

## **LES THROMBOPHILIES CONSTITUTIONNELLES**

Brigitte JUDE, Sophie SUSEN, Christophe ZAWADZKI, Nathalie TRILLOT

Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Cardiologique, CHRU, Lille

Le terme de « thrombophilie » désigne d'une part des situations cliniques caractérisées par la survenue de thromboses veineuses précoces ou récidivantes ou de siège inhabituel, d'autre part des situations biologiques caractérisées par une hypercoagulabilité. Le caractère constitutionnel d'une thrombophilie clinique peut être suspecté sur la notion d'antécédents familiaux de pathologie thrombotique veineuse. La biologie a permis dans un certain nombre de cas de démontrer le mécanisme de cette hypercoagulabilité constitutionnelle, en identifiant le déficit ou l'anomalie moléculaire de facteurs ou d'inhibiteurs de la coagulation responsable de la tendance thrombotique.

La pathologie thrombotique concernée est essentiellement veineuse. En effet, l'activation de la coagulation plasmatique joue avec la stase un rôle majeur dans la formation de thromboses veineuses, alors que les thromboses artérielles relèvent plus d'anomalies vasculaires (l'athérosclérose) et d'activation plaquettaire. Une autre notion fondamentale est que la pathologie thrombotique veineuse est multifactorielle. Elle est favorisée par des situations cliniques ou pharmacologiques (âge avancé, chirurgie, immobilisation, obésité, insuffisance veineuse, cancer, prise d'estrogènes...), auxquelles se surajoutent des particularités génétiques prédisposant ou protégeant vis à vis du risque de thrombose. La résultante clinique chez un individu donné dépend à la fois de ce contexte clinique et de ces composantes génétiques, faisant de la pathologie thrombotique veineuse une maladie multigénique et multifactorielle. Les décisions thérapeutiques, notamment en matière de prévention doivent donc impérativement tenir compte de l'ensemble des données connues et ne pas reposer, sauf cas particulier que sur un élément biologique. Actuellement, la recherche d'anomalies de l'hémostase dans un contexte de phlébites précoces ou récidivantes ou à caractère familial, permet d'identifier une (ou parfois plusieurs anomalies) dans environ la moitié des cas.

Certaines de ces anomalies sont des mutations rares dans les inhibiteurs de la coagulation, antithrombine, protéine C, protéine S, dont la prévalence est globalement inférieure à 1 % dans la population générale. Mais la découverte de polymorphismes fréquents (1 à 7 %) tels que le facteur V Leiden et la transition G20210A dans le gène du facteur II a

permis d'identifier de beaucoup plus nombreux cas de thrombophilie biologique, et a soulevé de nouvelles questions, cliniques et thérapeutiques, voire éthiques ou réglementaires.

## **I- Les différents types de thrombophilie**

### **I-1-Résistance à la protéine C activée (facteur V Leiden)**

La résistance à la protéine C activée (RPCA) a été découverte en 1993 par Dahlbäck qui démontra que chez 20 à 30% des patients qui présentent des thromboses veineuses récidivantes ou précoce, à caractère familial (thrombophilie clinique), la protéine C activée (PCA), anticoagulant naturel, allonge moins le temps de céphaline + activateur (TCA) que chez des sujets normaux. Cette anomalie, découverte par Bertina, est liée à une mutation dans le gène du facteur V, qui entraîne un remplacement du résidu Arginine en position 506 en Glutamine (facteur V Leiden).

Le facteur V Leiden, à l'état hétérozygote est présent chez 2 à 5% des sujets d'origine européenne (caucasienne). Chez les sujets hétérozygotes, le risque de thrombose veineuse est multiplié par environ 5 à 7. Dans de nombreux cas, les sujets hétérozygotes sont asymptomatiques. Les thromboses veineuses peuvent survenir dans des situations à risque, qui agissent comme facteur déclenchant, telles qu'une intervention chirurgicale, une grossesse, la prise de contraceptif oral (contenant des estrogènes), une immobilisation. Par exemple, l'association d'une contraception orale et d'un facteur V Leiden hétérozygote pourrait entraîner une multiplication par 50 du risque de thrombose veineuse.

Après une première thrombose, le risque de récurrence est majoré, et pourrait atteindre 50%.

Chez les sujets homozygotes pour le facteur V Leiden (qui ne sont pas exceptionnels compte-tenu de la fréquence de ce type d'anomalie), le risque de thrombose veineuse semble important (risque multiplié par 20), et les sujets asymptomatiques sont plus rares. Les circonstances à risque sont particulièrement mal tolérées.

