

COMPLICATIONS VASCULAIRES AU COURS DE LA MALADIE DE CROHN

Réunion de Consensus sur la Maladie de Crohn

**Alger les 25 et 26 septembre 2013
IPA Dely Ibrahim**

**Dr ZMIRI
Service de Gastro-entérologie
CHU BEO**

GENERALITES

- BARGEN 1936
- risque des ATE → MICI : 3 fois +élevé /celui de la pop Gle
- Fréquence réelle difficile à préciser (études rétrospectives)
- Fréquence globale : 1à 8% selon les séries et 40% dans les séries autopsiques
- Décrites chez l'adulte jeune et l'enfant
- Les thromboses sont essentiellement veineuses mais peuvent être artérielles (post opératoires +++)

- Les thromboses :
 - plus fréquentes chez les jeunes
 - 2/3 cas phase active(facteurs acquis)
 - 1/3 cas phase quiescente(facteurs héréditaires)

- l'incidence des TVP au cours des MICI

40/ 100.000 hab/an ===) M Crohn

Bernstein et al

- Caractérisées par des **rechutes**
- Cause importante de morbidité de mortalité dans les MICI
(mortalité : 8-25%)

Frequency of Thromboembolic Complications in Patients With IBD

First author	Year	Number of causes examined	Frequency of thromboembolic disease (%)
Clinical studies			
Bargen1	1936	1500	1.2
Ricketts127	1949	206	1.9
Dennis4	1952	261	7.5
Edwards128	1964	624	6.7
Talbot11	1986	7199	1.3
Webberley69	1993	104	7.7
Jankelson129	1997	145	2.8
Jackson130	1997	11,402	0.7 ^a
Miehler6	2004	618	6.2
<u>Postmortem studies</u>			
Bargen1	1936	43	31
Warren131	1949	180	6.7
Sloan132	1950	99	41
Graef133	1966	100	39

Review of hospital admissions with first or second diagnosis of IBD, of which 0.7% had a thrombotic episode documented as a concurrent diagnosis.

PHYSIOPATHOLOGIE (1)

Les complications thrombo-emboliques au cours des MICI :

- multifactorielles
- souvent liées a l'activité de la maladie (poussées évolutives)
- favorisées par des facteurs :
 - . héréditaires (déficit en protéines S,C, AT III)
 - . acquis (alitement, chirurgie, sepsis, CO, cathétérisme)

PHYSIOPATHOLOGIE (2)

Rappel physiologique

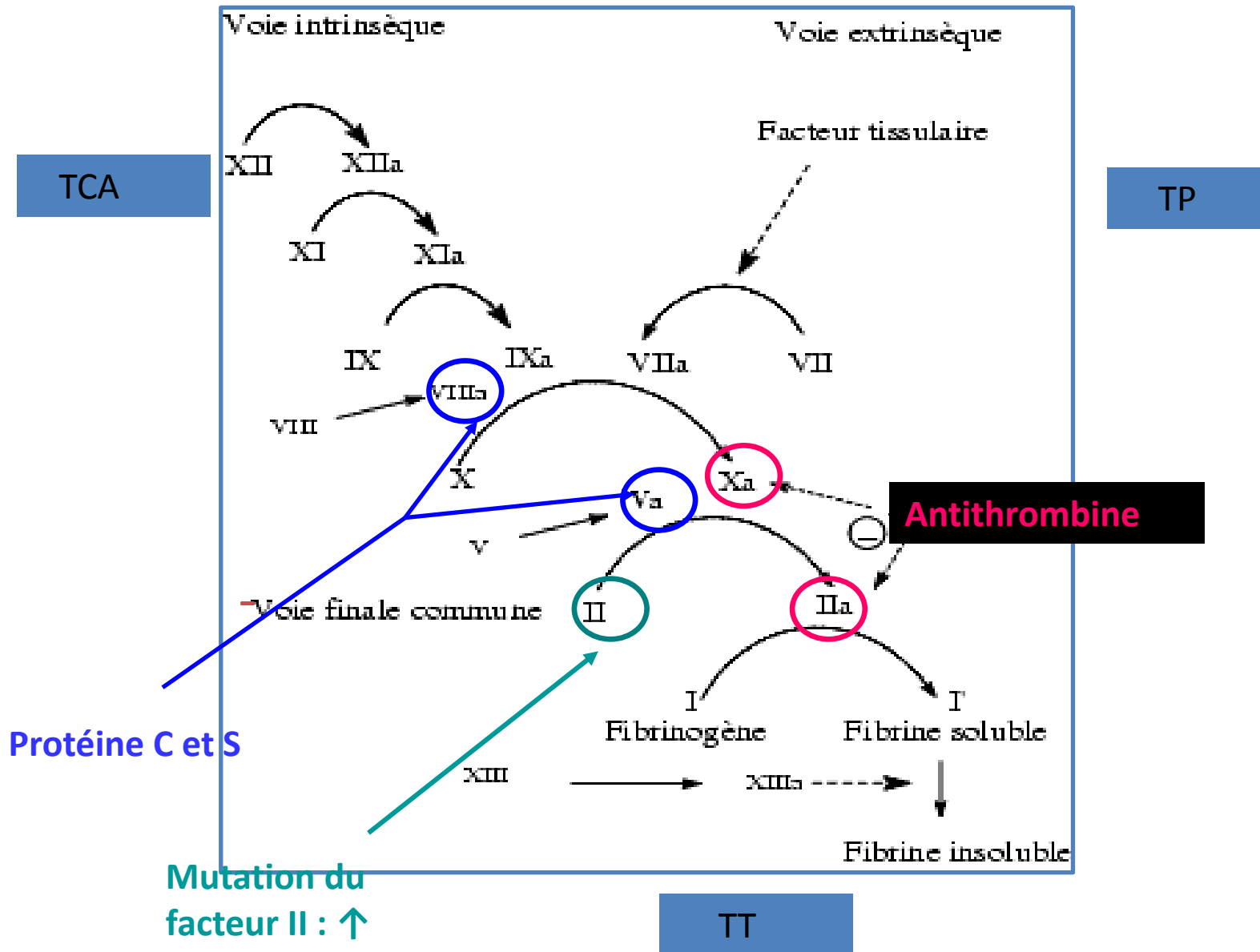
L'hémostase comporte 3 étapes :

