

Mistakes in IBD

(Prise en charge d'une CAG)

Drs Ilhem Ben Jazia , Lassaad Chtourou, Amal Khsiba

Tunis, le 18/01/2020

CAS CLINIQUE

- ❖ Mr F.H, 52 ans, coronarien
- ❖ Suivi pour une RCH pancolique en remission sous pentasa® depuis 5 ans
- ❖ Hospitalisé pour une diarrhée à raison de 10 selles/j dont 7 sont sanglantes depuis 5 jours associées à des douleurs abdominales

CAS CLINIQUE

❖ Examen:

- Fébrile à 37,5°C, pouls : 90 B/mn
- Abdomen souple

❖ Biologie :

- CRP : 70 mg/l
- NFS : Hb : 9 g/dl, GB: 9250 E/mm³, plq : 500 000 E/mm³
- Albuminémie = 36 g/l
- Fonction rénale, iono sanguin, bilan hépatique: normaux



Rectosigmoidoscopie :

de la MA et jusqu'à 45cm la muqueuse est uniformément congestive, pleure le sang, siège d'ulcérations de taille différentes dont certaines sont creusantes et en puits

CAS CLINIQUE

- ❖ Score de Lichtiger à 13
- ❖ Diagnostic retenu : **colite aiguë grave d'une RCH**
- ❖ Le patient a été mis sous
 - ❖ Corticothérapie IV: Hydrocortisone 100 mgx 4/j
 - ❖ Traitement local (lavement corticoïdes)
- + Nutrition artificielle par Clinomel®

Y-a -t- il eu erreur diagnostique ?

Mistakes 1

**Il faut penser à :
une colite ischémique,
colite infectieuse à germes entéro invasifs ou CMV ou à
CD**

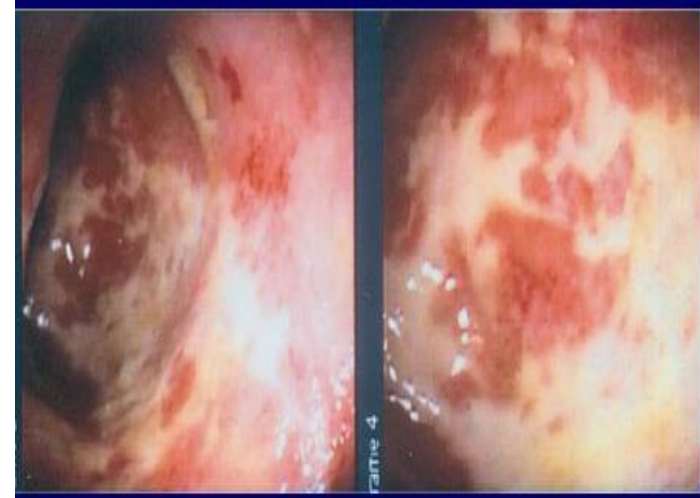
Une poussée de RCH avec surinfection colique

Quand suspecter une colite ischémique?

- Personne âgée, athéromateuse, maladies vasculaires
- mais existent aussi chez le sujet jeune :
 - vascularite, contraception orale, cocaïne, drépanocytose
- Clinique: début brutal: douleur abdominale aigue, diarrhées sanglantes
- Biologie: ↑ taux de lactate

Quand suspecter une colite ischémique?

- La coloscopie:
 - atteinte segmentaire, le rectum est le plus souvent épargné, l'atteinte pancolique est rare.
 - La muqueuse est pâle, il y a des hématomes sous-muqueux, des ulcérations à fond gris ou violine prédominant sur le bord mésentérique.
 - Les biopsies per endoscopiques: un œdème ou une hémorragie sous-muqueuse, parfois associés à une nécrose partielle et des ulcérations muqueuses.



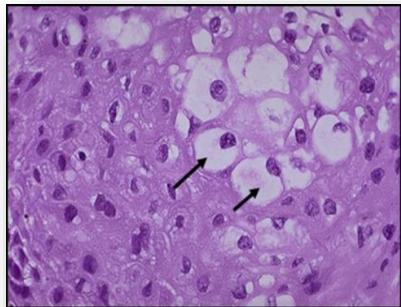
La réactivation à CMV

Quand suspecter une colite à CMV?

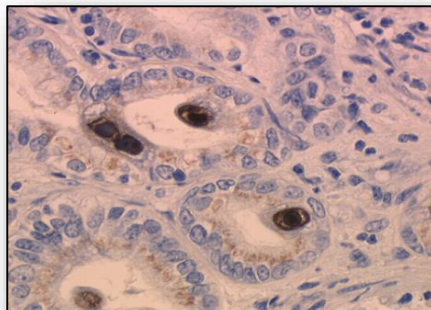
- **Poussée colique sévère (RCH++/MC)**
- **Corticorésistance++ (ou corticodépendance)**
- **CMV fréquemment présent dans le tissu colique:**
 - poussée sévère: **21 – 36 %**
 - poussée cortico-résistante: **33 – 36 %**

Colite à CMV: diagnostic?

