



THROMBOPHILIES

Point de vue du clinicien

Professeur Chédia LAOUANI KECHRID
Service de médecine interne Sahloul- Sousse

JOURNEES DE MEDECINE INTERNE
Sfax – 24 Octobre 2009



Les thrombophilies sont des états qui :

- ✦ Créent une **HYPERCOAGULABILITE**
- ✦ Augmentent le risque **THROMBO-
EMBOLIQUE**

Elles sont :

- ✦ **ACQUISES** ou **HEREDITAIRES**
- ✦ **TRANSITOIRES** ou **PERMANENTES**
- ✦ **SYMPTOMATIQUES** ou **SILENCIEUSES**
- ✦ **UNI** ou **MULTIFACTORIELLES**

-
- **Manifestations cliniques]**
 - Manifestations thrombo-embolique : Phlébites, embolies, thromboses
 - Manifestations gravidiques : fausses couches.

Schéma de la Coagulation

Voie intrinsèque

Voie extrinsèque

TCA

TP

Résistance à la protéine C activée

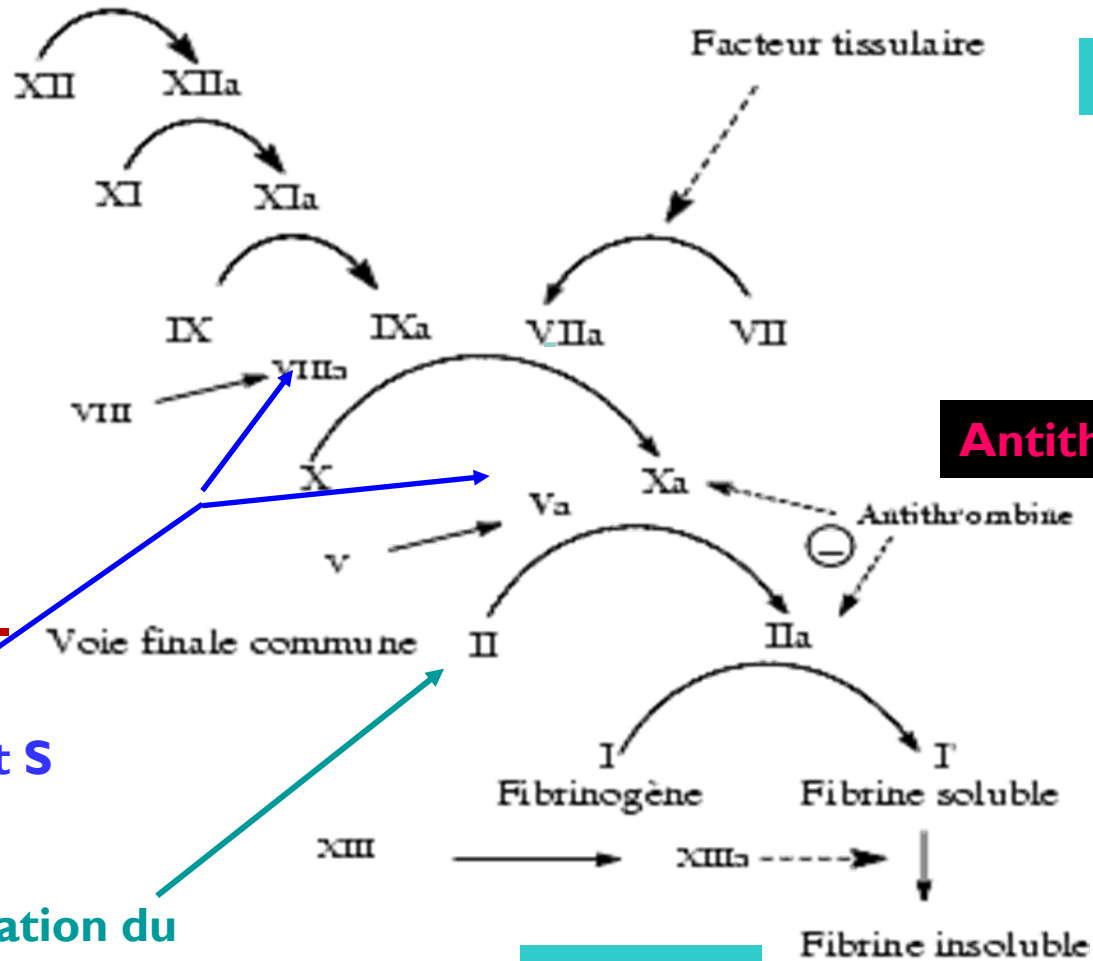
Antithrombine

Protéine C et S

Voie finale commune

Mutation du facteur II : ↑

TT



-
- Le terme **thrombophilie** désigne l'état de patients qui présentent une prédisposition particulière aux thromboses.
 - Il recouvre deux situations médicales différentes :
 - soit une pathologie générale favorisant l'apparition de thrombose. Ces manifestations thrombotiques se manifestent essentiellement au niveau veineux.
 - soit une hypercoagulabilité du sang lié à un trouble de la fibrinolyse
 - Le sang ne se maintient dans un état liquide que par l'existence d'inhibiteur de la coagulation à côté des activateurs de la coagulation. Le déséquilibre quantitatif ou qualitatif de ces facteurs va entraîner une thrombophilie.

FACTEURS DE RISQUES TE

Risques liés au patient et facteurs de stase veineuse

ATCD de TV (familiaux et personnels)

Age, obésité, varices

- Anomalies anatomiques: Cockett défilé cervico-brachial
- Immobilisation (plâtre)
- Grossesse
