An abstract graphic consisting of several overlapping, wavy, ribbon-like shapes. The colors transition from yellow and green on the left, through orange and red in the middle, to dark red and purple on the right. The shapes have a soft, glowing appearance with subtle gradients and shadows, giving them a three-dimensional feel.

# Atelier en maladie thrombo-embolique

Congrès annuel de la SSVQ  
22 novembre 2024

# Conflit d'intérêt

- *Je déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec la présentation d'aujourd'hui*

# Cas cliniques

1. Homme de 69 ans avec des EP segmentaires bilatérale et thrombopénie initiale à 52

Bilan étiologique en cours

Quel serait le meilleur traitement?

2. Femme de 52 ans qui souhaite avoir de l'HTR; atcd de TPS en PP sur des varices avec une sœur a fait une TPP en grossesse

Lui donnez-vous votre accord?

3. Femme de 48 ans qui présente deux EP sous segmentaires sur un angioscan fait pour douleur thoracique atypique

Doit-on l'anticoaguler? Quelle serait la durée optimale de l'ACO?

# Objectifs

A la fin de cet atelier, le participant sera en mesure de :

- Choisir le type d'anticoagulant le plus approprié pour le traitement de son patient avec maladie thromboembolique;
- Mieux conseiller une patiente sur les risques thrombotiques de la prise de COC ou d'HTR;
- Discuter de la prise en charge des embolies sous-segmentaires.

# Cas clinique no 1

- Homme de 69 ans, se présente avec plusieurs embolies pulmonaires segmentaires bilatérales symptomatiques, stable hémodynamiquement;
- ATCD de MCAS revascularisé sur l'IVA il y a 13 mois pour angine instable et névralgie post herpétique
  - Sous ASA, atorvastatin, perindopril et gabapentin
- Au bilan à l'urgence:
  - GB 9
  - HB 124
  - **Plaquette 52**
  - Clearance de la créatinine 52 ml/min
- **Quels sont les enjeux et quelle serait votre approche?**

## **Considérations concernant le choix d'un ACO:**

Indication

Précautions ou Contre-indications

Thérapies combinées

Interactions médicamenteuses

Fonction rénale et hépatique

Poids extrême ou chirurgie bariatrique

Grossesse

...

# Enjeux du cas no 1:

Prise d'ASA

Interaction Rx

IRC

Gestion de  
l'anticoagulation  
chez ce patient avec  
thrombocytopénie

Étiologie de la  
thrombocytopénie  
et des embolies  
pulmonaires

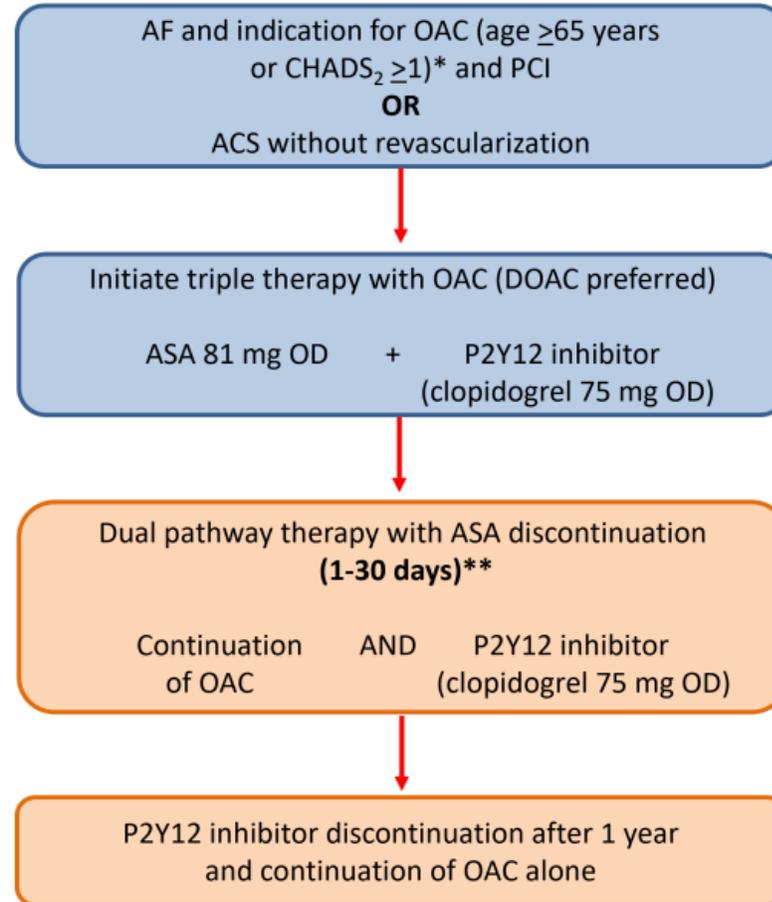
# Anti-plaquettaires et AOD

- Combinaison fréquente
  - FA et SCA
  - TEV et MCVAS
  - Valve métallique et MCVAS
  - Thrombus VG et MCAS

*« Une évaluation individualisée du risque thrombotique, notamment des accidents vasculaires cérébraux, des embolies, de la thrombose du stent et du SCA, ainsi que du risque hémorragique doit être faite »*

# CCS 2024

**Figure 1: Antiplatelet strategies in patients with concomitant atrial fibrillation (AF) and percutaneous coronary intervention (PCI) and/or acute coronary syndrome (ACS)**



  Weak recommendation

**Particularités de l'ACO en TEV:**  
 Possibilité de cesser l'ACO; ne pas oublier de remettre l'ASA si indication  
  
 Dose réduite d'AOD sécuritaire en MCVAS?

# Enjeux du cas no 1:

Prise d'ASA

Interaction Rx

IRC

Gestion de  
l'anticoagulation  
chez ce patient avec  
thrombocytopénie

Étiologie de la  
thrombocytopénie  
et des embolies  
pulmonaires

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET IMPACT SUR LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DES AOD\*

\* Ce tableau n'est pas exhaustif. Il est important de tenir compte du nombre de substrats du CYP3A4, de la P-gp et de la fonction rénale du patient pour d'évaluer l'impact clinique réel de l'interaction.

