

CONSENSUS INTERNATIONAL SUR LA PREVENTION DES EVENEMENTS THROMBOTIQUES VEINEUX ET ARTERIELS CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE MALADIES INTESTINALES INFLAMMATOIRES (MII OU MICI).

Pablo A. Olivera, Stephane Zuily, Paulo G. Kotze, Veronique Regnault, Sameer Al Awadhi, Peter Bossuyt, Richard B. Gearry, Subrata Ghosh, Taku Kobayashi, Patrick Lacolley, Edouard Louis, Fernando Magro, Siew C. Ng, Alfredo Papa, Tim Raine, Fabio V. Teixeira, David T. Rubin, Silvio Danese and Laurent Peyrin-Biroulet ✉

Synthèse du Conseil Recommandations de la Société française de Médecine Vasculaire (SFMV) d'après *"International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease (IBD)". [Nat Rev Gastroenterol Hepatol.](#) 2021; 18(12): 857–873. Published online 2021 Aug 27. doi: [10.1038/s41575-021-00492-8](https://doi.org/10.1038/s41575-021-00492-8)
<https://doi.org/10.1038/s41575-021-00492-8>
[International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease \(nih.gov\)](#)
(www.nature.com/nrgastro)*

Membres du conseils recommandations : C. Bonnin, L. Bressollette, K. Ezzaki, G. Gladu, M. Gras, FX Himpens, R. Jacquet, J Laffont (joy.laffont@wanadoo.fr), G. Mahé, S. Zuily.

Réalisation du document : Une réunion virtuelle a eu lieu en mai 2020 impliquant 14 experts internationaux des MICI et de 3 experts en thrombose de 12 pays. Les déclarations proposées ont été votées de manière anonyme. L'accord a été défini pour chaque énoncé par la réponse « entièrement d'accord » ou « majoritairement d'accord » d'au moins 75 % des participants votant. Pour chaque déclaration, le niveau de preuve a été noté selon le système de notation « sign » (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Un consensus s'est dégagé pour 19 déclarations.

Niveau de preuves et gradation des recommandations.

Pour chaque déclaration, le niveau de preuve a été évalué selon le système de notation du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Le système de notation SIGN est une hiérarchie d'évaluation critique et de preuve largement utilisée qui présente l'avantage important d'être simple et facile à utiliser. La méthodologie est basée sur un ensemble de variables qui reconnaissent les facteurs clés, en particulier les biais et les facteurs de confusion, qui peuvent influencer la qualité d'une étude.

SIGN grading system.	
Niveaux de preuve	
1++	Méta-analyses de haute qualité, revues systématiques d'ECR (essai clinique randomisé), ou ECR à très faible risque de biais
1+	Méta-analyses, revues systématiques ou ECR bien menées avec un faible risque de biais
1-	Méta-analyses, revues systématiques ou ECR à haut risque de biais
2^{oo}	Revue systématique de haute qualité de cas-témoins ou d'études de cohortes. Études cas-témoins ou de cohorte de haute qualité avec un très faible risque de confusion ou de biais et une forte probabilité que la relation soit causale
2+	Études cas-témoins ou études de cohortes bien menées avec un faible risque de confusion ou de biais et une probabilité modérée que la relation soit causale
2-	Études cas-témoins ou de cohorte avec un risque élevé de confusion ou de biais et un risque significatif que la relation ne soit pas causale
3	Études non analytiques, par exemple rapports de cas, séries de cas
4	Opinion d'expert

Intention : Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), à savoir la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse (rectocolite hémorragique), sont un groupe d'affections systémiques avec inflammation intestinale prédominante. Semblable à d'autres maladies inflammatoires à médiation immunitaire (IMID), comme le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde, les MICI peuvent être associées à différentes comorbidités, y compris la thrombose. Les patients atteints de MICI présentent un risque accru d'événements thrombotiques veineux et artériels.