Le diagnostic de RPCA peut être posé sur un test de coagulation (test phénotypique). Le test est basé sur le TCA, réalisé en présence ou en l'absence de PCA, et le résultat est exprimé en rapport TCA en présence de PCA/ TCA sans PCA, normalement  $>2$ . Ce test a une sensibilité et une spécificité comparable à celle de la biologie moléculaire, est interprétable chez les patients sous antivitamines K et sous héparine avec certaines troupes de réactifs. Il

peut aussi être faussement perturbé en cas d'anticoagulant lupique et son interprétation est difficile en cas d'allongement du TCA et de facteur V inférieur à 50%. De plus, ce test ne permet pas de différencier de façon fiable les sujets hétérozygotes des homozygotes.

La recherche directe de la mutation est possible par l'analyse de l'ADN par polymérase chain reaction (PCR), digestion enzymatique qui permet un diagnostic de certitude du facteur V Leiden et permet de distinguer les sujets hétérozygotes des homozygotes. Il est obligatoire d'informer le patient de la réalisation de ce test sur l'ADN génomique, et de se conformer dans ces circonstances à la législation en vigueur.

### **I-2-Transition G20210A du gène de la prothrombine**

En 1996, Poort a identifié une nouvelle anomalie de coagulation associée à une tendance thrombotique: une transition G20210A dans la région 3' non transcrite du gène de la prothrombine. Cette anomalie a été identifiée par PCR chez 18% des sujets qui présentaient un tableau de thromboses récidivantes, et chez seulement 1% des sujets témoins. De plus, cet allèle est associé à un taux un peu plus élevé de facteur II plasmatique : la plupart des sujets porteurs de la mutation se trouvent dans le quartile le plus élevé des taux de facteur II (> 115%).

Il a ensuite été confirmé que la prévalence de l'allèle 20210A était effectivement de 1 à 2% dans la population normale. Par contre, chez les sujets présentant une tendance thrombotique, la prévalence est de l'ordre de 5 à 7%, selon les plus récentes études, donc un peu moins élevées qu'initialement signalé. Le risque relatif de thrombose veineuse serait augmenté de 3 à 5 fois, et serait plus élevé chez les sujets qui présentent en même temps un facteur V Leiden.

Cette anomalie serait donc un facteur génétique supplémentaire de risque thrombotique. Dans l'état actuel des connaissances, il semble très vraisemblable que ce facteur doit être associé à d'autres, ou à des circonstances particulières pour induire une pathologie thrombotique. Les formes homozygotes semblent rares et on a peu de données concernant leurs manifestations cliniques.

Le dépistage ne repose pas sur des tests de coagulation. Le diagnostic ne peut être réalisé que par technique de biologie moléculaire, sur l'ADN génomique. Le diagnostic peut être réalisé sur le même prélèvement que le facteur V Leiden.

### **I-3-Déficit en protéine C et en protéine S**

Les protéines C et S sont des facteurs vitamine K-dépendant, inhibiteurs physiologiques de la coagulation. La protéine C, après activation par la thrombine et en présence de thrombomoduline, agit comme un inactivateur des facteurs Va et VIIIa. La protéine S est le cofacteur de la protéine C activée pour l'inactivation des facteurs Va et VIIIa. La protéine S circule dans le plasma sous forme liée à la C4b binding protein et sous forme libre qui est la seule active.

Les premiers déficits en protéine C ont été décrits en 1981, et les premiers déficits en protéine S en 1984. Les sujets atteints présentent des thromboses veineuses profondes, parfois compliquées d'embolie pulmonaire, ou des thromboses superficielles. Les thromboses artérielles sont rares. Les premiers accidents peuvent survenir dès l'adolescence, mais le plus souvent surviennent après 30 ans, et augmentent ensuite avec l'âge. Dans un peu plus de la moitié des cas, des thromboses spontanées surviennent, mais dans les autres cas, un facteur déclenchant est identifié (prise d'estroprogestatifs, immobilisation, grossesse). Ces déficits peuvent se compliquer de nécrose cutanée à l'introduction des antivitamines K.

Les déficits en protéine C auraient une prévalence de 200 à 400 /100 000 dans la population normale. La prévalence des déficits en protéine S est inconnue mais serait du même ordre. L'exploration de sujets avec thrombophilie permet de diagnostiquer un déficit en protéine C dans 1,4 à 8,6% (moyenne 3,8) des cas et un déficit en protéine S dans 1,4 à 7,5% des cas (moyenne 3), ces chiffres variant surtout en fonction du degré de sélection des patients explorés.

Ces déficits constitutionnels sont liés à des mutations variées dans le gène de la protéine C ou S situés respectivement sur les chromosomes 2 et 3. Les formes hétérozygotes ont une transmission autosomique dominante. Les formes homozygotes, qui entraînent une diminution profonde de la protéine C ou de la protéine S sont exceptionnelles et entraînent un tableau de purpura fulminans néonatal.

