



Prévalence de la thrombose veineuse profonde au cours de la prise en charge du purpura thrombotique thrombopénique

Expérience du centre national de référence des Micro-angiopathies thrombotiques

Expérience du centre régional rouennais

*Journée nationale CNR MAT
18 Octobre 2013*

SAUVETRE G.

Généralités sur le PTT

- Maladie rare (4 cas par million d'hab. par an)
- Mortalité reste élevée (10 -15%) malgré l'amélioration majeure de la prise en charge (échanges plasmatiques, Rituximab, meilleure connaissance des praticiens)
- Phénotype thrombotique majeur conditionnant la morbi-mortalité
- Atteinte macrovasculaire artérielle bien connue, impact clinique évident
- Atteinte veineuse peu connue, considérée comme complication des thérapeutiques (échanges plasmatiques, cathéter centraux...)
- Pas d'évaluation de l'impact de la thrombose veineuse sur l'évolution du PTT ou de l'impact des thérapeutiques sur la survenue d'un événement TVP

Atteintes macrovasculaires au cours du PTT

■ Thromboses artérielles:

- Initiale, point d'appel clinique classique d'entrée dans la maladie (signe neurologique),
- Symptomatique, bien documenté (scanner, IRM)
- AVC ischémique +++
- Atteinte cardiaque sous-estimée

■ Thromboses veineuses:

- La plus fréquente (50%, Camous 2012), complication évolutive liée à la maladie? Lié au traitement?
- Peu symptomatique +++ donc peu recherché de manière spontanée
- Rôle clé du cathéter, 10% de thromboses de cathéters (Howard 2006, Rizvi 2000)
- Impact de l'agression endothéliale majeur dans les thromboses veineuses
- Hypothèse d'une association à une aggravation évolutive du PTT (Clabault SRLF 2009)

Rationnel de l'étude

- Pourquoi limiter l'analyse au PTT et pas aux autres MAT?
 - *Camous, 2012*: SHU TVP+ 3/19 et PTT TVP+ 18/36
 - *Clabault, 2009*: SHU TVP+ 2/10 et PTT TVP+ 6/11
- Maladie avec fort phénotype thrombotique microvasculaire
 - lié aux propriétés conformationnelles des multimères de HPM de VWF
 - Condition de « shear-stress » important dans la microcirculation  Activation agrégation plaquettaire
- Rôle de l'activation endothéliale
 - Rôle des IgG anti ADAMTS13 et Microparticules circulantes d'origine endothéliales = profil pro-coagulant
- Hémolyse: mécanisme thrombotique associé
- Iatrogénie:
 - Cathéter central+++
 - Corticoïdes
 - Splénectomie ?
 - Echange plasmatique/ Plasma seul?
 - Transfusion plaquettaire?

Objectifs

- Objectif principal :
 - Décrire la prévalence des thromboses veineuses profondes au cours de la prise en charge en aigue du PTT
- Objectifs secondaires:
 - Identifier des facteurs de risque associés à la survenue d'une thrombose veineuse profonde
 - Evaluer le retentissement d'un épisode thrombotiques sur l'évolution du PTT