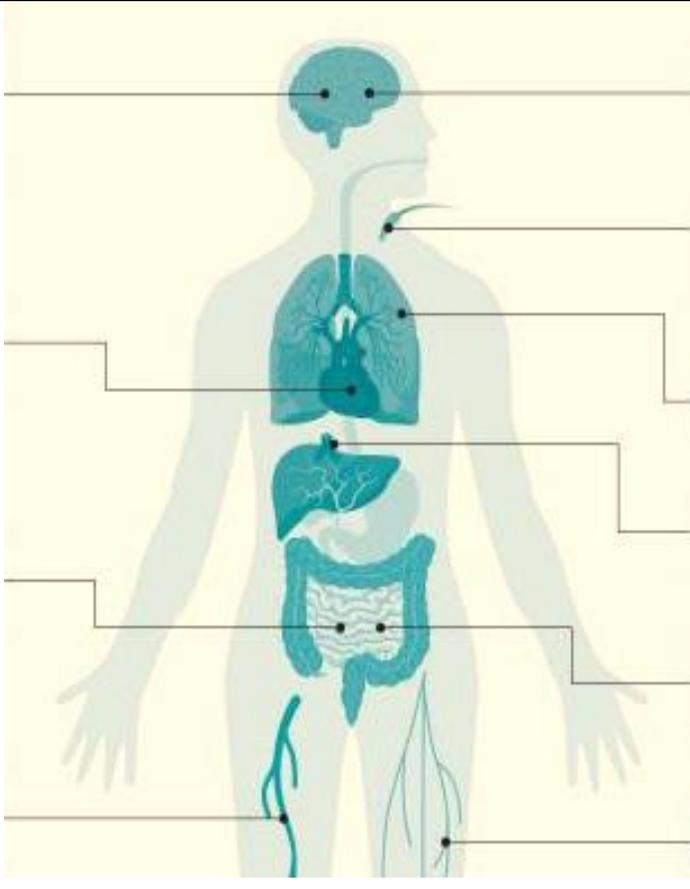
Les patients atteints de MICI ont plusieurs facteurs qui influencent les mécanismes physiopathologiques de la thromboembolie veineuse (TEV) englobés dans la triade bien connue de Virchow : stase de l'écoulement veineux (par exemple, repos au lit), lésion endothéliale (par exemple, chirurgie ou traumatisme) et hypercoagulabilité (par exemple, inflammation par plusieurs mécanismes, septicémie et anticorps antiphospholipides).