	MÉCANISME IMPLIQUÉ	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	ÉDOXABAN
Amiodarone	P-gp inhibiteur mineur	↑ 12-60 %	Effet mineur	Absence de données PK <sup>3</sup>	↑ 40 %
Antiacides, IPP et anti-H2	↓ absorption GI	↓ 12-30 %	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
Atorvastatine	P-gp et CYP3A4	↓ 20 %	Pas d'effet	Absence de données PK <sup>3</sup>	↓ 15 %
Diltiazem	P-gp CYP3A4 inhibiteur mineur	Absence de données PK <sup>3</sup>	Absence de données PK <sup>3</sup>	↑ 40 %	Absence de données PK <sup>3</sup>
Dronédarone	P-gp et CYP3A4	↑ 114-136 %	Absence de données PK <sup>3</sup>	Absence de données PK <sup>3</sup>	↑ 85 %
Fluconazole	CYP3A4	Absence de données PK <sup>3</sup>	↑ 42 %	Absence de données PK <sup>3</sup>	Absence de données PK <sup>3</sup>
Vérapamil <sup>1</sup>	P-gp CYP3A4 inhibiteur mineur	↑ 12-180 %	Absence de données PK <sup>3</sup>	Absence de données PK <sup>3</sup>	↑ 50 %
Clarithromycine Erythromycine	P-gp et CYP3A4	↑ 15-20 %	↑ 30-54 %	↑ 60 %	↑ 85 %
Cyclosporine <sup>6</sup>	P-gp CYP3A4 inhibiteur modéré		↑ 30-50% <sup>3</sup>	↑ 20-43 % <sup>3</sup>	↑ 73 %
Tacrolimus <sup>6</sup>	P-gp CYP3A4 inhibiteur mineur		↑ Possible <sup>3</sup>	Peu de données PK <sup>3</sup>	Absence de données PK <sup>3</sup>
Inhibiteur de la protéase (traitement du VIH) <sup>2</sup>	P-gp CYP3A4 inhibiteur majeur		Jusqu'à ↑ 153 %	Forte ↑	Jusqu'à ↑ 100 %
Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole	P-gp CYP3A4 inhibiteur majeur	↑ 140-150 %	Jusqu'à ↑ 150 %	↑ 100 %	↑ 87 %
Carbamazépine <sup>4</sup> Millepertuis <sup>4</sup> Phénobarbital <sup>4</sup> Phénytoïne <sup>4</sup> Primidone <sup>4</sup> Rifampicine ou autres inducteurs <sup>5</sup>	P-gp CYP3A4 inducteur majeur	Jusqu'à ↓ 66 %	Jusqu'à ↓ 50 %	↓ 54 %	↓ 34 %
Jus de pamplemousse	CYP3A4 inhibiteur mineur	Pas d'effet	Effet mineur	Absence de données PK <sup>3</sup>	Pas d'effet



## Drug Interactions

Print

< Back

Print

Item(s) **Risk Rating** X: Avoid combination

Q Enter

**Summary** Inducers of CYP3A4 (Strong) and P-glycoprotein may decrease the serum concentration of Apixaban.

**Severity** Major **Reliability Rating** Good

X Eliquis

**Patient Management** Avoid concurrent use of apixaban with drugs that are strong CYP3A4 inducers and P-gp inducers.

X CarBA

**Inducers of CYP3A4 (Strong) and P-glycoprotein Interacting Members** CarBAMazepine, Fosphenytoin, Phenytoin, RifAMPin

by Item ▾

**Exceptions (agents listed are discussed in separate interaction monograph[s] or are non-interacting)**

Apalutamide

Display co  
individual i

NOTE: Thi  
compatibili  
administra

**Discussion** In a nested case-control study (n=89,284), patients with atrial fibrillation (AF) treated with direct oral anticoagulants (DOACs) (54.8% apixaban) in combination with phenytoin or carbamazepine were at higher risk of stroke or systemic embolism compared with patients treated with DOACs without phenytoin or carbamazepine (OR 4.76 and 2.19 for phenytoin and carbamazepine, respectively).<sup>1</sup> Similarly, in a retrospective study of 131 patients treated with DOACs (85% apixaban), patients receiving concomitant enzyme-inducing antiseizure drugs (phenytoin, phenobarbital, or carbamazepine) had median peak apixaban concentrations that were 29% lower, and patients had a 6-fold greater risk of an apixaban concentration below the expected range.<sup>2</sup> In a nested case-control study of 59,059 patients with AF treated with DOACs (12% apixaban), concomitant use of atorvastatin, phenytoin, or rifampin increased risk of thromboembolic event (AOR 1.3).<sup>3</sup> Other studies have found similar results.<sup>4</sup> In a clinical study summarized in apixaban product labeling, coadministration of rifampin (600 mg daily) decreased the apixaban C<sub>max</sub> and AUC by 42% and 54%, respectively.<sup>5,6</sup> A case report also describes a patient on phenobarbital who was started on apixaban for atrial fibrillation who experienced a cardioembolic stroke and lower than expected apixaban serum concentrations.<sup>7</sup> Serum apixaban levels increased 4-

ormation

# Enjeux du cas no 1:

Prise d'ASA

Interaction Rx

IRC

Gestion de  
l'anticoagulation  
chez ce patient avec  
thrombocytopénie

Étiologie de la  
thrombocytopénie  
et des embolies  
pulmonaires

		FONCTION RÉNALE (Clcr) <sup>1</sup>			
		≥ 50 mL/min	30-49 mL/min	15 à 29 mL/min <sup>2</sup>	< 15 mL/min
DABIGATRAN	<b>FA et TVP/EP</b> 150 mg p.o. bid <sup>3</sup>		Diminuer à 110 mg p.o. bid si - risque hémorragique élevé OU - ≥ 80 ans OU - poids < 50 kg		
RIVAROXABAN	<b>FA</b> : 20 mg p.o. id <b>TVP/EP</b> : 15 mg p.o. bid X 3 sem., puis 20 mg p.o. id <sup>4</sup>		<b>FA</b> : diminuer à 15 mg p.o. id  <b>TVP/EP</b> : dose inchangée		
APIXABAN	<b>FA</b> : 5 mg p.o. bid <sup>5</sup> <b>TVP/EP</b> : 10 mg p.o. bid X 7 jours, puis 5 mg p.o. bid X 6 mois <sup>4</sup>		<b>FA</b> : diminuer à 2,5 mg p.o. bid si DEUX des critères suivants présents <sup>5</sup> - ≥ 80 ans - poids ≤ 60 kg - créatinine ≥ 133 µmol/L <b>TVP/EP</b> : dose inchangée		
ÉDOXABAN	<b>FA et TVP/EP</b> 60 mg p.o. id		Diminuer à 30 mg p.o. id si UN des critères suivants: - insuffisance rénale modérée (Clcr 30-50 mL/min) - poids ≤ 60 kg - utilisation concomitante d'un inhibiteur de la P-gp (à l'exception de l'amiodarone ou du vérapamil. Voir section <i>Interactions</i> )		

# Enjeux du cas no 1:

Prise d'ASA

Interaction Rx

IRC

Gestion de  
l'anticoagulation  
chez ce patient avec  
thrombocytopénie

Étiologie de la  
thrombocytopénie  
et des embolies  
pulmonaires

# A quoi penser quand une thrombose se présente avec une thrombocytopénie?

- PTI, LED
- Virale
- HPN
- HIT
- CIVD
- Néoplasie sous-jacente, chimiothérapie
- **SAPL**

# Nouveaux critères du SAPL EULAR-ACR 2023



**Entry Criteria<sup>(a)</sup>**  
 At least one documented<sup>(b)</sup> clinical criterion listed below (domains 1-6)  
*plus*  
 A positive antiphospholipid antibody (aPL) test  
 (a lupus anticoagulant test, or moderate-to-high titers of anticardiolipin or anti- $\beta_2$ -glycoprotein-I antibodies [IgG or IgM])  
 within three years<sup>(b)</sup> of the clinical criterion



**If absent, do not attempt to classify as APS - If present, apply additive criteria**



**Additive clinical and laboratory criteria<sup>(a)</sup>**  
 Do not count a clinical criterion if there is an equally or more likely explanation than APS.  
 Within each domain, only count the highest weighted criterion towards the total score.