===) l'hémostase primaire (plaquettes)

===) la coagulation (facteurs de la coagulation)

===) la fibrinolyse (fibrine)

Etapes de la coagulation



PHYSIOPATHOLOGIE (3)

•Au cours des MICI, il existe un **état préthrombotique** induit par l'activité de la maladie et conséquence de plusieurs anomalies:

- anomalies de l'hémostase primaire
- Anomalies de la coagulation
- Hypofibrinolyse ou hyperhomocystéinémie

• Altération de l'hémostase primaire

- Anomalies des plaquettes ==> thrombocytose

==> ↑ activation et agrégation des plaquettes

==> activation de l'agrégation leucocytes -plaquettes

- Anomalies endothéliales : anatomiques et fonctionnelles en réaction aux médiateurs de l'inflammation (endotoxines et cytokines tel que le TNF et IL1)

==> ↓ activation de la protéine C

==> ↑ taux circulant du facteur de WILLEBRAND (par ↑ production de TNF α)

==> Ac anti-cellules endothéliales (+)

• Activation de la coagulation

- ↑ facteurs pro-coagulants (FV, VIII, IX)
- ↓ facteurs anti-coagulants (F XIII, protéine S, C et AT III)

•Hypofibrinolyse

- ↑ facteurs inhibiteurs du plasminogène
- production d'AC anti tPA (type plasminogen activator)

• Hyperhomocysteinémie

Homocystéine : acide aminé sulfuré (métabolisme de la méthionine)

Hyperhomocystéinémie : facteur de risque indépendant de **thromboses artérielles** et **veineuses**.rare,touche 5à7% pop.gle

- **héréditaire** : secondaire a un déficit enzymatique (mutation C677T du gène MTHFR)
- **acquise** ==) déficit en VB12 (atteinte iléale terminale ou réséction iléale étendue)
==) déficit en folates (TRT par sulfasalazine ou méthotrexate)

non corrélée a l'activité et l'intensité de la maladie

hyperhomocystéinémie héréditaire : pas de ≠ entre RCUH et MC

•Rôle de l'inflammation au cours de la MICI

- L'inflammation : rôle prépondérant dans l'apparition d'un **état d'hypercoagulabilité** favorisé par des facteurs acquis ou constitutionnels (**thrombophilie**)

- pas de \neq de prévalence des thrombophilies entre patients MICI et pop Gle mais leur présence augmenterait le risque thrombo-embolique

•Conséquences de l'inflammation :

- Rôle des endotoxines : interaction avec IL1 et TNF α ==) **activation de la cascade de la coagulation**

- IL6 ==) \uparrow Tx thrombopoïétine hépatique ==) **thrombocytose +++**

- TNF α ==) \uparrow Tx circulant fact de WILLEBRAND et Fact tissulaire

- IL1 ==) \downarrow **activation protéine S, C et fact tissulaire**

- **autres mécanismes** : \downarrow AT III au cours de la phase active ==) fuite protéique intestinale
==) hyperconsommation (thrombine)