- Voyages prolongés

États d'hypercoagulabilité primaire= anomalies héréditaires de la coagulation: les thrombophilies

- Déficit en AT, Protéine C, Protéine S
- RPCA (facteur V Leiden)
- Homocystéinémie
- Mutation du gène de la prothrombine
- Autres déficit (cofacteur II de l'héparine, Plasminogène, activateur tissulaire du plasminogène)

États d'hypercoagulabilité

secondaires= Facteurs de risques acquis

Causes chirurgicales et milieu de réanimation

Causes médicales:

- Syndrome inflammatoire et thrombocytose
- MICI
- Maladies systémiques
- Ac antiphospholipides
- Cancers
- Syndrome myéloprolifératifs, hémopathies
- Pathologie cardiovasculaire
- Syndrome néphrotique
- Hypertriglycéridémie

Causes iatrogènes

- Thrombopénie induites par l'héparine
- Contraceptifs oraux
- Traitement substitutif de la ménopause
- Stimulation ovarienne-fécondation in vitro
- cathéter

-
- **Hypercoagulabilité d'origine génétique**
 - Déficit en protéine C. La protéine C est un inhibiteur de la coagulation par inactivation du facteur Va et du facteur VIIIa.
 - Déficit en protéine S. La protéine S est un inhibiteur de la coagulation, cofacteur de la protéine C.
 - Déficit en antithrombine. L'antithrombine fait partie des inhibiteurs de la coagulation. C'est la plus thrombogène des thrombophilies constitutionnelles.
 - Facteur V Leiden la plus fréquente des thrombophilies; mutation du facteur V entraînant une augmentation de résistance à la protéine C.
 - Augmentation de l'activité des facteur VIII, facteur IX et facteur XI.
 - Thrombophilie par mutation G20210A du gène de la prothrombine
 - Dysfibrogénémie
 - Hyperhomocystéinémie
 - Anomalie du plasminogène
 - Augmentation de l'activité des inhibiteurs de la fibrinolyse