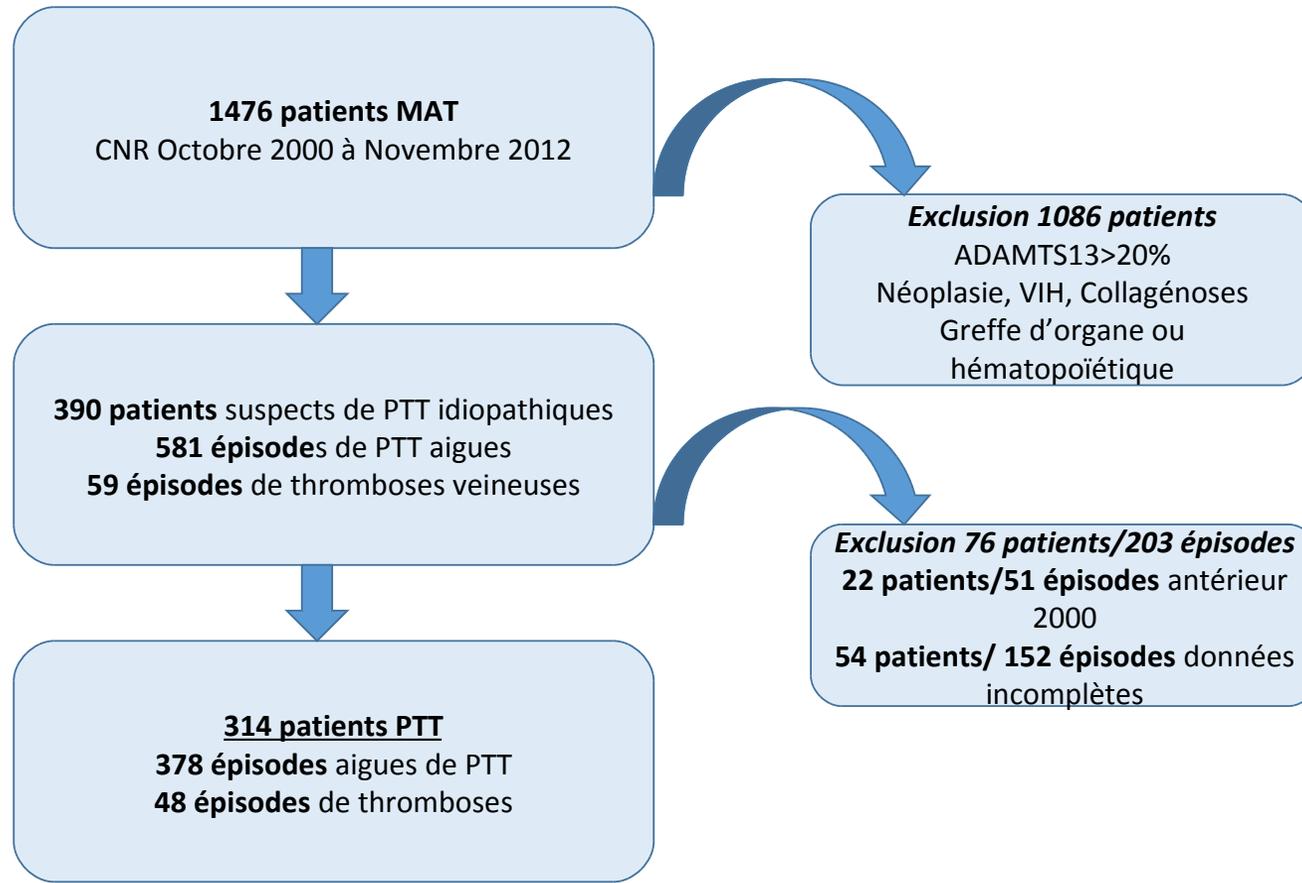
Matériels et méthodes

- Etude rétrospective à partir des données du CNR
- Patients ayant une activité ADAMTS 13 < 20%, inclus dans le registre national d'octobre 2000 à novembre 2012
- Critères d'exclusion:
 - MAT secondaires (néoplasie, VIH, greffe, collagénoses connus)
 - PTT héréditaires
 - Dossiers incomplets (dates de début des EP, dates de rémission absentes)

Merçi
Sandrine!



Schéma d'inclusion



Caractéristiques générales de la cohorte nationale

	314 patients/378 épisodes
Age moyen (an)	39,4 +/-15,6
Sexe (femme)	254 (67,1%)
Ethnie	
Caucasien	70,80%
Africains	20,30%
Autres	8,90%
ATCD MTEV	30 (7,9%)
Tabagisme actif	127 (33,5%)
Contraception OP (% de femmes)	57/254 (22,4%)
Atteinte cérébrale initiale	159 (61%)
Atteinte rénale initiale	111 (32.5%)
Premier épisode	287 (75,9%)
ADAMTS 13 (5 -20%)	18 (4,7%)
Inhibiteur	246/289 (85%)
Echange plasmatique	344 (91%)
Délai moyen rémission (jour)	18,8 (+/-17.6)
Délai moyen de thrombose (jour)	9.9 (+/-7.3)
Décès	36 (9,5%)

- 48 thromboses veineuses profondes durant la prise en charge

Caractéristiques démographiques en fonction de la présence d'un épisode de TVP

	TVP+	TVP-	p-value
Nombre d'épisodes	48	330	
Age moyen (an) (+/- DS)	42.55 (+/- 14.4)	38.78 (+/- 15.7)	0.0408
Sexe (femme)	83.3%	65.4%	0.175
Moyenne Poids (kg) (+/- DS)	72.46 (+/- 18.8)	72.39 (+/- 19.79)	NS
Ethnie			
Caucasien	60%	75.4%	NS
Africains	34%	21.6%	NS
Autres	6%	3%	NS
ATCD TVP	17%	6.3%	0.32
Tabagisme actif	48%	45%	NS
Prise d'antiagrégants	8.8%	7.07%	NS
Contraception OP (% de femmes)	27.7%	35.8%	NS

Caractéristiques clinico-biologiques des patients en fonction de l'épisode de TVP

- **Pas de différence** significative concernant les caractéristiques clinico-biologiques en fonction de l'épisode TVP+ dans la cohorte nationale

	TVP+	TVP-	p-value
Fièvre > 38°C	21.4%	20.2%	NS
Atteinte cérébrale initiale	63.6%	64.5%	NS
Atteinte rénale (Clr MDRD<60ml/min)	31.1%	32.7%	NS
Premier épisode	80.5%	76.5%	NS
Décès	2.9%	10%	0.29

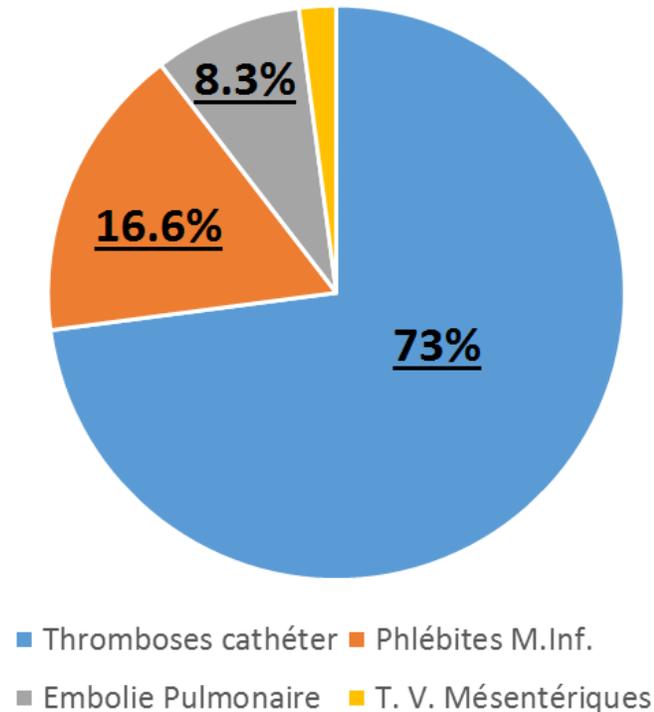
	TVP+	TVP-	p-value
Hémoglobine (dg/l) (+/-DS)	8,28 (+/-2.6)	8,43 (+/-2.4)	NS
Plaquettes (G/l) (+/-DS)	15,057 (+/-9.7)	21,6 (+/-22.9)	NS
LDH (XN) (+/-DS)	5,6 (+/-3.2)	8,7 (+/-51)	NS
MDRD (+/-DS)	68,46 (+/-33)	73,105 (+/-32)	NS
CRP (+/-DS)	39 (+/-51)	36 (+/-54)	NS
Fibrinogène (gr/l) (+/-DS)	3,27 (+/-1.3)	4,51 (+/-1.9)	0.055
Facteurs antinucléaires (>1/80)	60%	47%	NS
Antiphospholipides	20%	13,40%	NS
Activité ADAMTS13 (5-20%) (%)	5,20%	4,60%	NS
Titre Ac Anti ADAMTS 13 (ui/ml) (+/-DS)	79 (+/-57)	77 (+/-46)	NS