Rôle des médicaments

- Corticoïdes: réduisent la fibrinolyse
- Méthotrexate: augmente le taux d'homocystéine
- Inhibiteurs de calcineurine (ciclosporine, tacrolimus) : augmentent l'agrégation plaquettaire
- 5 ASA ,Azathioprine ,6MP et anti TNF inhibent l'activation des plaquettes et donc l'inflammation

Formes anatomo-cliniques

- Les manifestations cliniques dépendent de la **localisation de la thrombose**
- Les **thromboses veineuses profondes des MI** avec ou sans **embolie pulmonaire** sont les complications **les plus fréquentes** au cours des MICI et leur diagnostic repose sur la clinique, la biologie (D-Dimères) et l'imagerie (echodoppler, Angio TDM, et Angio IRM)
- Les **thromboses du système porte** sont **rare** au cours des MICI, 7 cas décrits dans la littérature (GECB 2004).
- Elles sont favorisées par **l'association de plusieurs facteurs pro-thrombotiques** (40X supérieure / pop Gle)
- La thrombocytémie latente serait un facteur favorisant de la thrombose des veines hépatiques au cours des MICI

- Les **thromboses mésentériques** sont **rare**s mais **grave**s
- Dc clinique difficile, se manifeste par des douleurs abdominales, fièvre, un tableau d'infarctus splénique ou intestinal d'installation moins brutale qu'en cas d'obstruction artérielle
- Le Dc de certitude repose sur l'Angio TDM
- **Risque d'infarctus veineux mésentérique** (intestinal) en cas de **retard diagnostique**
- Y penser en période **peri-opératoire** (plusieurs cas après colectomie pour MICI)

- La **thrombose veineuse cérébrale** : localisation **insolite, exceptionnelle** et **grave** au cours des MICI
- 2 cas de thrombose de l'artère cérébrale à l'origine d'**AVC ischémiques** rapportés par une équipe tunisienne chez 2 patientes porteuses d'une maladie de Crohn iléo-colique étendue
- La TVC au cours des MICI survient lors de la **phase active et/ ou compliquée** de la maladie mais peut survenir en dehors de la poussée
- Il est probable que le risque thrombotique soit augmenté en cas de **thrombophilie** au cours d'une MICI justifiant sa recherche systématique en particulier dans cette population classiquement jeune de patients

- Autres localisations plus rares : thrombose de la veine centrale de la rétine, de la veine jugulaire, rénale, brachio-céphalique
- Un cas de **thrombose de l'artère vertébrale gauche** a l'origine d'un AVC ischémique a été rapporté

A QUI DEMANDER UN BILAN DE THROMBOPHILIE ?

- Quand le 1^{er} épisode de thrombose veineuse survient avant l'âge de 40ans
- En cas de rechute de TV
- En présence d'antécédents familiaux de TVP ou d'embolie pulmonaire
- Si la thrombose survient en phase quiescente de la MICI
- Devant une localisation atypique
- association thrombose veineuse et artérielle

QUEL BILAN DEMANDER ?

Le bilan comprendra :

- Le dosage des facteurs de la coagulation VIII et IX
- le dosage des inhibiteurs de la coagulation (protéine S, C, Antithrombine III)
- Le dosage de l'homocysteine
- la recherche de la mutation du gène MTHFR si hyperhomocystéinémie
- Le recherche de la mutation du facteur V LEIDEN et du gène de la prothrombine
- Le test de résistance a la protéine C activée
- La recherche d'anticoagulants circulants et d'anti phospholipides

TRAITEMENT

BUTS :

- Améliorer les symptômes
- Eviter l'embolie pulmonaire
- Prévenir l'extension et la récurrence de la thrombose
- Eviter le syndrome post-thrombo-embolique

Anticoagulants

- Depuis 1970 l'**héparine** est le traitement de référence de la phase aigue d'une TVP
- L'héparine: **prévient l'extension de la TV et la survenue d'EP**
- **HBPM**: plusieurs avantages par / HNF:
 - Doses fixes et adaptées au poids
 - Administrés en s/cutanée en 1 ou 2 injections
 - Aussi efficace et aussi sure HNF
 - Réduit le cout de la PEC(ambulatoire)

Posologie recommandée pour chacune des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP)

