

La thrombose veineuse chez la femme

Dre Geneviève Le Templier, interniste, CHUS – Hôpital Fleurimont

21 septembre 2018

Divulgation de conflits d'intérêts potentiels

Présentatrice pour BMS 2017- 2018

Geneviève Le Templier

Incidence maladie thromboembolique chez les femmes

Age	Risque annuel
< 20 ans	1/ 100000
20-40 ans	1/10000 grossesse, contraception
40-80 ans	1/1000 Hormonothérapie de remplacement
> 80 ans	1/100

Approche des TEV chez les femmes

Quelles sont les particularités?

Mme Tardif, 38 ans, présente une thrombose veineuse du MID; que lui proposez-vous?

- Quelles sont les questions pertinentes à poser?

Enceinte?

Désir de grossesse?

Ménorragie? Anémie secondaire?

Méthode contraceptive?

La thrombose veineuse chez la femme

- **Objectifs**
- Saignements utérins anormaux et AOD.
- Contraceptifs oraux et TEV.
- TEV pendant la grossesse.

Anticoagulation et saignements menstruels anormaux

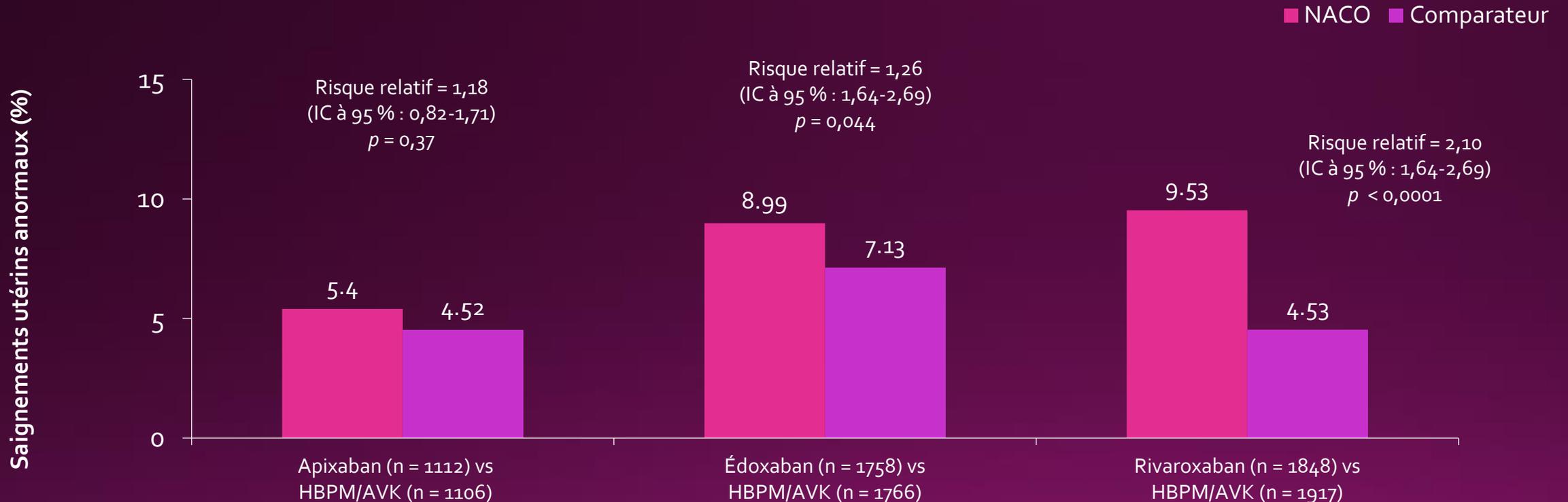
- Saignement utérins anormaux surviennent chez 5-30-% des femmes en âge de procréer
 - Augmenté par la prise d'anticoagulant

Cohen, Seminars in Thrombosis and Hemostasis 2016

- Revue systématique de 8 études avec AOD (9417 patients)
 - Les femmes souffrent plus souvent de complications hémorragiques sous AOD

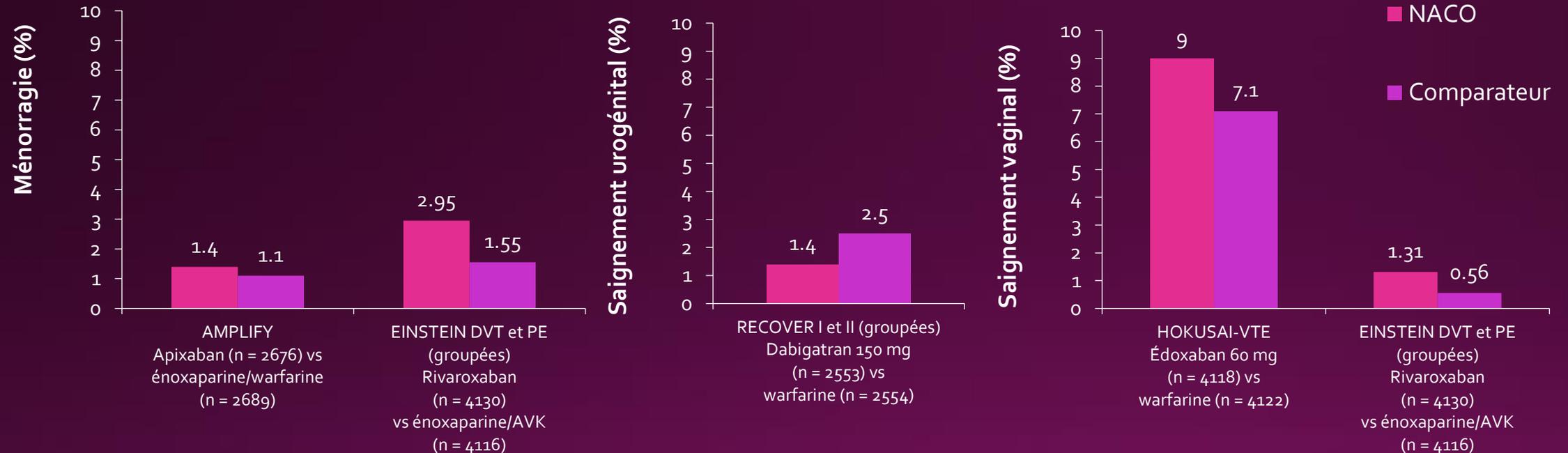
Alotaibi, Thromb Res 2013; 132(2)

