

La recherche de thrombophilie
en tableaux
pour le médecin pressé

Jacqueline CONARD
Service d'Hématologie Biologique
Hôtel-Dieu, Paris

Définition de thrombophilie

- Prédiposition aux thromboses veineuses

Terme utilisé pour le 1^{er} cas de déficit congénital en antithrombine en 1965

- Définition biologique

Anomalie connue

Ex : déficit en AT, PC, PS, FVL, FII
G20210A

- Définition clinique

Prédiposition familiale aux thromboses veineuses
Anomalie connue ou encore inconnue.

Thrombophilies biologiques

- Principales anomalies congénitales

- Déficits en inhibiteurs de la coagulation

- AT (antithrombine) : 1er déficit décrit en 1965

- PC (protéine C) : 1981

- PS (protéine S): 1982

- Résistance à la PC activée (RPCA) 1993

- mutation Facteur V Leiden (FVL) 1994

- Facteur II (prothrombine) G20210A 1996

- Autres anomalies

- Anticoagulant circulant type antiphospholipide

- Hyperhomocystéinémie

- Taux élevés de facteurs VIII, IX, XI

Différences de fréquence des thrombophilies

Thrombophilie	Témoins	Patients ayant eu une TV
AT type I	0.02 %	1.9 %
PC	0.2-0.4	3.7
PS	?	2.3
FV Leiden Caucasiens	4.8	18.8
Afrique-Asie	0.05	
FII 20210A Caucasiens	2.7	7.1
Afrique-Asie	0.06	

Seligsohn, 2001

Différence de risque et de fréquence des thrombophilies

Risque
de TV

Fréquence
si ATCD TV

x 50	Déficit en AT	2%
	Déficit en PC ou PS	
	FV L ou FII 20210A homozygote	
	Anomalies combinées	
x 2-7	FV L ou FII 20210A hétérozygote	7-20%

Pourquoi rechercher une thrombophilie ?

- Le risque de thrombose veineuse est augmenté.
- Conséquence pour le propositus ?
(1^{er} sujet chez lequel la thrombophilie est détectée)
 - Le traitement à la phase aiguë de la thrombose n'est pas différent, sauf s'il existe un déficit en AT (addition éventuelle de concentrés d'AT au traitement anticoagulant à la phase aiguë)
 - La durée du traitement est mal définie dans les recommandations de l'ACCP 2008 mais la thrombophilie intervient dans l'évaluation du bénéfice-risque (RR 1.5)
- Conséquences pour les patients et les membres de la famille ayant la thrombophilie ?
 - Prévention des thromboses : chirurgie, grossesse, immobilisation, contraception, traitement hormonaux , longs voyages en avion, voiture, bus ...

Chez quels malades demander une étude de l'hémostase ?

Pas de recherche systématique, mais seulement si :

- Thrombose veineuse avant 50 ans
 - TVP, EP, TV cérébrale, mésentérique, porte ...
 - Avec ou sans facteur favorisant
- Thromboses veineuses récidivantes
- Antécédent familial
 - de thrombose veineuse avant 50 ans ou de thromboses récidivantes
- Nécrose cutanée en début de traitement par AVK
- Pertes fœtales tardives et complications de la grossesse ?

Interrogatoire +++

doit précéder la demande d'examens

- Poids, taille, groupe sanguin, tabac
- ATCD personnel de thrombose veineuse ?
 - Age du 1er épisode, facteur déclenchant
 - Type : TVP, EP, TV cérébrale, rénale ..
 - TV superficielle(s) sur veine saine ?
 - Thrombose documentée par un moyen objectif
 - Traitement
- ATCD familial ?
 - Faire l'arbre généalogique
 - Age, type, facteur déclenchant de la thrombose

Quels tests ?

- NF plaquettes (recherche de syndrome myéloprolifératif)
- TP – TCA (recherche d'anticoagulant circulant)
- Dosages d'AT, PC, PS
- Résistance à la PC activée (RPCA)
 - Si anormale, rechercher la mutation FV Leiden
- Mutation FII (prothrombine) G20210A
- Anticorps anticardiolipine
- Homocystéine (si TVP proximale ou EP)

NB - RPCA et mutations : examens non remboursés en laboratoire de ville
- Information et consentement écrit du patient pour les tests sur ADN
(recherche des mutations), information orale du résultat

	Valeurs normales	Risque MTEV
AT	80-120 %	Déficit < 80
PC	70-130 %	Déficit < 70
PS	60-130 %	Déficit < 60
Résistance PC activée	> 2.0	< 2.0
Mutation FV Leiden	Négative	Hétéro ou Homozygote
Mutation FII 20210A	Négative	Hétéro ou Homozygote
AC AntiCardiolipine	Jusqu'à 15-20 u	> 20
Homocystéine	6.0-12.5 μ M/L	> 20

Les valeurs normales peuvent varier selon les méthodes utilisées

A quel moment ?

- Faire la recherche quand on le peut
mais tenir compte du moment du prélèvement.
- A la phase aiguë
le taux de **PS** peut être abaissé (état inflammatoire, CO, grossesse)
les autres résultats sont interprétables.
- Sous AVK : **PC et PS** diminuent, les autres résultats sont interprétables.
- Néanmoins :
 - Si possible, faire les tests au moment de la TV
(même si le traitement par HNF ou HBPM est déjà débuté)
 - un déficit en AT peut nécessiter l'administration de concentrés d'AT.
 - l'existence d'un anticoagulant circulant influence la durée des AVK
 - en cas de déficit en PS, contrôler plus tard.
 - Si les tests sont faits sous AVK,
 - ne pas faire la recherche au moment du relais héparine-AVK,
attendre la stabilisation de l'INR
 - une discordance importante des taux de PC et PS peut faire
 - . suspecter un déficit congénital,
 - . influencer la durée des AVK ,
 - . entraîner la recherche d'un déficit dans la famille et prévention

Que faire en cas de résultat anormal ?

- **Si diminution des taux de PC ou PS :**
 - Vérifier l'absence de traitement par les AVK (PC, PS), de grossesse ou de contraception oestro-progestative (PS)
 - Pour la PS, remplacer éventuellement par une CO par progestatif seul (ne diminue pas la PS) et refaire le dosage 2 mois après
- **Confirmer** le résultat sur un autre prélèvement, de préférence dans un laboratoire spécialisé en hémostase-thrombose
- **Délivrer un document** attestant de la thrombophilie observée (unique ou combinée)
- **Envisager l'étude familiale**
 - En général chez les sujets de plus de 12 ans

Conclusion

- Les thrombophilies sont associées à une augmentation du risque de TV mais les fréquences et les sévérités sont différentes.
- Le risque de maladie thrombo-embolique veineuse dépend :
 - de la thrombophilie (type, isolée ou combinée)
 - des antécédents personnels ou non de thrombose
 - des autres facteurs de risque : âge, obésité ...
- Une thrombophilie biologique est observée dans environ 40 à 50% des thromboses familiales. Leur détection peut permettre un traitement plus approprié des thromboses et une meilleure prévention.

Références

- Gouault-Heilmann M, Ajzenberg N, Alhenc-Gelas M, Conard J, Dreyfus M, Verdy E. Recommandations pour une juste prescription des examens d'hémostase en pratique médicale courante.
STV 2006; 18 :29-42.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidenced-based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).
Chest 2008; 133(6 Suppl): 454S-545S.
- www.gita-thrombose.com