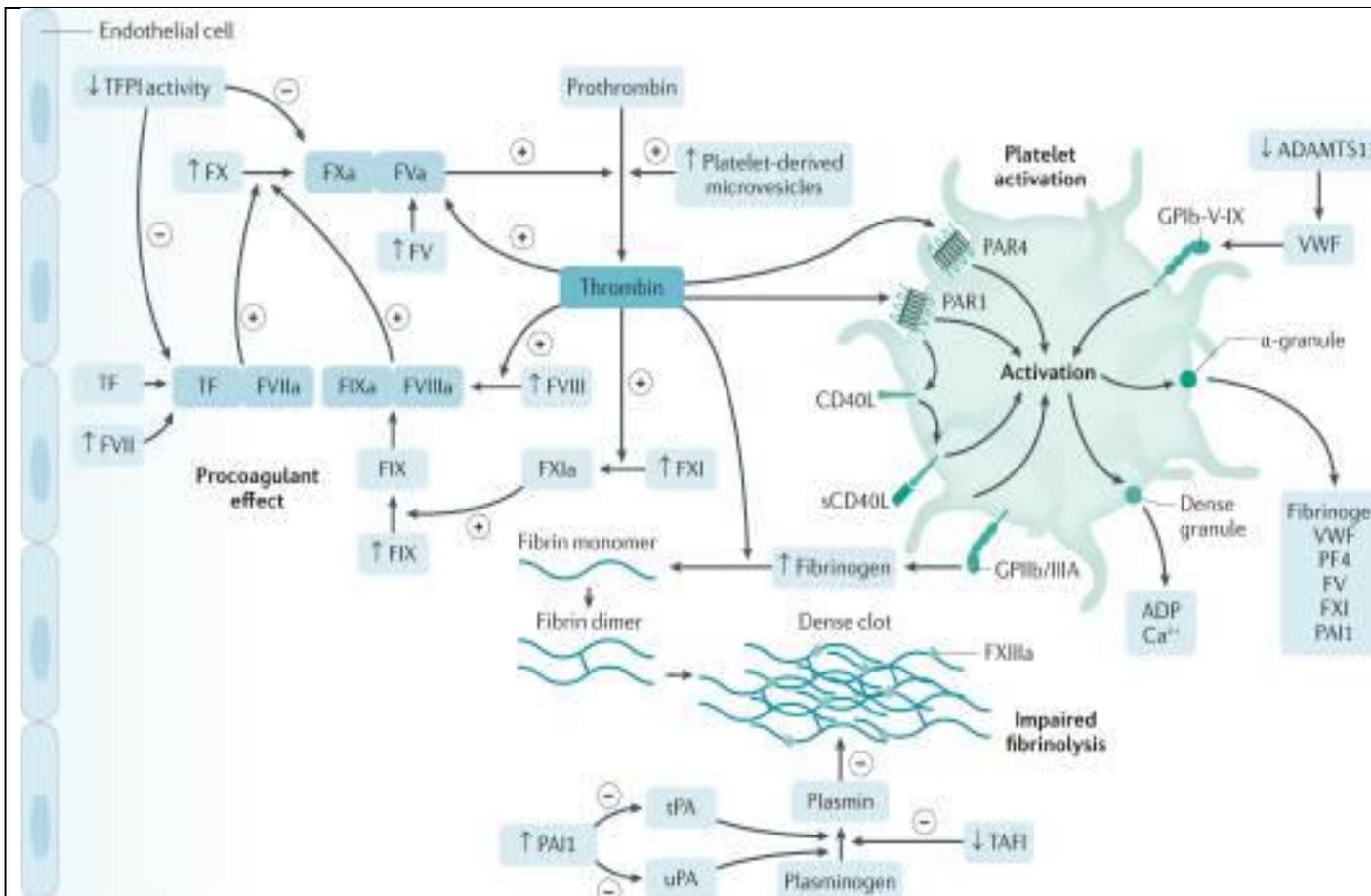
L'inflammation joue un rôle important dans le développement de la maladie athéroscléreuse accélérée, qui peut entraîner des événements thrombotiques artériels.

L'activité de la maladie est un facteur de thrombose modifiable chez les patients atteints de MICI, et les médecins devraient viser à obtenir une rémission profonde pour réduire le risque. Les thérapies pour les MICI ont le potentiel pour moduler ce risque. Les agents anti-TNF alfa pourraient être associés à un risque réduit d'événements thrombotiques. L'exposition aux corticoïdes devrait être limitée. La thromboprophylaxie à dose préventive standard est indiquée lors de l'hospitalisation quelle qu'en soit la cause chez les patients atteints de MICI.

Les objectifs du consensus basé sur les preuves, étaient les suivants : résumer les preuves disponibles concernant le risque d'événements thrombotiques chez les patients atteints de MICI, ainsi que la façon dont ce risque est modulé par les traitements médicamenteux couramment utilisés dans les MICI (c'est-à-dire le 5-ASA, les thiopurines, le méthotrexate, les corticoïdes, les agents biologiques et le tofacitinib) ; définir le risque d'événements thrombotiques veineux et artériels chez les patients atteints de MICI ; donner des recommandations sur la réduction du risque d'événements thrombotiques ; définir le risque de thrombose liée aux traitements médicamenteux couramment utilisés chez les patients atteints de MICI ; formuler des recommandations pratiques concernant les aspects épidémiologiques, la prévention et la réduction du risque de thrombose liée au médicament chez les patients atteints de MICI.