Comparaison indirecte de l'innocuité des AOD : incidence de saignements utérins anormaux chez les femmes



Comparaison indirecte de l'innocuité des AOD : incidence d'un saignement utérin anormal

Les valeurs de p ne sont pas disponibles



Remarque : Aucune comparaison directe entre les essais ne peut se faire.

AOD = anticoagulant oral direct; AVK = antagoniste de la vitamine K; EP = embolie pulmonaire; NACO = nouveau anticoagulant oral; TVP = thrombose veineuse profonde

Pfizer Canada Inc./BMS Canada. Eliquis (apixaban). Monographie de produit, Montréal, QC, 2016; Boehringer Ingelheim Canada Ltd. Pradaxa (dabigatran). Monographie de produit, Burlington, ON, 2016; Servier Canada Inc. Lixiana (édoxaban).

Monographie de produit, Laval, QC, 2017; Bayer Inc. Xarelto (rivaroxaban). Monographie de produit, Mississauga, ON, 2015.

AOD et ménorragies

- Analyse post hoc de Einstein DVT et PE

- 30% de saignement utérins anormaux dans le groupe rivaroxaban
- Plus de saignements anormaux avec rivaroxaban, HR 2,13 (1,57-2,89)
- Nécessité de transfusion chez 19 vs 3 patientes
- Nécessité de cesser anticoagulation dans environ 10%

- Sous-analyse étude Amplify

Martinelli, Blood 2016; 127(11)

- Taux comparable de saignement vaginaux (2,5 % vs 2,1%) mais proportion de saignement vaginaux plus grande avec apixaban

- Sous-analyse étude Hokusai-VTE

Brekelmans, Thrombosis and Haemostasis 2017

- SAU majeur 1,3% vs 0,9% , OR 2,8 (0,8-10,8)
- SAU cliniquement significatifs 8,4% vs 5,6, OR 1,6 (1,0-2,4)

Scheres L, BJOG 2018

DOAC et saignements menstruels anormaux: études observationnelles

- *Heavy menstrual bleeding on rivaroxaban*

- Rivaroxaban 25% (24/96); 2 sévère dont 1 patiente ayant nécessité transfusion, 9 ont du cesser la médication
- Apixaban 9,3% (4/43) (prolongation des menstruations)

Myers, BJH 2016

- *Abnormal uterin bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists*

- 41% de ménorragie nécessitant consultation médicale avec rivaroxaban vs 25 % sous coumadin
- 27% de prolongation des menstruations vs 8,3%
- Modification du traitement dans 15 vs 1,9%

De Crem Thromb Res 2015; 136(4)

- *Vaginal Bleeding and heavy menstrual bleeding during direct oral anti-Xa inhibitor therapy*

- Rivaroxaban 32,1% (50/156), dont 4 majeur
- Apixaban 33% (6/18) dont 1 majeur
- Edoxaban 25% (1/4)

Beyer-Westendorf, Thromb Haemost 2016

DOAC et saignements menstruels anormaux: études observationnelles

- Rivaroxaban vs AVK
- 128 patientes
- Saignements utérins anormaux 41% vs 18% (p=0,009)
- Interruption d'anticoagulation OR 3,2 (1,1-11,6)
 - 24 % des femmes sous rivaroxaban ont du cessé leur anticoagulation temporairement en raison de saignements utérins anormaux
- SUA et Rivaroxaban associé à un risque de récurrence de TEV OR 5,3 (1,1-11,6)

DOAC et saignements menstruels anormaux: Stratégies proposées

- Évaluer et discuter du risque de ménorragie avec les patientes en début de traitement
- Considérer bilan de base (FSC, ferritine)
- Omettre ou diminuer la dose les 2 premiers jours des menstruations après les 3 premiers mois de traitement
- Référer à un gynécologue pour évaluer autre cause de saignement (échographie pelvienne, biopsie endomètre,...)
- Évaluer traitement hormonal (COC, DIU) ou antifibrinolytique (acide tranexamique,...)
- Avisez les patientes de consulter avant de cesser leur anticoagulant