- Thrombophilia: 2009 update.
- Foy P, Moll S.
- ~~Stephan Moll, MD Department of Medicine, Division of Hematology-Oncology,
University of North Carolina School of Medicine, CB7035, Chapel Hill, NC 27599, USA.
smoll@med.unc.edu.~~
- As venous thrombosis is mostly caused by disturbances in the plasma coagulation system, abnormalities of coagulation factors are mostly risk factors for venous thromboembolism (VTE). Relatively little is known about thrombophilias that predispose to arterial thromboembolism. Although some abnormalities in the fibrinolytic pathway appear to predispose to arterial thrombosis, the associations are weak and often inconsistent between studies. At present, there is not enough consistent and clinically meaningful information to include fibrinolytic parameters in a clinical thrombophilia workup. Controversy exists as to which patients and family members to test for thrombophilia. Several testing guidelines exist. Routine screening for inherited thrombophilias is not indicated in patients with VTE provoked by immobility, surgery, and malignancy, or in those with arterial thrombosis with arteriosclerosis risk factors. Heterozygous factor V Leiden (FVL) and prothrombin 20210 mutations increase the risk for recurrent VTE only slightly once anticoagulation is stopped. Therefore, decisions regarding the length of anticoagulant therapy typically are not influenced by finding one of these heterozygous mutations. The main reason to perform thrombophilia testing in a patient is to detect a strong thrombophilia (ie, antithrombin deficiency, antiphospholipid antibody syndrome, homozygous FVL, double-heterozygous FVL plus prothrombin 20210 mutation, protein C deficiency, and maybe protein S deficiency). The finding of a strong thrombophilia has several clinical consequences: it decreases the threshold to recommend long-term anticoagulation in a patient with unprovoked VTE; facilitates discussion regarding whether anticoagulant or antiplatelet therapy is the preferred empiric treatment for a patient who had an unexplained arterial, nonarteriosclerotic thromboembolic event; and leads to the consideration of testing asymptomatic female family members for the identified thrombophilia(s) so they can be counseled on their risk of thromboembolism, the use of hormonal therapies, and the potential benefit of pre- and postpartum anticoagulant therapy.
- PMID: 19289024 [PubMed - in process]

THROMBOPHILIES HEREDITAIRES

- ✦ **Déficits en anticoagulants naturels**
- ✦ **Mutations spécifiques Fact. V et mutation du gène de la prothrombine**
- ✦ **Le rôle des anticoagulants naturels est d'inhiber certaines protéines de la coagulation**
- ⇒ **Réguler la production de THROMBINE**
- ✦ **En cas de déficit**
- ⇒ **Thrombine en grande quantité**



Risque thrombogène

1. Déficit en antithrombine

Principal inhibiteur physiologique de la coagulation

- Forme un complexe inhibiteur avec la thrombine (IIa) et le facteur Xa.
- Cofacteur de l'héparine => peut entraîner une relative «résistance à l'héparine» en cas de déficit.
- Diagnostic : dosage plasmatique
 - N = [80 - 120%] Déficits => 50 à 75%
- Diminution modeste : estrogènes et grossesse, plus importante au cours de l'insuffisance hépatique et du syndrome néphrotique.

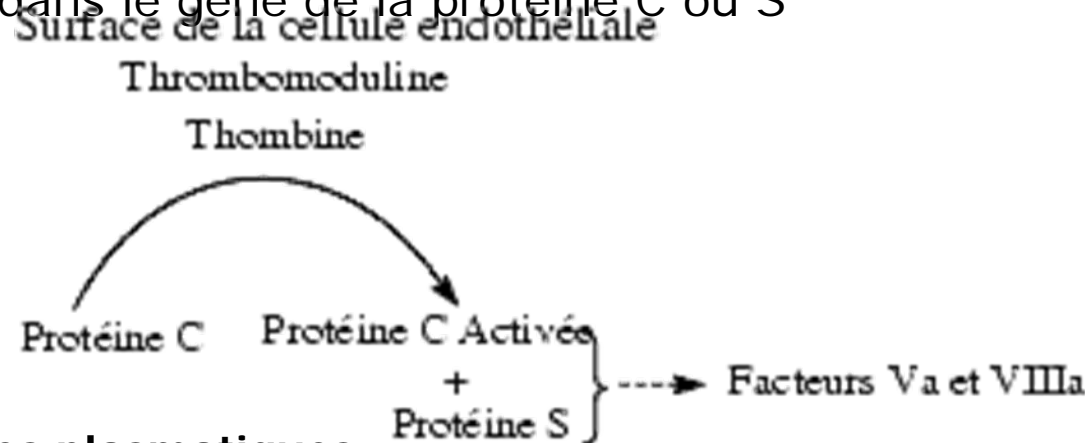
2. Déficit en protéine C et en protéine S

- Inhibiteurs physiologiques de la coagulation.
- Vitamine K-dépendant.
- Mutations variées dans le gène de la protéine C ou S