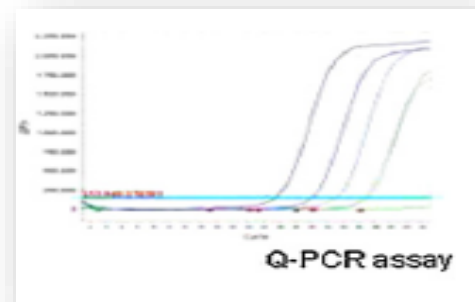
*HE: aspect en
« œil de hibou »*



IHC: Ac anti-pp65



PCR sur bx coliques



Se	10 – 87%
Sp	92 – 100%

Se	78 – 93%
Sp	92 – 100%

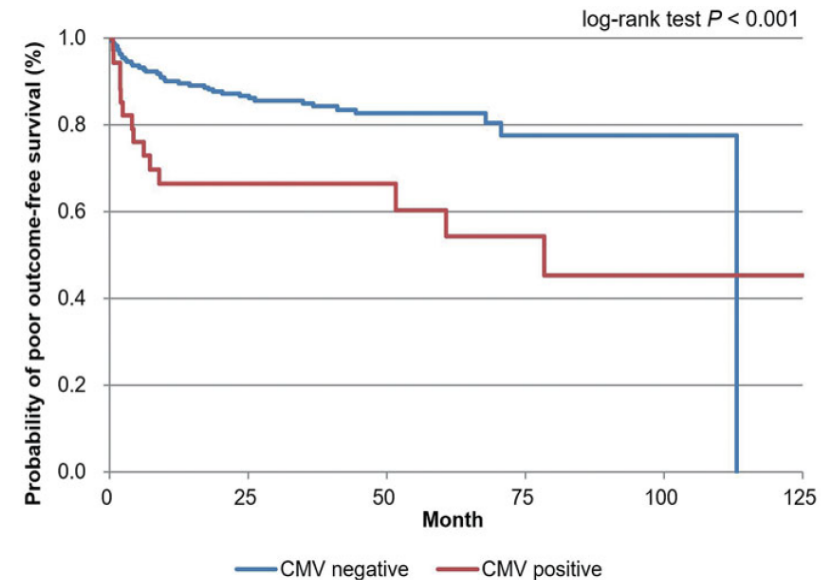
Faux positifs ++

CMV should be excluded, preferably by tissue PCR or immunohistochemistry

Quel impact de la surinfection CMV sur la MICI?

- Etude: 257 RCH sévère

Variables	CMV colitis		
	Négatives n=221	Positive N=36	p
Hospitalisations	4.1	19.4	0.03
Score mayo	3.8±3.1	5.9±4.1	0.017
Score endoscopique	1.7±1.1	2.9±1.1	0.017
Hospitalisations à long terme (%)	16.3	38.9	0.002
Colectomie (%)	2.6	5.6	0.03



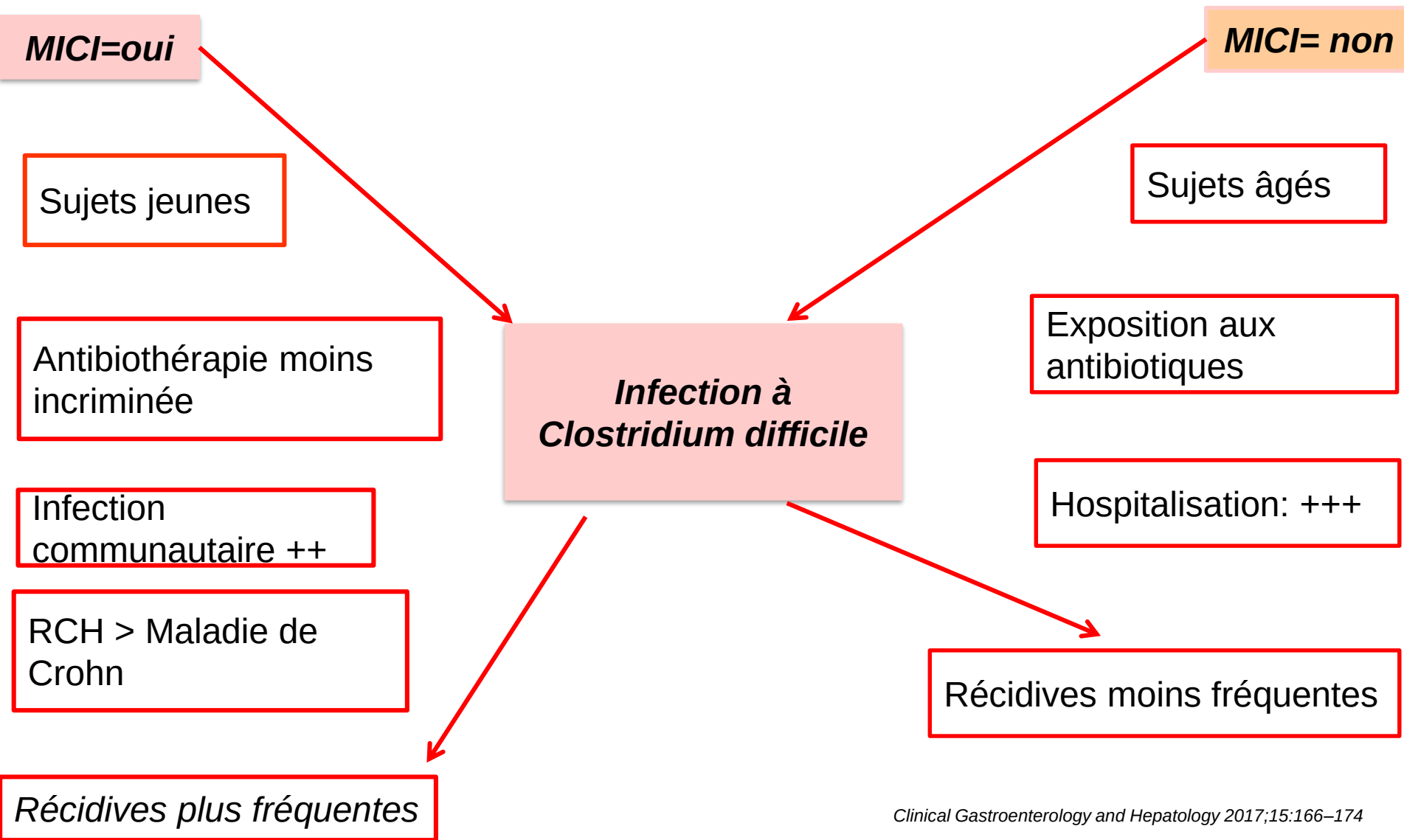
Comment traiter ?

