

Bilan de thrombophilie

Dr Joël CONSTANS, Dr. Philippe . LACROIX (2008)
Mise à jour 2013 Pr G. PERNOD, Pr P. WAHL

I – Problèmes posés

La recherche d'une thrombophilie, c'est-à-dire de facteurs biologiques de risque favorisant les thromboses peut être réalisée en médecine vasculaire, plus rarement en chirurgie vasculaire dans deux circonstances principales : la maladie thrombo-embolique veineuse ((MTEV) et parfois la pathologie artérielle périphérique.

Plusieurs questions se posent :

- 1) Quelles sont les différentes thrombophilies ?
- 2) Quel bilan biologique faut-il réaliser et quelles sont les précautions à respecter ?
- 3) Dans quelles circonstances faut-il faire un tel bilan ?
- 4) Quelles conséquences pratiques peut avoir la découverte d'une thrombophilie sur le traitement ?

II – Références principales

1. Pernod G., Biron-Andréani C., Morange PE., et al., for the French Group on Haemostasis and Thrombosis, and the French Society of Medicine Vascular.- Recommandations on Testing for Thrombophilia in Venous Thromboembolic Disease : a French Consensus Guideline. *J Mal Vasc*, 2009 ; 34 : 156-203.

Conférence de consensus francophone de référence sur la réalisation des bilans de thrombophilies au cours de la maladie thromboembolique veineuse.

2. Clive Kearon, Elie A., Anthony J., et al., – Antithrombotic Therapy for VTE Disease : Practice Guidelines Chest Physicians Evidence-Based Clinical Thrombosis, 9th ed : American College of Antithrombotic Therapy and Prevention. *Chest* 2012 ; 141 : e419S-e494S.

Consensus sur le traitement anticoagulant dans la MTEV, abordant les particularités de ce traitement au cours des thrombophilies.

3. Christiansen S.C., Cannegieter S.C., Koster T. et al. –Thrombophilia, risk factors and recurrent venous thromboembolic events. *JAMA*, 2005 ; 293 : 2352-2361.

Etude prospective (cohorte de Leiden) de 319 patients suivis après une première thrombose veineuse profonde (TVP) dont 155 avec thrombophilie. Cette étude montre que la présence d'une thrombophilie n'est pas un facteur déterminant de récurrence contrairement au caractère idiopathique de la TVP, à la poursuite des oestroprogestatifs, et au sexe masculin.

4. Marchiori A., Mosen L., Prins M.H., Prandoni P. –The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica* 2007 ;

92 : 1107-1114.

Méta-analyse concernant le risque de récurrence de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients porteurs d'une mutation Leiden hétérozygote du facteur V (risque relatif de 1,4) ou d'une mutation hétérozygote du gène du facteur II (pas d'évidence d'augmentation du risque de récurrence). (Degré B)

5. Voysen C.Y., Walker I.D., Svensson P. –Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2005 ; 25 : 1992-1297.

Cette étude prospective (cohorte européenne) étudie les récurrences après une première TVP chez 304 patients avec thrombophilie. Le risque est moins élevé en cas de prescription prolongée d'AVK, il est plus élevé en cas de sexe masculin, de thrombophilies multiples, de déficit en antithrombine chez la femme, d'embolie pulmonaire ou de TVP spontanée. (Degré A)

6. Recommandations de bonne pratique : Prévention et traitement de la maladie Thromboembolique veineuse en médecine. AFSSAPS 2009

Conférence de consensus d'experts francophones de référence sur le traitement de la MTEV

7. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., et al. –International consensus statement on an update of the classification criteria to define antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 295-306.

Consensus d'experts mettant à jour les critères de définition du syndrome des antiphospholipides (SAPL). (Degré B)

8. Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F., et al. –The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Eng J Med* 1995 ; 332 : 993-997.