- La protéine C, après activation par la thrombine et en présence de thrombomoduline, inhibe les facteurs **Va et VIIIa**

- Protéine S : cofacteur de la protéine C activée

- **Diagnostic : dosages plasmatiques.**
- **N = [65 à 140%]. Déficiences hétérozygotes = 50%.**
- Diminution des protéines C et S : insuffisance hépatique, AVK
- Diminution de la protéine S seule : grossesse et estrogénothérapie



DEFICITS EN AT – PC – PS

- ✦ **Rares**
- ✦ **Transmis par voie autosomique dominante**
- ✦ **Mutations ++**
- ✦ **Etat homozygote rare Mortel à la naissance**
- ✦ **Risque relatif TE et de 5 à 20 % mutations**

3 . Résistance à la protéine C activée (facteur V Leiden)

- Facteur V Leiden : mutation dans le gène du facteur V
 - Arg 506 devient Glu
 - affecte l'un des sites de clivage du facteur Va par la protéine C activée
- Diagnostic :
 - recherche directe de la mutation Arg 506 Gln dans le facteur V
 - recherche de résistance à la protéine C activée

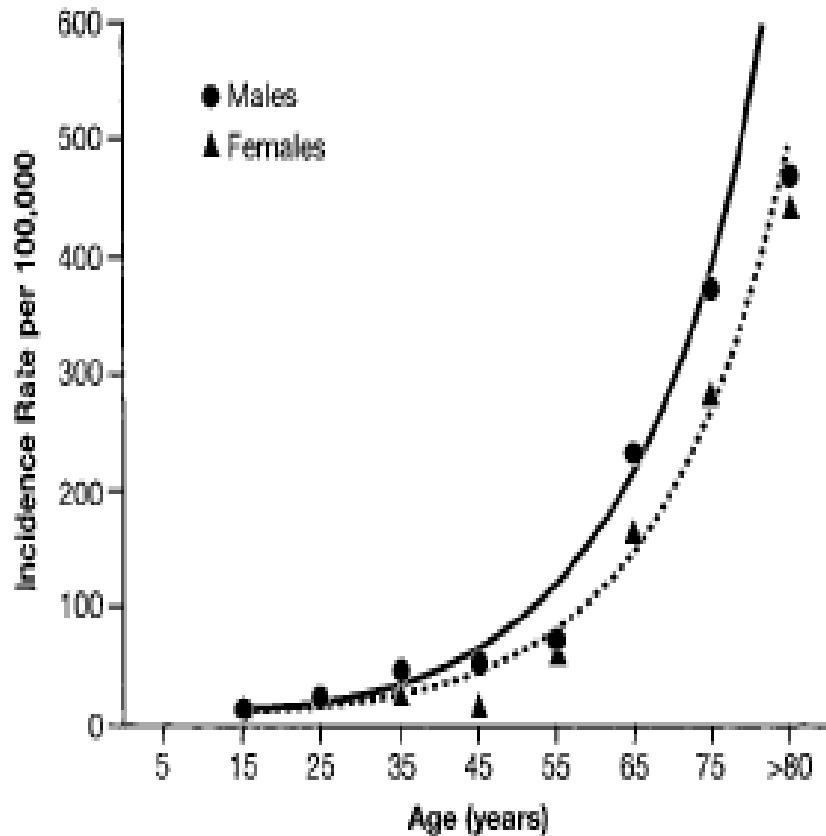
4. Transition G20210A du gène de la prothrombine (mutation du facteur II)

- Transition G20210A dans la région 3' non transcrite du gène de la prothrombine.
- Augmentation de la concentration circulante de la prothrombine (II).
- Diagnostic :
 - biologie moléculaire

-
- **Examens de laboratoire**
 - Examens standards : hémogramme y compris la numération des plaquettes, Taux de prothrombine, Temps de céphaline activé
 - Dosage des inhibiteurs de la coagulation : Antithrombine, Protéine C, Protéine S
 - Recherche de mutation ponctuelle : Mutation du facteur V, Mutation de la prothrombine, Mutation du méthyl-tétrahydrofolate réductase
 - Recherche d'un syndrome des antiphospholipides.