- **Ganciclovir : 5mg/kg/12h IV x 2- 3 semaines**
➔ **Si aggravation ou non amélioration: colectomie**

increasing immunomodulator therapy [EL3]. In case of severe steroid-resistant colitis with CMV detected in the mucosa during immunomodulator therapy, antiviral therapy should be initiated and discontinuation of immunomodulators considered until colitis symptoms improve [EL5]. In case of systemic CMV disease, immunomodulator therapy must be discontinued [EL2]

L'infection à Clostridium Difficile

Caractéristiques des patients infectés par CD



Quel impact de la surinfection à *Clostridium difficile* sur la MICI?

Etude rétrospective : 1754 RCH

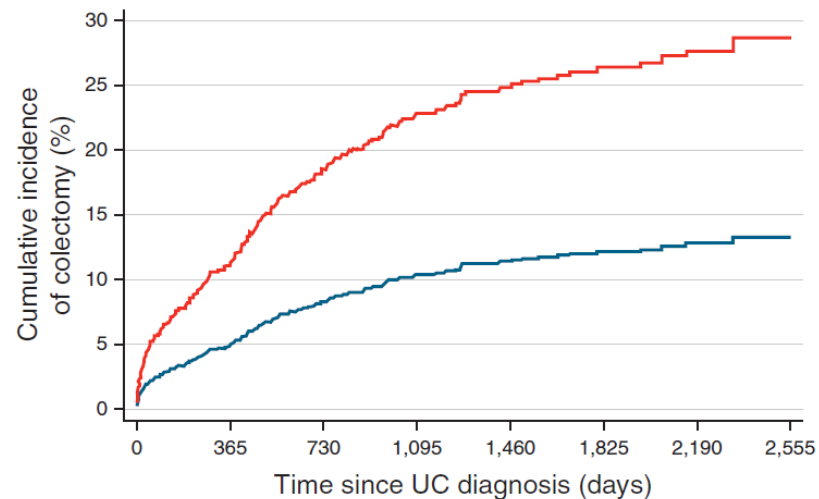
- Risque de mortalité à 5 ans : 17.5% vs 3.3% pas d'infection

C.difficile

- Mortalité liée à une infection

C.difficile: (sHR=2.56 times; 95% CI: 1.28–5.10).

- *C.difficile* ↑ le risque de complications post opératoires (odds ratio=4.84; 95% CI: 1.28–18.35).



Diagnostic des infections à Clostridium difficile

- Des signes cliniques

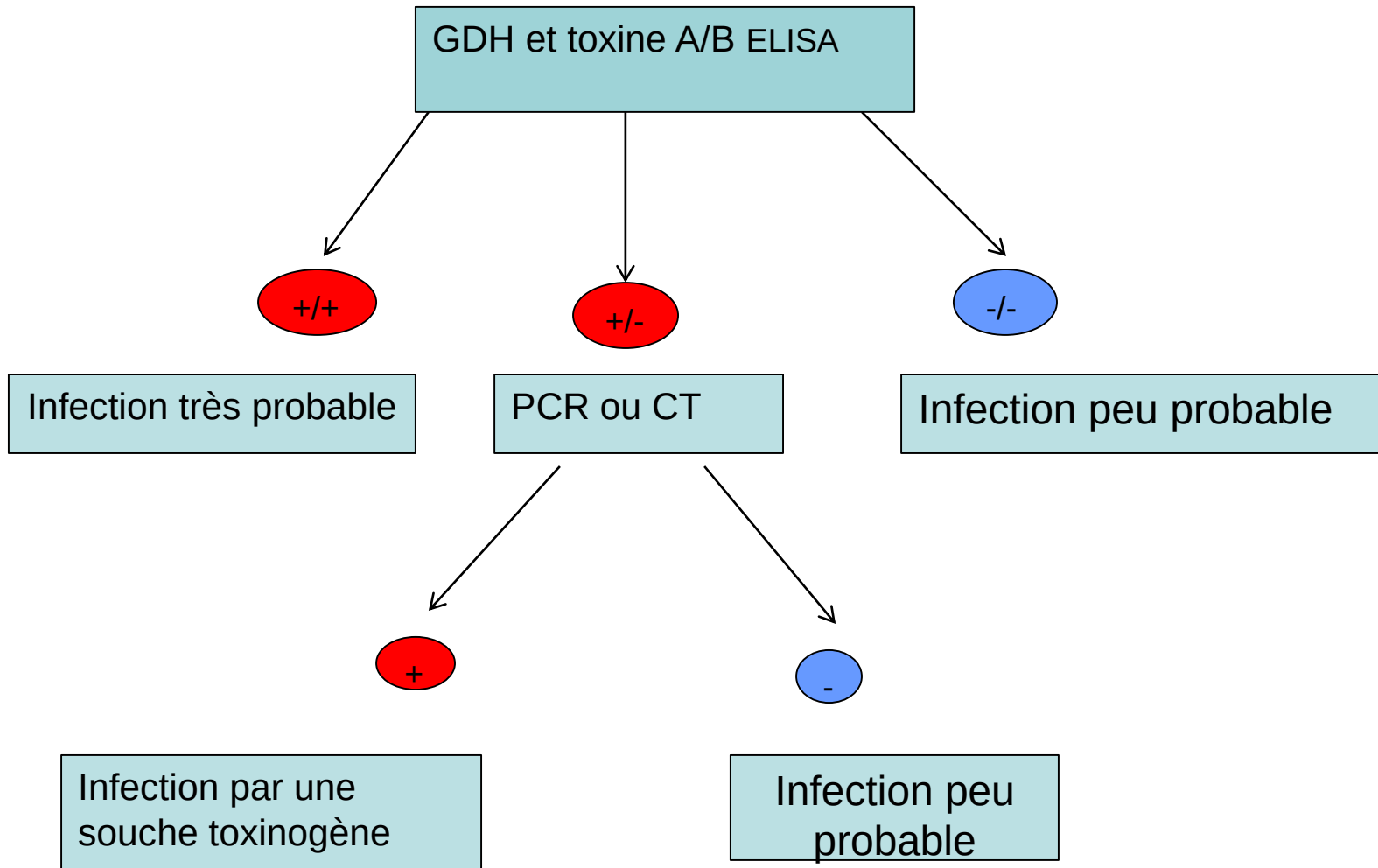
+

- Détection de Clostridium difficile dans les selles
 - GDH (technique immuno-enzymatique) → C diff (toxino-gènes ou non)