Dans la forme habituelle, le diagnostic repose sur les dosages plasmatiques. Pour le déficit en protéine C, le dépistage est fait par technique fonctionnelle (test de coagulation ou test chromogénique). Les valeurs normales vont généralement de 65 à 140%. Les déficits hétérozygotes ont un taux d'activité de l'ordre de 50%. Pour la protéine S, le dépistage peut aussi être réalisé par un dosage immunologique de la protéine S libre, ou de l'activité protéine S (technique de coagulation). L'antigène peut être dosé par technique immunologique (ELISA

ou autre), ce qui permet de distinguer des formes quantitatives de déficit (les plus fréquentes) et qualitatives.

L'interprétation de ces dosages nécessite une confirmation sur un deuxième prélèvement et une exclusion soigneuse de toute cause de déficit acquis, ou de variation physiologique ou pharmacologique. Les taux sont plus bas chez l'enfant (50% à la naissance) et rejoignent les valeurs de l'adulte dans la première année, avec de grandes variations d'un enfant à l'autre dans cette évolution, ce qui amène souvent à interpréter avec prudence les dosages chez l'enfant avant 10 ans. Au cours de la grossesse, la protéine C ne diminue pas mais la protéine S diminue nettement dès le premier trimestre. De même, la protéine S diminue sous estrogénothérapie et en pratique, le dosage de protéine S est ininterprétable sous contraception orale et pendant la grossesse. Il est recommandé d'attendre un mois après la dernière prise d'estroprogestatif ou après l'accouchement pour réaliser le dosage. En pathologie, les protéines C et S diminuent au cours de l'insuffisance hépatique, la CIVD, le choc septique. Elles diminuent sous antivitamines K, dès les premières prises. Après arrêt des antivitamines K, la protéine C se normalise en une dizaine de jours, mais la protéine S en 3 semaines.

Les études familiales permettent de confirmer la nature constitutionnelle de l'anomalie, de dépister d'autres sujets porteurs de l'anomalie. Elles ont aussi permis de constater que de nombreux sujets porteurs sont asymptomatiques, ce qui fait supposer que, comme pour le facteur V Leiden, d'autres facteurs génétiques ou environnementaux sont nécessaires à l'expression clinique de l'anomalie. Le diagnostic génétique n'est pas habituellement réalisé, compte-tenu de la variété des mutations responsables.

#### **I-4-Déficit en antithrombine**

L'antithrombine est le principal inhibiteur physiologique de la coagulation. Elle inhibe la thrombine et le facteur X activé mais aussi les autres facteurs de la cascade de la coagulation. Son action inhibitrice est accélérée par l'héparine, dont elle est le cofacteur.

Les déficits constitutionnels en antithrombine ont été les premières thrombophilies biologiques décrites, en 1965. Les thromboses veineuses surviennent parfois dès l'adolescence, de façon spontanée ou provoquée par un évènement déclenchant. Deux aspects particuliers doivent être soulignés. Premièrement, ces déficits peuvent entraîner, lors d'épisode thrombotique, une relative « résistance à l'héparine », qui peut attirer l'attention. Deuxièmement, les déficits en antithrombine peuvent se compliquer avec une certaine

fréquence de fausse couche ou d'avortement. Globalement, les déficits en antithrombine sont les plus thrombogènes des thrombophilies constitutionnelles, puisque les études familiales montrent que seulement 50% des sujets sont asymptomatiques à l'âge adulte, le premier épisode thrombotique survient fréquemment avant 40 ans.

La fréquence des déficits dans la population normale serait de 0,02%. Certaines formes de déficit qualitatif, bien tolérées, pourraient être plus fréquentes. Parmi les sujets qui présentent un tableau de thrombophilie, un déficit en antithrombine est retrouvé dans 0,5 à 4,9% des cas, selon le degré de sélection des patients.

Le gène de l'antithrombine est situé sur le chromosome 1, la transmission est dominante. De nombreuses mutations ont été décrites, à l'origine de ces déficits. Des formes homozygotes n'ont été décrites que pour certains types de déficits qualitatifs (touchant le site de liaison à l'héparine), les autres formes homozygotes étant probablement létales.

Le diagnostic est réalisé par un dosage par technique fonctionnel (généralement par méthode chromogénique) ou immunologique. La normale est comprise entre 80 et 120%. Le dosage immunologique est encore souvent employé en France. Il est souvent exprimé en unités pondérales (normale entre 240 et 330 mg/ litre).

Les déficits en antithrombine sont caractérisés par un taux d'antithrombine plasmatique souvent de l'ordre de 50 à 75 %. Les déficits quantitatifs, les plus fréquents sont dépistés de façon correcte par le dosage fonctionnel et par le dosage immunologique. Par contre, le diagnostic des déficits qualitatifs nécessite un dosage fonctionnel. Le dépistage devrait donc être toujours réalisé par technique fonctionnelle.

