

# ***La thrombophilie***

***N. Ben Romdhane***

***SFAX 23/10/2009***

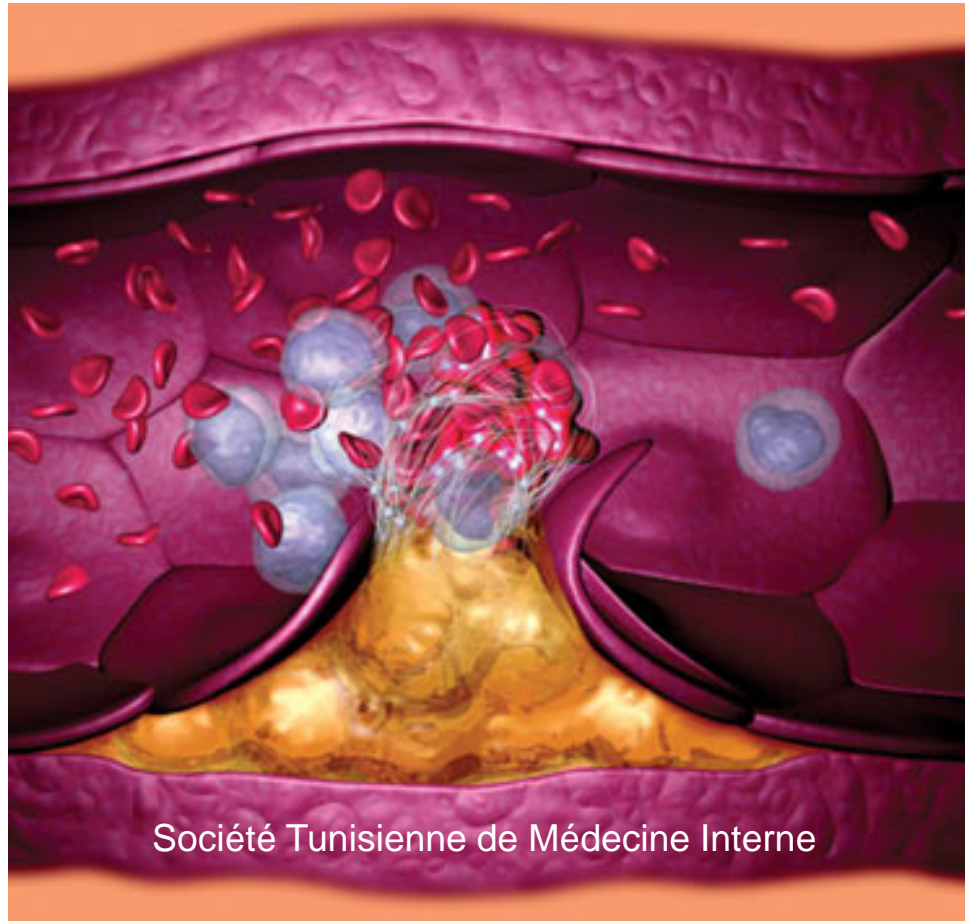
# Le point de vue du biologiste

- Quel Bilan : ?

méthodologie , interprétation

- A qui faire un bilan de thrombophilie?
- Pourquoi?