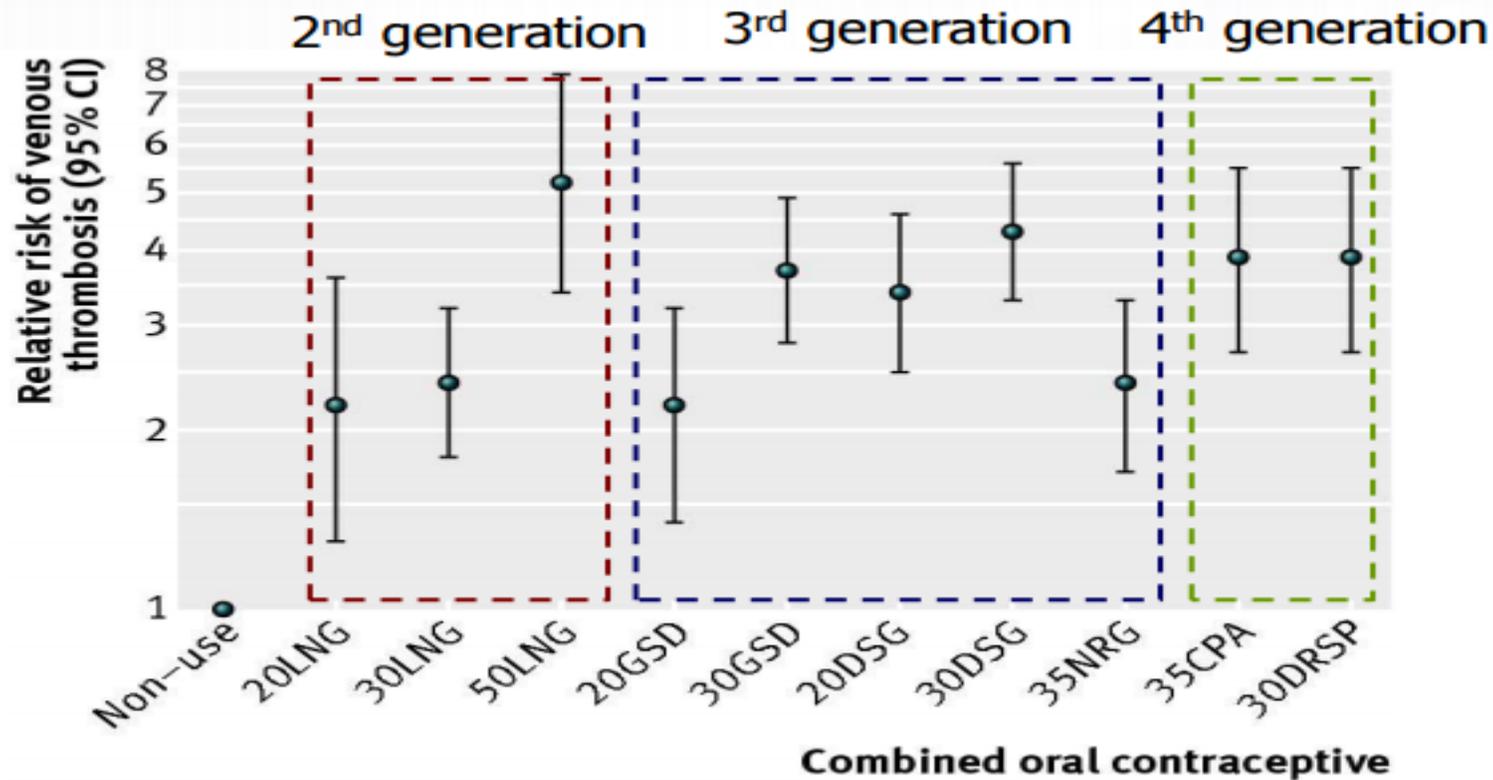
DOAC et saignements menstruels anormaux: Stratégies proposées

- Réévaluer l'indication d'anticoagulation- équation risque/bénéfice
- Changer d'anticoagulant?
- Réduire la dose à 6 mois (amplify-ext, enstein-choice)

DOAC et saignements menstruels anormaux: Stratégies proposées

- Évaluer et discuter du risque de ménorragie avec les patientes en début de traitement
- Considérer bilan de base (FSC, ferritine)
- Omettre ou diminuer la dose les 2 premiers jours des menstruations après les 3 premiers mois de traitement
- Référer à un gynécologue pour évaluer autre cause de saignement (échographie pelvienne, biopsie endomètre,...)
- **Évaluer traitement hormonal (COC, DIU) ou antifibrinolytique (acide tranexamique,...)**
- Avisez les patientes de consulter avant de cesser leur anticoagulant

RR de thrombose avec COC



LNG: levonorgestrel
GSD: gestodene
DSG: desogestrel
NRG: norgestimate
CPA: cytoproterone acetate
DRSP: drospirinone

Table 1 Overview of differential relative risks of a first VTE for various hormonal contraceptives and HRT

Hormonal contraceptives	Absolute risk (per 1000 person-years)*
Strong risk increase (odds ratio 5–8) [7,105–107]	
Ethinylestradiol†/desogestrel	2.8 (2.1–3.9)
Ethinylestradiol†/cyproterone	2.7 (1.8–3.9)
Ethinylestradiol†/drospiridone	2.5 (1.1–5.3)
Ethinylestradiol†/norgestimate	2.3 (0.7–8.2)
Ethinylestradiol†/gestodene	2.2 (1.4–3.3)
Ethinylestradiol†/lynestrenol	2.2 (1.2–4.0)
Oral progestagen only, high dose (5–30 mg)	2.1 (0.6–7.3)
Moderate risk increase (odds ratio 2–5) [7,108]	
Ethinylestradiol†/norethisterone‡	1.5 (0.5–4.1)
Ethinylestradiol†/levonorgestrel	1.4 (1.1–1.8)
Injectable depot medroxyprogesterone‡	1.4 (0.7–2.8)
Transdermal ethinylestradiol/ norelgestromin§	1.5 (0.5–4.1)

*Estimates of the absolute risk were obtained by multiplying the odds ratio with the baseline incidence of VTE of 0.39 per 1000 person-years for women aged 20–44 for hormonal contraceptives, and of 1.00 per 1000 person-years for women aged 45–54 for HRT [3].