et

- Toxines A et B
 - technique immuno-enzymatique (+++)
 - TAAN (test d'amplification acides nucléiques) qPCR
 - Cytotoxicité (gold standard, long et coûteux)

Algorithme diagnostique d'une infection à clostridium difficile



Surinfection sur RCH

- Prévalence des surinfections bactériennes:
 - C.jejuni: 13%
 - E.Coli: 13.8%
- Prévalence des surinfections parasitaires:
 - Entamoeba histolytica: 14%

MN Liavat. Digestion 2009,80:25-29

Royanova.L. Diag Microbiol infect Dis.2004:71-74

Axelarad JE.Inflamm Bowel Dis.2017 ,23:1034-103

Babic E. Springerplus.2016,15:1586-1588

CAS CLINIQUE

- ❖ Examen parasitologique des selles : négatif
- ❖ Coproculture : négative
- ❖ PCR CMV : négative
- ❖ Pas d'inclusion CMV dans les biopsies coliques
- ❖ Recherche de toxine A et B dans les selles : négative
- ❖ Coloscopie : l'atteinte continue, homogène et fragilité muq
- ❖ Biopsie colique : pas de signe en faveur de colite ischémique

➡ Diagnostic retenu : **CAG d'une RCH**

CAS CLINIQUE

❖ **Dg retenu : Colite aigue grave d'une RCH**

❖ **CAT :**

❖ **Corticothérapie IV**

❖ **Traitement local (corticoïdes)**

❖ **Nutrition parentérale par Clinomel®**

❖ **Une surveillance : examen clinique/j, ASP/j, Vs et CRP à j3**

Est-ce que vous êtes d'accord pour cette prise en charge ?

Mistakes 2

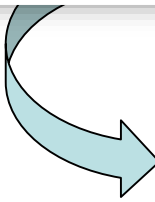
**Nutrition parentérale au cours de la RCH grave:
Discutable**

Mistakes 2

❖ Essai prospectif contrôlé :

→ N= 36 Colite aigue (27 RCH et 9 MC)

Author year	Type of IBD	No of patients	Randomization	Outcome
Dickinson 1980	Prospective therapeutic trial with TPN	36 with acute colitis (27 UC 9 CD)	Active group: 40 mg/d prednisone & TPN (19 pts) Control group: prednisone 40 mg/d (17 pts)	TPN: 9 were operated on. Control group: 6 came to surgery
Seo 1999	Active UC and active Crohn's colitis	22 UC 12 CD	11 UC patients received CSs & TPN and 11 received CSs and regular diet 12 CD received TPN for 3 wks	No significant clinical, inflammatory or nutritional differences in UC. Significant improvement in Crohn's colitis



La diète absolue et l'alimentation parentérale **n'est pas supérieure** à la diète orale au cours de CAG

Mistakes 2

- ❖ Essai contrôlé randomisé : **42 patients** : colite aiguë grave (RCH)
- ❖ Corticoides IV + **Total enteral nutrition** (TEN) or **Total parenteral nutrition** (TPN)
- ❖ Taux de remission et de colectomie : similaire dans les 2 gpes

42/33,25
M 21
F 21

ACT
UC
TENG/TPNG
22/20

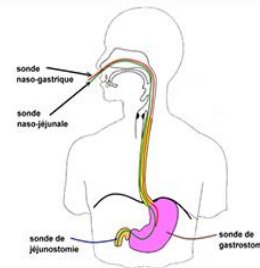
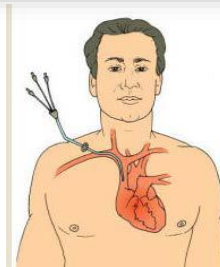
16

ES

TENG: Polymeric EN,
administered intragastrically.
TPNG: All in one admixture
PN with a composition similar
to that of TEN.

TSF, MAMC, BW, %IBW,
albumin, complications
attributable to ANS, score
Truelove, and Witts.

No significant changes were observed in anthropometric parameters at the end of either TENG or TPNG treatment. However, a significant increase in albumin concentration was observed in the TENG ($p = 0.015$). As a consequence, the median increase in albumin values was significantly higher in patients on TENG 16.7% (-0.5 to +30.4%) than on TPNG 4.6% (-12.0 to +13.7%) ($p = 0.019$). Ten patients in each group required colectomy. Postoperative infections occurred significantly more often in patients on TPNG than in those on TENG ($p = 0.028$). There were significantly more ANS-related complications in the TPNG than in the TENG (35% vs. 9%; $p = 0.046$).



La NET est préférable à la NPT : efficacité comparable et moins d'EI

Mistakes 2 : Guidelines



Summary of statements: PN in ulcerative colitis

Subject	Recommendations	Grade
Indication	Parenteral nutrition should only be used in patients with UC who are malnourished or at risk of becoming malnourished <u>before or after surgery if they cannot tolerate food or an enteral feed</u>	B
Active disease	There is no place for PN in acute inflammatory UC as means of enabling bowel rest.	B

ACG :Bitton et al. Am J Gastroenterol 2012

ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol 2019

ESPEN : A.Van Gossum et al. Clinical Nutrition 2009

CAS CLINIQUE

❖ **Dg retenu : Colite aigue grave d'une RCH**

❖ **CAT :**

❖ **Corticothérapie IV**

❖ **Traitement local (corticoïdes)**

❖ **~~Nutrition parentérale par Clinomel®~~**

❖ **Une surveillance : examen clinique/j, ASP/j, Vs et CRP à j3**

Est-ce que vous êtes d'accord pour cette prise en charge ?