# La Maladie Thrombo Embolique Veineuse



Société Tunisienne de Médecine Interne

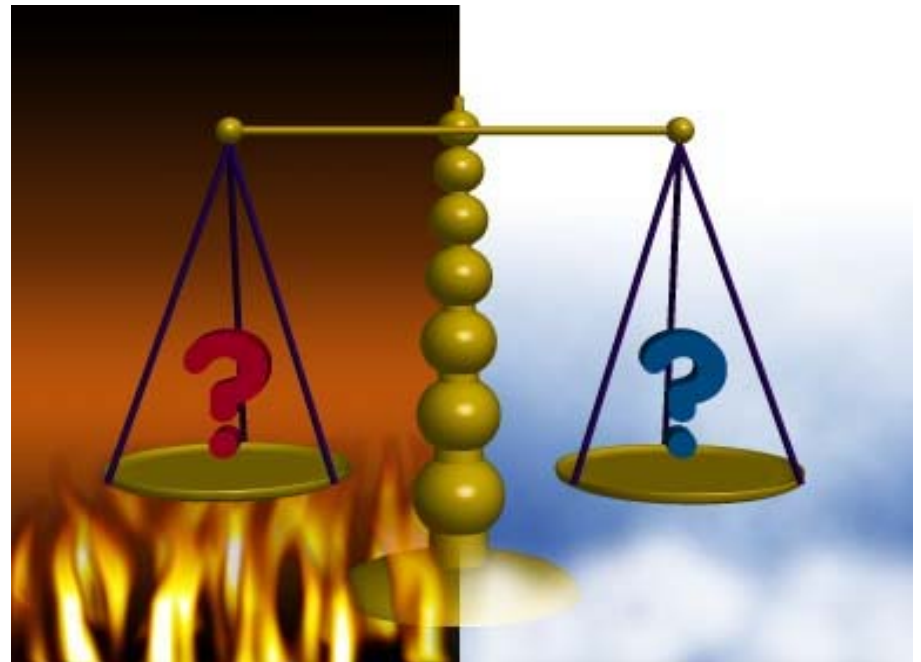
- Fréquente: 1 à 1,5 cas sur 1000 sujets
- Augmente avec l'âge:
  - 1/10 000 / an : adulte jeune
  - 1% / an : >75 ans
- Facteurs de prédisposition acquis ou circonstanciels
- Facteurs de risque génétiques +++:

*30 à 50% des patients atteints de MTEV ont des ATCD familiaux*

Toute rupture de l'équilibre fera pencher la balance vers l'hémorragie ou la thrombose

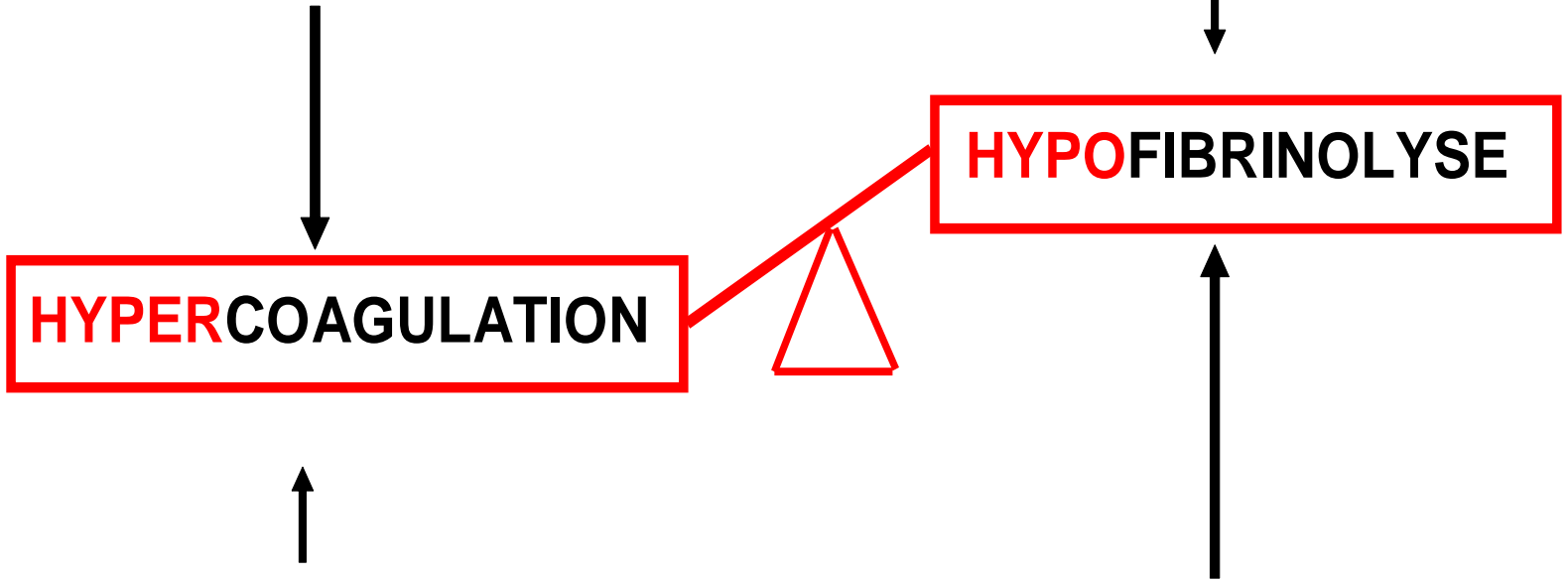
**« For every action  
there is an equal  
and an opposite  
reaction »**