Thrombose et contraceptifs

No risk increase [12,109,110]

Levonorgestrel releasing IUD 0.1 (0.0–0.4)

Progestagen only, low-dose 0.2 (0.1–0.4)

norethisteron 350 µg or
levonorgestrel 30 µg

Progestagen only, low-dose 0.2 (0.1–0.7)

desogestrel 75 µg¶

Uncertain [111]**

Etonogestrel subcutaneous implant 0.5 (0.01–2.9)

Vaginal ring (ethinylestradiol/
etonogestrel) 1.5 (0.1–5.4)

Thrombose et HTR

HRT

Moderate risk increase (OR 1.5–3.0) [11,112]

Oral combined estrogen/progestagen pills 2.6 (2.0–3.2)

Oral estrogen only 2.2 (1.6–3.0)

No risk increase [11,112]

Transdermal (combined 1.2 (0.9–1.7)

estrogen/progestagen and
estrogen only) ††

Analyse post hoc de EINSTEIN DVT et PE: Hormones et TEV chez patientes anticoagulées

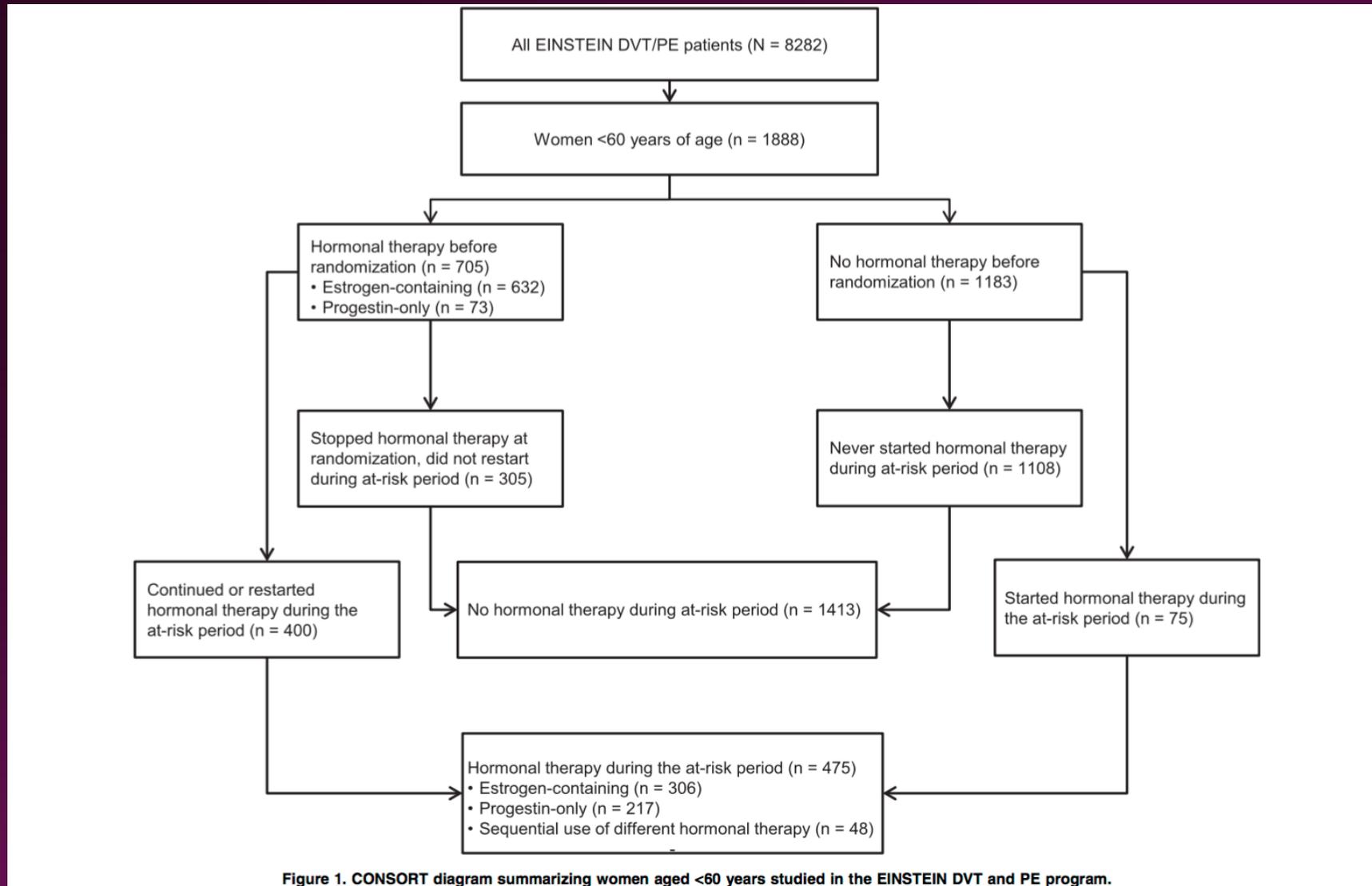


Figure 1. CONSORT diagram summarizing women aged <60 years studied in the EINSTEIN DVT and PE program.

Hormones et TEV chez patientes anticoagulées

Table 2. Recurrent VTE during the at-risk period in women with and without concomitant hormonal therapy

Characteristic	No hormone use		All hormonal therapies		Estrogen-containing therapy		Progestin-only therapy	
	Events/ patient-years	%/year (95% CI)	Events/ patient-years	%/year (95% CI)	Events/ patient-years	%/year (95% CI)	Events/ patient-years	%/year (95% CI)
All patients	38/811.0	4.7 (3.3-6.4)	7/187.5	3.7 (1.5-7.7)	4/109.5	3.7 (1.0-9.4)	3/78.0	3.8 (0.8-11.2)
Age								
<40 years	19/287.7	6.6 (4.0-10.3)	2/107.4	1.9 (0.2-6.7)	1/57.1	1.8 (0.0-9.8)	1/50.3	2.0 (0.1-11.1)
≥40 years	19/523.4	3.6 (2.2-5.7)	5/80.0	6.3 (2.0-14.6)	3/52.3	5.7 (1.2-16.8)	2/27.7	7.2 (0.9-26.1)

Hormones et TEV chez patientes anticoagulées

- WHO décourage l'utilisation des COC même durant un traitement par anticoagulant 2010
- ISTH SSC recommande que les patientes continuent leur COC durant le traitement anticoagulant 2012
- Les thérapies hormonales, avec ou sans oestrogènes, ne semblent pas augmenter le risque de TEV chez les patientes anticoagulées

Martinelli, Blood, mars 2016

- Si COC poursuivis:
 - Considérer utiliser COC le moins thrombogène pour la durée la plus courte
 - Considérer pleine anticoagulation
- Les thérapies hormonales doivent toutefois être cessées si l'anticoagulant est cessé.