Le taux d'antithrombine plasmatique est abaissé chez le nouveau-né et rejoint les valeurs normales de l'adulte au cours de la première année. Les estrogènes induisent une diminution modérée de l'antithrombine, qui est constatée au cours de la grossesse et sous contraception orale contenant des estrogènes. Cette diminution est toutefois moins marquée que celle de la protéine S. L'antithrombine est diminuée au cours de l'insuffisance hépatique, de la CIVD, du syndrome néphrotique. Sous héparinothérapie, l'antithrombine plasmatique diminue, et ne revient à la normale qu'après plusieurs jours d'arrêt. Il est généralement conseillé d'attendre au moins 10 jours d'arrêt de l'héparine avant de doser l'antithrombine.

### **I-5-Comparaison des prévalences et du risque associé aux principales thrombophilies**

Ces données figurent Tableau I. L'existence d'un facteur V Leiden hétérozygote (ou d'une RPCA) multiplie le risque relatif de thrombose veineuse par un facteur compris entre 3 et 8. L'augmentation du risque relatif lié à la mutation G20210A de la prothrombine n'est pas encore évaluée précisément mais est de l'ordre de 3 à 5. L'identification d'une de ces anomalies permet donc d'individualiser des sujets à risque thrombotique, mais une anomalie de ce type n'est pas suffisante en soi pour expliquer entièrement un accident thrombotique veineux précoce, sévère, ou récidivant. L'anomalie génétique est souvent associée à un événement déclenchant (immobilisation ou autre), et/ou à des facteurs aggravants (obésité, estrogénothérapie...), et/ou à une anomalie biologique supplémentaire (facteur V Leiden à l'état homozygote, association à une autre anomalie). Pour le facteur V Leiden, les données disponibles sont maintenant abondantes et, dans de nombreuses familles, il est démontré, ou fortement soupçonné, que des facteurs génétiques associés aggravent le risque thrombotique. Ces anomalies sont donc à considérer comme des cofacteurs de risque thrombotique veineux.

## **II- Indications, contenu et interprétation du bilan biologique**

### **II-1-Indications**

Il paraît excessif de prescrire systématiquement une exploration de l'hémostase chez tous les sujets qui ont présenté une thrombose veineuse. L'exploration de l'hémostase doit être une démarche réfléchie pour plusieurs raisons :

-les analyses à réaliser sont coûteuses et de plus en plus nombreuses.

-même si le bilan est réalisé dans des conditions idéales, l'interprétation est souvent délicate. En effet, malgré les progrès importants accomplis depuis une quinzaine d'années dans l'identification des anomalies de l'hémostase responsables de thrombose, il reste des zones d'ombre importantes, notamment : 1) la sévérité clinique de la maladie thromboembolique est très variable d'un sujet à l'autre pour une même anomalie biologique, en raison probablement d'autres facteurs aggravants ou protecteurs associés, encore inconnus, et du rôle des facteurs environnementaux ; 2) il n'y a pas de consensus actuellement sur les conséquences thérapeutiques de la découverte d'une anomalie de l'hémostase, surtout pour les plus fréquentes qui sont aussi les moins sévères.

L'intérêt pour la prise en charge du patient dépend du type de diagnostic. En effet, certaines anomalies de l'hémostase s'accompagnent d'une majoration du risque de récurrence et

doivent orienter l'attitude thérapeutique.

## **II-2-Critères permettant de sélectionner les patients à explorer**

Comme les anomalies de l'hémostase entraînent essentiellement une augmentation du risque de thrombose veineuse, ce sont surtout les thromboses veineuses qui seront explorées. L'exploration des thromboses artérielles n'est à envisager que dans des cas particuliers.

### **II-2-1-Sujets ayant présenté une thrombose veineuse**

Dans l'état actuel des connaissances, il semble indispensable d'explorer les sujets :

- qui ont présenté de façon certaine une thrombose veineuse, c'est-à-dire que l'épisode a été authentifié par phlébographie, échographie-Doppler, scintigraphie pulmonaire, angiographie ou autre, ou qu'il a laissé des séquelles objectives d'insuffisance veineuse ou de circulation collatérale. La recherche d'une anomalie de l'hémostase pour conforter ou infirmer une suspicion d'accident thrombotique est une démarche à proscrire, car elle est inutile, voire dangereuse (la négativité du bilan n'infirme pas le diagnostic de thrombose).