Clinical domains and criteria		Weight	Weight
<b>D1. Macrovascular (Venous Thromboembolism [VTE])</b>			
VTE with a high-risk VTE profile <sup>(c)</sup>	1	<b>D2. Macrovascular (Arterial Thrombosis [AT])</b>	2
VTE without a high-risk VTE profile <sup>(c)</sup>	3	AT with a high-risk CVD profile <sup>(c)</sup>	4
		AT without a high-risk CVD profile <sup>(c)</sup>	4
<b>D3. Microvascular</b>		<b>D4. Obstetric</b>	
Suspected (one or more of the following)	2	≥3 Consecutive pre-fetal (<10w) and/or early fetal (10w 0d -15w 6d) deaths	1
Livedo racemosa (exam)		Fetal death (16w 0d – 33w 6d) in the absence of pre-eclampsia (PEC) with severe features or placental insufficiency (PI) with severe features	1
Livedoid vasculopathy lesions (exam)		PEC with severe features (<34w 0d) or PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	3
Acute/chronic aPL-nephropathy (exam or lab)		PEC with severe features (<34w 0d) and PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	4
Pulmonary hemorrhage (symptoms and imaging)			
Established (one of more of the following)	5		
Livedoid vasculopathy (pathology <sup>(d)</sup> )			
Acute/chronic aPL-nephropathy (pathology <sup>(d)</sup> )			
Pulmonary hemorrhage (BAL or pathology <sup>(d)</sup> )			
Myocardial disease (imaging or pathology)			
Adrenal hemorrhage (imaging or pathology)			
<b>D5. Cardiac Valve</b>		<b>D6. Hematology</b>	
Thickening	2	Thrombocytopenia (lowest 20-130x10 <sup>9</sup> /L)	2
Vegetation	4		
Laboratory (aPL) domains and criteria <sup>(e)</sup>		Weight	
<b>D7. aPL test by coagulation-based functional assay (lupus anticoagulant test [LAC])</b>		<b>D8. aPL test by solid phase assay (anti-cardiolipin antibody [aCL] ELISA and/or anti-<math>\beta_2</math>-glycoprotein-I antibody [a<math>\beta_2</math>GPI] ELISA [persistent])</b>	
Positive LAC (single – one time)	1	Moderate or high positive (IgM) (aCL and/or a $\beta_2$ GPI)	1
Positive LAC (persistent)	5	Moderate positive (IgG) (aCL and/or a $\beta_2$ GPI)	4
		High positive (IgG) (aCL or a $\beta_2$ GPI)	5
		High positive (IgG) (aCL and a $\beta_2$ GPI)	7



**TOTAL SCORE**  
 Classify as Antiphospholipid Syndrome for research purposes if there are at least 3 points from clinical domains AND at least 3 points from laboratory domains

### Revised Sapporo antiphospholipid syndrome classification criteria

**Antiphospholipid syndrome is present if at least 1 of the clinical criteria and 1 of the laboratory criteria that follow are met\***

#### Clinical criteria

##### 1. Vascular thrombosis<sup>1</sup>

1 or more clinical episodes<sup>Δ</sup> of arterial, venous, or small vessel thrombosis<sup>◊</sup>, in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria (ie, unequivocal findings of appropriate imaging studies or histopathology). For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall.

##### 2. Pregnancy morbidity

- 1 or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10<sup>th</sup> week of gestation, with normal fetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the fetus; or
- 1 or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34<sup>th</sup> week of gestation because of: (i) eclampsia or severe preeclampsia defined according to standard definitions, or (ii) recognized features of placental insufficiency<sup>5</sup>; or
- 3 or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10<sup>th</sup> week of gestation, without maternal or hormonal abnormalities, and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

In studies of populations of patients who have more than 1 type of pregnancy morbidity, investigators are strongly encouraged to stratify groups of subjects according to a, b, or c above.

#### Laboratory criteria<sup>‡</sup>

- LA present in plasma, on 2 or more occasions at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies).
- aCL of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (ie, >40 GPL or MPL, or >the 99<sup>th</sup> percentile), on 2 or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA.
- Anti-beta2 glycoprotein I antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titer >the 99<sup>th</sup> percentile), present on 2 or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA, according to recommended procedures.

**Entry Criteria<sup>(a)</sup>**  
At least one documented<sup>(b)</sup> clinical criterion listed below (domains 1-6)  
*plus*  
A positive antiphospholipid antibody (aPL) test  
(a lupus anticoagulant test, or moderate-to-high titers of anticardiolipin or anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein-I antibodies [IgG or IgM])  
within three years<sup>(b)</sup> of the clinical criterion

**If absent, do not attempt to classify as APS - If present, apply additive criteria**

**Additive clinical and laboratory criteria<sup>(a)</sup>**  
Do not count a clinical criterion if there is an equally or more likely explanation than APS.  
Within each domain, only count the highest weighted criterion towards the total score.

Clinical domains and criteria	Weight	Weight	
<b>D1. Macrovascular (Venous Thromboembolism [VTE])</b>		<b>D2. Macrovascular (Arterial Thrombosis [AT])</b>	
VTE with a high-risk VTE profile <sup>(c)</sup>	1	AT with a high-risk CVD profile <sup>(c)</sup>	2
VTE without a high-risk VTE profile <sup>(c)</sup>	3	AT without a high-risk CVD profile <sup>(c)</sup>	4
<b>D3. Microvascular</b>		<b>D4. Obstetric</b>	
Suspected (one or more of the following)	2	≥3 Consecutive pre-fetal (<10w) and/or early fetal (10w 0d -15w 6d) deaths	1
Livedo racemosa (exam)		Fetal death (16w 0d – 33w 6d) in the absence of pre-eclampsia (PEC) with severe features or placental insufficiency (PI) with severe features	1
Livedoid vasculopathy lesions (exam)		PEC with severe features (<34w 0d) <u>or</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	3
Acute/chronic aPL-nephropathy (exam or lab)		PEC with severe features (<34w 0d) <u>and</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	4
Pulmonary hemorrhage (symptoms and imaging)			
Established (one of more of the following)	5		
Livedoid vasculopathy (pathology <sup>(d)</sup> )			
Acute/chronic aPL-nephropathy (pathology <sup>(d)</sup> )			
Pulmonary hemorrhage (BAL or pathology <sup>(d)</sup> )			
Myocardial disease (imaging or pathology)			
Adrenal hemorrhage (imaging or pathology)			
<b>D5. Cardiac Valve</b>		<b>D6. Hematology</b>	
Thickening	2	Thrombocytopenia (lowest 20-130x10 <sup>9</sup> /L)	2
Vegetation	4		
<b>Laboratory (aPL) domains and criteria<sup>(e)</sup></b>		<b>Weight</b>	
<b>D7. aPL test by coagulation-based functional assay (lupus anticoagulant test [LAC])</b>		<b>D8. aPL test by solid phase assay (anti-cardiolipin antibody [aCL] ELISA and/or anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein-I antibody [aβ<sub>2</sub>GPI] ELISA [persistent])</b>	
Positive LAC (single – one time)	1	Moderate or high positive (IgM) (aCL and/or aβ <sub>2</sub> GPI)	1
Positive LAC (persistent)	5	Moderate positive (IgG) (aCL and/or aβ <sub>2</sub> GPI)	4
		High positive (IgG) (aCL <u>or</u> aβ <sub>2</sub> GPI)	5
		High positive (IgG) (aCL <u>and</u> aβ <sub>2</sub> GPI)	7