**Isaac Newton**



↗ Plaquettes  
↗ Fibrinogène  
↗ Facteurs VIII, IX, XI, ...

Plasminogène  
↘ t-PA



Inhibiteurs de coagulation

↘ AT  
↘ PC  
↘ PS

Inhibiteurs de fibrinolyse

↗ PAI  
↗ TAFI

# **La Notion de Thrombophilie**

- Thrombose veineuse ou Embolie Pulmonaire survenant avant l'âge de 45 ans
- Thrombose récidivante
- Antécédents familiaux de MTEV ( avec des épisodes authentifiés chez au moins 2 apparentés de 1<sup>er</sup> degré)
- Thromboses dites insolites (cérébrales, portales, mésentériques, rénales.....

# *Historique*

**1965 : Egeberg** : *thrombophilie héréditaire* :

déficit partiel en AT dans une famille norvégienne  
avec une MTEV récurrente

**1981 - 84:** déficit en prot C – déficit en prot S

**1993 - 94:** résistance à la protéine C activée – Facteur V Leiden

**1996** : mutation G20210 de la prothrombine

**La thrombophilie** est associée à la MTEV dans 50% des cas.

La combinaison de plusieurs facteurs de risque acquis et/ou constitutionnels joue un rôle important dans la survenue de la MTEV :

*prototype d'une maladie plurifactorielle*

Ces derniers facteurs ont permis de comprendre la physiopathologie mais les conséquences pratiques ne sont pas évidentes.

**Tableau I – Principaux facteurs de risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).**

Facteurs de risque acquis	Facteurs de risque génétique	Facteurs de risque mixtes
Âge	Déficit en antithrombine	Hyperhomocystéinémie
Antécédents de MTEV	Déficit en protéine C	Taux élevés de fibrinogène
Immobilisation	Déficit en protéine S	Taux élevés de facteur VIII
Chirurgie	Facteur V Leiden	Taux élevés de facteur XI
Cancer	Facteur II G20210A (Leiden)	Taux élevés de facteur IX
Traitement hormonal	Dysfibrinogénémie	
Synd. des antiphospholipides	Groupe sanguin non O	
Synd. myéloprolifératifs		

# *Thrombophilie héréditaire*

On distingue:

- **le déficit en inhibiteurs** de la coagulation,  
mutations familiales **rares** ayant un **risque relatif**  
**élevé** (déficits en AT, prot C, prot S)

- **des polymorphismes fréquents** dans la  
population générale ayant un **Risque relatif faible**

(F V Leiden, FII 20210A)

# 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.

- Deficit quantitatif: type I
  - Hétérozygote
  - homozygote: létal
- Deficit qualitatif: RS, HBS, PE
- Variations: CIVD, Sd néphrotique, cirrhose

