

Thrombophilies

FZ Mekideche

Faculté de Médecine UFAS Sétif-1

Service de médecine Interne CHU de Sétif

Introduction

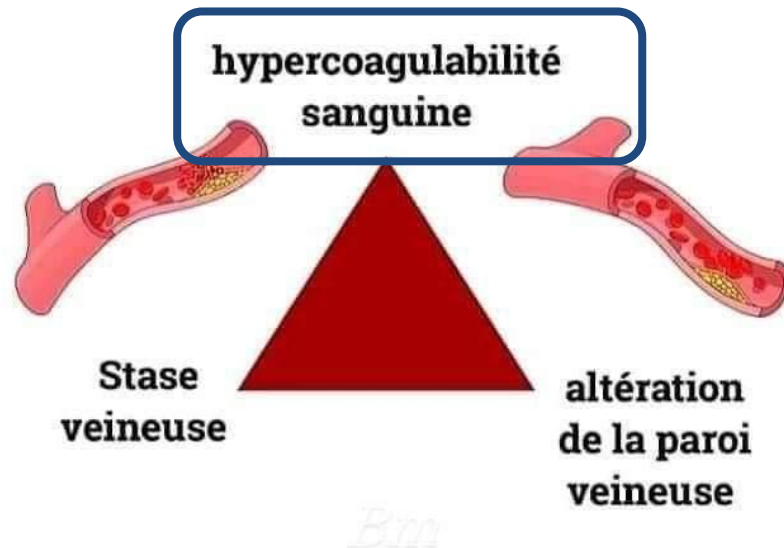
- La thrombophilie est définie comme l'ensemble des anomalies de l'hémostase créant un état d'hypercoagulabilité prédisposant au risque de thrombose.
 - constitutionnel ou acquis,
 - transitoire ou permanent
- NB:
 - aucune anomalie n'est retrouvée chez 60% des patients présentant une histoire familiale de thrombose
 - nombre de patients présentant une thrombophilie biologique sont asymptomatiques.
- Plus d'une thrombophilie peut être présente chez la même personne.