Mistakes 3

**Prescrire une héparinothérapie préventive:
SYSTÉMATIQUE au cours d'une CAG ?**

Mistakes 3

❖ MICI : FDR indépendant d'accident thromboembolique

Miehlsler, W. et al, Gut 53, 542–548 (2004)

❖ Patients hospitalisés pour MICI :

➤ Risque 1,5 à 2 x supérieur à ceux hospitalisés sans MICI

MJ Grainge et al. Lancet 2010

Bernstein CN, et al. Can J Gastroenterol 2007

Wang JY, et al. World J Gastroenterol 2009

Saleh T, et al. Clin Appl Thromb Hemost 2011

Rothberg MB, et al. J Hosp Med 2011

➤ Risque augmente avec **l'activité** et **l'étendue** de la colite

Mayo Clin Proc 61:140-145, 19

Mistakes 3

Risks of venous thromboembolism by activity of IBD and hospitalisation

**N = 13 756 IBD
+ 71 672 matched controls**

	Events (n)	Person-years of follow-up	Risk per 1000 person-years (unadjusted)	Hazard ratio* (95% CI)	p value
All periods					
Overall inflammatory bowel disease	139	53 534.5	2.6	3.4 (2.7–4.3)	<0.0001
Flare	34	3782.3	9.0	8.4 (5.5–12.8)	<0.0001
Chronic activity	45	8358.7	5.4	6.5 (4.6–9.2)	<0.0001
Remission	60	41 393.5	1.4	2.1 (1.6–2.9)	<0.0001
Control	165	279 772.2	0.6	1.0	..
Hospitalised periods					
Overall inflammatory bowel disease	48	1907.5	25.2	2.1 (1.4–3.2)	0.0003
Flare	12	320.3	37.5	3.2 (1.7–6.3)	0.0006
Chronic activity	13	443.0	29.3	2.8 (1.5–5.2)	0.001
Remission	23	1102.2	20.9	1.7 (1.1–2.9)	0.03
Control	49	3532.2	13.9	1.0	..
Ambulatory periods					
Overall inflammatory bowel disease	91	51 669.0	1.8	4.3 (3.3–5.7)	<0.0001
Flare	22	3462.1	6.4	15.8 (9.8–25.5)	<0.0001
Chronic activity	32	7915.7	4.0	9.9 (6.7–14.7)	<0.0001
Remission	37	40 291.2	0.9	2.2 (1.5–3.2)	<0.0001
Control	116	276 239.2	0.4	1.0	..

*Adjusted for age, sex, body-mass index (<25 kg/m², 25–30 kg/m², >30 kg/m², information missing), smoking (current smoker, non-smoker, information missing), cancer diagnosis (in exposure period or before study), and history of pulmonary embolism or deep vein thrombosis.

Mistakes 3

Inflammatory bowel disease



Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study

Michael D Kappelman,¹ Erzsebet Horvath-Puho,² Robert S Sandler,³ David T Rubin,⁴ Thomas A Ullman,⁵ Lars Pedersen,² John A Baron,^{3,6} Henrik T Sørensen²

Etude cohorte Danoise :
49 799 patients (14 211 CD, 35 229 UC) and 477 504 control

Table 3 HRs associated with venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease (IBD)

Event	IBD HR (95% CI)	Crohn's disease HR (95% CI)	Ulcerative colitis HR (95% CI)
VTE	2.0 (1.8 to 2.1)	2.2 (2.0 to 2.5)	1.9 (1.8 to 2.0)
Unprovoked VTE*	1.6 (1.5 to 1.8)	2.0 (1.6 to 2.3)	1.5 (1.4 to 1.7)
DVT	1.8 (1.7 to 2.0)	1.9 (1.6 to 2.2)	1.8 (1.6 to 2.0)
Unprovoked DVT*	1.5 (1.4 to 1.7)	1.7 (1.4 to 2.1)	1.5 (1.3 to 1.7)
PE	2.2 (2.0 to 2.4)	2.9 (2.4 to 3.5)	2.0 (1.8 to 2.2)
Unprovoked PE*	1.8 (1.6 to 2.1)	2.5 (2.0 to 3.3)	1.6 (1.4 to 1.9)