Etude rétrospective portant chez 147 patients sur le risque de thrombose au cours du SAPL, et qui suggère une prescription au long cours des AVK. (Degré B)

9. Vig S., Chitolle A., Sleight S., et al. –Prevalence and risk of thrombophilia defects in vascular patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004 ; 28 : 124-131.

Revue de la littérature qui rapporte les résultats concordants des études sur la fréquence et l'impact des thrombophilies sur l'évolution de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). (Degré C)

III - Recommandations en 2013

1) Quelles sont les différentes thrombophilies ?

Deux types de thrombophilies peuvent être en cause : des thrombophilies constitutionnelles et des thrombophilies acquises.

• **Les thrombophilies constitutionnelles** comprennent :

-un déficit en inhibiteurs (antithrombine, protéine C, protéine S)

-des polymorphismes génétiques prothrombotiques (mutation Leiden du gène du facteur V qui confère une résistance à la protéine C activée, mutation du gène du facteur II).

- **Les thrombophilies acquises** comprennent :
 - *Le diagnostic de SAPL* repose sur les critères de Sydney : association d'un critère clinique et d'un critère biologique (Tableau I).

Présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) si l'un au moins des critères cliniques et l'un au moins des critères biologiques sont mis en évidence

Critères cliniques

1. Thrombose

Un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose artérielle, veineuse ou d'un petit vaisseau dans n'importe quel tissu ou organe. Cette thrombose doit être objectivée par une stratégie diagnostique validée (c'est-à-dire confirmée par un aspect caractéristique d'un examen d'imagerie de référence ou d'un examen histo-pathologique). Dans cette dernière situation, il doit s'agir d'une thrombose sans inflammation significative de la paroi vasculaire.

2. Manifestations obstétricales

(a) Une ou plusieurs morts inexplicables, fœtus morphologiquement normal, à la 10^{ème} semaine de gestation ou au-delà (morphologie normale établie par échographie ou examen direct),

ou

(b) Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34^{ème} semaine de gestation à cause

- (i) d'une éclampsie ou d'une pré-éclampsie grave

ou

- (ii) de signes reconnus d'insuffisance placentaire

ou

(c) Au moins 3 avortements spontanés consécutifs avant la 10^{ème} semaine de gestation sans cause anatomique ou hormonale maternelle et sans cause chromosomique maternelle ou paternelle.

Critères biologiques

1. *Présence d'un anticoagulant circulant* ("lupus anticoagulant" – LA), à 2 reprises au moins espacées de 12 semaines, mis en évidence en suivant les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

2. *Anticorps anticardiolipides (aCL)* d'isotype IgG et/ou IgM dans le serum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (>40 GPL ou MPL, ou > 99^{ème} percentile), présents à 2 reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus, par ELISA standardisé.

3. *Anticorps anti- β_2 glycoprotéine-1* d'isotype IgG et/ou IgM dans le serum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (>40 GPL ou MPL, ou > 99^{ème} percentile), présents à 2 reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus, par ELISA standardisé.

- *Autres thrombophilies acquises :*

Dans certaines situations des explorations de 2^{ème} intention peuvent être proposées à des parents sélectionnés : recherche d'un syndrome myéloprolifératif (néoplasie JAK2 positives), d'une homocystinurie (déficit en cystathionine beta-synthase), d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne.

2) Quel bilan biologique faut-il réaliser et quelles sont les précautions à respecter ?

Compte tenu de la difficulté de réalisation et d'interprétation de ces données, la réalisation de ce bilan biologique spécifique doit être réservée à des équipes ayant une compétence en thrombophilie.