Triade de Virchow

- Modèle physiopathologique d'un événement thrombo-embolique

Triade de Virchow

Retrouvée dans la thrombose veineuse



Introduction

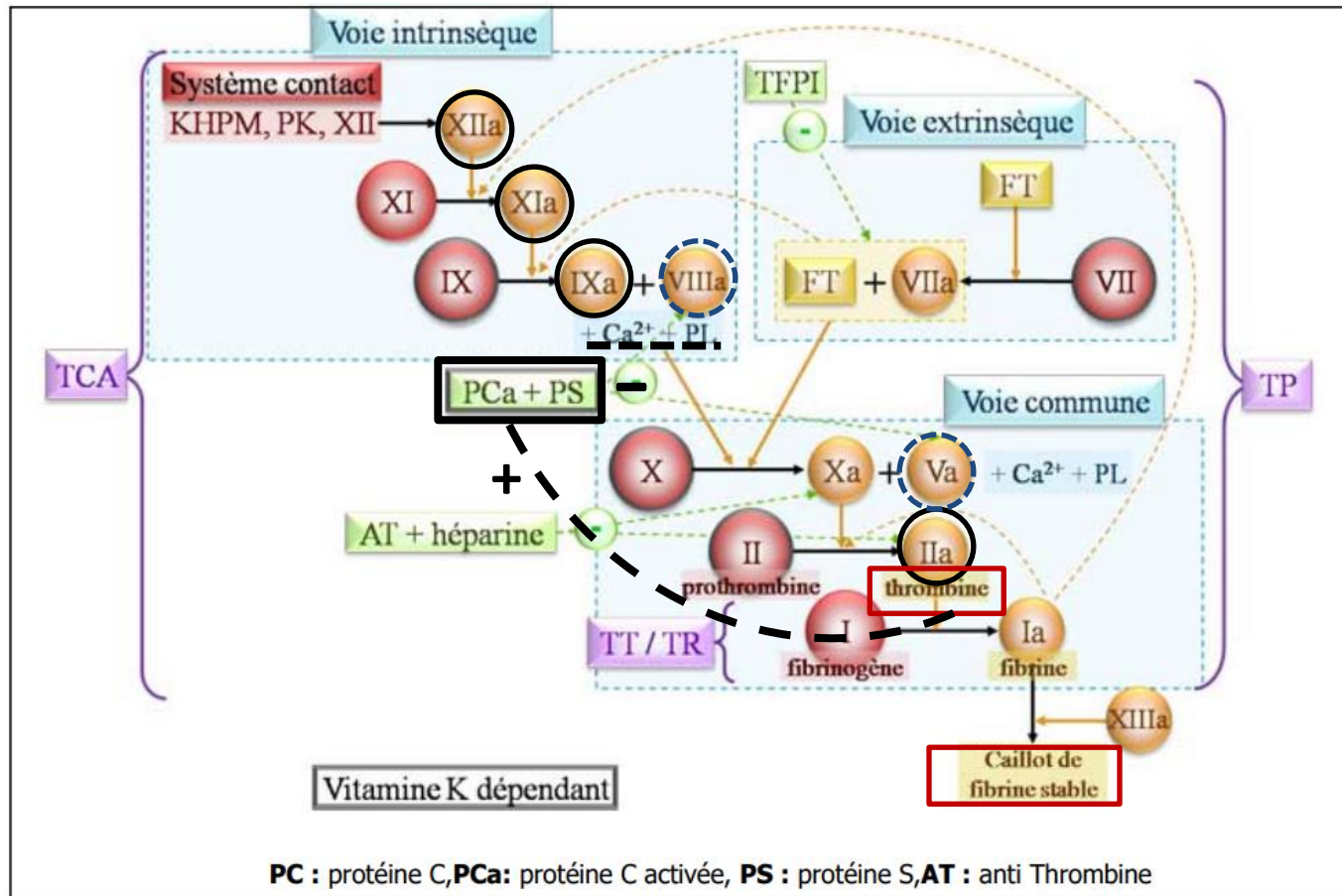
- La thrombophilie est définie comme l'ensemble des anomalies de l'hémostase créant un état d'hypercoagulabilité prédisposant au risque de thrombose.
 - constitutionnel ou acquis,
 - transitoire ou permanent
- NB:
 - aucune anomalie n'est retrouvée chez 60% des patients présentant une histoire familiale de thrombose
 - nombre de patients présentant une thrombophilie biologique sont asymptomatiques.
- Plus d'une thrombophilie peut être présente chez la même personne.

Causes de la thrombophilie

- **Physiologie: état d'équilibre entre facteurs procoagulants et anticoagulants.**
- Des anomalies génétiques ou l'influence de facteurs épigénétiques peuvent perturber cet équilibre, ce qui peut se traduire sur le plan clinique par une tendance aux thromboses.
- L'évaluation clinique de la thrombophilie repose sur l'anamnèse personnelle et familiale, sur l'examen clinique et sur les analyses de laboratoire.

Coagulation et systèmes régulateurs

- Coagulation: succession de réactions enzymatiques activant les facteurs XII, XI, IX, et II et aboutissant, en présence de calcium et de phospholipides, à la génération de la thrombine. Facteurs Va et VIIIa amplifient la génération de thrombine.



Facteurs
pro-
coagulants

Facteurs
anti-
coagulants:

- Anti-thrombine,
- PC,
- PS

Causes de la thrombophilie

- Physiologie: état d'équilibre entre facteurs procoagulants et anticoagulants.
- Des **anomalies génétiques** ou l'influence de **facteurs épigénétiques** peuvent perturber cet équilibre, ce qui peut se traduire sur le plan clinique par une tendance aux thromboses.
- L'évaluation clinique de la thrombophilie repose sur l'anamnèse personnelle et familiale, sur l'examen clinique et sur les analyses de laboratoire.

Anomalies génétiques

Elles peuvent être dues à:

- **Déficits en inhibiteurs de la coagulation**
 - **Antithrombine, protéine C, protéine S**, ou
- **Mutations**
 - Facteur V Leiden => une résistance à l'activité anticoagulante de la protéine C activée (RPCA).
 - Mutation G20210A du gène de la prothrombine II => augmentation des taux plasmatiques de prothrombine (+ 30%) => augmentation de la génération de thrombine.

