



La maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire), est favorisée par des facteurs de risques acquis (chirurgie, néoplasies, immobilisation, contraception orale ...) et/ou constitutionnels (déficit en inhibiteurs de la coagulation, mutations thrombogènes). Ce 28ème numéro des Echos du Labo a pour objectif de présenter les principales thrombophilies constitutionnelles. Indications et modalités d'exploration sont les principaux points abordés avec en bonus un rappel sur l'intérêt d'un bilan de coagulation lors de la mise en route d'une contraception orale, sujet aujourd'hui au centre des préoccupations.

Maladie thromboembolique veineuse (MTEV) Facteurs biologiques de risque

Facteurs de risque acquis

Majeurs

Immobilisation plâtrée ou fracture d'un membre inférieur, chirurgie sous anesthésie générale supérieure à 30 minutes, alitement supérieur à 3 jours survenu dans les 3 mois précédents, cancer actif dans les 2 ans précédents.

Modérés ou mineurs

Grossesse ou post-partum, contraception oestroprogestative ou traitement hormonal substitutif de la ménopause pris dans l'année ayant précédé la MTEV, voyage supérieur à 6 heures.

Quand rechercher un facteur de risque biologique (FBR) ?

En cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP

- Sujet < 60 ans si absence de circonstances déclenchantes identifiées
- Femmes en âge de procréer que l'épisode soit lié ou non à une circonstance déclenchante.

En cas de récurrence TVP distale ou proximale et/ou EP chez un sujet < 60 ans

Si statut du cas index connu: étude familiale chez les sujets asymptomatiques de 1er degré âgés de moins de 60 ans

Rechercher chez les apparentés le FBR mis en évidence chez le cas index. En cas de négativité, stopper l'étude familiale. Si un FBR est identifié chez l'apparenté, compléter les investigations afin de rechercher d'éventuels déficits combinés.

Contraception orale (CO) et bilan thrombophilie

Avant la mise en route: bilan thrombophilie (cf. ci-contre) si ATCD familiaux de MTEV.

En cours de CO: aucun examen de surveillance de la coagulation n'est requis. Si le bilan étiologique est réalisé sous CO oestroprogestative, une diminution de la protéine S est fréquente. Remplacer transitoirement la CO par un progestatif seul sans impact sur le taux de protéine S.

Si thrombose sous CO: arrêt de la CO + bilan thrombophilie (cf.; ci-contre).

Bilan thrombophilie

Quels examens ?

NFS, TP, TCA, fibrinogène

Antithrombine III

Protéine C, protéine S

Mutation Facteur V Leiden

Mutation G20210A du Facteur II

Anticoagulants circulants

Si thrombose: à quel moment réaliser le bilan?

Avant le début du traitement

anticoagulant oral

ou

A distance de l'événement thromboembolique dans un délai de 1 à 3 mois après l'arrêt des traitements anticoagulants oraux

Précautions

Patient sous héparine

Ne pas doser l'AT III

Ne pas rechercher d'ACC

Patient sous AVK

Ne pas doser protéine S et C

Après CO, THS ou accouchement

Attendre 1 mois avant dosage

ATIII, protéine S, protéine C

(suite page 1)

On différencie les anomalies:

- à risque thrombotique élevé: déficit en AT, doubles déficits (mutation V ou II + un autre déficit)
- à risque thrombotique intermédiaire: déficits en PC, PS, FV Leiden homozygote, mutation FII homozygote, association mutations FV et II hétérozygotes.
- à risque faible: FV Leiden hétérozygote, mutation FII hétérozygote.

Déficits héréditaires en inhibiteurs de la coagulation

	Antithrombine III (B40)	Protéine C (B50)	Protéine S (B50)
Prévalence Sujets normaux Patients MTEV	0.01 - 0.03 % 1 - 2%	0.2 - 0,5 % 2 - 3 %	0.2 - 0,5 % 2 - 3 %
Transmission	Autosomale dominante	Autosomale dominante	Autosomale dominante
Biologie	<u>1er intention:</u> dosage de l'activité <u>Si taux < 80 %:</u> Contrôle de l' activité + dosage antigénique		<u>1er intention:</u> dosage de l'activité <u>Si taux < 60 %:</u> Contrôle de l' activité + dosage antigénique
Précautions moment dosage	10 j après arrêt héparine 1 mois après arrêt estrogènes 1 mois après grossesse	1 mois après arrêt traitement AVK	1 mois après la thrombose 1 mois après arrêt estrogènes 1 mois après grossesse 1 mois après arrêt traitement AVK

Mutations thrombogènes

	Mutation du Facteur V Leiden (FVL) (à partir du 11.07.2013: B100)	Mutation du Facteur II (FII G20210A) (à partir du 11.07.2013: B100)
Prévalence Sujets normaux Patients MTEV	3 - 7 % 10 - 20 %	1 - 3 % 5 - 6 %
Transmission	Expression semi-dominante Hétérozygote: risque MTEV 4 à 7 Homozygote: risque MTEV 30 à 80	Autosomal dominant (15 à 40% des sujets hétérozygotes pour le FV Leiden sont aussi hétérozygotes pour le FII conduisant à un risque élevé de thrombose)
Biologie	Biologie moléculaire avec mise en évidence hétérozygotie ou homozygotie.	
Précautions	Pas de délai par rapport à la thrombose, traitement anticoagulant en cours possible Consentement du patient obligatoire, non remboursé	

Recherche de la résistance à la protéine C activée (31 euros HN) 95% des cas de résistance sont dus à la mutation du F V Leiden, 5% des cas sont acquis: grossesse, CO. Sa réalisation avant la recherche de la mutation est discutée.

Hyperhomocystéinémie (60 euros HN)

L'hyperhomocystéinémie est associée à un risque accru de MTEV mais aussi de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, de sténose carotidienne. Elle peut être d'origine génétique (mutation C677T de la MTHFR 57 euros HN) ou secondaire à une carence en vitamines B6, B12 ou folates.

Remarque La recherche d'une hypofibrinolyse (augmentation du PAI-1) ne fait plus partie du bilan de thrombophilie. Une forte augmentation du facteur VIII (>150%) peut constituer un facteur de récurrence de MTEV.

Thrombophilie acquise: syndrome des anti phospholipides (SAPL)

Le SAPL est une pathologie auto-immune. Son diagnostic nécessite la présence d'au moins :

- 1 des critères cliniques suivants: thromboses veineuse ou artérielle, mort fœtale in utero inexplicquée, prématurité avant 34 SA pour insuffisance placentaire ou pré éclampsie sévères, FCS à répétition sans cause retrouvée.
- Et 1 des critères biologiques suivants: ACC de type lupique, IgG ou IgM anticardiolipines, IgG ou IgM antiβ2glycoprotéine1: l'anomalie doit être présente au moins à 2 reprises à 12 semaines d'intervalle.

Information de dernière minute: à partir du 11.07.2013 le temps de saignement ne sera plus remboursé (coût 10 euros HN)