- et qui présentent au moins une des caractéristiques suivantes :

- premier accident thrombotique avant 45 ou 50 ans.
- thromboses récidivantes, quelles que soient les circonstances, surtout si les thromboses surviennent dans des territoires veineux bien distincts.
- survenue "spontanée" ou ambulatoire, c'est-à-dire en dehors de tout événement déclenchant.
- siège inhabituel : membre supérieur, veine cérébrale, veine du territoire porte ou sus-hépatique, veine rénale, mésentérique.
- antécédents thrombotiques veineux familiaux, surtout s'ils sont sévères, précoces ou récidivants.
- antécédents de nécrose cutanée à l'introduction d'un traitement par antivitamines K.
- association thromboses veineuses-avortements à répétition, ou pathologie ischémique placentaire.

### **II-2-2-Sujets ayant présenté une thrombose artérielle**

Une exploration est souhaitable pour les accidents thrombotiques artériels prouvés,

survenant avant 50 ans, présentant au moins une des caractéristiques suivantes :

- absence d'athérosclérose sous-jacente,
- récurrence malgré une prévention secondaire bien conduite,
- antécédents familiaux de thromboses veineuses.

### **II-2-3- Patients n'ayant pas personnellement d'antécédent thrombotique veineux, mais des antécédents familiaux, et abordant une situation à risque thrombotique**

Il n'y a pas de consensus actuellement sur l'intérêt d'une exploration primaire de sujets n'ayant jamais souffert de thrombose.

La question se pose essentiellement chez les patientes qui ont des antécédents thrombotiques veineux familiaux avec un des caractères cités ci-dessus, et qui souhaitent une contraception orale, ou envisagent une grossesse.

L'exploration de l'hémostase est certainement justifiée dans ces circonstances, car elle permet, en cas de découverte d'une anomalie, d'orienter le choix du contraceptif vers un produit progestatif dépourvu d'estrogènes, et d'assurer une surveillance en cas de grossesse.

Cependant, il faut faire plusieurs remarques :

- pour bon nombre d'anomalies de l'hémostase, on ne connaît pas avec certitude le risque de thrombose en cas de contraception orale standard, estroprogestative.
- les contraceptifs oraux progestatifs purs semblent ne pas majorer le risque thrombotique veineux, mais ceci n'est pas définitivement prouvé.
- il n'y a pas de consensus sur les mesures préventives à envisager en cas de grossesse (contention veineuse simple ou héparine ? laquelle ? quand et à quelle dose ?).
- enfin, il faut garder présent à l'esprit qu'il existe certainement des anomalies constitutionnelles de l'hémostase non encore identifiées, et le bilan reste négatif dans environ 50 % des cas explorés, même lorsque l'on explore des sujets qui présentent une thrombophilie familiale cliniquement sévère. En conséquence, un bilan négatif ne doit pas faire conclure hâtivement à une absence de risque, et les arguments cliniques doivent être soigneusement pris en compte dans les décisions thérapeutiques.

Pour ces raisons, l'exploration de l'hémostase n'est ici qu'une étape, qui sera suivie d'une discussion thérapeutique au cas par cas.

### **II-3-Contenu du bilan d'hémostase**

Il comprend :

- une exploration de base de l'hémostase : TCA + temps de Quick (TP), complétés, en cas d'anomalie, par un dosage des facteurs du complexe prothrombinique (II, V, VII+X), d'un temps de thrombine et d'un dosage du fibrinogène. Ce bilan permettra d'interpréter en sécurité les éléments plus spécifiques :

- une recherche de résistance à la protéine C activée (RPCA) (test fonctionnel) ou de mutation Arg 506 Gln dans le facteur V. Le génotypage a l'avantage sur le test fonctionnel de s'affranchir d'interférence pharmacologique et de préciser si le sujet est hétéro ou homozygote.

- une recherche de la transition G20210A dans la région 3' non transcrite du gène du facteur II

- un dosage d'antithrombine (dosage fonctionnel)

- un dosage de protéine C (dosage fonctionnel)

- un dosage de protéine S (dosage fonctionnel)

A ce bilan qui recherche les principales thrombophilies constitutionnelles doivent être ajoutés des tests de principe à la recherche des anomalies acquises les plus significativement associées au risque de thrombose (non traitées dans ce cours) :

- hémogramme (recherche de polyglobulie et de thrombocytose)

- recherche d'anticoagulant lupique

- recherche d'anticorps anticardiolipines (au moins de type IgG)

Toutes les anomalies recherchées par ce bilan ont été largement reconnues comme responsables d'une augmentation du risque thrombotique. Ces analyses peuvent être réalisées par de nombreux laboratoires ayant une certaine expérience de l'hémostase, en ville comme à l'hôpital. Toutes ces analyses, sauf la recherche de RPCA et les génotypages des facteurs II et V, sont inscrits à la nomenclature des analyses biologiques, donc remboursables.