#### TOTAL SCORE

Classify as Antiphospholipid Syndrome for research purposes if there are at least 3 points from clinical domains AND at least 3 points from laboratory domains

# Suite du cas no 2

- Patient a quitté l'hôpital avec HBPM ad réévaluation
- A la visite de suivi:
  - **AL positif**
  - AC anti-cardiolopines IgG négatif
  - **AC anti-cardiolipines IgM 108**
  - Anti beta-2 glycoprotéine négatif
- Quel serait le meilleur choix de l'anticoagulation?

Additive clinical and laboratory criteria <sup>(a)</sup>			
Do not count a clinical criterion if there is an equally or more likely explanation than APS. Within each domain, only count the highest weighted criterion towards the total score.			
Clinical domains and criteria	Weight	Weight	
<b>D1. Macrovascular (Venous Thromboembolism [VTE])</b>		<b>D2. Macrovascular (Arterial Thrombosis [AT])</b>	
VTE with a high-risk VTE profile <sup>(c)</sup>	1	AT with a high-risk CVD profile <sup>(c)</sup>	2
VTE without a high-risk VTE profile <sup>(c)</sup>	3	AT without a high-risk CVD profile <sup>(c)</sup>	4
<b>D3. Microvascular</b>		<b>D4. Obstetric</b>	
Suspected (one or more of the following)	2	≥3 Consecutive pre-fetal (<10w) and/or early fetal (10w 0d -15w 6d) deaths	1
Livedo racemosa (exam)		Fetal death (16w 0d – 33w 6d) in the absence of pre-eclampsia (PEC) with severe features or placental insufficiency (PI) with severe features	1
Livedoid vasculopathy lesions (exam)		PEC with severe features (<34w 0d) <u>or</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	3
Acute/chronic aPL-nephropathy (exam or lab)		PEC with severe features (<34w 0d) <u>and</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	4
Pulmonary hemorrhage (symptoms and imaging)			
Established (one or more of the following)	5		
Livedoid vasculopathy (pathology <sup>(d)</sup> )			
Acute/chronic aPL-nephropathy (pathology <sup>(d)</sup> )			
Pulmonary hemorrhage (BAL or pathology <sup>(d)</sup> )			
Myocardial disease (imaging or pathology)			
Adrenal hemorrhage (imaging or pathology)			
<b>D5. Cardiac Valve</b>		<b>D6. Hematology</b>	
Thickening	2	Thrombocytopenia (lowest 20-130x10 <sup>9</sup> /L)	2
Vegetation	4		
Laboratory (aPL) domains and criteria <sup>(a)</sup>	Weight	Weight	Weight
<b>D7. aPL test by coagulation-based functional assay (lupus anticoagulant test [LAC])</b>		<b>D8. aPL test by solid phase assay (anti-cardiolipin antibody [aCL] ELISA and/or anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein-I antibody [aβ<sub>2</sub>GPI] ELISA [persistent])</b>	
Positive LAC (single – one time)	1	Moderate or high positive (IgM) (aCL and/or aβ <sub>2</sub> GPI)	1
Positive LAC (persistent)	5	Moderate positive (IgG) (aCL and/or aβ <sub>2</sub> GPI)	4
		High positive (IgG) (aCL <u>or</u> aβ <sub>2</sub> GPI)	5
		High positive (IgG) (aCL <u>and</u> aβ <sub>2</sub> GPI)	7

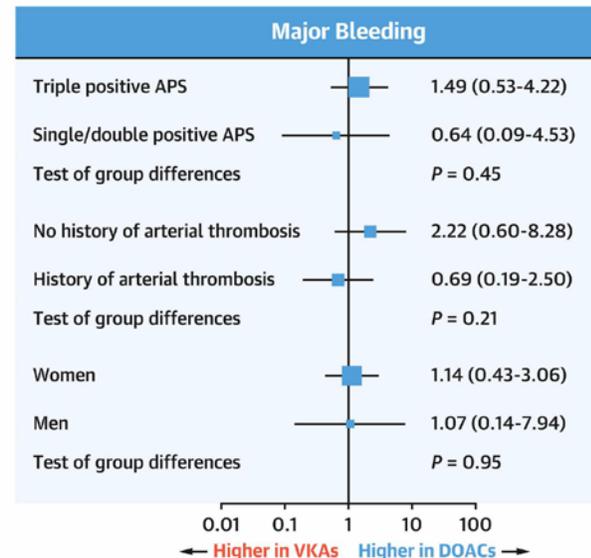
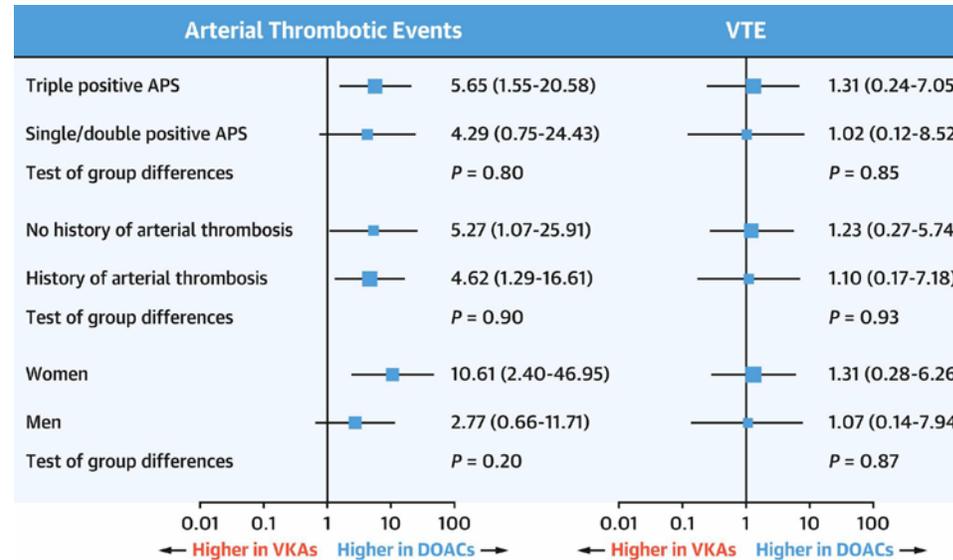
↓