IBD intestinal bowel disease = MII maladies inflammatoires intestinales ou **MICI maladies inflammatoires chroniques intestinales** = maladie de Crohn et colite ulcéro-hémorragique (ou RCH).

Thrombose artérielle		Thrombose veineuse.
<p data-bbox="188 292 732 378">Maladies cérébrovasculaires</p>		<p data-bbox="1471 292 2020 378">Thrombose Veineuse Cérébrale</p>
<p data-bbox="188 531 732 617">Cardiopathies ischémiques</p>		<p data-bbox="1471 419 2020 505">Thrombose sur cathéter</p>
<p data-bbox="188 770 732 857">Ischémie mésentérique</p>		<p data-bbox="1471 595 2020 681">Embolie Pulmonaire</p>
<p data-bbox="188 770 732 857">Ischémie mésentérique</p>		<p data-bbox="1471 738 2020 825">Syndrome de Budd-Chiari</p>
<p data-bbox="188 1010 732 1096">AOMI</p>		<p data-bbox="1471 882 2020 968">Thrombose veine porte veine mésentérique</p>
<p data-bbox="188 1010 732 1096">AOMI</p>	<p data-bbox="1471 1026 2020 1112">Thrombose Veineuse Profonde</p>	
<p data-bbox="188 1137 1998 1217">Sites artériels et veineux de thrombose chez les patients atteints de MICI. Les sites communs de thrombose artérielle et veineuse sont indiqués en gras, les sites atypiques ne sont pas en gras.</p>		



Physiopathologie de la thrombose dans les MICI.

Cette figure illustre les altérations impliquées dans le risque accru de thrombose chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI

- altérations plaquettaires jusqu'à l'activation;
- altérations procoagulantes conduisant à l'activation de la cascade de coagulation;
- fibrinolyse dérégulée.

ADAMTS13, une désintégrine et métalloprotéinase avec thrombospondine de type 1, 13^{ème} membre; GPIIb/IIIa= glycoprotéine IIb/IIIa; PAI1 = inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1; PAR = récepteur activé par la protéase; PF4 = facteur plaquettaire 4; TAFI= inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine; TF = facteur tissulaire; TFPI = inhibiteur de la voie du facteur tissulaire; tPA = activateur tissulaire du plasminogène; uPA = activateur du plasminogène de type urokinase; VWF = facteur von Willebrand. *Éléments adaptés avec la permission de la réf.7, Elsevier.*

CONSENSUS	<u>ENONCE</u>	CONSENSUS ATTEINT POUR	NIVEAU DE PREUVE
RISQUE D'ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES VEINEUX ET ARTERIELS DANS LES MICI.			
Consensus 1	Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont associées à un risque deux fois plus élevé d'événements thromboemboliques veineux (ETV).	94% (entièrement d'accord 65%, la plupart du temps d'accord 29%)	2+
Consensus 2	Les patients atteints de MICI doivent faire l'objet d'un dépistage des facteurs de risque de ETV.	100 % (entièrement d'accord 75%, la plupart du temps d'accord 25%)	4
Consensus 3	Le risque d'ETV chez les patients atteints de MICI est lié à l'activité de la maladie et il est encore accru pendant l'hospitalisation.	100% (entièrement d'accord 82%, la plupart du temps d'accord 18%)	2-
Consensus 4	Une thromboprophylaxie doit être administrée aux patients atteints de MICI pendant l'hospitalisation, quelle qu'en soit la cause. Les héparines de bas poids moléculaire HBPM ou le fondaparinux sont recommandés plutôt que l'héparine non fractionnée HNF à faible dose. La prophylaxie doit être maintenue pendant la période d'hospitalisation. La prolongation de la prophylaxie après la sortie de l'hôpital ne doit être envisagée que chez les patients présentant des facteurs de risque de ETV importants.	89% (entièrement d'accord 18 %, majoritairement d'accord 71%.)	2+
Consensus 5	Une thromboprophylaxie doit être envisagée chez les patients ambulatoires atteints de MICI active présentant des facteurs de risque connus de ETV, et maintenue jusqu'à ce que le patient soit en rémission.	95% (entièrement d'accord 24%, la plupart du temps d'accord 71%)	4
Consensus 6	La thromboprophylaxie n'augmente pas le risque de saignements gastro-	100% (tout à fait d'accord 41%,	2+