En cas d'anomalie sur ce premier bilan, une consultation spécialisée de thrombophilie peut être proposée, afin

- de vérifier l'anomalie sur un second prélèvement et de s'assurer que l'exploration a été faite en l'absence de traitement modifiant l'équilibre hémostatique (voir plus loin),

- de typer l'anomalie : dosage de l'antigène pour les protéines C et S et l'antithrombine.

#### **II-4-A quel moment (par rapport à la thrombose ou à un éventuel traitement**

### **antithrombotique) faire le bilan ?**

Dans l'idéal, le bilan biologique doit être fait en dehors de tout épisode thrombotique évolutif, et au moins trois mois après le dernier épisode.

A l'entrée à l'hôpital pour un accident thrombotique, les examens d'hémostase recommandés sont un TP, un TCA (pour le dépistage éventuel d'un anticoagulant lupique faussant la surveillance du traitement héparinique), complétés éventuellement d'un dosage d'antithrombine. Il n'est pas recommandé de réaliser une exploration plus poussée, car les facteurs de coagulation et les inhibiteurs physiologiques sont perturbés par les modifications inflammatoires et éventuellement le processus thrombotique en cours. Dans les trois mois qui suivent l'épisode thrombotique, les paramètres de la réaction inflammatoire reviennent progressivement à la normale. De plus, les résultats du bilan influencent peu l'attitude thérapeutique qui, dans la grande majorité des cas, est orientée par les données cliniques.

Les traitements antithrombotiques ou thrombolytiques modifient les inhibiteurs de la coagulation. L'exploration doit donc être faite après l'arrêt de tout traitement par héparine ou antivitamines K (AVK) (et a fortiori thrombolytiques) (voir tableau II). En l'absence d'exploration plaquettaire, les traitements antiagrégants (aspirine, clopidogrel...) ne sont pas gênants :

- l'antithrombine n'est pas modifiée sous AVK, mais diminue sous héparine et ne se corrige que progressivement après l'arrêt de l'héparine (en 7 à 10 jours, mais si le taux est bas, il faudra le vérifier au moins 3 semaines après l'arrêt de l'héparine).

- la recherche d'anticoagulant lupique est possible sous AVK, mais n'est pas possible sous héparine et tant qu'il reste des traces d'héparine dans le sang.

- le dosage des protéines C et S n'est pas interprétable chez les patients sous AVK. Après arrêt des AVK, la protéine C se normalise en environ 10 jours, et la protéine S en 3 semaines.

- la RPCA peut être recherchée sous antivitamines K et avec certaines précautions sous héparine (choix des réactifs). Les tests de biologie moléculaire ne sont pas influencés, bien sûr par le traitement.

En pratique, chez un patient sous AVK, on peut explorer l'antithrombine, rechercher un anticoagulant lupique, rechercher une RPCA par technique fonctionnelle, mais les dosages de protéines C et S sont ininterprétables. Chez un patient sous héparine, on peut doser les protéines C et S, mais on ne peut pas rechercher d'anticoagulant lupique, et un taux abaissé

d'antithrombine est ininterprétable. Sous héparine comme sous AVK, on peut réaliser les techniques de biologie moléculaire (facteur V Leiden, mutation G20210A dans le gène de la prothrombine) ainsi que la recherche d'anticorps anticardiolipines.

Pour explorer les protéines C et S chez un patient sous AVK au long cours, il faut arrêter les AVK pendant au moins 10 jours (certains préconisent 3 semaines), les remplacer par une héparinothérapie prophylactique selon un protocole de type "risque élevé", et prélever le bilan au terme de cette « fenêtre thérapeutique ». Immédiatement après le prélèvement, les AVK peuvent être repris, l'héparinothérapie étant maintenue jusqu'à ce que l'INR soit de nouveau supérieur à 2.

Les taux circulants d'estrogènes sont également à prendre en compte : les taux d'antithrombine et de protéine S diminuent sous estrogènes, et sont donc abaissés chez les femmes sous contraception orale contenant des estrogènes, et au cours de la grossesse. Pour l'antithrombine, les taux sont discrètement diminués et restent parfois à la limite inférieure de la normale. Mais pour la protéine S, la diminution est franche, détectable par toutes les techniques de dosage (immunologique et fonctionnelle), et, au cours de la grossesse, apparaît dès le premier trimestre. La normalisation de la protéine S après accouchement ou après arrêt de la contraception estroprogestative nécessite au moins 3 semaines, mais il est prudent de laisser passer un cycle menstruel sans estrogènes, ou d'attendre 2 ou 3 mois après un accouchement pour réaliser ces dosages.

Au total, le dosage de la protéine S ou de l'antithrombine sous contraception orale ou pendant la grossesse est à proscrire, car il est impossible à interpréter, la suspicion erronée de déficit est source d'anxiété, éventuellement de mesures thérapeutiques inappropriées ou dangereuses.