Cas clinique

Vous revoyez madame Tardif 2 mois plus tard; elle croit être enceinte...

AOD et Femmes

- Plusieurs femmes qui reçoivent des DOAC sont en âge de reproduction
- Peu de données humaines sur le potentiel de toxicité
- Petites molécules qui traversent le placenta
 - Inquiétudes durant le premier trimestre pour l'organogénèse et potentiel de saignement foetal à tout moment durant la grossesse
- Passage dans le lait maternel de l'apixaban et du rivaroxaban
- Monographie: Contre-indiqué en grossesse et durant l'allaitement

DOAC et grossesse: cas rapportés

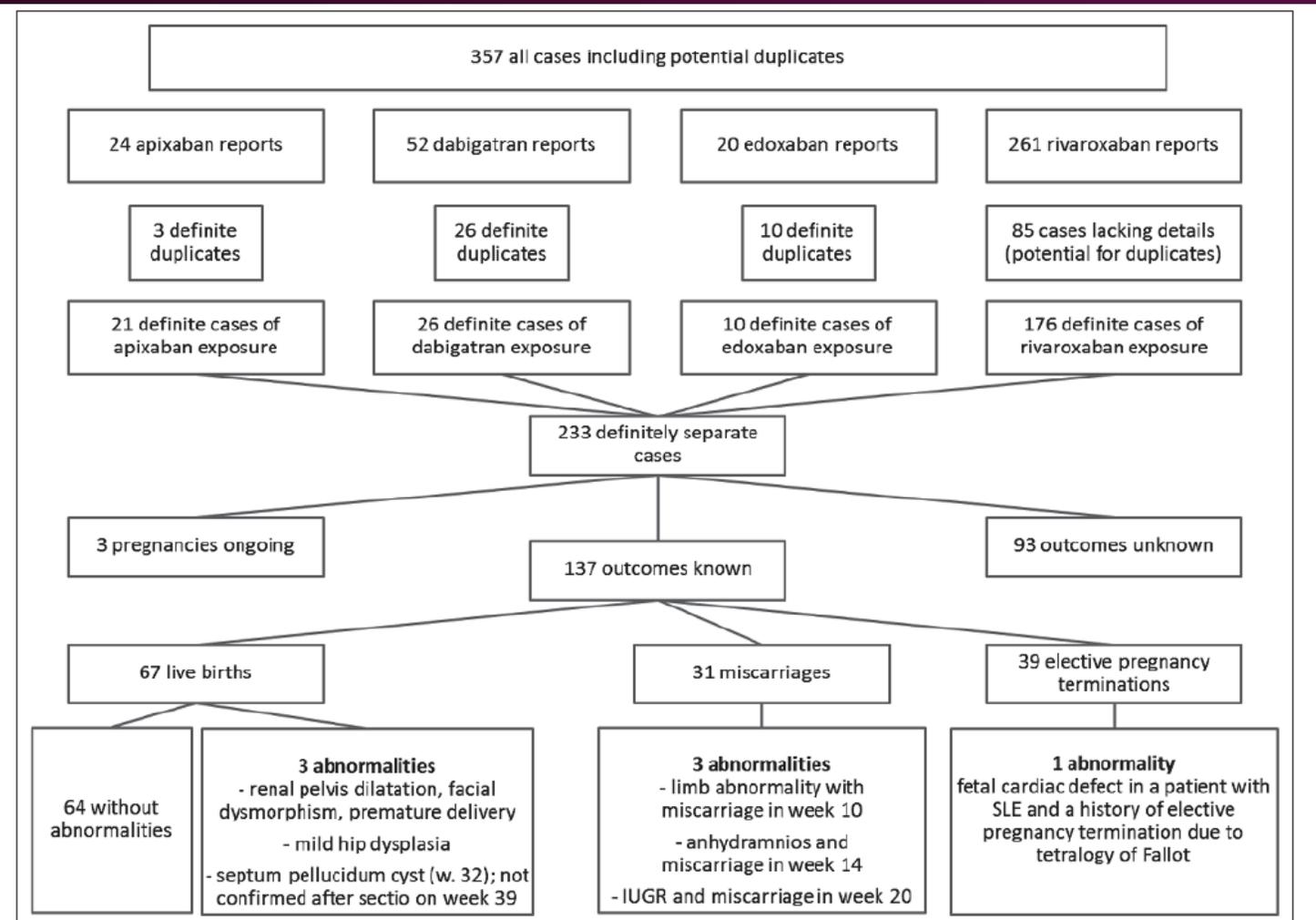


Figure 1: Overview on pregnancies exposed to different DOACs, duplicate cases and pregnancy outcomes for definitely unique cases. SLE, systemic lupus erythematoses.