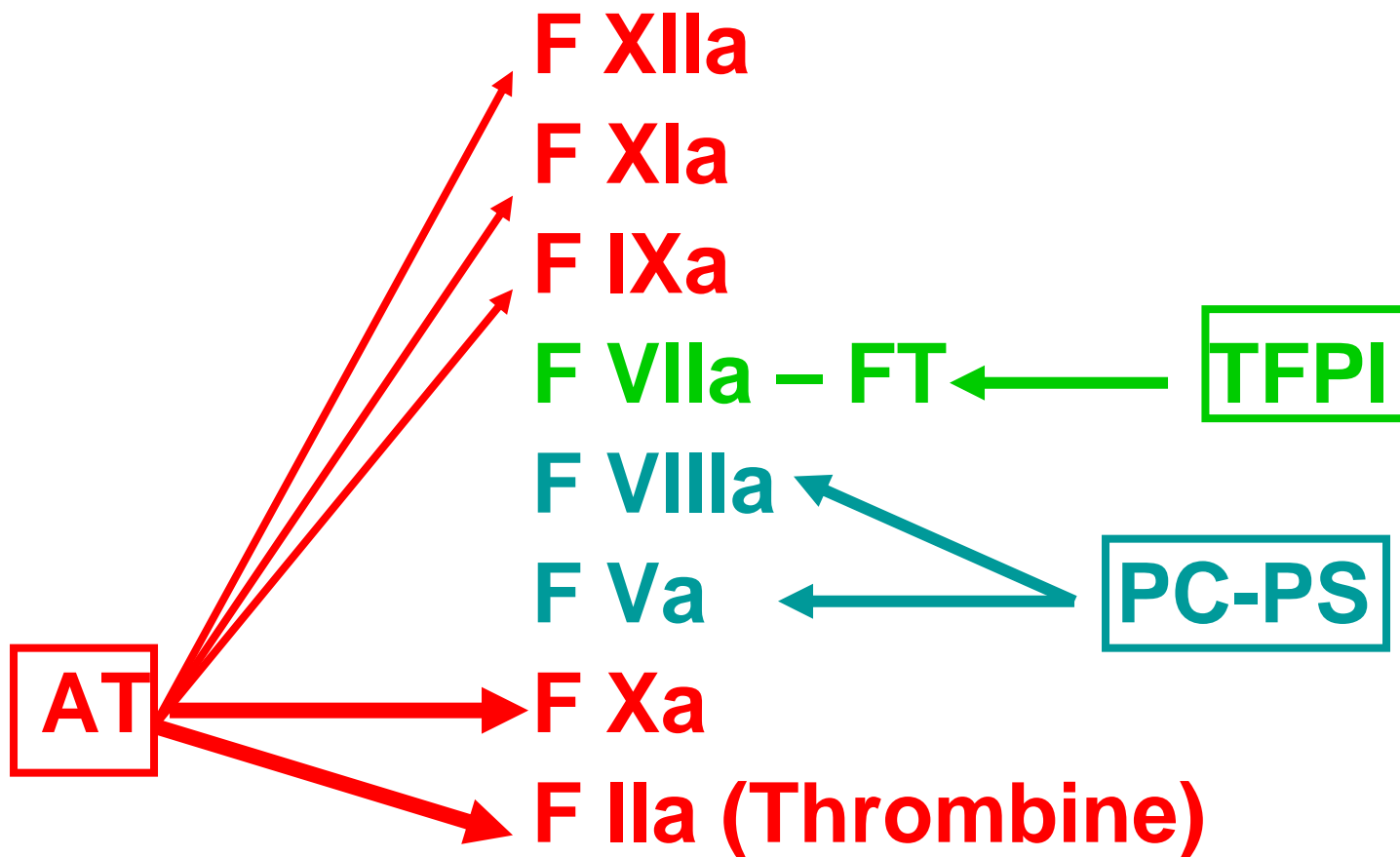
## Déficit héréditaire en PC:

- glycoprotéine vit k dépendante synthétisée par le foie sous forme inactive
- Agit avec son cofacteur la PS sur la génération de thrombine par inhibition du Va et VIIIa
- Déficit quantitatif ou qualitatif
- Transmission autosomique dominante à pénétrance variable (HTZ)
- Purpura fulminans (HMZ)

## Déficit héréditaire en PS:

- 40% sous forme libre, 60% liée à la C4bproteïn
- Activité cofacteur de la PC et Inhibe la prothrombine et la tenase
- Déficit quantitatif (I, III), qualitatif(II)
- Le taux de PS varie avec le sexe, l'âge et le statut hormonal.
- Il est plus élevé chez l'homme
- Augmente avec l'âge chez la femme
- Diminue au cours de la grossesse