### **III-Conséquences du diagnostic**

,

#### **III-1-Conséquences d'un diagnostic positif chez un sujet qui a déjà thrombosé**

En période thrombotique aiguë, la prise en charge n'est pas modifiée. La seule exception est celle des déficits en antithrombine, où un traitement substitutif par des concentrés d'antithrombine peut être utile voire nécessaire en cas de résistance clinique à l'héparine.

Pour la prise en charge secondaire, un diagnostic d'anomalie constitutionnelle de la coagulation est un argument pour poursuivre les antivitamines K au-delà des délais habituels,

mais cette décision est à considérer au cas par cas. Si les antivitamines K sont arrêtés, une héparinothérapie prophylactique doit au moins être prescrite dans toutes les circonstances à risque (chirurgie, plâtre, immobilisation, post-partum...), selon un protocole de type de risque « risque élevé », c'est-à-dire environ 3500 à 6000 UI d'héparine de bas poids moléculaire / 24 heures (posologie variable selon l'HBPM concernée).

Chez les individus qui ont déjà présenté une thrombose, l'existence d'un facteur V Leiden hétérozygote (et probablement la mutation G20210A hétérozygote) s'accompagne d'une majoration du risque de récurrence de thrombose veineuse, ce qui suggère de prolonger le traitement par antivitamine K au delà des 3 à 6 mois habituellement préconisés. Cette décision doit cependant être discutée au cas par cas, en tenant compte des antécédents thrombotiques, des séquelles, des facteurs associés de récurrence et du mode de vie du patient. Le facteur V Leiden homozygote entraîne une forte augmentation du risque de récurrence et indique, en principe, la prescription d'un traitement par antivitamine K au long cours, sauf cas particulier. Les données concernant les mutations G20210A homozygotes sont encore trop rares pour permettre de suggérer des recommandations.

Parallèlement à l'héparinothérapie dans les situations à risque, des précautions telles que l'abstention de tout traitement contenant des estrogènes, à titre contraceptif ou autre, sont à recommander.

Un dépistage positif doit entraîner une information aussi complète que possible de la nature de l'anomalie (avec document écrit), du risque de récurrence, et de son caractère familial.

### **III-2-Indications des études familiales**

Une étude familiale ne peut bien sûr en aucun cas être imposée. Elle peut être proposée au propositus (premier cas identifié dans la famille), qui seul a la possibilité de la proposer à sa famille. Les anomalies connues étant toutes autosomiques dominantes, cette étude familiale concerne en principe tous les collatéraux du premier degré (père, mère, frères, sœurs, enfants). L'intérêt d'une telle étude est assez largement admis pour les anomalies des inhibiteurs antithrombine, protéine C et protéine S, afin d'identifier les sujets à risque et de leur proposer des mesures préventives adaptées (bien qu'il n'y ait pas de consensus très net sur le contenu de ces mesures). La proposition d'étude familiale doit être insistante pour les anomalies à risque thrombotique élevé, comme les déficits en antithrombine, et dans les familles sévèrement affectées cliniquement. En effet, c'est pour celles-ci que l'intérêt du dépistage est

le plus clair. Les membres de la famille présentant la même anomalie pourront, le cas échéant, bénéficier de mesures de prévention primaire dans certaines circonstances, ou de recommandations comme l'abstention de contraceptifs oraux contenant des estrogènes.

Pour les polymorphismes fréquents, la discussion reste totalement ouverte entre les partisans d'un dépistage familial, et adversaires. Les principaux arguments des adversaires de ce type de démarche sont 1) qu'il n'est pas prouvé que les mesures préventives proposées chez les porteurs sains soient justifiées, 2) qu'une telle démarche est anxiogène, 3) qu'elle est coûteuse. A ceci il faut ajouter qu'en France, une réglementation assez contraignante s'applique ou est en voie de s'appliquer à tous les tests génétiques, sans distinction entre maladie monogénique et multigénique, ce qui impose un consentement éclairé écrit de toute personne se soumettant à un test génétique, sa prescription et son rendu personnalisé, en principe par une équipe pluridisciplinaire comprenant au moins un généticien clinique, des psychologues... Dans tous les cas, et au minimum, la proposition d'étude familiale sera assortie d'explications sur l'intérêt de la démarche pour les autres membres de la famille, et d'une information claire sur les conditions dans lesquelles l'étude peut être faite. La démarche doit veiller à respecter scrupuleusement le secret médical.

### **V-Conséquences pratiques de la détection d'une thrombophilie biologique chez les sujets asymptomatiques.**

Il n'y a pas de consensus sur les conséquences pratiques d'un tel diagnostic.