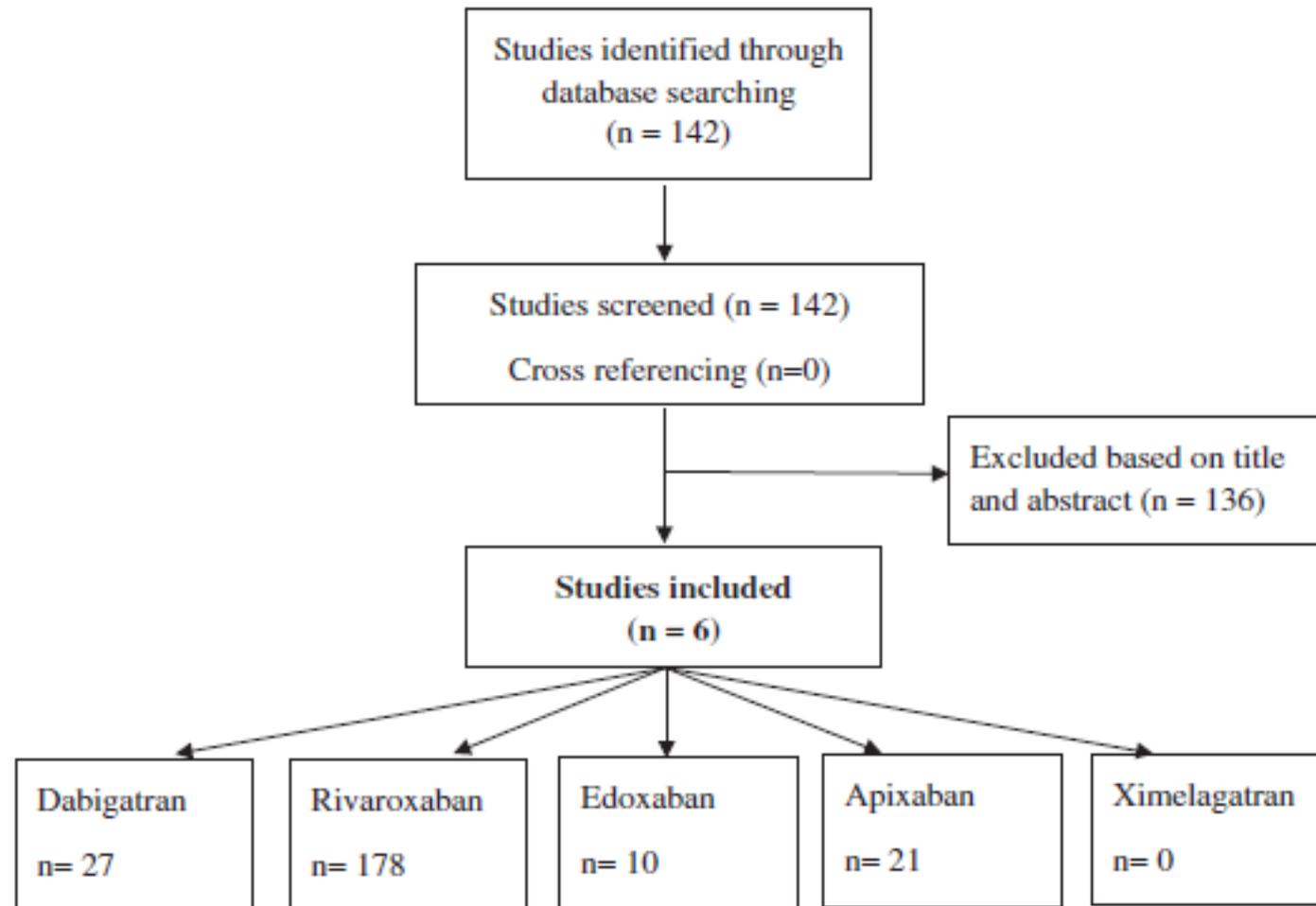


Table 2

Outcomes of pregnancies with sufficient outcome data in the current literature in women who use a DOAC during pregnancy. DOAC = direct oral anticoagulant.

	All DOACs [14,15,24–27]	Rivaroxaban [14,15,24–26]	Dabigatran [15,27]	Apixaban [15]	Edoxaban [15]
Pregnancies with sufficient outcome data (n,% of all pregnancies)	140 (59%)	105 (59%)	13(48%)	12 (57%)	10 (100%)
Cases with known duration of exposure (n, %)	73 (52%)	^a	^a	^a	^a
Maximum duration of exposure	1 month (n = 22)	^a	^a	^a	^a
	2 months (n = 39)	1 week (n = 1)	10 weeks (n = 1)		
	3 months (n = 2)	10 weeks (n = 36)			
	4 months (n = 3)	15 weeks (n = 1)			
	5 months (n = 3)	25 weeks (n = 1)			
	6 months (n = 1)	26 weeks (n = 1)			
		Post-partum (n = 1)			
Elective abortion (n,%)	39 (28%)	26 (25%)	7 (54%)	3 (25%)	3 (30%)
Ongoing pregnancies (n, %)	101 (72%)	79 (75%)	6 (46%)	9 (75%)	7 (70%)
Missing offspring outcome (n,%) ^b	1 (1%)	0	1 (17%)	0	0
Live birth (n,%) ^b	69 (68%)	55 (69%)	3 (50%)	5 (56%)	6 (86%)
Miscarriage (n,%) ^b	31 (31%)	24 (30%)	2 (33%)	4 (44%)	1 (14%)
Perinatal death (n,%) ^b	0	0	0	0	0

^a Incomplete or unknown because of pooled analysis of all DOACs in the study of Beyer-Westendorf [15].

^b Elective abortions excluded to demonstrate the natural course of ongoing pregnancies in women with DOAC use during pregnancy.

Table 3
Abnormalities reported as possibly associated with the use of Rivaroxaban during pregnancy.

Study	Trimester of rivaroxaban use	Pregnancy outcome	Abnormality	WHO-UMC causality category [16]
Beyer-Westendorf et al. [15]	1st	Live birth	Renal pelvis dilatation	Unlikely
			Facial dimorphism	Possible
	1st	Live birth	Mild hip dysplasia	Possible
	1st	Live birth	Septum pellucid cyst	Unlikely
	1st	Miscarriage	Anhydramnios	Unlikely
	1st	Miscarriage	Intra-uterine growth retardation	Possible
Hoeltzenbein et al. [14]	1st	Elective termination	Complex foetal heart defect	Unlikely
Beyer-Westendorf et al. [15]	1st	Miscarriage	Abnormal limbs ('crumpled')	Possible

Recommandations ISTH 2016: Partie 1

- Les femmes en âge de procréer doivent avoir un « counselling » adéquat
- Si grossesse planifiée, le DOAC devrait être remplacé par un autre anticoagulant (HBPM ou anti vitamine K cessé avant 6^e semaine de grossesse)
- Si grossesse sous DOAC, le DOAC devra être cessé et remplacé par HBPM

Recommandations ISTH 2016: Partie 2

- Une exposition à un DOAC ne devrait pas constituer une raison d'interruption de la grossesse
- Si la patiente décide de poursuivre son DOAC, un suivi étroit de la condition foetale est recommandé (très controversé)
- L'allaitement n'est pas recommandé avec les DOAC

Cas clinique

- Vous revoyez madame Tardif à 6 mois de traitement et elle se demande si elle peut arrêter ses anticoagulants...