THROMBOPHILIES ACQUISES

- ✦ **Multiples, variées parfois associées**
- ✦ **Age : fact. De risque indépendant**
Prévalence TV ↑ Age
- ✦ **Néoplasies :**
 - **Hémopathies et cancers solides**
 - **TV aggrave le pronostic**
 - **Syndrome paranéoplasique (précède - suit - complique) marqueur évolutivité**
 - **Indications d'un bilan exhaustif stt SA**



■ Augmentation exponentielle de l'incidence d'un 1er épisode thromboembolique veineux en fonction de l'âge

- avant 15: < 5 pour 1000 hab/an
- après 80 ans: 450-600 pour 1000 hab/an

■ Augmentation marquée après 60 ans

Anderson FA et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991;151:933–938.

✦ Interventions chirurgicales

- Facteur indépendant de l'immobilisation
 - Pelvienne orthopédique ++
 - Activation des facteurs procoagulants
- ⇒ Cascade pathologique



Immobilisation

- **Effet contact**
- **Activation plaquettaire**
- **Démarrage de la spirale**
- **Effet observé dès la 6ème heure**
- **TV des voyageurs**

Hormonothérapie

- **Oestrogènes**
- **Progestatifs**
- **Androgènes**

Les hormones aromatisées ont une similitude structurelle avec les cofacteurs de coagulation

⇒ Activation de la coagulation

Grossesse

- **Plusieurs mécanismes incriminés**
 - **Ralentissement mécanique du retour veineux**
 - **Hormones**
 - **Hémodilution**

Obésité

- **Sécrétion hormonale ↑**
- **Sédentarité**
- **Hyper viscosité**
- **Dyslipidémies**

Les Néoplasies

- Association Cancer et MTEV connue depuis près d'un siècle et demi
- Accidents veineux thromboemboliques peuvent être la 1^{ère} manifestation d'un cancer silencieux
- Certaines thromboses veineuses peuvent d'emblée paraître suspectes par:
 - **localisation**: atypique, touchant les membres inférieurs de façon bilatérale
 - **Caractère**: thrombose veineuse spontanée, récidivante, migratrice, phlébite bleue
 - **aspect échographique**: thromboses suspendues, anéchogènes...
- L'incidence des Cancers augmente avec l'âge

L'hyperhomocystéinémie **AQUISE OU CONSTITUTIONNELLE**

- Observé dans 5 à 10% de la population générale
- Jusqu'à 30% de la population > 65 ans
 - L'homocystéine augmente progressivement avec l'âge
- Due à ↘ de l'absorption et des taux sérique de folates et vit B 12 mais surtout de la diminution du pool azoté

Syndrome des antiphospholipides

- **Ac dirigés contre :**
 - Phospholipides
 - Protéines liant les phospholipides
- **Touche 1 à 5 % de la population générale**
- **SAPL : TV ou TA + dosage positif à 2 reprises à 12 semaines d'intervalle**
- **3 tests :**
 - Anticardiolipine
 - Anticoagulant circulant
 - Anti β 2 – glycoprotéine 1

Dépistage de la thrombophilie

- **Population générale**
 - **Aucun intérêt pratique**
 - **Études scientifiques**
 - **V Leiden et mutation AT avant OP ou grossesse ?**
- **Patient ayant présenté une TE veineuse : sujet jeune + MTEV proximale spontanée surtout si ATCD familial**
 - **LES + TVP (APL)**
 - **Avortement à répétition chez femme jeune**



ELSEVIER

la revue de
médecine interne

Article original

Facteurs de risque de la maladie
thromboembolique veineuse chez des
malades hospitalisés en médecine interne :
une enquête cas-témoins sur 150 patients

Prevalence of risk factors for venous
thromboembolism : a case-control study on
150 patients hospitalised in internal medicine

P. Pottier *, B. Planchon, M.-A. Pistorius, J.-Y. Grolleau
*Service de médecine interne A, CHU de Nantes, Hôtel-Dieu, place
Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France*

Propos. – *Les facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse restent peu étudiés en milieu médical. Nous manquons* notamment de données concernant leur implication pathogénique et leur prévalence.