TOTAL SCORE
Classify as Antiphospholipid Syndrome for research purposes if there are at least 3 points from clinical domains AND at least 3 points from laboratory domains

# Guidelines SAPL BJH 2024

- Warfarin demeure le 1<sup>er</sup> choix
  - Recommandation forte si triple positif (1B)
  - Recommandation plus faible si APS simple ou double (2C)

# Meta-analyse SAPL



# Conclusion du cas clinique no 1: Choix de l'anticoagulation en TEV stable

- Penser à:
  - Vérifier la présence d'interaction médicamenteuse significative
  - Vérifier les précautions/contre-indications
    - fonction rénale
    - Prise d'antiplaquettaire
    - Grossesse, chirurgie bariatrique, thrombopénie sévère, ...
  - Penser au SAPL
    - en présence de thrombopénie ou de valvulopathie
    - ajuster le traitement si positif
  - Autres considérations
    - Poids extrême? Cancer? ...



# Cas clinique no 2

- Femme de 52 ans
- Consulte pour débiter une HTR dans un contexte de symptômes reliés à la ménopause
- ATCD de TPS sur varices durant sa grossesse a 32 ans
- Une sœur avec TPP en PP
  
- **Quelles seraient vos recommandations?**

# Enjeux du cas clinique no 2



Identifier les CI aux traitements hormonaux



Définir le besoin du traitement hormonal



Conseiller les options sécuritaires

# Risque de TEV avec traitements hormonaux

## COC

- RR 2-9 TEV (TPP, EP, TVC)
- Dépend du type d'œstrogène et du taux EE
  - 150 ug EE > 30-40ug > 20Ug
- Dépend du progestatif combiné
  - RR 2-6 avec progestatifs de 3<sup>e</sup> génération (desogestrel, gestodene, norgestimate) et 4<sup>e</sup> génération (drospérinone)?

**Progestatifs seuls** n'augmentent pas le risque de TEV

## HRT

- RR 2
  - Estrogène conjugué > estradiol\*
  - Dépend du progestatif associé
  - Voie transdermique pour œstrogène ne semble pas augmenter le risque de TEV
  - Crèmes vaginales topiques sécuritaires

# CONTRACEPTIFS

Hormone preparations	Progesterone	Estrogen (mcg) (multiple numbers indicate multiphasic/extended formulations)	Effectiveness*	VTE risk
Progestin only pills	Norethindrone	None	93.0%	No increased risk
	Drospirenone	None		
LNG IUD	Levonorgestrel	None	99.7%	No increased risk
Implant†	Etonogestrel	None	99.9%	No increased risk
Injectable ("Depo")	Medroxyprogesterone	None	96.0%	OR 2.2 (1.3-4.0) <sup>1</sup>
		6.5-fold (4.7-8.9) increased		
Vaginal ring	Segesterone	Ethinyl estradiol (13 mcg/day)	93.0%	risk compared to non hormone users (mixed data compared to oral preparations) <sup>5</sup>
	Etonogestrel	Ethinyl estradiol (15 mcg/day)		
Transdermal patch¶	Levonorgestrel	Ethinyl estradiol (30 mcg/day)	93.0%	7.9-fold (3.5-17.7) increased risk compared to non hormone users (mixed data compared to oral preparations) <sup>5</sup>
	Norelgestromin	Ethinyl estradiol (30 mcg/day)		
4 <sup>th</sup> Generation Progesterone COC	Dienogest	Estradiol valerate (3,2,2,1 mg)	93.0%	Similar/improved risk as 2 <sup>nd</sup> generation progesterone COC
2 <sup>nd</sup> Generation Progesterone COC	Levonorgestrel	Ethinyl estradiol (20, 10)	93.0%	OR 2.38 (2.18-2.59)**
		Ethinyl estradiol (20)		
		Ethinyl estadiol (30)		
		Ethinyl estradiol (20, 25, 30,10)		
1 <sup>st</sup> Generation Progesterone COC	Norethindrone acetate	Ethinyl estradiol (10,10)	93.0%	No data comparing 1st and 2nd generation, recommend lowest dose of estrogen for lowest risk of VTE
		Ethinyl estradiol (20)		
		Ethinyl estradiol (30)		
		Ethinyl estradiol (20,30,35)		
	Norethisterone <sup>**</sup>	-		
	Norethindrone	Ethinyl estradiol (35)		
	Ethinodiol diacetate	Ethinyl estradiol (35)		
Norgestrel	Ethinyl estradiol (50) <sup>**</sup>			
	Ethinyl estradiol (30)			
Medroxyprogesterone <sup>**</sup>	-			
3 <sup>rd</sup> Generation Progesterone COC	Norgestimate	Ethinyl estradiol (35)	93.0%	OR 2.53 (2.17-2.96)**
	Desogestrel	Ethinyl estradiol (20,0,10)	93.0%	OR 3.64 (3.00-4.43)**
		Ethinyl estadiol (30)		
Gestodene <sup>**</sup>	-	OR 4.28 (3.66-5.01)**		
4 <sup>th</sup> Generation Progesterone COC	Drospirenone	Ethinyl estradiol (20)	93.0%	Similar risk as 3 <sup>rd</sup> generation progesterone COC
		Ethinyl estradiol (30)		
		Estetrol (14.2 mg)		

# ISNPQ 2024

Tableau 1 Contre-indications absolues (catégorie 4) et relatives (catégorie 3) concernant les contraceptifs hormonaux combinés (suite)