Traitements et évolution des patients de la cohorte nationale selon l'épisode de TVP

	TVP+	TVP-	p-value
Nombre de Cathéter posé (+/- DS)	1,7 (+/-0.71)	1,4 (+/-1.4)	0,035
Transfusion plaquettaire	33%	40%	NS
Moyenne plasma/poids (ml/kg) (+/-DS)	2584 (+/-9176)	605 (+/-597)	0,001
Nombre d'EP (+/-DS)	15,974 (+/-12)	10,94 (+/-9.7)	0,005
Nombre de jours d'EP (j) (+/-DS)	15,154 (+/-11)	10,71 (+/-9)	0,007
Délai de rémission (j) (+/-DS)	18,26 (+/- 12)	18,9(+/-18)	NS
Traitement AAP	42%	46,10%	NS
Corticoïdes	84,40%	89,30%	NS
Splénectomie	9,30%	1,80%	0,021
Rituximab	46,80%	33,30%	0,07

Caractéristiques des thromboses dans la cohorte nationale

Thromboses veineuses, cohorte nationale



- Délai moyen de survenue de la thrombose: 9.9 jours(+/- 7,3)
- Volume moyen d'échanges/poids jusqu'à la thrombose 637ml/kg (+/-186)

Au total, sur la cohorte nationale

- Prévalence de TVP de 12,6% au cours de la prise en charge aigue du PTT
- La présence d'une thrombose veineuse profonde est statistiquement associée avec un nombre de cathéter plus élevé
- Le volume et le nombre d'échanges sont augmentés en présence d'une thrombose veineuse profonde sans pouvoir définir s'il s'agit de la cause ou la conséquence.
- Le délai moyen de rémission et le taux de mortalité ne sont pas différents dans les deux groupes. (TVP+ et TVP-)
- La splénectomie est plus souvent pratiquée dans le groupe TVP+ mais ne peut être tenue pour cause de thrombose car postérieure à l'évènement. → atteinte plus sévère ????

Intérêt de l'analyse du sous-groupe provenant du centre rouennais

- Patients rouennais = 10% des épisodes de la cohorte nationale
- Attitude de dépistage des TVP systématique en présence de :
 - Flare-up dans les 10 premiers jours sans décroissance des échanges et/ou aggravation neurologique
 - Patient réfractaire aux échanges à J7
 - Dysfonction de cathéter
 - Et devant tout point d'appel clinique



Quelle rentabilité de cette attitude ?

Caractéristiques générales de la cohorte rouennaise

<i>Nombre</i>	<i>23 patients/32 épisodes</i>
<i>Age moyen (an) (+/-DS)</i>	<i>42.2 (+/-13,7)</i>
<i>Sexe (femme)</i>	<i>67.5%</i>
<i>Ethnie</i>	
<i>Caucasien</i>	<i>90.5%</i>
<i>Africains</i>	<i>5.5%</i>
<i>Autres</i>	<i>4%</i>
<i>ATCD MTEV</i>	<i>15.6%</i>
<i>Tabagisme actif</i>	<i>37.8%</i>
<i>Contraception oestroprogestative</i>	<i>31.5%</i>
<i>Atteinte cérébrale initiale</i>	<i>40.6%</i>
<i>Atteinte rénale initiale</i>	<i>34.4%</i>
<i>Premier épisodes</i>	<i>59.4%</i>
<i>ADAMTS 13 (5 -20%)</i>	<i>2.9%</i>
<i>Inhibiteur</i>	<i>48.2%</i>
<i>Echange plasmatique</i>	<i>96.7%</i>
<i>Délai moyen rémission (jour) (+/-DS)</i>	<i>17.14 (+/-14,13)</i>
<i>Délai moyen de thrombose (jour)</i>	<i>9 (+/- 3.62)</i>
<i>Décès</i>	<i>4 (10.8%)</i>

- 12 thromboses veineuses profondes durant la prise en charge (37.5%)
- 13 doppler réalisés, 11 (84.6%) retrouvant une thrombose veineuse, majoritairement sur cathéter (10/11,91%)

Caractéristiques démographiques en fonction de la présence d'un épisode de TVP

	TVP+	TVP-	p-value
Nombre d'épisodes	12	20	
Age moyen (an) (+/-)	43.917 (+/-14,9)	38.4 (+/-12,9)	0.32
Sexe (femme)	58.3%	72%	0.64
BMI	33,3 (+/-9,69)	25,2 (+/-4,9)	NS
Ethnie			
Caucasien	75%	100%	NS
Africains	18%	0	NS
Autres	7%	0	NS
ATCD TVP	0	20%	0.24
Tabagisme actif	33%	28.4%	NS
Prise d'antiagrégants	25%	20%	NS
Contraception OP	28.5%	31.2%	NS