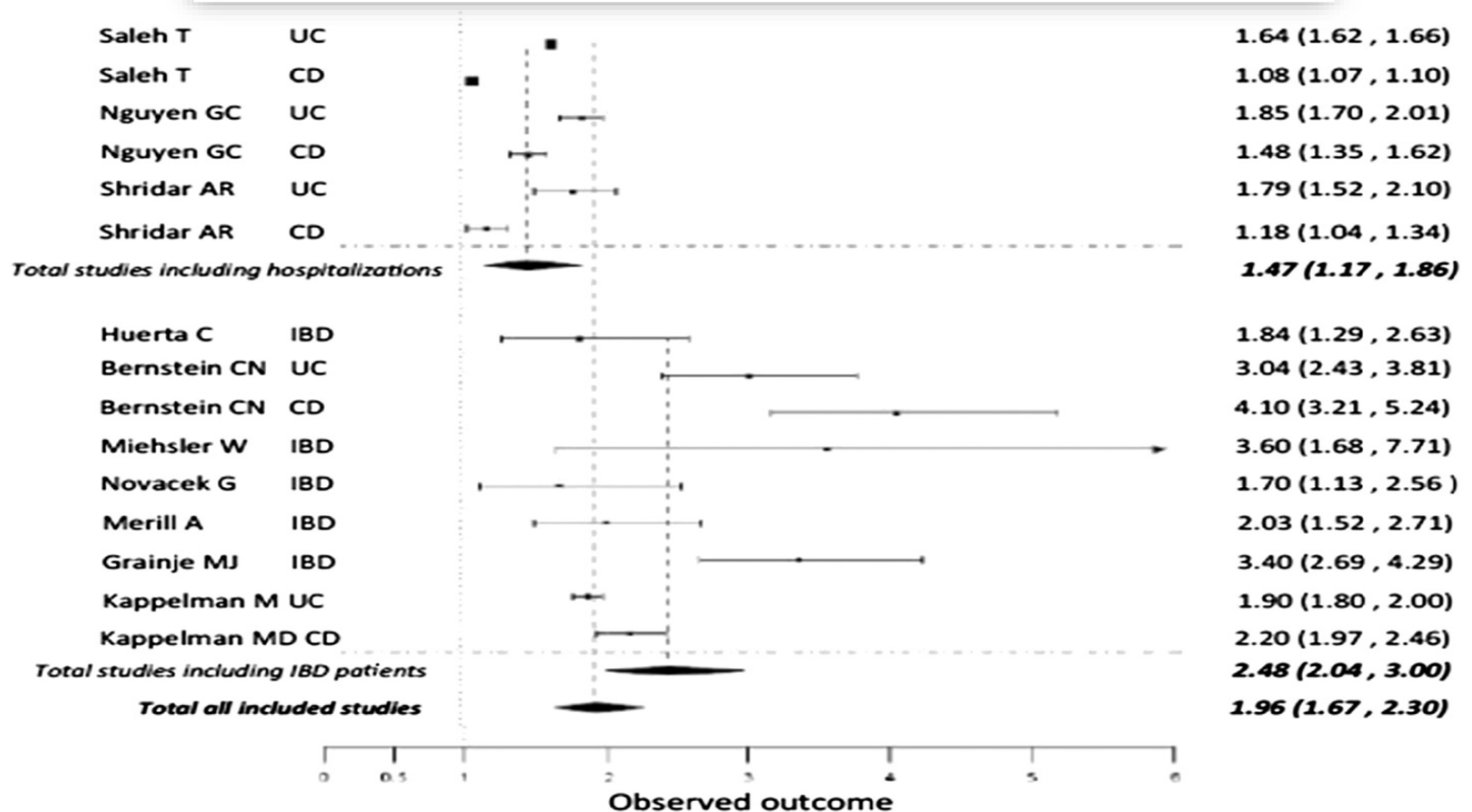
*Unprovoked events are events occurring in the absence of malignancy (ever) or recent surgery, fracture or pregnancy (within 90 days of event).

Table 4 Association of inflammatory bowel disease (IBD) and venous thromboembolism (VTE) by age (cohort study)

Event	HRs (95% CI)			
	Age 0–20	Age 21–40	Age 41–60	Age ≥60
VTE	6.6 (3.3 to 13.2)	2.8 (2.4 to 3.4)	2.3 (2.0 to 2.6)	1.6 (1.5 to 1.8)
Unprovoked VTE*	4.5 (1.7 to 12.0)	2.3 (1.9 to 2.9)	1.8 (1.5 to 2.1)	1.4 (1.2 to 1.6)
DVT	6.0 (2.5 to 14.7)	2.3 (1.9 to 2.9)	2.1 (1.8 to 2.4)	1.6 (1.4 to 1.8)
Unprovoked DVT*	3.4 (0.9 to 12.7)	1.9 (1.4 to 2.5)	1.7 (1.4 to 2.0)	1.3 (1.1 to 1.6)
PE	6.4 (2.0 to 20.3)	4.1 (3.2 to 5.4)	2.9 (2.4 to 3.5)	1.7 (1.5 to 1.9)
Unprovoked PE*	4.5 (0.8 to 24.6)	3.4 (2.4 to 4.8)	2.0 (1.5 to 2.7)	1.5 (1.2 to 1.8)

*Unprovoked events are events occurring in the absence of malignancy (ever) or recent surgery, fracture or pregnancy (within 90 days of event).

Mistakes 3



Mistakes 3

❖ **Conséquences des événements TE:**

- Augmentation de la **durée de séjour** hospitalier → +48% (41–56)
- Augmentation du **coût hospitalier** → + 59% (51–69)
- Augmentation de la **mortalité hospitalière** → OR 2.50, IC 95% (1.83–3.43)
- Mortalité : 6% pour TVP et 20% pour l'EP

Geerts, W. H. et al. Chest 2008

❖ Taux des **TVP asymptomatiques** > TVP symptomatiques (13% vs 4%)

Sonoda K, et al. J Gastroenterol 2004

❖ Profil d'hypercoagulabilité peut persister jusqu'à 3 mois post-hospitalisation

Griffiths, B. J. et al. Gastroenterology 2015

Mistakes 3

Tolérance de la prévention

- ❖ La prophylaxie AC n'augmente pas le risque hémorragique (majeur ou mineur)
- ❖ En contexte post chirurgical, la prévention par HBPM n'augmente pas le risque de complication hémorragique

Mistakes 3 : Guidelines

Statement 7: Patients should receive prophylaxis for thromboembolic complications.

Vote: A+ = 71%, A = 24%, A- = 5%; Grade of recommendation: 1B

In patients with ASUC, we recommend DVT prophylaxis to prevent venous thromboembolism (VTE) (strong recommendation, low quality of evidence).