Méthodes. – *Nous avons mené une étude prospective cas-témoins dans une unité de médecine interne recrutant en pathologies aiguës* polyvalentes. Pour chaque patient admis pour une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire évolutive, deux patients sans thrombose ont été inclus. Un recueil systématique et une analyse physiopathologique et chronologique des facteurs de risques étaient réalisés à l'entrée chez tous les patients.

Résultats. – *Quatre cent cinquante patients ont été inclus pendant 27 mois dont 150 patients porteurs d'une thrombose veineuse profonde* et/ou d'une embolie pulmonaire. Huit facteurs de risque ont démontré leur fort potentiel thrombogène. Il s'agissait des sidérations motrices de membre (OR = 13 ; IC95 % : 1,4–5,1), de la maladie post-thrombotique (OR = 13 ; IC95 % : 1,7–4,3), des compressions extrinsèques (OR = 8 ; IC95 % : 1,3–5,4), de la grossesse (OR = 6 ; IC95 % : 1,2–6), des cancers évolutifs de moins d'un an (OR = 4 ; IC95 % : 1,1–6,7), des antécédents personnels de thrombose inexplicée (OR = 3 ; IC95 % : 1,6–4,5), des varices (OR = 2,5 ; IC95 % : 1,2–6,1) et de l'insuffisance veineuse (OR = 1,7 ; IC95 % : 1–7,4). Quatre paramètres habituellement reconnus comme des facteurs de risque n'étaient pas associés à un risque accru de maladie thromboembolique. Il s'agissait de l'âge supérieur à 60 ans, de l'obésité (BMI > 27), de l'alitement et la présence d'un cancer évolutif (toute durée d'évolution confondue).

Quel bilan de thrombophilie ?


Controverse à différents niveaux

- **50 % des EP sont associées à des thrombophilies**
- **La présence de thrombophilie ne paraît pas influencer sur le risque de récurrences**
- **Pour les différentes thrombophilies le facteur V Leiden et la mutation du gène de la prothrombine confèrent un sur- risque modéré de MTE**
- **Élévation des facteurs de coagulation : risque accru de MTEV mais pas d'impact sur les récurrences.**
- **La recherche de thrombophilie constitutionnelle ne change rien aux décisions thérapeutiques.**

Thrombophilies et topographie de la MTVE QUELLE

TV EXPLORER???

- **TVS : risque entre 2 et 6 d'existence de thrombophilie constitutionnelle**
 - **Risque TVP ou EP après TVS \pm**
 - **Étude CALITO en cours pour utilité du traitement anticoagulant TVS**
- **TV jambière :**
 - **42 % à 61 % ont une thrombophilie (capriné. martinelle)**

- 
- **6 % des porteurs de fact V Leiden, 7 % mutation prot mais 16 % SANS thrombophilie**
 - **Traitement antiCoagulant ?**
 - **EP/TVP : bilan de thrombophilie ACQUISE + CONSTITUTIONNELLE SI récidive ++**
 - **Pas de facteurs favorisants**

Thrombophilie et enquête familiale

- **Pb difficile : dépistage chez sujet asymptomatique ⇒ ANXIÉTÉ SANS INDICATION TTT**
- **Étude EPCOT :**
 - **577 porteurs asymptomatiques de thrombophilie**
 - **1118 témoins**
- **Risque annuel MTEV :**
 - **0,8 % Thrombophilies**
 - **0,1 témoins**

- **Risque hémorragique annuel associé au traitement anticoagulant 1 à 3 %**
-

**⇒ AUCUNE INDICATION
ANTICOAGULATION**

- **Circonstance particulières prescription OP ?**
- **alitement, acte chirurgical**


**⇒ la notion d'ATCD familiaux TE ⇒ Risque
ELEVE de MVTE donc indication
thérapeutique sans bilan.**



Société Tunisienne de Médecine
Interne

Conclusions

- **Les thrombophilies posent + de problèmes qu'elles n'en résolvent!!!**
- **AQUISES : SAPL ++**
- **CONSTITUTIONNELLES : facteur V mutation AT**
- **Plusieurs combinaisons**
- **Expliquent la MVTE dans < 50 % des cas sans facteurs favorisants**