- **Pas de différence** significative concernant les données démographiques

Caractéristiques clinico-biologiques des patients en fonction de l'épisode de TVP

- **Pas de différence** significative concernant les caractéristiques clinico-biologiques en fonction de l'épisode TVP+ dans la cohorte rouennaise

	TVP+	TVP-	p-value
Fièvre >38°C	33%	29.1%	NS
Atteinte cérébrale initiale	50%	29%	NS
Atteinte rénale	36.3%	31.5%	NS
Premier épisode	66%	56%	NS
Décès	8.3%	3(8.1%)	NS

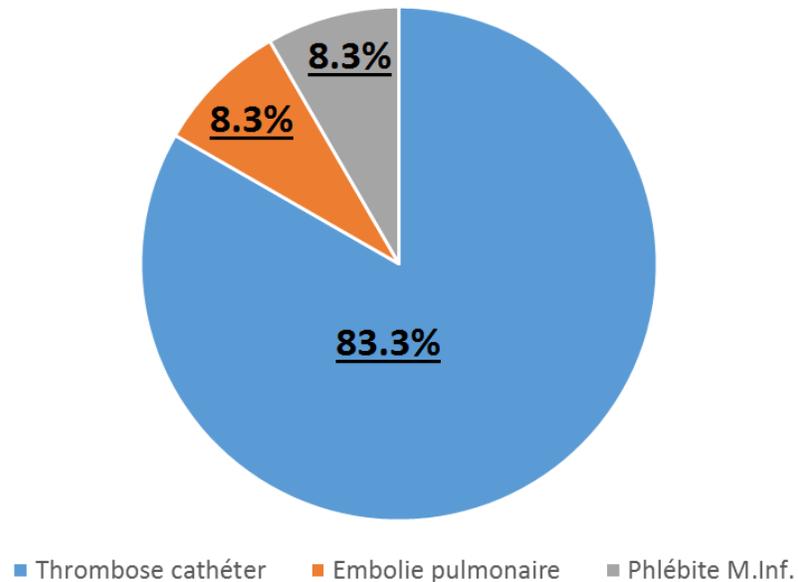
	TVP+	TVP-	p-value
Hémoglobine (dg/l) (+/-DS)	7.56 (+/-1.9)	8.23 (+/-2)	NS
Plaquettes (G/l) (+/-DS)	14.16 (+/-6)	21.1 (+/-27)	NS
LDH (XN) (+/-DS)	5.06 (+/-2.5)	5.63(+/-5.5)	NS
MDRD (+/-DS)	67.7 (+/-31)	63.7 (+/-25)	NS
CRP (+/-DS)	54.7 (+/-71)	68.7 (+/-111)	NS
Fibrinogène (gr/l) (+/-DS)	4.24 (+/-1.5)	3.5 (+/-0.98)	NS
Facteurs antinucléaires	33%	13%	0.63
Antiphospholipides	0	7.6%	NS
activité ADAMTS13 (5-20%) (%)	8.3%	0	NS
Titre Ac Anti ADAMTS 13(ui/ml) (+/-DS)	87.5 (+/-43)	83 (+/-88)	NS

Traitements et évolution des patients de la cohorte rouennaise selon l'épisode de TVP

	TVP+	TVP-	p-value
Nombre de Cathéters posé (+/-DS)	2.11 (+/-0.78)	1.417 (+/-0.66)	0.02
Transfusion plaquettaire	40%	22.7%	0.55
Moyenne plasma/poids (ml/kg) (+/-DS)	1205 (+/-1128)	619(+/-708)	0.01
Nombre d'EP (+/-DS)	14.9 (+/-7)	9.6 (+/-10)	0.02
Nombre de jours d'EP (j) (+/-DS)	14.5 (+/-6.7)	7.6 (+/-7.1)	0.01
Délai de rémission (j) (+/-DS)	21.8 (+/-15.5)	14.1 (+/-12.9)	0.05
Traitement AAP	22%	26%	NS
Corticoïdes	90.9%	87.5%	NS
Splénectomie	0	1	NS
Rituximab	22.7%	20%	NS

Caractéristiques des thromboses dans la cohorte rouennaise

Thromboses veineuses rouennaises



- Délai moyen de survenue de la thrombose: **9 jours (+/-3,62)**
- Volume de plasma jusqu'à thrombose 415ml/kg (+/-178)
- Pas de complications hémorragique au décours des traitements anticoagulants (majoritairement HBPM relayé AVK après rémission supérieur à 1 semaine après arrêt EP, dès que taux plq> 50 G/l)

Au total, sur la cohorte rouennaise

- Prévalence de TVP de 37,5% dans cohorte rouennaise avec dépistage ciblé:
 - Flare-up et/ou aggravation neurologique au cours des 10 premiers jours sans décroissance des échanges
 - Patient réfractaire à J7
 - Dysfonction de cathéter

- Association entre le nombre de **cathéters**, le **volume** et le nombre d'**EP** et présence d'une TVP

