

QUAND FAIRE UN BILAN DE THROMBOPHILIE ?

Les indications de recherche de facteurs biologiques de risque de maladie thromboembolique veineuse sont encore discutées. Analyse d'un groupe de travail.

Gilles Pernod¹, Christine Biron-Andreani², Pierre-Emmanuel Morange³, Françoise Boehlen⁴, Joël Constans⁵, Francis Couturaud⁶, Ludovic Drouet⁷, Brigitte Jude⁸, Thomas Lecompte⁹, Grégoire Le Gal¹⁰, Nathalie Trillot⁸, Denis Wahl¹¹

1. Médecine vasculaire, CHU Grenoble; 2. Laboratoire d'hématologie-hémostase, CHU Montpellier; 3. Laboratoire d'hématologie-hémostase, CHU Marseille; 4. Angiologie-hémostase, CHU Genève; 5. Médecine vasculaire, CHU Bordeaux; 6. Pneumologie, CHU Brest; 7. Laboratoire d'hématologie-hémostase, CHU Lariboisière; 8. Hématologie-transfusion, CHU Lille; 9. Hémostase médicale, service d'hématologie biologique, CHU Nancy; 10. Médecine interne, CHU Brest; 11. Médecine vasculaire, méthodologiste, CHU Nancy, France.
gpernod@chu-grenoble.fr

La maladie thromboembolique veineuse, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, est une affection complexe résultant de l'interaction de nombreux facteurs de risque génétiques et environnementaux qui, isolés ou associés, constituent une prédisposition individuelle aux événements thrombotiques. De nombreuses études ont démontré une association entre certains facteurs biologiques de risque, encore appelée thrombophilie biologique (déficit en antithrombine, protéine C, protéine S, polymorphisme G1691A du gène du facteur V, facteur V Leiden [FVL], polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine [FII G20210A], syndrome des antiphospholipides, élévation du FVIII, hyperhomocystéinémie) et la maladie thromboembolique veineuse. L'intérêt même de la recherche de ces facteurs a cependant été remis en cause récemment.¹ En effet, il n'y a actuellement aucune donnée qui permette d'identifier réellement, par la biologie, les patients à très haut risque thromboembolique, et de comparer différents schémas de prise en charge thérapeutique des patients en

fonction des facteurs biologiques de risque diagnostiqués.² L'intérêt de la recherche d'une thrombophilie biologique en pratique quotidienne reste donc incertain et discuté, et explique les avis parfois opposés concernant sa réalisation.

La véritable interrogation est : « Pourquoi rechercher une thrombophilie ? ». Pour répondre à cet item, un groupe multidisciplinaire de professionnels a été chargé, à partir de l'analyse et de la synthèse des publications, de définir au mieux les indications de recherche de facteurs biologiquement identifiables de risque de maladie thromboembolique veineuse.³

Quand ne faut-il pas rechercher une thrombophilie ?

En cas de premier épisode de thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'embolie pulmonaire survenant après 60 ans, il n'est pas recommandé d'effectuer de recherche de facteurs de risque biologiques. En effet, l'incidence de la maladie thromboembolique veineuse, ainsi que le risque de récurrence, augmen-

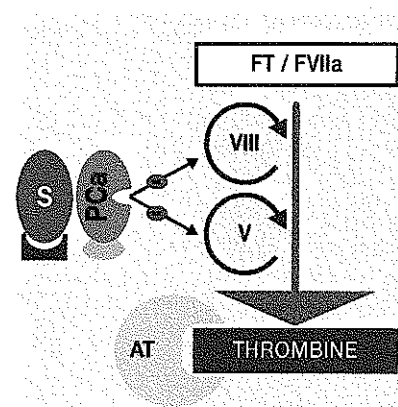


FIGURE 1 Représentation schématique des inhibiteurs de la coagulation : l'activation facteur tissulaire (FT)/facteur VII activé (FVIIa) aboutit à la génération de thrombine, laquelle, sous forme libre est captée par son inhibiteur, l'antithrombine (AT). Le système protéine C activée-protéine S (PCa/PS) inhibe les facteurs amplificateurs FV et FVIII.

tent de manière indépendante avec l'âge, et la présence de facteurs de risque biologiques ne semble pas avoir d'impact sur le risque d'événement thromboembolique au-delà de 60 ans.⁴

De même, il n'y a pas lieu d'effectuer une telle recherche en cas de thrombo-

ses veineuses superficielles, ou de premier épisode de thrombose veineuse profonde distale (sauf la détection d'antiphospholipides-anticoagulants circulants chez les patients ayant un lupus). Dans ces deux cas, il est en effet difficile d'estimer la prévalence des facteurs biologiques de risque, et aucune donnée n'est disponible à ce jour permettant d'adapter une éventuelle thérapeutique spécifique à la connaissance d'un facteur biologique de risque.⁵

Quand discute-t-on de la recherche d'une thrombophilie ?