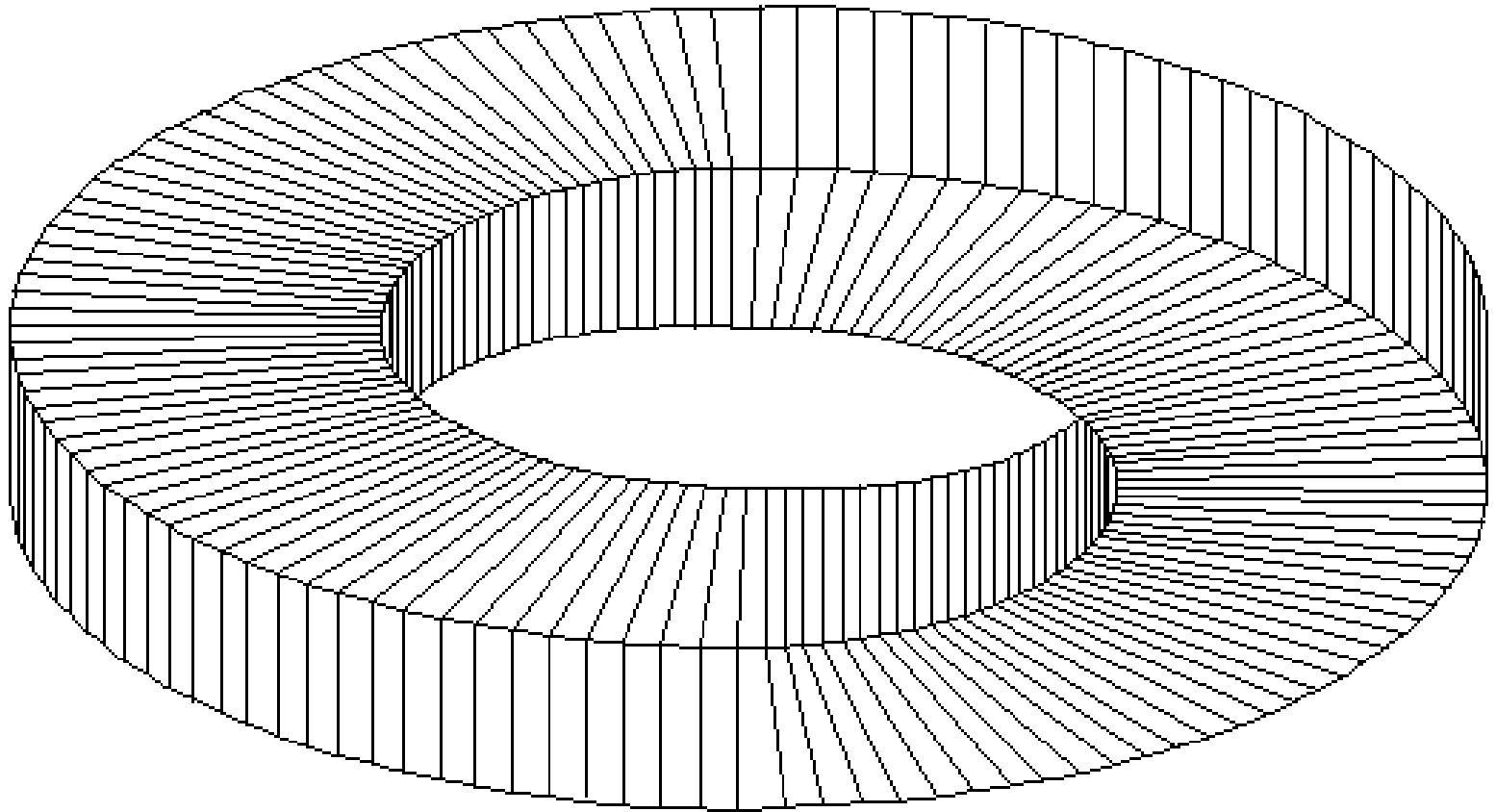
- 
-
- **NE PRÉDISPOSENT PAS À LA RÉCIDIVE**
 - **DÉCISION TTT INCHANGÉE EN PRÉSENCES DES THROMBOPHILIES (SAUF SAPL)**