DURÉE D'ANTICOAGULATION

Risque de récurrence selon le sexe

Incidence d'une TEV récurrente : événements par patient-année

Temps après la fin d'un traitement par un ACO	Hommes atteints d'une TEV non provoquée	Femmes atteintes d'une TEV non provoquée (associée à un THS)	Femmes atteintes d'une TEV non provoquée (non associée à un THS)
1 an	10,4	5,6	6,7
2 ans	15,8	8,3	10,6
3 ans	22,5	9,1	10,6
5 ans	43,1	11,5	12,2

Selon une méta-analyse totalisant 2 554 patients, à partir d'études prospectives qui recevaient, à la suite d'une première TEV, un traitement standardisé par des anticoagulants et qui ont fait l'objet d'un suivi visant à détecter toute récurrence après le traitement; la valeur de p était inférieure à 0,05 chez les hommes comparativement aux femmes à tout moment; la valeur de p était non significative chez les femmes atteintes de TEV associée ou non au TSH à tout moment.
ACO = anticoagulant oral; TEV = thromboembolie veineuse; THS = traitement hormonal substitutif
Douketis J, et al. *BMJ*. 2011; 342:d813.

HERDOO₂: Étude Reverse

Étude de marqueurs potentiels de récurrence

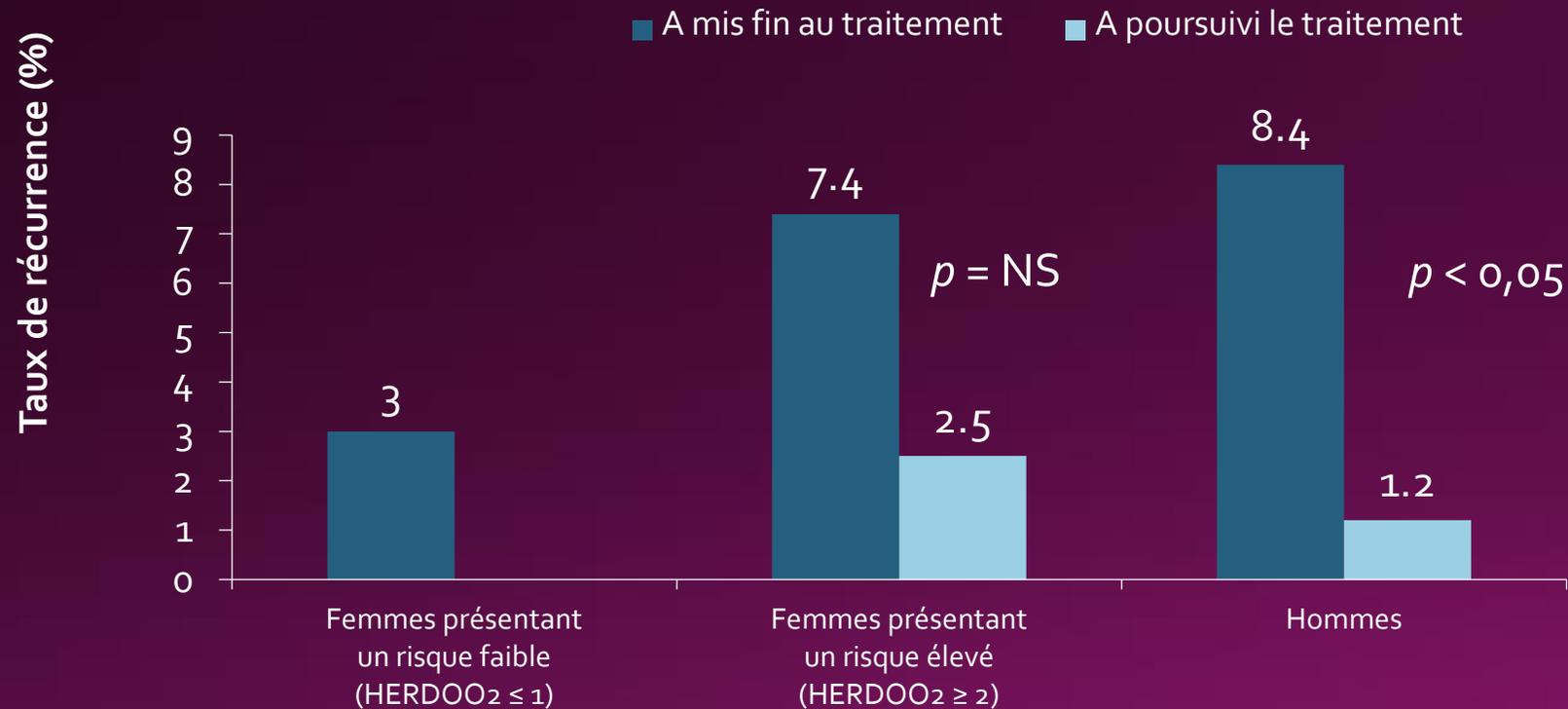
- HER
 - Hyperpigmentation
 - Oedème
 - Rougeur
- D-Dimères >250 µg/L à 6 mois sous anticoagulation
- Obèse IMC >30
- Old > 65ans

HERDOO₂

- Risque élevé si 2 points et plus: 14,1% récurrence à 1 an
- Bas risque de récurrence si 1 point ou moins: 1,6% récurrence à 1 an