Avant d'envisager une recherche de facteurs de risque biologiques, il est fondamental de déterminer le caractère provoqué ou non de la maladie thromboembolique veineuse. En effet, le caractère réversible ou non du facteur de risque initial est le paramètre déterminant et indépendant du risque de récurrence thromboembolique veineux.⁶ Pour une meilleure clarification, la définition des circonstances déclenchantes de maladie thromboembolique veineuse est donnée dans le tableau ci-contre.

Le risque de récurrence conféré par les facteurs biologiques est modéré, voire même absent pour les sujets hétérozygotes pour les facteurs V Leiden et FIIIG20210A, comparé au caractère idiopathique de la maladie thromboembolique veineuse.⁷ De ce fait, en cas de premier épisode de thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'embolie pulmonaire survenant chez un homme de moins de 60 ans et au décours d'une circonstance déclenchante majeure, la recherche de facteurs de risque biologiques ne doit pas être systématiquement effectuée, notamment en l'absence de famille informative.

Quand proposer une recherche de thrombophilie ?

Lorsqu'il existe plusieurs facteurs de risque biologiques, FVL hétérozygote plus autre (polymorphisme ou déficit),

TABLÉAU

Définitions des circonstances déclenchantes de maladie thromboembolique veineuse

Circonstances déclenchantes majeures

- Immobilisation plâtrée ou fracture d'un membre inférieur
- Chirurgie sous anesthésie générale supérieure à 30 minutes
- Alitement durant plus de 3 jours, survenu dans les 3 mois précédents
- Cancer actif dans les 2 ans précédents

Circonstances déclenchantes modérées ou mineures

- Grossesse ou post-partum
- Contraception estroprogestative
- Traitement hormonal substitutif de la ménopause pris dans l'année ayant précédé la maladie thromboembolique veineuse
- Voyage d'une durée supérieure à 6 heures

Le caractère strictement idiopathique est retenu en dehors de ces situations.

ou double hétérozygotie FVL ou FIIIG20210A, ou homozygotie FVL ou FIIIG20210A, le risque de récurrence de thrombose veineuse est significatif. De même, le risque de récurrence lié aux déficits en inhibiteur est également augmenté, notamment en cas de premier épisode de survenue idiopathique,⁸ et peut faire envisager une adaptation de la durée du traitement anticoagulant.

Ainsi, en cas de premier épisode de thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'embolie pulmonaire non provoquée survenant avant 60 ans, il est recommandé de rechercher une thrombophilie biologique, dans le but d'adapter éventuellement la durée de traitement, et de définir, le cas échéant, les conduites à tenir pour les apparentés. Cette recherche est également proposée, que l'épisode soit provoqué ou non, chez les femmes en âge de procréer, compte tenu de l'impact sur la prise en charge des grossesses.⁹

De même, cette recherche est effectuée en cas de récurrence de thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'embolie pulmonaire, provoquée ou non, ou de récurrence de thrombose veineuse profonde distale non provoquée, dont le premier épisode est survenu avant 60 ans. Dans ce cadre, et en l'état actuel des connaissances, il faut restreindre, en pra-

tique clinique, les explorations de laboratoire au diagnostic de déficits en inhibiteurs, antithrombine, protéine C, protéine S, aux polymorphismes génétiques FVL et FIIIG20210A pour mettre en évidence des formes homozygotes et doubles hétérozygotes, et au diagnostic du syndrome des antiphospholipides.

Une mesure de l'homocystéinémie plasmatique, uniquement en vue de la détection d'une éventuelle homocystinurie, peut être envisagée dans les formes graves de maladie thromboembolique chez l'enfant et l'adulte jeune, en particulier lorsque celle-ci s'accompagne d'un tableau neurologique.

Enfin, en dehors des mesures de concentration des protéines C et S, l'exploration de première intention est envisagée même pendant le traitement par antivitamine-K, si ses résultats sont susceptibles d'influencer la durée du traitement.