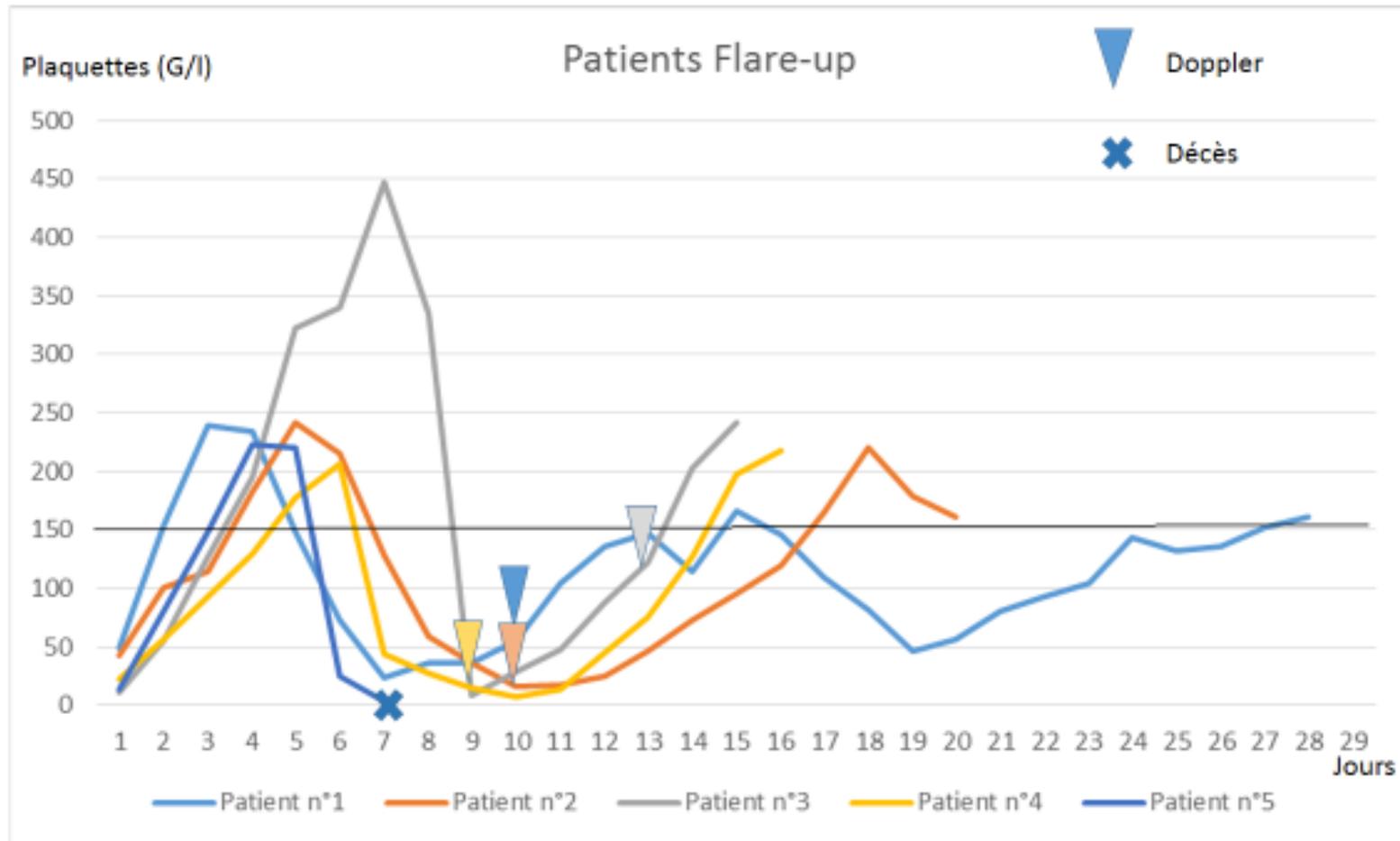
- **Augmentation du délai de rémission** à la limite de la significativité dans le groupe TVP+ (21,8 vs 14,1 jours, $p=0,05$), sans impact sur la mortalité

Différence cohorte nationale/cohorte rouennaise

	Rouen	C. Nationale moins Rouen	p-value
Nombre d'épisodes	32	346	
TVP+	37.5%	10.4%	<0.001
Premier épisode	59%	78%	0,032
Atteinte neurologique initiale	40.6%	64%	0,014
FAN> 1/80	22.7%	51%	0,018
Mise sous antiagrégants	25%	47%	0,014