Condition	Catégorie	Clarifications
Hypertension artérielle (HTA) adéquatement contrôlée	3	
HTA avec systolique 140-159 ou diastolique 90-99 mm Hg	3	
HTA avec systolique $\geq$ 160 ou diastolique $\geq$ 100 mm Hg	4	
TEV/EP AVEC anticoagulothérapie à dose thérapeutique	3	Personnes ayant une TEV/EP aiguë ou recevant une anticoagulothérapie thérapeutique à long terme.
Antécédent de TEV/EP avec risque élevé de récurrence et AVEC anticoagulothérapie à dose prophylactique	4	Risque élevé de récurrence de TEV/EP (1 facteur de risque ou plus) : antécédent de TEV/EP, thrombophilie connue (par exemple, Facteur V de Leiden; déficience en protéine S, protéine C, antithrombine III; mutation de la prothrombine; syndrome des antiphospholipides; etc.), cancer actif (métastatique, recevant thérapie ou dans les 6 mois après rémission clinique), excluant cancer de peau autre qu'un mélanome.
Antécédent de TEV/EP sans facteur de risque de récurrence et AVEC anticoagulothérapie à dose prophylactique	3	
Antécédent de TEV/EP avec risque élevé de récurrence SANS anticoagulothérapie	4	Risque élevé de récurrence de TEV/EP (1 facteur de risque ou plus) : antécédent de TEV/EP thrombophilie connue (par exemple, Facteur V de Leiden; déficience en protéine S, protéine C, antithrombine III; mutation de la prothrombine; syndrome des antiphospholipides; etc.), cancer actif (métastatique, recevant thérapie ou dans les 6 mois après rémission clinique), excluant cancer de peau autre qu'un mélanome.
Antécédent de TEV/EP sans facteur de risque de récurrence SANS anticoagulothérapie	3	
Chirurgie majeure avec immobilisation prolongée	4	Lors de chirurgie aux jambes ou lors d'une immobilisation > 1 semaine.
Immobilité non liée à chirurgie	3	Immobilité liée à sclérose en plaques, autre maladie débilante et/ou utilisation de chaise roulante.
Mutations thrombogéniques connues	4	Les mutations thrombogéniques sont nombreuses (par exemple, Facteur V de Leiden; déficience en protéine S, protéine C, antithrombine III; mutation de la prothrombine; syndrome des antiphospholipides etc.) et requièrent un suivi spécialisé.
Thrombose veineuse superficielle (aiguë ou antécédent)	3	La CHC peut être prescrite si la thrombose superficielle est liée à la pose d'un cathéter ou à un traumatisme.

**TABLE K1. (Continued) Summary of classifications for hormonal contraceptive methods and intrauterine devices**

Condition	Cu-IUD	LNG-IUD	Implant	DMPA	POP	CHC
History of high blood pressure during pregnancy (when current blood pressure is measurable and normal)	1	1	1	1	1	2
<b>Deep venous thrombosis/ Pulmonary embolism</b> This condition is associated with increased risk for adverse health events as a result of pregnancy (Box 3).						
a. Current or history of DVT/PE, receiving anticoagulant therapy (therapeutic dose) (e.g., acute DVT/PE or long-term therapeutic dose)	2*	2*	2*	2*	2*	3*
b. History of DVT/PE, receiving anticoagulant therapy (prophylactic dose)						
i. Higher risk for recurrent DVT/PE (one or more risk factors)	2*	2*	2*	3*	2*	4*
• Thrombophilia (e.g., factor V Leiden mutation; prothrombin gene mutation; protein S, protein C, and antithrombin deficiencies; or antiphospholipid syndrome)						
• Active cancer (metastatic, receiving therapy, or within 6 months after clinical remission), excluding nonmelanoma skin cancer						
• History of recurrent DVT/PE						
ii. Lower risk for recurrent DVT/PE (no risk factors)	2*	2*	2*	2*	2*	3*
c. History of DVT/PE, not receiving anticoagulant therapy						
i. Higher risk for recurrent DVT/PE (one or more risk factors)	1	2	2	3	2	4
• History of estrogen-associated DVT/PE						
• Pregnancy-associated DVT/PE						
• Idiopathic DVT/PE						
• Thrombophilia (e.g., factor V Leiden mutation; prothrombin gene mutation; protein S, protein C, and antithrombin deficiencies; or antiphospholipid syndrome)						
• Active cancer (metastatic, receiving therapy, or within 6 months after clinical remission), excluding nonmelanoma skin cancer						
• History of recurrent DVT/PE						
ii. Lower risk for recurrent DVT/PE (no risk factors)	1	2	2	2	2	3
d. Family history (first-degree relatives)	1	1	1	1	1	2
<b>Thrombophilia</b> (e.g., factor V Leiden mutation; prothrombin gene mutation; protein S, protein C, and antithrombin deficiencies; or antiphospholipid syndrome) This condition is associated with increased risk for adverse health events as a result of pregnancy (Box 3).	1*	2*	2*	3*	2*	4*
<b>Superficial venous disorders</b>						
a. Varicose veins	1	1	1	1	1	1
b. Superficial venous thrombosis (acute or history)	1	1	1	2	1	3*

CDC 2024

# Risque de TEV avec traitement hormonaux

## COC

- RR 2-9 TEV (TPP, EP, TVC)
- Dépend du taux EE
  - 150 ug EE > 30-40ug > 20Ug
- Dépend du progestatif combiné
  - RR 2-6 avec progestatifs de 3<sup>e</sup> generation (desogestrel, gestodene, norgestimate) et 4<sup>e</sup> génération (drospérinone)\*
- Progestatifs seuls n'augmente pas le risque de TEV

## HRT

- RR 2-3
  - Estrogène conjuguée > estradiol
  - Dépend du progestatif associé
  - Voie transdermique pour l'oestrogène ne semble pas augmenter le risque de TEV
  - Crèmes vaginales topiques sécuritaires

# Inesss septembre 2024

Sauf si indiqué autrement, les effets sont observés **chez les femmes en postménopause**.

	<b>HORMONOTHÉRAPIE COMBINÉE DITE BIO-IDENTIQUE</b> 17β-estradiol combiné à une progestagène <i>Sauf si indiqué autrement</i>	<b>HORMONOTHÉRAPIE COMBINÉE CLASSIQUE</b> Estrogènes conjugués combinés à l'AMP <i>Sauf si indiqué autrement</i>
<b>Thrombo-embolie veineuse</b>	<b>Voie transdermique, usage actuel :</b> ● Aucune différence avec l'effet sans hormonothérapie durant un suivi médian de 10 ans. ⊕○○○	<b>♀♀ Combinés à une progestagène, usage actuel :</b> ● Augmentation significative des cas de thromboembolie veineuse comparativement à l'absence d'hormonothérapie. ⊕⊕○○
	<b>Voie orale, usage actuel :</b> ● Augmentation de 70 % du risque comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 10 ans. ⊕⊕○○	
	<b>Progestérone micronisée combinée à un estrogène, usage actuel :</b> ● Aucune différence avec l'effet sans hormonothérapie durant un suivi médian de 11 ans. ⊕⊕○○	<b>AMP combiné à un estrogène :</b> ● <b>+ 3 cas</b> sur 1 000 personnes, comparativement à l'absence d'hormonothérapie, durant un suivi médian de 3 ans. ⊕⊕○○ <i>Risque de base : 2 cas sur 1 000</i>
	<b>HORMONOTHÉRAPIE DITE BIO-IDENTIQUE</b> 17β-estradiol	<b>HORMONOTHÉRAPIE CLASSIQUE</b> Estrogènes conjugués
<b>Thrombo-embolie veineuse</b>	<b>♀♀ Voie transdermique :</b> ● L'effet ne différerait pas de celui en l'absence d'hormonothérapie durant un suivi indéterminé. ⊕⊕○○ ● Diminution du risque de survenue d'une thromboembolie veineuse de 56 % comparativement à un <b>estrogène oral</b> seul durant un suivi médian de 2 ans. ⊕○○○	● <b>+ 1 cas</b> sur 1 000 femmes traitées, comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 3 ans. ⊕⊕○○ <i>Risque de base : 2 cas sur 1 000</i>
	<b>Voie orale :</b> ● <b>- 1 cas</b> sur 1 000 femmes traitées, comparativement à l'absence d'hormonothérapie durant un suivi médian de 3 ans. ⊕⊕○○ <i>Risque de base : 2 cas sur 1 000</i>	