	intestinaux liés aux MICI chez les patients atteints d'une maladie active.	la plupart sont d'accord 59%)	
Consensus 7	La MICI est associée à un risque accru faible mais significatif d'événements thrombotiques artériels, en particulier chez les jeunes patients atteints d'une maladie active.	100% (entièrement d'accord 41%, la plupart d'accord 59%).	2++
Consensus 8	Le risque d'accidents vasculaires cérébraux et de cardiopathies ischémiques semble être plus fréquent chez les femmes atteintes de MICI, mais pas chez les hommes.	94% (entièrement d'accord 25 %, plutôt d'accord 69 %)	2++
Consensus 9	Le risque de maladie artérielle périphérique est légèrement augmenté, surtout chez les jeunes patients atteints de la maladie de Crohn.	87 %. (entièrement d'accord 40%, plutôt d'accord 47%)	2+
Consensus 10	Le risque d'ischémie mésentérique est augmenté chez les patients atteints de MICI, en particulier chez les jeunes patients atteints de rectocolite (ulcéro)hémorragique.	93 %. (entièrement d'accord 33 %, majoritairement d'accord à 60%	2+
Consensus 11	Le contrôle de l'activité de la maladie est un important facteur de réduction du risque d'événements thrombotiques veineux et artériels chez les patients atteints de MICI.	93 %. (entièrement d'accord 40%, majoritairement d'accord 53%)	4
Consensus 12	Les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire doivent être activement recherchés et contrôlés chez les patients atteints de MICI.	100 %. (entièrement d'accord 73 %, plutôt d'accord 27%)	4
RISQUE D'ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES LIÉS AUX TRAITEMENTS CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE MICI.			
Consensus 13	Il existe des preuves limitées concernant l'effet sur le risque d'ETV avec l'utilisation de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA), des thiopurines ou du méthotrexate chez les patients atteints de MICI.	100 %. (tout à fait d'accord 47 %, majoritairement d'accord 53)	3
Consensus 14	Le 5-ASA est associé à un risque réduit de cardiopathie ischémique chez les patients atteints de MICI, en particulier lorsqu'il est administré sur le long terme.	100 %. (entièrement d'accord 36%, majoritairement d'accord 64%)	2-

Consensus 15	Les corticoïdes sont associés à une augmentation du risque d'événements thrombotiques veineux et artériels chez les patients atteints de MICI.	100 %. (entièrement d'accord 31 %, plutôt d'accord 69 %)	2++
Consensus 16	Les agents anti-TNF peuvent être associés à une diminution du risque de ETV chez les patients atteints de MICI.	100%. (entièrement d'accord 41%, plutôt d'accord 59%)	2+
Consensus 17	Les agents anti-TNF peuvent être associés à un risque réduit d'événements artériels chez les patients atteints de MICI.	94 %. (entièrement d'accord 29%, majoritairement d'accord 65%).	2+
Consensus 18	Le tofacitinib peut être associé à un risque accru dose-dépendant d'ETV chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avec des facteurs de risque de ETV. Selon les preuves disponibles, aucune augmentation du risque d'ETV n'a été observée dans l'ensemble de la population présentant une colite ulcéreuse traitée par le tofacitinib.	100%. (entièrement d'accord 50%, la plupart du temps d'accord 50%)	1++
Consensus 19	Le tofacitinib n'est pas associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs chez les patients atteints de rectocolite hémorragique.	100%. (entièrement d'accord 50%, la plupart du temps d'accord 50%)	1-

RECOMMANDATION DE BASE <i>BID deux fois par jour ; MII/MICI maladie inflammatoire chronique intestinale ; TEV thromboembolie veineuse = ETV évènement thromboembolique veineux.</i>	Force	Énoncé correspondant dans le consensus.
---	--------------	---