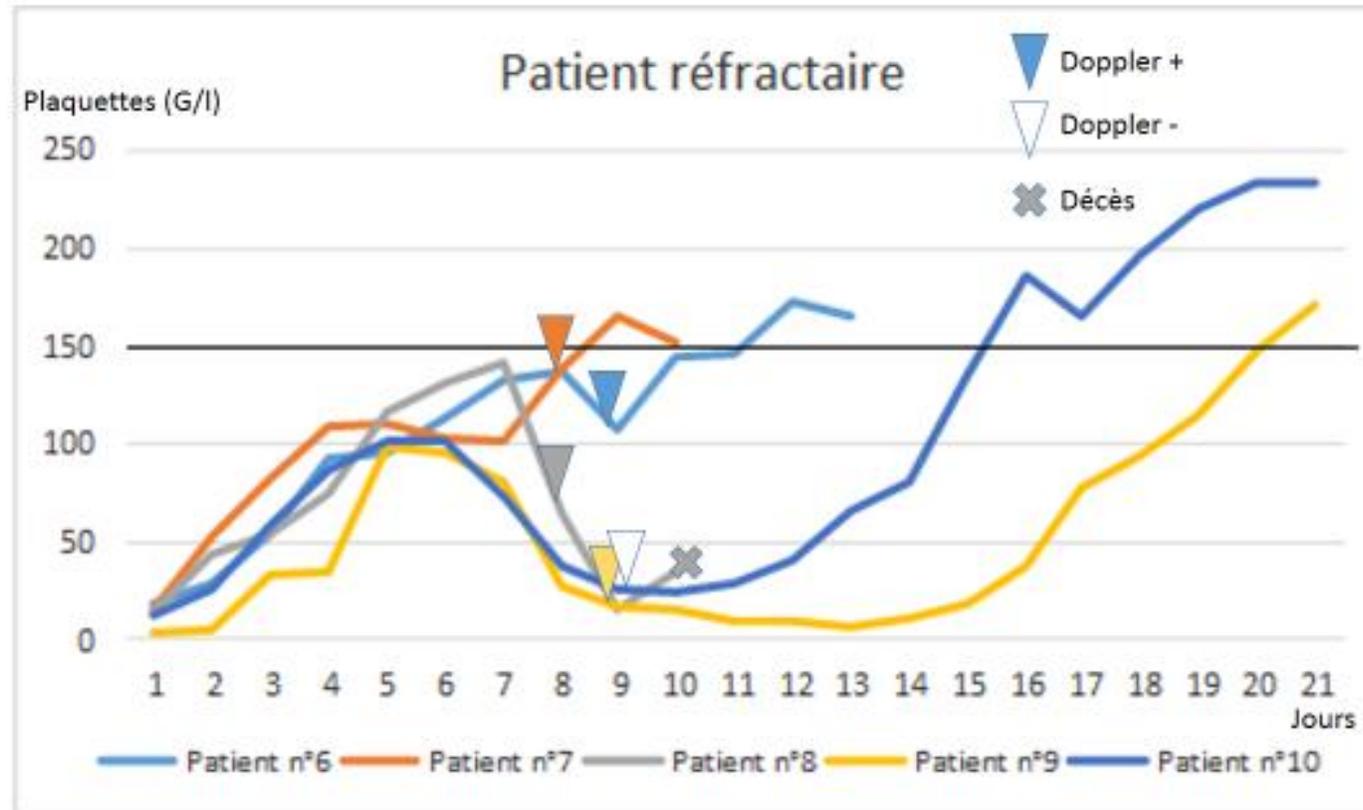
Patients Flare-up

<i>Patient Flare-up</i>	Date Flare-up	Délai doppler	Thrombose	Thrombose sur Cathéter	Traitement Thrombose	Rémission	Décès
Patient n°1	j6	j10	1	0	H	j29	0
Patient n°2	j8	j10	1	1	H +chgt	j19	0
Patient n°3	j10	j14	1	1	H +chgt	j17	0
Patient n°4	j8	j9	1	1	H +chgt	j18	0
Patient n°5	j6	NON	?	?	non	0	j8