En revanche, une attention particulière doit être portée à l'interprétation des résultats. En cas de recherche de ces facteurs biologiques de risque, l'étude des polymorphismes génétiques est soumise à une réglementation du code de santé publique (décrets n° 2000-570 du 23 juin 2000 et n° 2008-321 du 4 avril 2008) qui précise notamment la nécessité d'une information préalable à la réali-

sation du test, de l'accord écrit du sujet, du respect du secret médical, notamment vis-à-vis des tiers. Dans tous les cas, la grande hétérogénéité du phénotype clinique lié à ces facteurs biologiques de risque, et donc du risque de récurrence, doit être prise en compte dans la décision d'arrêt ou de poursuite du traitement anticoagulant. Cette décision nécessite une évaluation par un centre spécialisé et un avis pluridisciplinaire dans le cas des facteurs biologiques de risque majeurs ou complexes.

Qu'en est-il des études familiales ?

La connaissance du statut biologique des apparentés asymptomatiques d'un patient ayant eu une maladie thromboembolique veineuse n'a de réel intérêt que si la prise en compte des facteurs biologiques de risque modifie la prise en charge du risque de maladie thromboembolique veineuse. Dans l'analyse familiale, il est proposé de ne prendre en compte que les antécédents familiaux de premier degré (enfants, parents, fratrie), et de définir comme informatives sur le plan thromboembolique les familles dans lesquelles au moins deux apparentés de premier degré ont eu une maladie thromboembolique veineuse objectivée ; celle-ci

confère déjà un risque augmenté de maladie thromboembolique veineuse aux individus asymptomatiques, en dehors de toute mise en évidence d'un facteur biologique de risque.

Le risque thrombotique, souvent considéré comme particulièrement élevé, d'un déficit en antithrombine incite à la recherche de ce déficit chez les apparentés asymptomatiques. Dans le doute et en l'absence d'étude, le même raisonnement est appliqué pour les facteurs de risque tels que les déficits en protéines C et S, les polymorphismes multiples de type homozygote pour le facteur V Leiden ou FIIIG20210A, ainsi que chez les doubles hétérozygotes.¹⁰ Dans tous les cas, lorsque l'étude familiale est envisagée, celle-ci n'est conduite que chez les sujets asymptomatiques âgés de moins de 60 ans. En revanche, l'étude familiale, en cas de polymorphisme simple facteur V Leiden ou FIIIG20210A hétérozygote chez le cas index, est plus discutabile et envisagée au cas par cas ; elle s'adresse plus spécialement aux femmes en âge de procréer, après informations claires sur les conséquences éventuelles en ce qui concerne notamment la contraception et les grossesses.

Il n'existe aucune donnée sur la conduite même des explorations chez les

apparentés directs. Dans le cadre des études familiales, lorsque le statut biologique du cas index n'est pas connu, l'exploration des sujets asymptomatiques de premier degré n'est pas recommandée (cette attitude peut se discuter lorsque le cas index est décédé ou perdu de vue). Dans les autres situations, il est proposé de rechercher en première intention, chez les apparentés, le facteur biologique de risque mis en évidence chez le cas index. En cas de négativité de cette première investigation, il est proposé de stopper l'étude familiale. Au contraire, si un facteur biologique de risque est identifié chez l'apparenté, il est recommandé de compléter les investigations afin de rechercher d'éventuels déficits combinés. Enfin, ces études familiales sont également soumises à une réglementation (arrêté du 12 mai 2001) qui restreint ces recherches chez les mineures et impose la réalisation de ces tests par des équipes pluridisciplinaires déclarées. •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008;143:321-35.
- Cohn D, Vansenne F, de Borgie C, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD007069.
- Pemod G, Biron-Andreani C, Morange PE, et al. Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse. *J Mal Vasc* 2009;34:156-203.
- Couturaud F, Kearon C, Leroyer C, et al. Incidence of venous thromboembolism in first-degree relatives of patients with venous thromboembolism who have factor V Leiden. *Thromb Haemost* 2006;96:744-9.
- Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2006;95:56-64.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S-545S.
- Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandembroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2351-61.
- Brouwer JLP, Lifering WM, Kate MKT, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJGM, van der Meer J. High long term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost* 2009;101:93-9.
- SFAR 2005. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale (Recommandations pour la pratique clinique, 2005). http://www.sfar.org/sf/IMG/pdf/preventionmte_rpc.pdf
- Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost* 2005;3:459-64.