**NAMS 2022, SOGC 2021:**  
**CI à HTR si Histoire de TEV,**  
**thrombophilie, cancer actif**

# HTR: La solution?

Bouffée de chaleur

Sueurs nocturnes

Libido

Trouble du sommeil

Prévention de l'ostéoporose

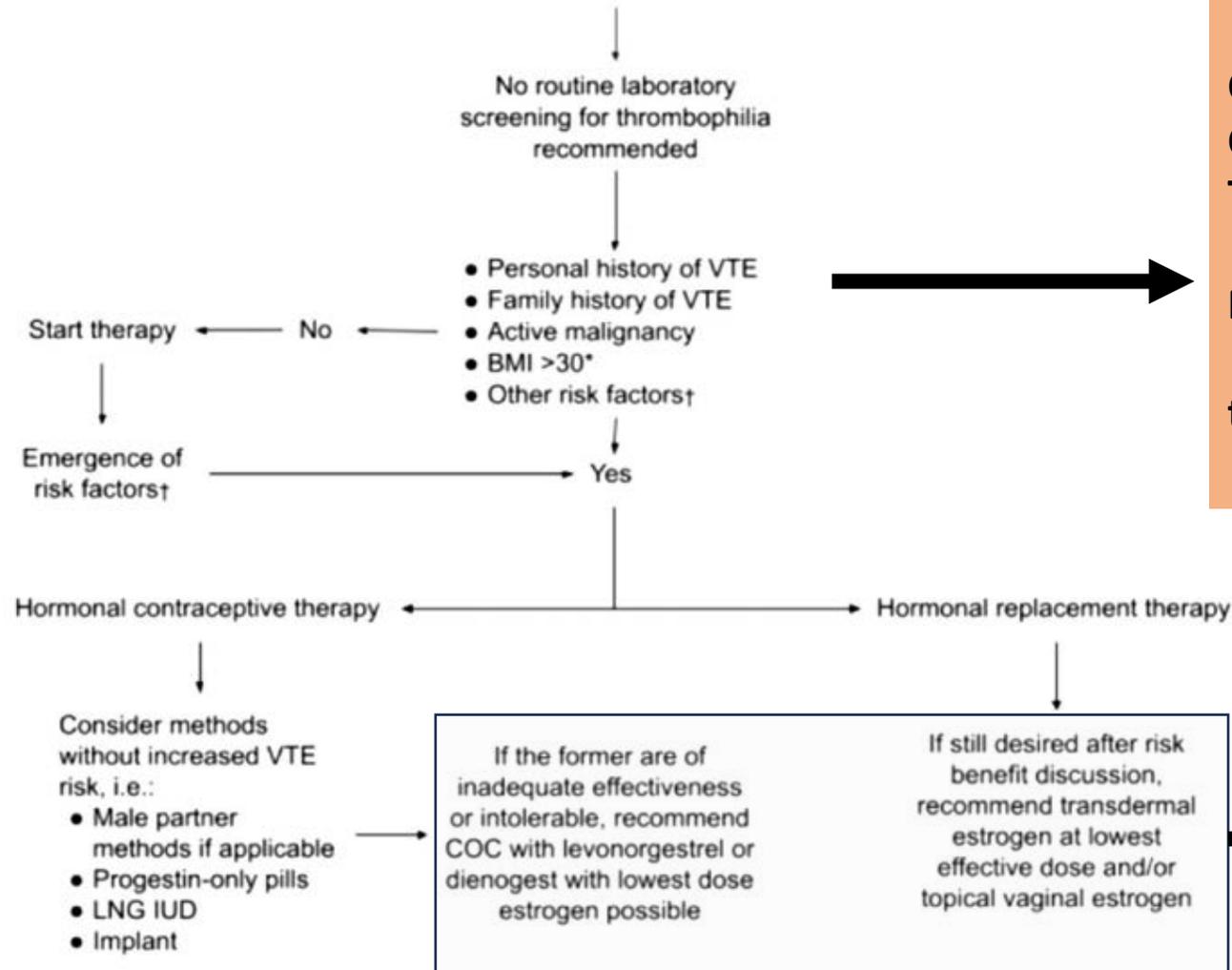
Douleurs articulaires

Instabilité émotionnelle, Symptômes anxieux, dépressifs

Vieillessement de la peau, affinement des cheveux

(A)