Facteurs anti-coagulants

- **Antithrombine** : principal inhibiteur physiologique de la coagulation, agit sur:
 - Thrombine
 - Facteur Xa, IXa, XIa et XIIa.
 - Cofacteur de l'héparine, indispensable pour son activité anticoagulante.
- **Protéine C** : inhibiteur physiologique de la coagulation, vitamine K dépendant,
 - inactive les facteurs V et VIII activés en présence de calcium et de phospholipides
 - Action potentialisée par la présence de protéine S.
- **Protéine S** : vitamine K dépendante, activité de cofacteur de la protéine C activée.

Anomalies génétiques

Elles peuvent être dues à:

- Déficits en inhibiteurs de la coagulation
 - Antithrombine, protéine C, protéine S, ou
- Mutations
 - **Facteur V Leiden** => une résistance à l'activité anticoagulante de la protéine C activée (**RPCA**).
 - **Mutation G20210A du gène de la prothrombine II** => augmentation des taux plasmatiques de prothrombine (+ 30%) => augmentation de la génération de thrombine.
 - **Mutation du gène MTHFR** responsable d'une hyperhomocystéinémie.
- **Élévation du facteur VIII**
 - Risque thrombotique x 6 et risque de récidence

Thrombophilie acquise

- **Syndrome des antiphospholipides:** groupe d'AC dirigés contre un phospholipide (cardiolipine) ou contre des protéines associées aux phospholipides (β 2- glycoprotéine I),
 - Anticoagulant circulant de type lupique (LA),
 - Anticorps anticardiolipine,
 - Anti- β 2- GPI
 - Ils interagissent avec les protéines liants les phospholipides impliquées dans la régulation de la coagulation.
-
- **Syndrome myéloprolifératifs:** maladie de Vaquez, thrombocyémie essentielle:
 - Mutation JAK2.
 - Augmentation de la viscosité sanguine
 - **Hyperhomocystéinémie** par carence en vitamine B6, B9, B12
 - Diminue l'activité de la protéine C et de l'antithrombine
 - Augmente l'activité du facteur V et celle de la prothrombine

Thrombophilie acquise

- **Syndrome des antiphospholipides**
 - Anticoagulant circulant de type lupique (LA),
 - Anticorps anticardiolipine,
 - Anti- β 2- GPI
- **Syndrome myéloprolifératifs**: maladie de Vaquez, thrombocythémie essentielle:
 - Mutation JAK2.
 - Augmentation de la viscosité sanguine
- **Hyperhomocystéinémie** par carence en vitamine **B6, B9, B12**
 - Diminue l'activité de la protéine C et de l'antithrombine
 - Augmente l'activité du facteur V et celle de la prothrombine

Thrombophilie veineuse

- Déterminée par des facteurs congénitaux et/ou acquis augmentant le risque de thromboembolies veineuses.

Héréditaires

Déficit en antithrombine

Déficit en protéine C

Déficit en protéine S

Mutation du facteur II (mutation G20210A du gène de la prothrombine)

Mutation du facteur V de Leiden.

Dysfibrinogénémie

Groupe sanguin non-0

Thrombophilie veineuse

Causes de thrombophilie acquise

Type	Cause possible, par ex.
RPCA acquise	Pilule, grossesse
Déficit en antithrombine acquis	Syndrome néphrotique, sepsis
Déficit en protéine C acquis	Thrombocytopénie induite par l'héparine, infection par le VIH
Déficit en protéine S acquis	Grossesse, pilule, infection par le VIH
Hyperhomocystéinémie	Carence en vitamine B ₆ , en vitamine B ₁₂ , en acide folique
Etats associés à une élévation du facteur VIII, fibrinogène	Inflammations, infections
Syndrome des anticorps antiphospholipides	

RPCA: résistance à la protéine C activée.