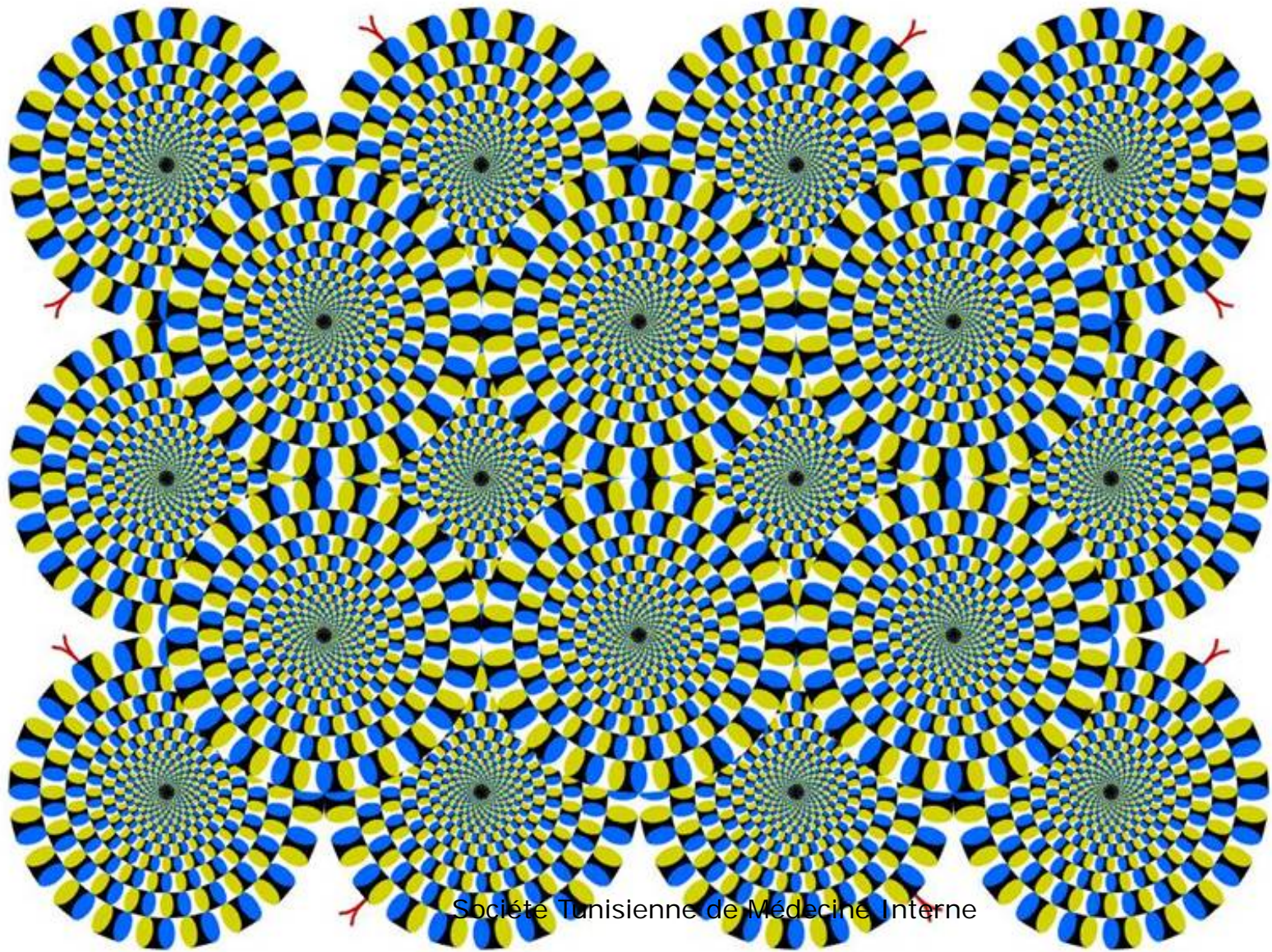
⇒ BILAN A PRÉCONISER DANS CIRCONSTANCES PARTICULIÈRES

⇒ PAS DE CONSENSUS



Sens dessus dessous...









Calli POUR DELPHINÉ - ELLERETOUICHE.COM/BLOG

Société Tunisienne de Médecine
Interne