# Régulation de la coagulation : Inhibiteurs physiologiques



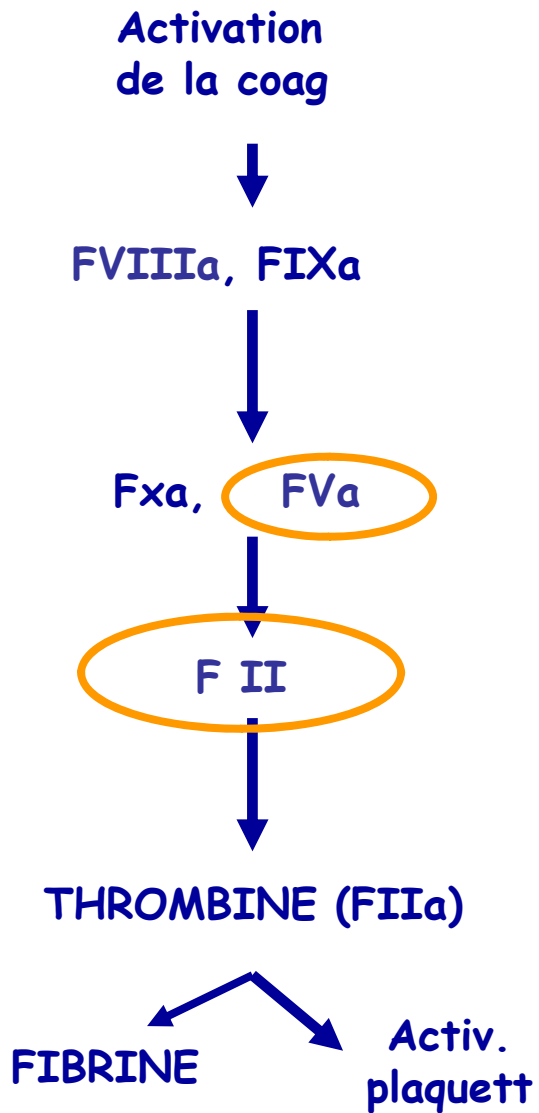
### 3 . Résistance à la protéine C activée (facteur V Leiden)

- 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

# Prothrombine G20210A

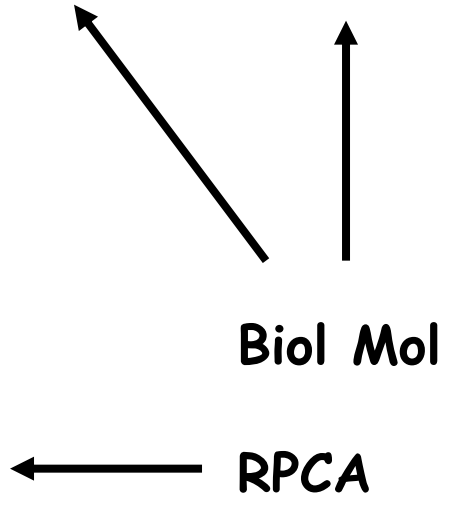
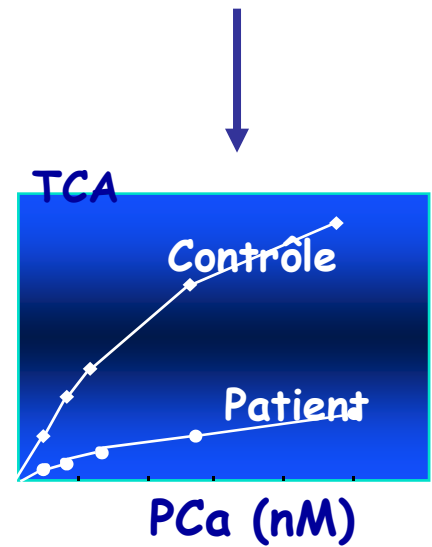
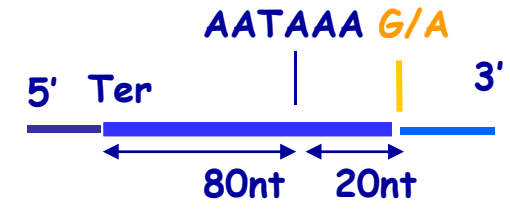
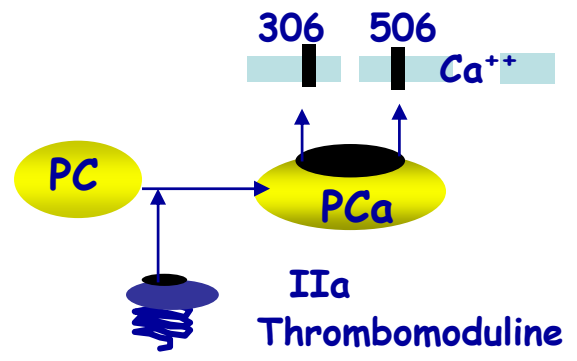
---