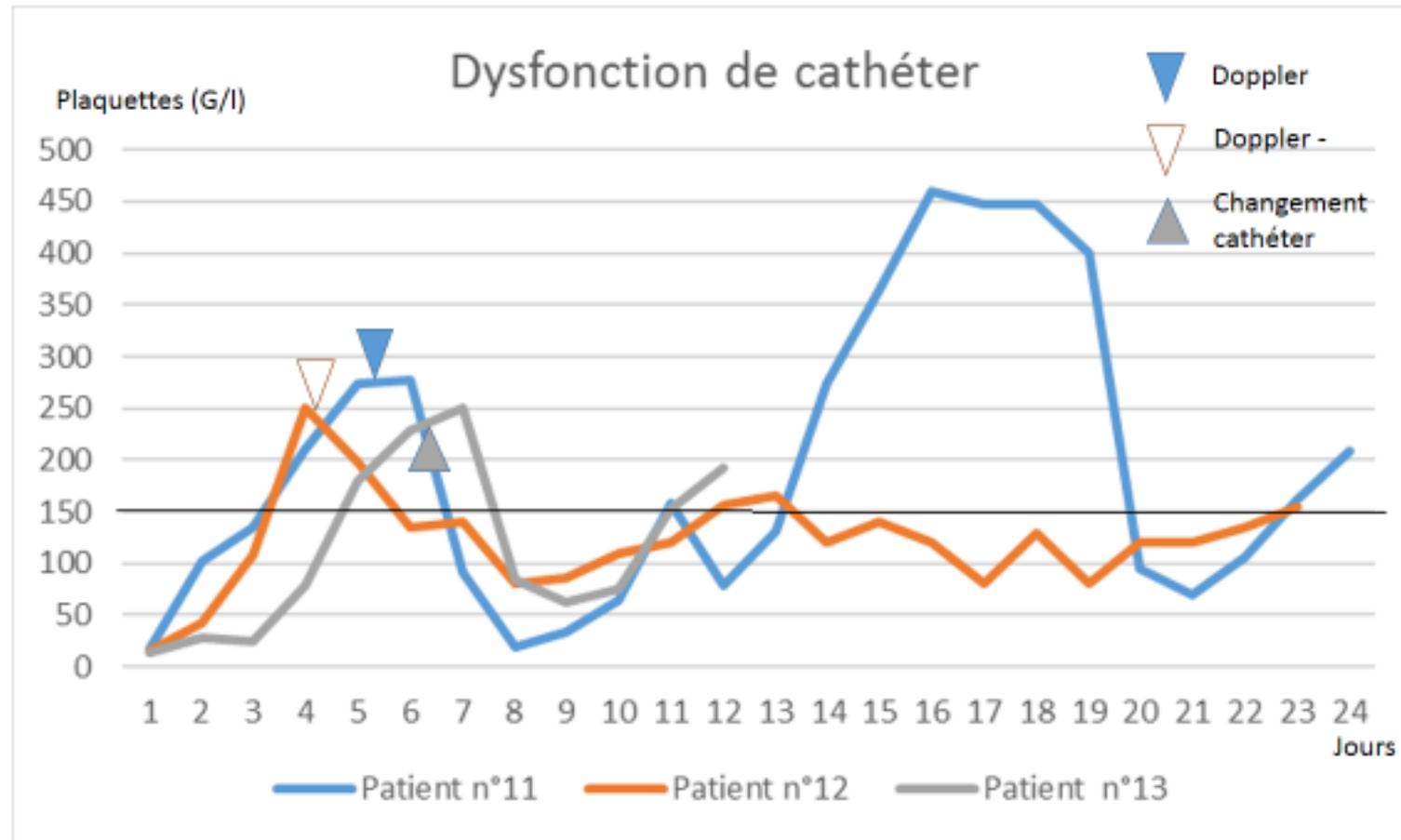
Patients réfractaires J7

<i>Patient réfractaire J7</i>	Délai doppler	Thrombose	Thrombose. sur Cathéter	Traitement Thrombose	Rémission	Décès
Patient n°6	j9	1	1	H +chgt	j13	0
Patient n°7	j8	1	1	H +chgt	j10	0
Patient n°8	j8	1	1	H +chgt	0	J10
Patient n°9	j9	1	1	H +chgt	j21	0
Patient n°10	j9	0		NON	j47	0



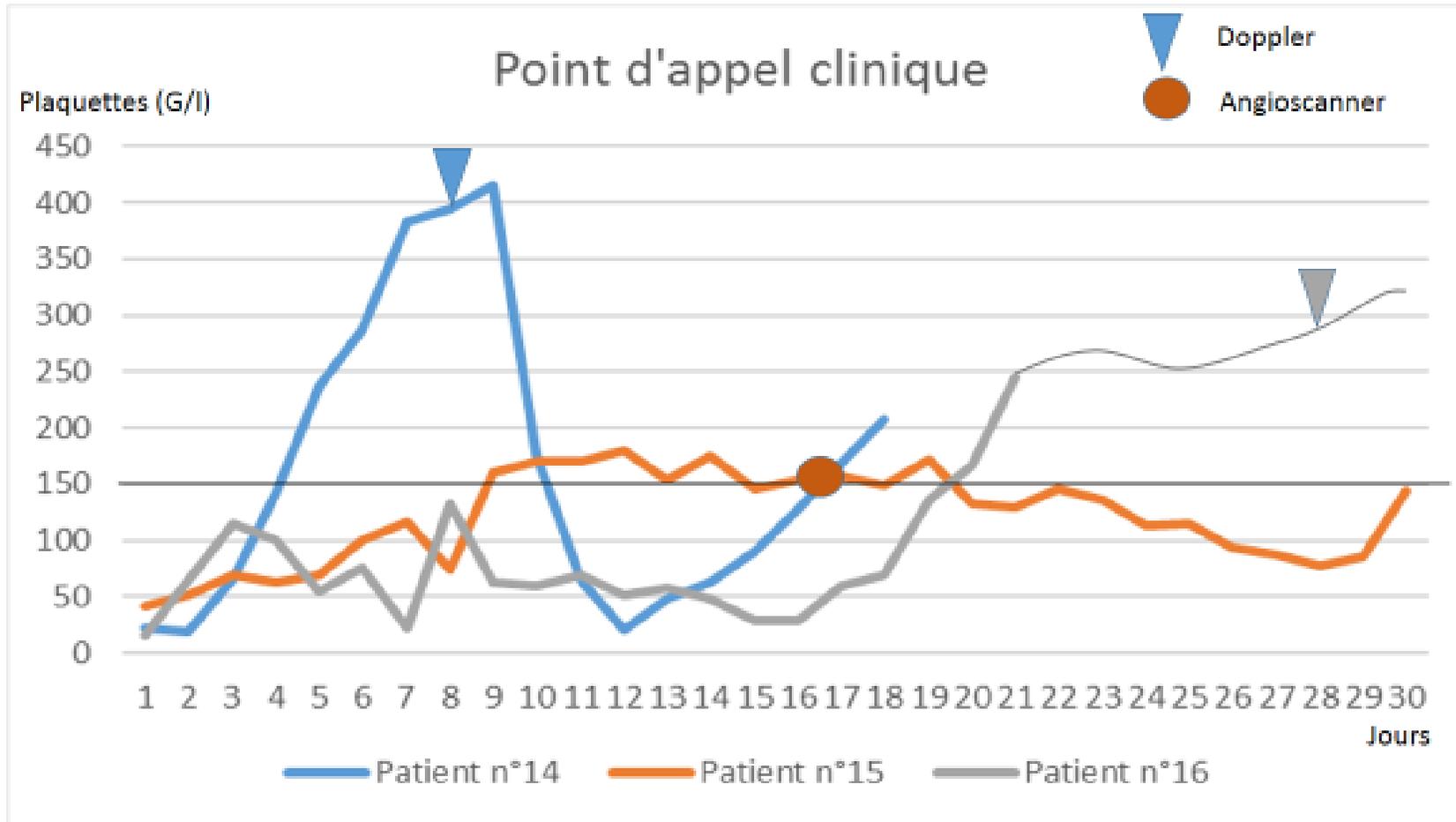
Patients dysfonction de cathéter

<i>Patient dysfonction KT</i>	Date Flare up	Délai doppler	Thrombose	Thrombose sur Cathéter	Traitement Thrombose	Rémission	Décès
Patient n° 11	j7	j5	1	1	H +chgt	j24	0
Patient n° 12	j5	j4	0	NON	NON	J30	0
Patient n° 13	j8	NON	?		Chgt J6	J12	0