ECCO Guidelines. Journal of Crohn's and Colitis, 2017

British consensus: Lamb CA, et al. Gut, 2019

ACG : Bitton et al. Am J Gastroenterol 2012

ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol 2019

CAS CLINIQUE

❖ *CAT :*

❖ Corticothérapie IV : Hydrocortisone 100 mg x 4/j

❖ HBPM

❖ Traitement local (corticoïdes)

❖ + Alimentation orale

+ Surveillance : examen clinique/j, ASP/j, CRP à j3

CAS CLINIQUE

❖ *A j 3 : l'évolution :*

- *Nombre de selles : 3 selles sanglantes/ 24h*
- *Apyrétique*
- *Abdomen souple*
- *CRP : 55 mg/l*
- *Score de Lichtiger à 10*

❖ *Devant l'amélioration partielle, on décide de prolonger le TMI et de réévaluer à j5*

Y-a-t-il erreur dans cette stratégie thérapeutique ?

J0

- CAG
- Lichtiger à 13

Colectomie

- Traitement médical de première ligne

J3

- Évaluation:
- - **Score de Lichtiger**: inférieur à 10 et baisse de 3 points
- - **Critères de Travis**: 8 s sanglantes ou 3-8 s+CRP>45

Colectomie

**85% Echec TMI
et recours chir**

- Bonne réponse: poursuite du ttt j IV jusqu'à J7
- Passage à un ttt de deuxième ligne : Anti TNF ou ciclosporine



Acute Severe Ulcerative Colitis: The Oxford Criteria No Longer Predict In-Hospital Colectomy Rates

Alice C. Moore¹  · Brian Bressler¹

*Critères d'Oxford ont été établis
en 1996 VPP: 85%
Cette étude de 2017 ,le risque
passe à 36%*

*Critères subjectifs
Nbre de selle sanglantes rapportés par le patient
L'existence d'un Sd rectal surestime le nbre de selles
Ttt médical de deuxième ligne efficace*

	J3	Echec TMI
Oxford (1996)	8 s sanglantes 3-8 S sanglantes+CRP>45	85 %
Lindgren (1998)	CRP*(0,14 nbre de S)	69% si Score >8
HO ou Edinburgh (2004)	Frq S, diamètre colon, alb	Haut risque (score 4-9): 85 % Intermédiaire (2-3): 43 % Faible risque (0-1): 11%

Predicting the Course of Disease in Hospitalized Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis

Sónia Bernardo, MD, Samuel Raimundo Fernandes, MD, Ana Rita Gonçalves, MD, Ana Valente, MD, Cilénia Baldaia, MD, Paula Moura Santos, MD, and Luís Araújo Correia, MD

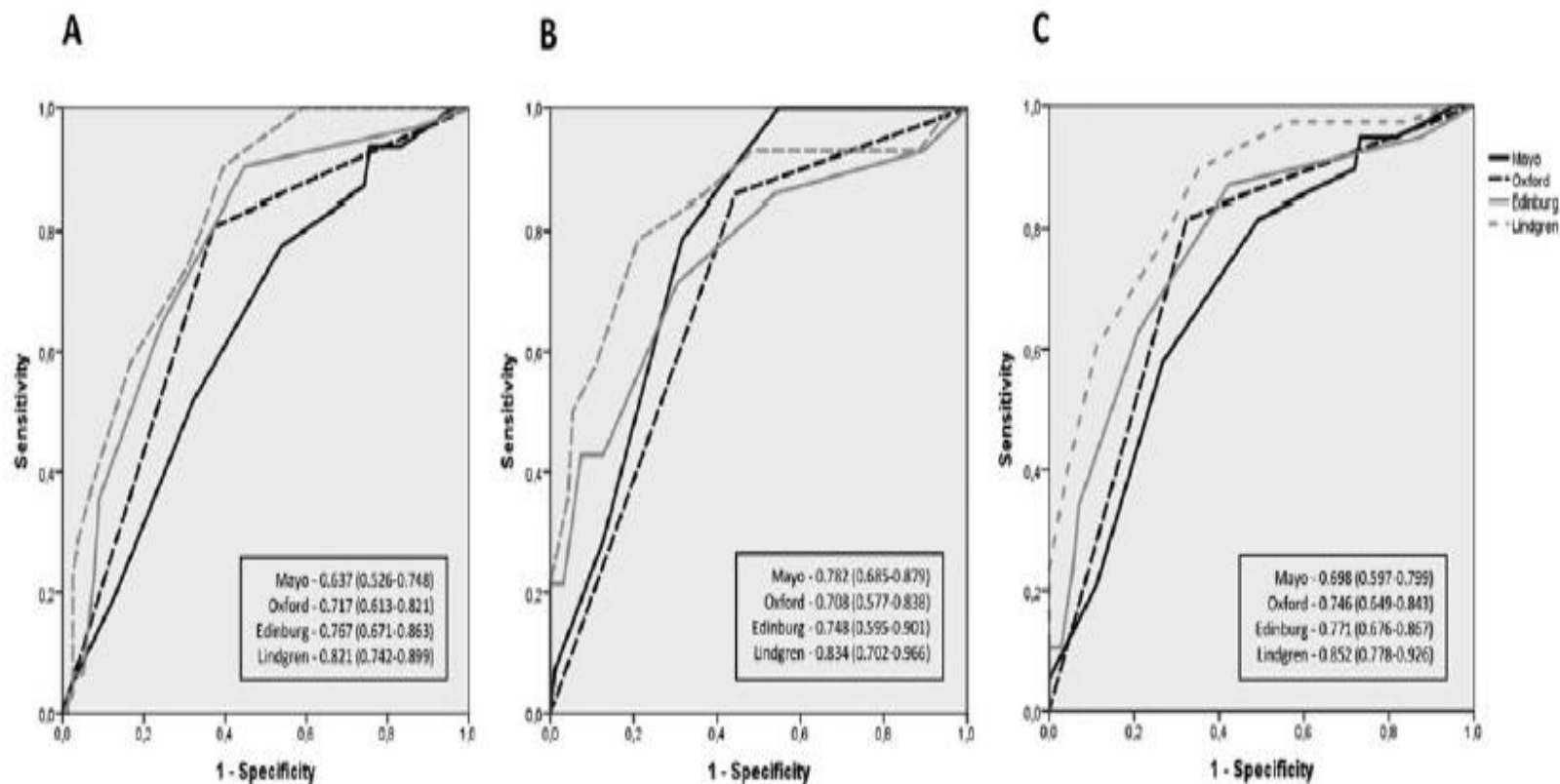


FIGURE 2. Receiver operating characteristic curve showing the different acute severe ulcerative colitis risk scores used to predict need of rescue medical therapy (A), surgery (B), and steroid refractoriness (C). Values are expressed as OR (95% CI).