**Starting hormonal contraceptive therapy or hormone replacement therapy**



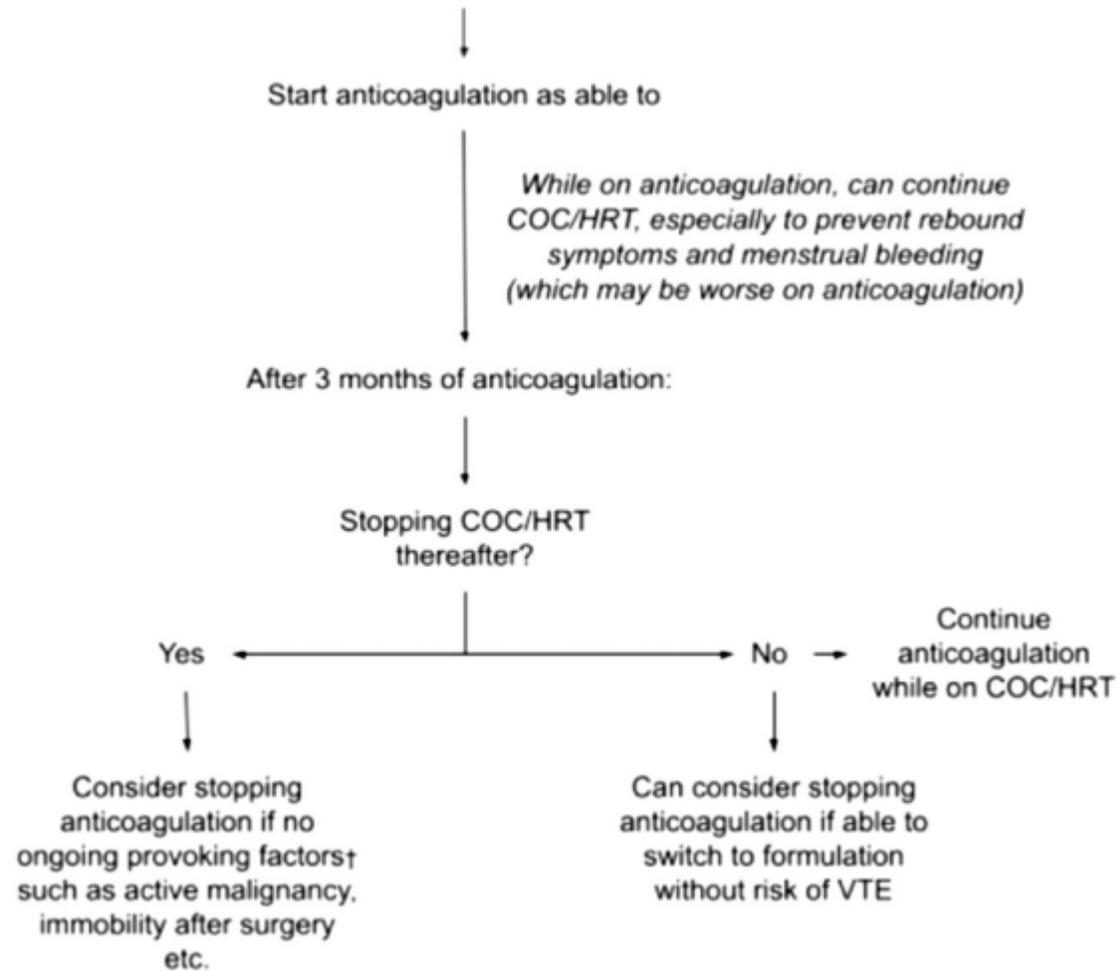
**Vérifier les contre-indications**

**CDC/WHO, SOGC:  
C-I a COC si histoire personnelle de  
TEV, thrombophilie, cancer actif**

**NAMS 2022, SOGC 2021:  
CI à HTR si Histoire de TEV,  
thrombophilie, cancer actif**

**Référence en  
spécialité  
(ex:planning)**

### Patients on COC/HRT who experience VTE



# Retour sur le cas no 2

---

- Après discussion des risques potentiels, les bouffées de chaleur était le symptôme le plus important à adresser et patiente souhaite tenter HTR
- Dépistage de thrombophilie pourrait stratifier le risque de l'utilisation de l'HTR considérant l'histoire familiale
- HRT combiné bio-identique par voie transcutanée à la plus petite dose efficace pourrait être considéré en absence de thrombophilie majeure, après discussion et à réévaluer périodiquement



Définir le risque thrombotique et identifier les contre-indications

## Conclusion du cas no 2: Guide à suivre



Définir le besoin du traitement hormonal



Choisir l'option la plus sécuritaire pour réduire les symptômes, après discussion avec la patiente des potentiels risques et bénéfices; référence

Petites doses  
Voie d'administration  
Durée  
Réévaluation des bénéfices

# Cas clinique no 3

---

- Femme de 48 ans
- Symptômes de palpitations, douleur thoracique atypique et anxiété
- Dx de 2 EP sous segmentaires à l'urgence
- Pas de TPP aux MI
  
- **Quelle serait votre conduite?**

# Enjeu du cas clinique no 3

- Quoi faire avec les embolies pulmonaires sous segmentaires?

# Embolies pulmonaires sous segmentaires

---

- Considérer traitement par observation pour les EP sous-segmentaires (2C)
  - En absence de TPP au MI
  - Si le risque de récurrence est jugé bas

# Risk for Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Subsegmental Pulmonary Embolism Managed Without Anticoagulation

## A Multicenter Prospective Cohort Study

Grégoire Le Gal, MD, PhD; Michael J. Kovacs, MD; Laurent Bertoletti, MD, PhD; Francis Couturaud, MD, PhD;

- Étude prospective récente démontre un haut taux de récurrence si non traitées
  - 266 patients avec EP sous-segmentaires isolées, sans TPP, 13% EP fortuites
  - 3.1% récurrence (IC 1,6-6,1)
  - Surtout si multiples ou plus de 65 ans
  - 9% avec TPP proximale au suivi
  - Risque probablement supérieur si cancer ou atcd de TEV (pt exclus)
  - Risque de récurrence après 90 jours?

# Durée d'anticoagulation dans la TEV

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

Scenario	American College of Chest Physicians†	American Society of Hematology‡	European Society of Cardiology§
Duration of anticoagulant treatment, including cancer-associated PE	<p>Recommend 3 mo anticoagulation for primary treatment</p> <p>In PE provoked by major transient risk factor, recommend stopping anticoagulation at 3 mo</p> <p>In unprovoked PE or PE provoked by persistent risk factor, recommend extended-phase anticoagulation with direct oral anticoagulant; suggest reduced-dose instead of full-dose apixaban or rivaroxaban</p> <p>If patient cannot receive direct oral anticoagulant, suggest extended-phase anticoagulation with vitamin K antagonist</p> <p>If patient has active cancer without high bleeding risk, recommend extended anticoagulation instead of stopping anticoagulation at 3 mo; if high bleeding risk, suggest extended anticoagulation instead of stopping at 3 mo</p>	<p>Suggest 3 to 6 mo of anticoagulation instead of 6 to 12 mo for primary treatment</p> <p>Suggest indefinite anticoagulation if PE is unprovoked, provoked by chronic risk factor, or patient had previous episodes of unprovoked VTE, if bleeding risk not high and patient prefers to stay on anticoagulation</p> <p>For indefinite direct oral anticoagulant treatment, suggest standard-dose or lower dose direct oral anticoagulant</p> <p>If patient has active cancer, suggest long-term anticoagulation with direct oral anticoagulant or low-molecular-weight heparin rather than short-term anticoagulation</p>	<p>For first PE provoked by major transient or reversible risk factor, recommend stopping anticoagulation after 3 mo</p> <p>For recurrent VTE (<math>\geq 1</math> previous episode of PE or deep-vein thrombosis) unrelated to major transient or reversible risk factor, recommend indefinite duration oral anticoagulation</p> <p>For antiphospholipid syndrome, recommend treatment of indefinite duration with vitamin K antagonist</p> <p>For first episode of PE without identifiable risk factor, or persistent risk factor other than antiphospholipid syndrome, or minor transient or reversible risk factor, consider treatment of indefinite duration with oral anticoagulation</p> <p>If patient does not have cancer and is receiving extended oral anticoagulation, consider low-dose direct oral anticoagulant (apixaban or rivaroxaban) after 6 mo of therapeutic anticoagulation</p> <p>If patient has cancer, consider extended anticoagulation for indefinite period or until cancer is cured</p> <p>If patient is receiving extended anticoagulation, regularly assess side effects, adherence, hepatic and renal function, and bleeding risk</p>

# Messages clés

Individualiser le choix de l'ACO en fonction de chaque patient

- Indication
- Contre-indications
- Précautions

Penser au SAPL en présence d'une thrombopénie

- La warfarin demeure encore le meilleur choix chez ces patients

La décision de donner son accord au traitements hormonaux fait partie d'une décision partagée avec la patiente en fonction:

- De son risque thrombotique
- Des bénéfices escomptés
- Discussion avec le spécialiste (ex: Clinique de planning)

Les EP sous se méritent probablement un traitement minimal de 3 mois dans la plupart des cas

- Prolonger selon risque de récurrence

# Place à la discussion