Le score HERDOO₂ peut prédire les TEV récurrentes chez les femmes

Dans le cadre d'une étude prospective de 2785 patientes atteints d'une TEV non provoquée qui ont été traitées pendant 5 à 7 mois et qui ont fait l'objet d'un suivi pendant 1 an :



Conclusion :

Les auteurs ont conclu que ce taux (3 %) est suffisamment bas pour justifier l'arrêt du traitement par des anticoagulants à la suite d'un cycle standard de traitement pour les femmes affichant un score HERDOO₂ de ≤ 1

Femmes post-ménopausées âgées >50 ans même si HERDOO₂ ≤ 1 = 5,7%

Exemples cliniques

Femme de 67 ans, TPP avec syndrome post phlébitique résiduel

- Considérer anticoagulation à long terme si risque de saignement faible à modéré

Femme de 24 ans, mince, EP non provoquée

- Arrêt de l'anticoagulation pourrait être considérée, surtout si d-dimères négatifs à 6 mois
- Arrêt des COC après l'arrêt de l'anticoagulation
- Thromboprophylaxie si grossesse



Pathophysiologie: Triade de Virchow

Stase Veineuse

Changement du tonus veineux

Compression veineuse par l'utérus gravidique

Dommages endothéliaux

Forceps, extraction par vacuum,
C/S

État Hypercoagulable

Augmentation de plusieurs facteurs
de coagulation

Diminution d'anticoagulants naturels



Risque de Thromboses et Grossesse

- Risque d'ETE est augmenté de 4-5 fois durant la grossesse



- Le PP est la période la plus à risque d'ETE
- 3 fois plus de TPP que d'EP
- Les EP sont plus fréquentes en PP qu'en antepartum

Thromboses et Grossesse: Particularités

- TPP à gauche dans 85-90%
- 12% des TPP sont confinées au pelvis (vs 1% dans population générale)
- Diagnostic difficile
 - Symptômes peu spécifiques
 - Pas de système de pointage validé en grossesse pour permettre évaluation pré-test
 - D-dimères souvent élevés en grossesse
- Impact des radiations sur la mère et le foetus



Radiations et Imagerie en Grossesse

	Radiations Maternelles	Radiations Foetales
RxP		<0,01 mSv
Scan VQ	0,6 mSv 0,28mGy au sein	0,12 mSv
Angioscan	2,2-6 mSv	0,01 mSv

Risque d'oncogénicité foetale si >100 mSv?

Suspicion clinique d'EP

CUS + dans moins de 10% des cas de suspicion d'EP sans symptomatisme de TPP

Traiter empiriquement HBPM

CUS bilatéral des MI

+

-

Traiter

RxP Normal

Angioscan pulmonaire

Scintigraphie VQ

Dx des TPP

Attention à la TPP pelvienne isolée; possibilité de CUS faussement négatif

IRM veineux si suspicion clinique élevée

Positive

Non diagnostique

Traiter

Angioscan ou CUS sérié des MI

Traitement des ETE en grossesse

- HNF et HBPM ne traversent pas le placenta
- HBPM est la molécule de choix
 - Sécuritaire
 - Efficace
 - Pharmacocinétique prévisible
 - ↓ d'ostéoporose induite par l'héparine et thrombopénie induite par l'héparine
 - Permet un traitement ambulatoire

Privilégier les HBPM plutôt que l'HNF dans le traitement et la prévention d'ETE en grossesse (1B)

Péri-Partum

- Si ETE < 2 semaines de l'accouchement
 - Filtre VCI en raison du risque de récurrence élevé
- Si ETE 2-4 semaines de DPA
 - Filtre à considérer
 - HNF IV en péripartum: cesser lorsque phase active commence ou 6 heures avant C/S
 - Reprendre HNF IV PP

Durée et choix de traitement en PP

- **Attention à la reprise des anticoagulants en PP!!**
- Les HBPM et le coumadin sont sécuritaires durant la période de l'allaitement

L'anticoagulation devrait être poursuivie tout au long de la grossesse

L'anticoagulation devrait être continuée au mois 6 semaines PP et pour une durée minimale de 3 mois (2C)

Thromboprophylaxie

- Reconnaître et enseigner les S/S des ETE
- Mobilisation précoce
- Hydratation
- Thromboprophylaxie pharmacologique selon recommandations et équation risque-bénéfice

Thromboprophylaxie

ANTEPARTUM	POSTPARTUM
Actd ETE idiopathique ou récidivant	Toutes les patientes a haut risque ayant nécessité prophylaxie AP
Atcd ETE relié CO/Grossesse	Patiente avec autres thrombophilies <u>ET</u> histoire familiale
Thrombophilie haut risque asymptomatique avec histoire familiale HMZ V Leiden, HMZ II mutant, Déficience AT	césarienne <u>avec</u> 1 facteur de risque majeur ou 2 facteurs de risque mineur pour les ETE (2B)

Facteurs de risque d'ETE >3%

Majeur

- Immobilisation
- Hémorragie PP >1L après C/S
- ATCD ETE
- PE avec RCIU
- Thrombophilie haut risque
- Condition médicale active
 - LED, anémie falciforme, maladie cardiaque
- Transfusion sanguine
- Infection PP

Mineur

- IMC >30
- Grossesse multiple
- Hémorragie PP >1L
- Tabagisme
- RCIU
- Thrombophilie bas risque
- Prééclampsie

Messages clés

- **En présence d'une femme:**
 - Considérer la possibilité d'une grossesse avant de prescrire un anticoagulant
 - Conseiller les patientes sur le risque de ménorragie et connaître les stratégies possibles
 - Individualiser la durée d'anticoagulation en tenant compte des facteurs de faible risque de récurrence
 - Prévenir la récurrence d'ETE en cas d'une grossesse éventuelle