Patients point d'appel clinique

Patient point d'appel clinique	Date Flare-up	Délai doppler	Thrombose	Thrombose sur Cathéter	Traitement Thrombose	Rémission	Décès
Patient n°14	j11	j8	1	1	H +chgt	j14	0
Patient n°15	j20	NON	1	NON	H	j65	0
Patient n°16	NON	j28	1	1	H + chgt	j21	0



Discussion

Discussion: Principaux résultats

- Prévalence de **12,6 % des TVP** dans la cohorte nationale (10% en excluant les patients rouennais)
 - confirme les études sur les complications thrombotiques sous échanges dans les MAT (*13% Rizvi 2000, 9,7% Howard 2006*)
- Prévalence à plus de **35% si dépistage ciblé**
 - semble confirmer résultats obtenus devant dépistage systématique des MAT (38% chez MAT, 50% sur PTT, *(Camous 2012)*)
- Nombre de **cathéters**, nombre d'**EP** et par conséquent **volume d'EP augmenté dans le groupe TVP+**
 - Cause ou conséquence ?
- **Augmentation du délai moyen de rémission** du sous-groupe TVP+ Rouen (**21,8 (+/-15.5) vs 14,1 (+/-12,9)j, p=0,05**) mais pas d'impact sur la mortalité
- **Différence entre le délai de rémission des groupes TVP- (nationale – rouen) vs TVP- rouen (19.1j vs 14.1j ; p=0.06)** mais pas de différence dans les groupes TVP+ (19.2j vs 21.8j ; p=0.82)
 - TVP+ sous diagnostiqué présent dans le groupe TVP- (nationale – rouen)?

Discussion: Prévalence des thromboses de cathéters

- Prévalence élevée, **20 à 30%** dans les études en réanimation selon dépistage systématique ou point d'appel *(Fraisse, 2000)*
 - Mais cancers non exclus, milieu post-chirurgical, sepsis
- **33% de thromboses de cathéter** dans étude **observationnelle** *(Timsit, 1998)*
 - Patient âgés (>60% >65 ans)
 - Cancer non exclus, 33% post chirurgicaux, 33% sepsis sévères
- **MAIS**
- Etudes **antérieures à 2000**, thrombo-prophylaxie moins codifiée
- De notre coté, patient plus jeunes, **cancer exclus**, données postérieures à 2000, nouveaux matériaux, amélioration des techniques de poses (écho-guidage)



Lien de causalité avec le PTT ?

Plasmathérapie et thromboses

- Risque thrombotique bien décrit concernant les échanges plasmatiques à l'albumine
 - Augmentation du facteur VIII avant récupération d'un antithrombine III normal
- Intérêt du plasma contenant des taux physiologique de facteurs de coagulation *(ANSM juin 2012)*
 - en cas de risque hémorragique ou saignement actif/choc hémorragique
 - dans les MAT (apport ADAMTS13 dans PTT, apport Complément dans SHU)
- Quelques rapport de thrombose sur PFC-sd américain (Prot C inf 50%)
- Seules études ayant évalué le risque thrombotique sont les études sur les MAT.

Discussion: TVP: Facteur aggravant du PTT ?

- Cinétique de correction de la thrombopénie une fois le traitement mis en place en faveur
- Délai de rémission augmenté
- Lien Flare-up et thrombose dans la cohorte rouennaise
 - Dans l'expérience rouennaise, 4 doppler demandé retrouvant **100% de thromboses**, survenant quelques jours après chute brutale des plaquettes
 - Associé (**OR=9**) avec risque thrombotique macrovasculaire des MAT (Camous 2012)

Limites de l'étude et perspectives

■ Limites:

- Etude rétrospective s'étendant sur 12 ans
- Modifications des pratiques
- Existence de données manquantes surtout sur les épisodes thrombotiques
- Lien chronologique entre TVP et PTT difficile à établir

■ Perspectives:

- Validation de l'attitude du dépistage ciblé par une étude prospective multicentrique

Take Home Message

- Thrombose veineuse : événement fréquent au cours du PTT
- Dépistage systématique devant un Flare-up, dysfonction de KT ou réfractaire J7 rentable car 35% de thromboses
- Rentabilité du Doppler dans 85% des cas
- Traitement spécifique (héparine et changement de KT) = correction des anomalies hématologiques
- Se poser la question d'une TVP (surtout KT) avant une intensification thérapeutique

Merci à toute l'équipe du CNR MAT d'avoir rendu ce travail possible



Bibliographie

- Camous L, Veyradier A, Darmon M, Galicier L, Mariotte E, Canet E, Parquet N, Azoulay E. Macrovascular thrombosis in critically ill patients with thrombotic micro-angiopathies. Intern Emerg Med. 2012 Oct 7.
- Rizvi MA, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW, Gilcher RO. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. Transfusion. 2000 Aug;40(8):896-901
- Howard MA, Williams LA, Terrell DR, Duvall D, Vesely SK, George JN. Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Transfusion. 2006 Jan;46(1):154-6.
- Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM, Martin JB, Misset B, Renaud B, Carlet J. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risks factors, and relationship with catheter-related sepsis. Chest. 1998 Jul;114(1):207-13. PubMed PMID: 9674471
- Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, Herbecq P, Pordes R, Poussel JF, Roux L. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Apr;161
- Desch K, Motto D. Is there a shared pathophysiology for thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome? J Am Soc Nephrol. 2007 Sep;18(9):2457-60
- Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. Proc N Y Pathol Soc. 1924;4:21-24
- Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. Blood 2001 Sep 15;98(6):1765-72