Thrombophilie veineuse

Facteurs prédisposant acquis de thrombose

Age >65 ans	Immobilisation, vol de >4 heures
Traumatisme	Indice de masse corporelle >30 kg/m ²
Contexte postopératoire	Syndrome post-thrombotique
Tumeur	Varices
Néoplasies myéloprolifératives (maladie de Vaquez, TE)	Contraception orale
Hémoglobininurie paroxystique nocturne (HPN)	Hormonothérapie substitutive
Syndrome des anticorps antiphospholipides	Grossesse, puerpérium
Lupus érythémateux systémique	Maladies inflammatoires de l'intestin
Maladie de Behçet – syndrome de Hughes-Stovin	Infection sévère
Maladie de Cushing	Syndrome de Klinefelter
Chimiothérapie	Tabagisme
Syndrome néphrotique	Dépression

TE: thrombocytemie essentielle.

Thrombophilie artérielle

- Facteurs de risque artériel classiques: hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, œstrogènes et néoplasies.
- En l'absence de facteurs prédisposant de thrombose, rechercher une **thrombophilie acquise**, en particulier le **syndrome des anticorps antiphospholipides**.

Causes de la thrombophilie

- Physiologie: état d'équilibre entre facteurs procoagulants et anticoagulants.
- Des anomalies génétiques ou l'influence de facteurs épigénétiques peuvent perturber cet équilibre, ce qui peut se traduire sur le plan clinique par une tendance aux thromboses.
- L'évaluation clinique de la thrombophilie repose sur l'anamnèse personnelle et familiale, sur l'examen clinique et sur les analyses de laboratoire.

Vignette clinique

- Une jeune femme de 28 ans, secrétaire dans un cabinet dentaire, consulte en urgence pour un gros membre inférieur gauche avec dyspnée.
- Elle s'est levée le matin avec une sensation de jambe lourde du côté gauche et cette sensation s'est majorée pendant la journée.
- Après le travail et sur le chemin du retour, elle a senti qu'elle avait le souffle un peu court en voulant attraper son bus et que son membre inférieur gauche lui fait de plus en plus mal, raison pour laquelle elle consulte.
- L'anamnèse personnelle: pas de maladies à risques connues, notion de prise de contraceptif combiné (œstrog/progest) depuis 2 ans.
- L'anamnèse familiale: thromboses récidivantes (thrombose veineuse des jambes/embolie pulmonaire) chez la grand-mère paternelle .

Vignette clinique

- A l'examen clinique: pression artérielle 110/78 mm Hg, pouls 90/min, pas d'autres anomalies.
- Tomodensitométrie spiralée: mise en évidence d'embolies pulmonaires segmentaires bilatérales.
- Echodoppler veineux des membres inférieurs: thrombose veineuse fémorale commune gauche
- Recommandation thérapeutique: anticoagulation orale à dose thérapeutique durant six mois.

Question 1

- Prescririez-vous un bilan de laboratoire pour rechercher une thrombophilie?

Évaluation clinique de la thrombophilie

- **Dans tous les cas**
 - Anamnèse personnelle et familiale
 - Examen clinique
- **Analyses de laboratoire ne sont pas systématiques**

Facteurs de risque de MVTE

Acquis

Âge
Antécédents de thrombose
Immobilisation
Chirurgie
Cancer
Contraception oestroprogestative
Grossesse
Syndrome des antiphospholipides
Syndrome myéloprolifératif

Constitutionnels

Déficit en antithrombine
Déficit en protéine C
Déficit en protéine S
Facteur V Leiden
Facteur II G20210A

Facteurs de risque de MVTE chez notre patiente

Acquis

Âge

Antécédents de thrombose

Immobilisation

Chirurgie

Cancer

Contraception oestroprogestative

Grossesse

Syndrome des antiphospholipides ?

Syndrome myéloprolifératif

Constitutionnels

Déficit en antithrombine?

Déficit en protéine C ?

Déficit en protéine S ?

Facteur V Leiden ?

Facteur II G20210A ?