La Colectomie

La chirurgie doit être discutée à toutes les étapes de prise en charge, elle ne doit pas être envisagée comme le traitement de dernier recours.

Une colectomie retardée est associée à
*-une **morbidité** élevée(lâchage anastomotique, saignement du bout rectal, complications infectieuses....)*
*- une **mortalité** plus élevée*

CAS CLINIQUE

- ❖ **J5**: mêmes données: Décision de passage au ttt de seconde intention : **ciclosporine** à la dose de 2 mg/kg/jour + HSHC (100mg*4/j)
- ❖ Les valeurs de la TA, de l'urée et de la créat étaient normales

Quelles précautions fallait-il prendre avec le traitement par ciclosporine ?

Mistakes 4

Bilan pré ciclosporine : non fait



*Ciclosporine : inhibiteur de la calcineurine
Permet de récupérer **2/3 des patients en échec du TMI***

*Le dosage de la ciclosporinémie est
nécessaire à la 48ème heure du ttt
(**Cible: entre 150 à 250 ng/ml**)*

Les principales contre-indications sont

- l'insuffisance rénale
- l'hypertension artérielle non contrôlée
- les antécédents d'affections malignes
- l'insuffisance hépatique sévère
- L'allaitement

Du fait du risque d'interaction, l'association au *millepertuis*, au *stiripentol* (anti épileptique), au *bosentan* (HTAP) ou à la *rosuvastatine* est contre-indiquée.

**Le ttt par Ciclosporine est associé à des EI graves (5% des patients)
et une mortalité 1%–3%.**

Effets secondaires	Mécanismes – Remarques
Insuffisance rénale	• Toxicité fonctionnelle partiellement réversible, d'apparition précoce, par vasoconstriction de l'artériole afférente • Fibrose interstitielle progressive, souvent non réversible, apparaissant après quelques mois-années • Atrophie tubulaire progressive, associée à une diminution de la filtration glomérulaire
Troubles électrolytiques	• Hypokaliémie • Hypomagnésémie
Hypertension artérielle	• Activation du système rénine-angiotensine • ↑ production d'angiotensine II
Effets métaboliques	• Intoxication • Hypertension • Hypokaliémie
Neurotoxicité	• Syndrome neurotoxique • Syndrome de Guillain-Barré
Toxicité hépatique et gastro-intestinale	• Élévation des transaminases • Cholestase • Nausées
Effets secondaires «cosmétiques»	• Hypertrichose fréquente avec CsA (alopécie possible avec tacrolimus) • Hypertrophie gingivale avec CsA

Avant ciclosporine:

-Penser au interactions médicamenteuses

-TA+++

-Fonction rénale

- Ionogramme

-Magnésémie (correction IV)

-Cholestérolémie

-Glycémie

CAS CLINIQUE

❖ J8 ciclo+HSHC :

❖ L'évolution était favorable : nbre de selle : 1selle non sanglante/j et CRP : 25

❖ passage à la voie orale:

ciclosporine (4 mg/kg/j)+ corticoïde par voie orale (60mg/j)

❖ J45: introduction d'Imurel (2.5mg/kg/j)

Cherchez l'erreur ?

Mistakes 5

***Prescription de prévention de Pneumocystis
Jiroveci (ex Carinii): non faite***

Pneumonie à pneumocystis jiroveci

Poussée de RCH et Pneumocystis Jiroveci

- 108,604 patients MICI vs 434,416 groupe contrôle
- incidence annuelle de PPJ: 10.6/100,000 vs 3.0/100,000
- Risque de PPJ est plus élevé IBD vs non-IBD cohort (HR, 2.96; 95% CI, 1.75 to 4.29)
- Facteurs de risques:
 - immunosuppresseurs: (32/100,000) Vs non IS (5.5/100,000)
 - 53% des patients étaient sous corticostéroïdes seul et 70% sous ttt combiné

Poussée de RCH et Pneumocystis Jiroveci

- Taux de mortalité: 18%.
- taux d'albumine est corrélié au risque de mortalité (HR 0.04, 95% CI 0.002–0.97; $p = 0.048$)
- Les IM et corticoides:
 - 89.3% de patients étaient sous stéroïdes
 - 60.1% des patients étaient sous immunomodulateurs

- Triples immunomodulateurs dont anti TNF ou inhibiteurs calcineurine



Prophylaxie avec cotrimoxazole: bactrim®400: 1cp/j

Take home Messages

- ❖ **Devant toute poussée ou résistance aux corticoïdes: penser au CMV, CD**
- ❖ **Nutrition parentérale totale : n'améliore pas les résultats du ttt de la CAG**
- ❖ **Si le patient souffre de malnutrition, un soutien nutritionnel par voie entérale est associée à moins de complications que la voie parentérale**
- ❖ **Patients hospitalisés pour CAG doivent bénéficier d'une prophylaxie des accidents thromboemboliques**
- ❖ **La prophylaxie n'augmente pas le risque hémorragique**
- ❖ **La prise de décision doit être dès J3**
- ❖ **Anticiper le bilan pré ciclo et vérifier les interactions médicamenteuses**