- **Région 3' non transcrite du gène de la prothrombine (chromosome 11)**
- **Associée à une augmentation du risque de thrombose veineuse (*Poort, 1994*)**
- **Associée à une augmentation du taux du F II (132% vs 105%)**
- **Taux du facteur II plasmatique inutilisable pour détection de l'anomalie moléculaire.**



**FV Leiden (R506Q)**

**FII  
20210G>A**



**Dg  
Biologique**

# Taux élevés de facteurs VIII, IX, XI et risque de MTE

---

- **Leiden Thrombophilia Study**

Facteur **VIII** > 150%    OR 6.2 (3.4-11.0) *Koster 1995*

Facteur **IX** > 150%    4.8 (2.3-10.1) *van Hylckama 2000*

Facteur **XI** > 120%    2.2 (1.5-3.2) *Meijers 2000*

- **VIII >150% + IX >130%**    8.2 (3.6-18.4) *van Hylckama*

- **Pas d'anomalie génétique associée aux augmentations.**

# Les thrombophilies combinées

---

- **Le plus souvent : une seule anomalie état hétérozygote**
- **Plusieurs anomalies hétérozygotes**  
Association la plus fréquente :  
**F V Leiden + F II 20210A**
- **Anomalie à l'état HOMOZYGOTE**  
**F V Leiden homoz. ou F II 20210A homoz.**
- **Anomalie HOMOZYGOTE + une hétérozygote**  
**FV Leiden homoz + F II 20210A hétéroz**

# *Thrombophilie acquise*

Des facteurs environnementaux peuvent interférer

Autres:

- Les antiphospholipides: LA
- Hyperhomocystéinémie
- Taux élevés de Facteurs de la coagulation: I, VIII, IX et XI

## Quels bilans ?

**Exploration complète** (*du fait des anomalies combinées qui augmentent de manière synergique le niveau de risque*)

### Tableau III – Bilan de thrombose à réaliser en 2008.

- Dosage AT, PC, PS (activité anticoagulable)
- FV Leiden (test génétique ou test plasmatique de RPCa)
- FII G20210A (test génétique)
- Dosage du FVIII
- Dosage d'homocystéinémie
- Anticardiolipines + ACCL (anticoagulant circulant lupique)

Il n'y a pas de spécificité clinique devant une MTEV permettant d'orienter vers une anomalie particulière.