Molécule

Posologie

Lovenox	Énoxaparine DCI	100 UI anti-Xa/12 h
Fragmine	Daltéparine DCI	100 UI anti-Xa/12 h
Fraxiparine	Nadroparine DCI	85 UI anti-Xa/12 h
Fraxodi	Nadroparine DCI	171 UI anti-Xa/24 h
Innohep	Tinzaparine DCI	175 UI anti-Xa/24 h

Anti vitamines K « AVK »

- Ne peuvent pas être utilisés seuls dès le début du trt, le relais se fait dès la 24 ou 48 H d'héparine
- Maintenir la dose d'HBPM inchangée avec les AVK jusqu'à ce que l'INR soit sup à 2 pdt 2 jours consécutifs
- La dose initiale d'AVK est de 1 Cp pris le soir et à la même heure
- Le 1^{er} contrôle :36-72 H après la 1ere prise
- La dose administrée est ajustée par $\frac{1}{4}$ de Cp en fonction de l'INR mesuré toutes les 48/72 H pdt la phase d'équilibration
- Une fois l'équilibre obtenu la surveillance biol se fera /8J puis /15 j puis / mois

Les indications du traitement

- Traitement de l'accident TE en phase aigue
 - *MICI en phase active
 - *MICI en phase de rémission
- Traitement prophylactique

Traitement de la phase aigue

- MICI en phase active:
Traitement de la MICI +++:médical ou chirurgical
HBPM en courte durée et **relais rapide par AVK**
- MICI en rémission:
HBPM puis AVK

Traitement de la phase aiguë

Durée du traitement anticoagulant

- **3mois minimum** dans le contexte MICI
- TVP et/ou EP + facteur de risque permanent → **TRT > 6mois et +**
- Ne pas prolonger la durée du trt si 1^{er} épisode de TV en phase active de la maladie surtout si celle-ci est contrôlée médicalement ou chirurgicalement
- Prolonger la durée du trt dans le cas contraire et en cas d'ATCD d'embolie pulmonaire
- Traitement de **durée indéfinie** si fact génétique de thrombose
- TRT d'**au moins 6 mois** dans les atteintes **insolites** (cérébrales)

Surveillance du traitement

- **Clinique:**

Recherche de signes d'**extension** de la thrombose ,signes d'**hémorragie**

- **Avant tout biologique :**

Avant la mise en route de l'héparine: FNS avec taux de plaquettes ,TP,TCA
calcul de la clearance à la créatinine

HBPM: surveiller plaquettes

AVK: INR+++

Prophylaxie (1)

- Le **contrôle du processus inflammatoire** au cours des Mici est la clé de la **réduction du risque TE**
- Correction des déficits nutritionnels et vitaminiques est importante, particulièrement si une chirurgie ou une immobilisation prolongée sont envisagées
- Le tabac et la prise de médicaments favorisant les thromboses t.q les « oestro progestatifs » sont à éviter

Venous thromboembolism with inflammatory bowel disease

Hugh James Freeman. *World J Gastroenterol* 2008 February 21; 14(7): 991-993

ECCO Statement 13I

Antithrombotic prophylaxis should be considered in all hospitalized patients with CD [EL5, RG D].

Treatment of venous thromboembolism in IBD should follow established antithrombotic therapy options [EL 1a, RG A] taking into account the potentially increased risk of bleeding [EL5, RG D].

ECCO2010 :prophylaxie systématique chez tout patient hospitalisé MICI

Prophylaxie(2)

Groupe à haut risque:

- Patient hospitalisé
- Patient âgé
- Maladie active
- Histoire familiale de TVP
- Antécédents personnels de TVP
- Facteurs de risque associés: Gsse,résections greliques étendues.....

Prophylaxie (3)

- Etude de Grainge MJ: prophylaxie des poussées en ambulatoire surtout si CTC et CRP+
- Peuvent être utilisés :HNF,HBPM et les AVK

RECOMMANDATIONS

- Demander un **bilan de thrombophilie** devant: 1^{er} épisode de TV avant l'âge de 40ans+ou-facteur déclenchant, rechute de TV, ATCDs familiaux de TVP ou EP, thrombose en phase quiescente de MICI, localisation atypique
- TVP sur MICI active ou quiescente: HBPM puis relais par AVK pendant **3mois minimum**
- TVP avec EP → **6mois et plus**
- Localisation atypique → **6mois et plus**
- TVP avec thrombophilie héréditaire → **TRT au long cours**
- Prophylaxie **systematique** chez **tout patient hospitalisé MICI**
- Prophylaxie des **sujets à haut risque**: sujet âgé, mdie active, ATCDs P ou F de TVP, Gsse, resection intestinale étendue
- D'autres études sont nécessaires pour étendre cette recommandation aux **patients traités en ambulatoire**