareti (Circulation, 2003) montre qu'ils ont une valeur prédictive négative de la récurrence. Attention à des conclusions trop hâtives : en effet des études complémentaires sont actuellement en cours de validation et rappelons que les dosages proposés par les fabricants ne mesurent pas tous les mêmes fragments (D-Dimères de tailles différentes) et n'ont pas les mêmes sensibilités.

Les D-Dimères augmentent avec l'âge et de ce fait on perd en spécificité ; après 70 ans, les taux sont supérieurs aux valeurs seuil. L'analyse de ce dosage biologique, la recherche d'une thrombophilie et de l'histoire clinique (TVP spontanée ou non, séquelles, pathologie associée) sont à prendre en compte.

Les facteurs de risque de récurrence sont :

- l'existence d'une thrombophilie : déficit en AT, PC, PS, SAPL, double hétérozygotie ou formes homozygotes ;
- élévation persistante du facteur VIII ;
- facteur de risque clinique persistant (cancer) ;
- thrombose veineuse résiduelle.

Pouvez-vous redéfinir le syndrome des anti-phospholipides et préciser son traitement ?

Quel est le bilan biologique nécessaire au diagnostic ?

Un patient ayant fait un épisode de thrombose veineuse limitée (TVP ou thrombose veineuse musculaire par exemple) avec des AC APL doit-il être considéré comme un syndrome des APL et traité par les AVK au long cours ?

G. POTRON – Le Syndrome des APL se définit par l'association de thromboses veineuses ± artérielles ± micro-thromboses et d'anomalies biologiques.

La définition évolue encore même si les critères de Sapporo restent valables (Wilson, 1999) :

1 – *Au moins un épisode thrombotique* ± localisation inhabituelle (cave inférieure – sus-hépatique). Il faut exclure les TV superficielles (2001-2004).

2 – *Micro thromboses* :

- cérébrales ;
- cardiaques dont valvulopathies ;
- peau : nécroses ;
- néphropathies.

3 – *Anomalies gravidiques*.

4 – *Anomalies biologiques* :

1) Anticoagulant circulant type lupique :

- Allongement du TCA (TCA-TCK-dRVVT – temps de thromboplastine diluée : TTD). Il dépend beaucoup du réactif utilisé.
- Non correction par plasma normal.
- Correction totale ou partielle par phospholipides.

Insistons sur l'extrême importance du prélèvement sanguin, de la centrifugation, etc.

2) Anticardiolipines :

Anti B2GP1 – IgG/IgM et pas IgA par une technique Elisa spécifique sur plastique hydrophile.

A effectuer à deux reprises séparées d'au moins 6 semaines ;

IgG/IgM de titre moyen ou élevé (mais sans doute pas les antiphosphatidylétanolamines). Ils n'ont sans doute pas de valeur pour évaluer un risque thrombotique mais restent discutés pour analyser un risque gravidique (P. de Groot - 2005).

3) Il faut écarter :

- les anticorps spécifiques d'un facteur : anti-VIIIc, V, etc. ;
- l'héparine.

Remarque : le contrôle européen ECAT a montré l'extrême difficulté de ce diagnostic biologique. Il faut s'adresser de préférence à des laboratoires spécialisés, très concernés par le préanalytique et par les contrôles interlaboratoires de qualité.

Revenons à notre cas clinique : pour la majorité des auteurs anglo-saxons et même européens, ce type de thrombose peut être généralement négligé. Il ne semble pas y avoir de réponse dans la littérature. Si la biologie est vraiment formelle, il convient au minimum de procéder à un suivi rigoureux, d'instaurer une prophylaxie à chaque épisode à risque même modéré associée à une contention élastique.

Il ne faut jamais oublier le risque lié aux AVK, surtout si le patient est indiscipliné et non pris en charge par une « clinique des anticoagulants », rare en France bien que de plus en plus efficace dans les autres pays européens !

Persiste-t-il encore des doutes sur l'association hyperhomocystéinémie et maladie thrombo-embolique veineuse ?