Le bilan biologique comporte :

- **la réalisation**

- *d'un hémogramme,*

- *d'un TCA* préthérapeutique (avant héparinothérapie) pour la détection des anticoagulants circulants,

- *d'une vitesse de sédimentation sanguine* associée à un dosage de la CRP (certaines anomalies pouvant être expliquées par la présence concomitante d'un syndrome inflammatoire) ;

- **le dosage des inhibiteurs de la coagulation :**

- *antithrombine*, parfois diminuée en cas de traitement par héparine non fractionnée,

- *protéine C*, non interprétable en cas de traitement AVK,

- *protéine S*, non interprétable en cas de traitement AVK, grossesse, prise d'oestrogénostatifs

- **la mesure d'une résistance à la protéine C activée** (non réalisable sous HNF, si positive recherche d'une mutation Leiden du facteur V qui nécessite un consentement écrit) ;

- **la recherche d'une mutation du facteur II** qui nécessite aussi un consentement ;

La mise en évidence des APL peut faire appel à deux types de tests : des tests de coagulation et des tests immunologiques :

- **Les tests de coagulation** comprennent la mesure du temps de céphaline avec activateur (TCA). Son allongement n'est pas constant avec les réactifs habituels. Plusieurs réactifs (TCA sensibilisé, venin de vipère Russell) explorant des voies différentes de la coagulation doivent être utilisés en dépistage. La présence d'un inhibiteur phospholipide-dépendant doit être prouvée par l'absence de correction des temps de coagulation avec le mélange patient + témoin. Enfin il faut réaliser un test de confirmation prouvant la dépendance aux phospholipides. Cette démarche permet d'établir la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (lupus anticoagulant =LA ou anticoagulant circulant).

- **Les tests immunologiques** comprennent la recherche d'anticorps anticardiolipide IgG ou IgM. Il est aussi possible de détecter en ELISA les anticorps anti β_2 -GPI IgG ou IgM (l'APL reconnaissant soit la β_2 -GPI, soit le complexe phospholipide- β_2 -GPI).

Pour les 2 tests le seuil est établi au 99^{ème} percentile d'une population témoin. Ces tests biologiques sont complexes et nécessitent une expertise particulière dans la réalisation et l'interprétation

Ces différents dosages connaissent des contraintes de réalisation, notamment liés au traitement anticoagulant (Tableau 2).

Tableau 2. Interférences des traitements avec les dosages.

| | Héparine | AVK | Dabigatran | Rivaroxaban |
|-------------------------|----------|-----|------------|-------------|
| AT | ± (1) | Non | +/- | +/- |
| PC | Non | Oui | Oui | +/- |
| PS | Non | Oui | Oui | +/- |
| RPCA | Non | Non | Oui | + |
| Anticoagulant circulant | Oui | +/- | Oui | Oui |

Le moment du prélèvement est discuté. Classiquement, il faut le faire à distance d'un événement thrombotique et après l'arrêt des anticoagulants (ou au cours d'un relais par HBPM). Le problème est la possibilité d'événements graves dans le mois qui suit l'arrêt des anticoagulants dans le cas de certaines thrombophilies avec fort risque de récurrence. C'est pourquoi certains réalisent le bilan au moment de la thrombose, quitte à contrôler certains dosages,

En seconde intention peut se discuter la recherche d'une syndrome myéloprolifératif (polyglobulie de Vaquez et thrombocytémie essentielle) par étude de la mutation JAK2 et culture des progéniteurs hématopoïétiques, ainsi que la recherche en cytométrie de flux de clones d'hémoglobinurie paroxystique nocturne et la caractérisation d'une homocystinurie.

3) Dans quelles circonstances faut-il faire un tel bilan ?

Ce bilan peut se discuter essentiellement en cas de MTEV, parfois en cas de thrombose artérielle. Un cas particulier est celui d'un allongement du TCA lors d'un bilan pré-opératoire, qui doit faire évoquer la possibilité d'un APL.

Dans la MTEV, la recherche de thrombophilie a fait l'objet d'une conférence de consensus en 2008, que nous résumons ici.

- Le risque de récurrence conféré par les thrombophilies constitutionnelles est modéré, voire absent pour les FVL et FIIG20210A hétérozygotes, comparé au caractère idiopathique de la MTEV. De ce fait, en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP survenant chez un homme avant 60 ans et au décours d'une circonstance déclenchante majeure, la recherche de thrombophilie ne doit pas être systématiquement effectuée, notamment en l'absence de famille informative.