Les patients atteints d'une MICI doivent bénéficier d'un dépistage des facteurs de risque d'ETV (remarque : la recherche d'une thrombophilie héréditaire ne doit pas être systématique).	D	2
Une thromboprophylaxie doit être administrée aux patients atteints d'une MICI pendant l'hospitalisation quelle que soit la cause et maintenue pendant le temps de l'hospitalisation.	C	4
Une prolongation de la thromboprophylaxie après la sortie d'hospitalisation ne doit être envisagée que pour des patients présentant des facteurs de risque d'ETV importants.	D	4
Une thromboprophylaxie doit être envisagée chez les patients ambulatoires atteints d'une MICI active et présentant des facteurs de risque connus pour la MTEV.	D	5
Un contrôle optimal de l'activité de la MICI permet de réduire le risque d'événements thrombotiques ; une rémission « profonde » devrait être la cible	D	11
Les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire établie doivent être activement explorés et contrôlés chez les patients atteints de MICI.	C	12
Le sevrage tabagique doit être encouragé.	B	12
La supplémentation en folates doit être conseillée chez les patients atteints de MICI traités par méthotrexate pour éviter l'hyperhomocystéinémie.	C	13
L'exposition aux corticoïdes doit être limitée pour éviter les événements thrombotiques veineux et artériels.	B	15
Le tofacitinib 10 mg x 2/ jour doit être utilisé en traitement d'induction jusqu'à 16 semaines ; Tofacitinib 5 mg x 2/jour devrait être la dose d'entretien. Chez les patients avec une réponse insuffisante à la dose d'entretien, une augmentation de la dose à 10 mg x 2/jour pourrait être envisagée chez les patients sans facteur de risque connu de ETV et sans alternatives thérapeutiques.	B	18

Grades de recommandations (SIGN).

A	Au moins une méta-analyse, une revue systématique ou un ECR noté 1++ et directement applicable à la population cible ; ou un ensemble de preuves composé principalement d'études notées 1+, directement applicables à la population cible et démontrant la cohérence globale des résultats.
B	Un ensemble de preuves comprenant des études notées 2++, directement applicables à la population cible et démontrant la cohérence globale des résultats ou de preuves extrapolées à partir d'études évaluées 1++ ou 1+
C	Un ensemble de preuves comprenant des études notées 2+, directement applicables à la population cible et démontrant la cohérence globale des résultats ou des études cas-témoins ou de cohorte de haute qualité avec un très faible risque de confusion ou de biais et une forte probabilité que la relation soit causale de preuves extrapolées à partir d'études évaluées 2++.
D	Niveau de preuve 3 ou 4 ou de preuves extrapolées à partir d'études évaluées 2+.

Rappel - Facteurs de risque d'événements thrombotiques veineux ETV	
Facteurs de risque Majeurs / Principaux	• Cancer actif
	• Chirurgie récente (dans les 3 mois) avec anesthésie générale pendant >30 min
	• Traumatisme des membres inférieurs
	• Thrombophilie à haut risque (par exemple, syndrome des antiphospholipides, déficit en antithrombine)
	• Immobilisation (confinement au lit à l'hôpital avec privilèges de salle de bain pour une condition médicale aiguë pendant > 3 jours)
Facteurs de risque Mineurs	• Chirurgie récente (dans les 3 mois) avec anesthésie générale pendant <30 min
	• Cathéter veineux
	• Âge avancé (>65 ans)
	• Grossesse et période post-partum (2 mois après l'accouchement)
	• Contraceptifs oraux contenant des œstrogènes
	• Traitement hormonal substitutif
	• Thrombophilie à faible risque (par exemple, polymorphisme de Leiden du facteur V, mutation du gène de la prothrombine)
	• Antécédents de thromboembolie veineuse
	• Hyperhomocystéinémie
	• Obésité
	• Vols long-courriers