# Interprétation des résultats

---

- **A la phase aiguë d'une thrombose :**
  - PS peut être abaissée en raison d'une prise d'oestro-progestatif (OP) ou du syndrome inflammatoire.
- **Sous AVK :**
  - Taux abaissés de PS et PC
- **En cas d'anomalie :**
  - confirmer sur un autre prélèvement (éventuellement après arrêt de l'OP, relais par une CO progestative)
  - certificat ou carte attestant de l'anomalie
  - étude familiale

# Les thrombophilies sont associées à un risque différent de MTE

---

- 
- **Déficit en AT (en dehors du type II HBS)**
  - **Déficit en PC ou PS**
  - **Mutation FV L ou FII 20210A homozygote**
  - **Anomalies combinées**
  
  - **Mutation FV L ou FII 20210A hétérozygote**
  - **Déficit en AT type II HBS**

## A qui faire un Bilan de thrombophilie?

- L'impact d'un facteur de risque au niveau de la population dépend de sa prévalence et de son risque relatif.
- Aucune particularité clinique des TV associés à ces anomalies: Totalité du bilan.
- En revanche, Ce bilan n'est pas systématique après toute TV.

**Tableau II – Prévalence et risques relatifs des principaux facteurs thrombophiliques.**

<b>Facteurs de risque</b>	<b>Prévalence (%) dans la population générale</b>	<b>Prévalence (%) dans la population avec MTEV</b>	<b>Risque relatif</b>
Déficit en antithrombine	0,02	1	10
Déficit en protéine C	0,2 – 0,4	3	10
Déficit en protéine S	inconnu	1 – 2	10
Facteur V Leiden	5	20	5
Prothrombine 20210A	2	6	3,5
Facteur VIII > 150 %	11	25	3-5
Facteur IX > 95 <sup>th</sup> percentile	5	20	2
Facteur XI > 95 <sup>th</sup> percentile	5	20	2
Homocystéine > 16.5 mol/l	5	10	2

**Table 2** Relative Risk of Initial Venous Thromboembolism

Condition	Relative Risk	Reference No.
Oral contraceptive use	2-4	18,20
Hyperhomocysteinemia	2.5	17
FVL, heterozygous	3-10	16,17,20
FVL, heterozygous + HRT	15	12
FVL, heterozygous + OCA	30-40	18,20
FVL, heterozygous + pregnancy	35	12
FVL, homozygous	79	17
FVL, homozygous + OCA	100	18
Prothrombin G20210A mutation	1-5	16,20
Prothrombin G20210A + FVL	6-10	11
Prothrombin G20210A + OCA	16	12
Protein C or S or ATIII Deficiency + OCA	9.7	9

FVL = factor V Leiden mutation; HRT = hormone replacement therapy; OCA = oral contraceptive agent; ATIII = antithrombin III deficiency.

## *Thrombophilie et Enquête familiale:*

- Souvent, demande d'information sur le risque encouru pour le reste de la famille
- Mais :
  - Anxiété
  - concevable si nécessité de précautions particulières

## ***Impact sur le risque de récurrence***

### ***La thrombophilie constitutionnelle au sens large***

*Risque de récurrence: pas de différence significative avec ou sans thrombophilie*

### ***Les différentes thrombophilies constitutionnelles***

- FV Leiden: des résultats disparates

impact modéré, associé à un sur risque modéré

- Mutation II G20210: controversé

- Autres inhibiteurs: faible prévalence

certaines études concluent que seule l'AT pourrait être incriminée. Non encore résolu

# **Inconvénients possibles du diagnostic de thrombophilie**

---

- **Stress**
- **Problèmes pour les assurances**
- **Choix d'une profession**
- **Importance de l'information orale du patient.**

La thrombose veineuse est une maladie complexe multifactorielle, impliquant à la fois des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. En dépit des nombreuses avancées physiopathologiques récentes, portant principalement sur les facteurs génétiques, de nombreuses questions restent à résoudre. La plus importante concerne notamment l'individualisation du traitement en fonction des facteurs de risque de la maladie mis en évidence chez un patient, ainsi que du risque de récurrence. Cette approche personnalisée ou sur mesure du traitement (portant sur son intensité

## Conclusion:

et/ou sa durée) est importante en raison du risque iatrogène des anticoagulants, mais elle n'en est encore qu'à ses balbutiements. Jusqu'ici la thrombophilie n'est pas un des déterminants majeurs permettant de modifier la prise en charge clinique des patients ayant présenté une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire.

Joseph Emmerich : A qui et pourquoi faire un bilan de thrombophilie en 2009?