Réponse 1

- **OUI**
- **Indications d'un bilan de thrombophilie**
 - Thrombose veineuse survenant avant 45 ans et/ou
 - Thrombose veineuse récurrente et /ou
 - Thrombose insolite (cérébrale, mésentérique, portale, rénale, ...)
 - Avortements à répétition d'origine indéterminée;
 - Thromboses artério-veineuses croisées dans le cadre d'un foramen ovale perméable;
 - AVC < 55 ans sans cause évidente
 - **Dépistage familial d'une thrombophilie constitutionnelle:**
apparentés asymptomatiques < 60 ans

Question 2

- Lequel ?

Lequel ?

- Évaluation exhaustive du risque thrombotique d'un patient.

1. **Hémogramme**

- Syndrome myéloprolifératifs, comme maladie de Vaquez, thrombocythémie essentielle ou une autre hémopathie

2. **Bilan de coagulation:** TP, temps de céphaline activée (TCA) et fibrinogène pour interpréter les dosages d'inhibiteurs de la coagulation.

3. **Dosage des inhibiteurs de la coagulation** : antithrombine, protéines C et S.

4. **Test de résistance à la protéine C activée,**

5. **Recherche de facteur V Leiden** (mutation R506Q) et *du* polymorphisme 20210A du gène de la prothrombine.

Lequel ?

- **Recherche d'antiphospholipides**

- Anticoagulant circulant de type lupique (LA), **(1)**
- Anticorps anticardiolipine **(2)**
- Anti- β 2- GPI **(3)**

La présence de **1** et/ou d'un taux augmenté de **2** et/ou d'un taux augmenté de **3** sur deux prélèvements réalisés à au moins 12 semaines d'intervalle, associée à des thromboses veineuses, artérielles et à des complications obstétricales définit le **syndrome des antiphospholipides**

Lequel ?

- **Dosage de l'homocystéine** en cas de formes graves de MTEV

Question 3

- Quand?

Quand ?

- Idéalement **en dehors de la phase aiguë de la thrombose**:
perturbation de l'équilibre hémostatique complique l'interprétation des résultats.
 - **Un mois après la fin du traitement anticoagulant.**
- **Si une anticoagulation à long terme est indiquée:**
 - Bilan réalisé au plus tôt **2 à 3 mois après l'évènement aigu** (tenir compte de l'impact du traitement sur les résultats).
 - Possible sous AVK ou sous héparine, sauf protéine C et protéine S
 - Possible sous AOD sauf protéine C, protéine S, RPCA et AC circulant
 - Prélèvement sanguin après un **arrêt du traitement de 24–48 heures.**

Intérêt du bilan de thrombophilie

- Recherche de **causes** potentielles de la **thrombose**
- Identification des patients nécessitant une **anti coagulation à long terme** après un premier évènement.
 - **Anticorps antiphospholipides:**
 - Titre modéré à élevé d'AC anticardiolipine IgG: RR de récurrence d'≈ 2;
 - **Anticoagulant lupique: RR de récurrence de 6-8.**
 - **Thrombophilie héréditaire:**
 - Déficit en antithrombine: RR de récurrence d' ≈ 2;
 - Mutation homozygote du facteur V de Leiden: RR de récurrence d'≈ 2-3;
 - Mutation hétérozygote composite du facteur V de Leiden et du gène de la prothrombine G20210A: RR de récurrence d' ≈ 2-5.

Intérêt du bilan de thrombophilie

- **Identification des membres de la famille à risque de TEV: déficits** en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (**antithrombine, protéine C et protéine S**), **mutation du facteur V Leiden et la mutation du gène de la prothrombine 20210A**
 - Suppression des facteurs de risque et/ou
 - Prophylaxie médicamenteuse

Intérêt du bilan de thrombophilie

- Choix du **type de contraception** chez les femmes en âge de procréer (pas de contraceptions oestroprogestatives).
 - En présence d'un facteur biologique de risque de thrombose
 - Antécédents familiaux de MTEV

Vignette de cas: réponse

- Dépistage complet de la thrombophilie:
 - Activité de la protéine C, de la protéine S et de l'antithrombine,
 - Mutation du facteur V de Leiden,
 - Mutation de la prothrombine,
 - Anticorps antiphospholipides

devrait être réalisé un mois après l'arrêt de l'anticoagulation.