M.C. TRZECIAK – L'hyperhomocystéinémie (homocystéinémie plasmatique supérieure à 16 $\mu\text{M/L}$) est un facteur de risque faible en dehors du déficit grave lié à un déficit en cystathionine-synthase qui se révèle en général dans l'enfance et plus rarement chez l'adulte.

Les hyperhomocystéinémies modérées de l'adulte sont souvent favorisées par la mutation homozygote T/T au niveau de l'enzyme de régulation : la MTHFR (méthyl tétrahydrofolate réductase). Cette mutation ne représente pas en soi un facteur de risque ; il n'est pas recommandé d'en faire le dépistage dans le bilan de thrombophilie.

L'augmentation de l'homocystéine est souvent transitoire et favorisée par des facteurs intercurrents.

Quel traitement doit être proposé à un patient ayant fait une TVP suro-poplitée et qui présente une hyperhomocystéinémie modérée (entre 16 et 20) ?

G. POTRON – On prescrira pendant quelques semaines 5 mg/j d'acide folique (par exemple : Speciafoldine® 1 cp/jour) puis un régime riche en folates (aliments verts, jus d'orange, céréales).

Certains associent au début Vitamines B12 et B6 compte tenu des interférences métaboliques.

Avant un tel traitement, il faut éliminer une maladie de Biermer pour éviter l'éventuelle aggravation des atteintes neurologiques.

Il peut être utile de rechercher une pathologie ayant entraîné l'hyperhomocystéinémie modérée :

- cancer ou hémopathie (sur la biologie et la clinique sans effectuer d'explorations lourdes en l'absence de signe évocateur) ;
- hypothyroïdie ;
- insuffisance rénale ;
- troubles de l'absorption ou des besoins en folates : maladie coeliaque, alcoolisme ;
- les interférences médicamenteuses comme par exemple : Bactrim®, triamterène, hydantoïnes, Méthotrexate®...

Pouvez-vous nous parler du mélagatran et du ximélagatran : quelles sont les indications ? Quelle est la toxicité hépatique ?

M.C. TRZECIAK – Pour l'instant L'Exanta® (voie orale) et le mélagatran (injectable) ont une AMM pour le traitement préventif des TVP/EP en chirurgie orthopédique ; le traitement est sur une courte durée.

En raison d'une augmentation des enzymes hépatiques observée dans les études avec des traitements de longue durée et dont on ne connaît pas l'origine (élévation des ALAT supérieure à 3 fois la normale chez 6,4 % des cas traités versus 1,2 % dans groupe placebo ; survenant dans les 4 premiers mois de traitement, ces médicaments restent en attente. Du fait de leur simplicité de prescription, de l'absence de sur-

veillance au niveau de la coagulation, de leur bon rapport efficacité/risque hémorragique (accidents hémorragiques : 1 % sur 18 mois versus 3 à 4 % sous AVK), nous espérons tous avoir très rapidement une antithrombine directe orale dans notre arsenal thérapeutique mais il nous faut encore patienter...

Quel protocole utilisez-vous pour remplacer Sintrom® ou Préviscan® par Coumadine® lorsqu'un patient s'équilibre mal ?

G. POTRON – Il eut été judicieux de préférer au départ la Coumadine® !

La différence tient à la durée de vie de la molécule : Sintrom® : 8 heures ; Préviscan® : 24 heures ; Coumadine® > 24 heures.

La première prise de Coumadine® (de préférence le soir) interviendra 8 heures après la dernière prise de Sintrom® (si le patient était sous Sintrom®) ou 24 heures après la dernière prise de Préviscan® (s'il était sous Préviscan®).

Puis on adaptera la posologie en suivant l'INR réalisé 24 ou 48 heures plus tard.

M.C. TRZECIAK – Le Sintrom® (comme la Coumadine®) présente l'avantage de proposer deux dosages, ce qui peut éviter de fractionner les comprimés ; du fait de sa demi-vie courte, on peut proposer le Sintrom® à des patients qui présentent des risques hémorragiques ; dans certains cas la prescription du Sintrom® en deux prises par jour permet d'équilibrer le patient.

La rédaction et la mise en forme de ce document ont été coordonnées par J.L. Gillet.