- Lorsqu'il existe plusieurs FBR, FVL hétérozygote plus autre (polymorphisme ou déficit), ou double hétérozygotie FVL ou FIIG20210A, ou homozygotie FVL ou FIIG20210A, le risque de récurrence TE veineux est significatif. De même, le risque de récurrence lié aux déficits en inhibiteur est également augmenté, notamment en cas de premier épisode de survenue idiopathique, et peut faire envisager une adaptation de la durée du traitement anticoagulant. Ainsi, en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP non provoquée survenant avant 60 ans, il est recommandé d'effectuer une recherche de thrombophilie, dans le but d'adapter éventuellement la durée de traitement, et de définir le cas échéant les conduites à tenir pour les apparentés. Cette recherche sera également proposée, que l'épisode soit provoqué ou non, chez les femmes en âge de procréer, compte tenu de l'impact sur la prise en charge des grossesses. De même, cette recherche sera effectuée en cas de récurrence de TVP proximale et ou EP, provoquée ou non, ou de récurrence de TVP distale non provoquée, dont le 1^{er} épisode est survenu avant 60 ans. Dans ce cadre, et en l'état actuel des connaissances, il faut restreindre, en pratique clinique, les explorations de laboratoire au diagnostic de déficits en inhibiteurs, AT, PC, PS, aux polymorphismes génétiques FVL et FIIG20210A pour mettre en évidence des formes homozygotes et doubles hétérozygotes, et au diagnostic du SAPL. Une mesure de l'homocystéinémie plasmatique, uniquement en vue de la détection d'une éventuelle homocystinurie, peut être envisagée dans les formes graves de maladie thromboembolique chez l'enfant et l'adulte jeune, en particulier lorsque celle-ci s'accompagne d'un tableau neurologique. Il est rappelé que l'étude des polymorphismes génétiques est soumise à une réglementation du Code de santé publique (décrets n° 2000-570 du 23/06/2000 et n° 2008-321 du 4/04/2008) qui précise notamment la nécessité d'une information préalable à la réalisation du test, de l'accord écrit du sujet, du respect du secret médical notamment vis-à-vis des tiers. Dans tous les cas, la grande hétérogénéité du phénotype clinique de ces thrombophilies, et donc du risque de récurrence, doit être prise en compte dans la décision d'arrêt ou de poursuite du traitement anticoagulant. Cette décision nécessite une évaluation par un centre spécialisé et un avis pluridisciplinaire dans le cas des facteurs biologiques de risque majeurs ou complexes.

- **En pathologie artérielle**, le bilan de thrombophilie est indiqué en cas de thromboses sur artères saines en l'absence d'évidence d'embolie d'origine cardiaque ou aortique. Certains tableaux sont évocateurs comme une thrombose artérielle ou veineuse chez une femme avec antécédent de manifestation obstétricale de SAPL(cf. Tableau I), une thrombose récidivante notamment sous traitement anticoagulant bien conduit.

4) Quelles conséquences pratiques peut avoir la découverte d'une thrombophilie sur le traitement ?

La question principale que pose la découverte d'une thrombophilie est celle de l'indication ou de la durée du traitement par anticoagulants.

- **En cas de MTEV**, le consensus de l'AFSSAPS en 2009 considère que la mise en évidence d'un SAPL, d'un déficit en antithrombine, d'une mutation homozygote ou double hétérozygote, ou de déficits combinés pourrait justifier un traitement prolongé par AVK. Par contre la mise en évidence d'une mutation Leiden hétérozygote du facteur V ou d'une mutation hétérozygote du facteur II ne justifie pas un traitement prolongé

après un événement unique. Dans l'immense majorité des cas, c'est plus le caractère spontané ou provoqué de la MTEV, ou son caractère récurrent, qui permettront de fixer la durée du traitement.

- **En cas de thrombose artérielle** dans le cadre d'un SAPL, les AVK seront poursuivis au long cours (INR 2-3).