Le plus souvent, une telle situation se rencontre au cours d'une étude familiale, donc par définition dans un contexte d'antécédents familiaux de thrombose. Dans ce contexte, la découverte d'une mutation hétérozygote de type facteur V Leiden ou G20210A rend souhaitables deux recommandations essentielles :

1) prescrire, dans toutes les circonstances qui entraînent un risque thrombotique veineux, un traitement par héparine (en principe de bas poids moléculaire) selon un protocole de type "risque élevé". Parmi ces circonstances, citons un acte chirurgical, une immobilisation plâtrée, ou une immobilisation pour quelque cause que ce soit. En cas de signe d'appel clinique, un bilan angiologique est nécessaire, de façon à apprécier l'utilité d'une contention veineuse. Si les antécédents thrombotiques familiaux sont démontrés (ce qui, par définition, est souvent le cas chez les sujets explorés), il faut aussi recommander le port de bas de

contention lors de voyages prolongés (avion long courrier, voiture, autocar), associé éventuellement, s'il existe plusieurs facteurs de risque, à une héparinothérapie pendant 24 à 48 heures. L'attitude à adopter en cas de grossesse est à discuter au cas par cas. La parité, les facteurs de risque associés et les antécédents familiaux sont à prendre en compte. L'attitude peut varier de l'abstention simple associée aux recommandations hygiéno-diététiques habituelles, à l'héparinothérapie pendant la grossesse et/ou le postpartum, en passant par la prescription d'une contention veineuse.

2) chez les femmes qui présentent un facteur V Leiden, la contraception orale par estroprogestatifs majore le risque relatif de thrombose, qui pourrait atteindre 50. Si une contraception hormonale est nécessaire, il vaut mieux recourir à un contraceptif progestatif pur, micro ou normodosé selon le contexte gynécologique (avec les réserves citées plus haut). Ces recommandations concernent les femmes qui ont des antécédents **familiaux** de thrombose, et le dépistage de la RPCA devrait leur être proposé dans le cadre d'un bilan d'hémostase avant prescription de contraception orale. On ne dispose pas d'étude à grande échelle dans la population générale pour apprécier le risque réel de thrombose veineuse induit par les estroprogestatifs chez les femmes qui présentent un facteur V Leiden hétérozygote **sans antécédent familial de thrombose**, raison pour laquelle il n'est pas justifié de prescrire une recherche de RPCA avant toute prescription de contraception orale, s'il n'y a pas d'antécédent familial.

Chez les sujets homozygotes pour le facteur V Leiden, la prescription d'héparinothérapie à dose "risque élevé" et le port de bas de contention dans les circonstances à risque sont nécessaires. En cas de grossesse, une héparinothérapie pendant la grossesse et le post-partum est probablement indiquée, surtout s'il existe des antécédents familiaux. La contraception hormonale contenant des estrogènes est contre-indiquée.

Pour les sujets présentant un déficit en protéine C ou S, les recommandations sont calquées sur celles énoncées pour les mutations des facteurs V Leiden hétérozygotes, faute de données suffisantes dans ces cas particuliers.

Pour les déficits en antithrombine asymptomatiques, il n'y a pas d'indication au traitement antithrombotique prophylactique, mais il faut beaucoup insister sur l'importance d'une prévention adaptée dans les circonstances à risque. Pour ces patients, un suivi spécialisé est très souhaitable.

### **Bibliographie**

- Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2001 Jul;86(1):92-103.
- Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, Arruda V, Hillarp A, Reny JL. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2001 Sep;86(3):809-16
- Francis J.L. Laboratory investigation of hypercoagulability. *Semin. Thromb. Hemost.* 1998; 24: 111-126.
- Green D. Genetic hypercoagulability: screening should be an informed choice *Blood* 2001 98: 20.
- Mannucci PM. Genetic hypercoagulability: prevention suggests testing family members *Blood* 2001 98: 21-22.
- Schambeck C.M., Schwender S., Haubitz I., Geisen U.E., Grossman R.E., Keller F. Selective screening for the factor V Leiden mutation: is it advisable prior to the prescription of oral contraceptives? *Thromb. Haemost.* 1997; 78: 1480-1483.
- Simioni P., Prandoni P., Lensing A.W. et al. The risk of recurrent venous thromboembolisms in patients with an Arg 506 to Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 399-406.

Table I : Prévalence des anomalies hétérozygotes et risque relatif de 1<sup>ère</sup> thrombose.

	Prévalence / 100 000	RR
Déficit en antithrombine	20-50	15-40
Déficit en protéine C	200–500	5–12
Déficit en protéine S	?	0 – 10
Facteur V Leiden	3000 – 7000	3 – 8
G20210A (FII)	1000 – 2000	3 – 5
Facteur V Leiden + G20210A (FII)	?	≈ 20

Tableau II : principales interférences médicamenteuses avec les dosages d'inhibiteurs et la recherche de RPCA

	Antithrombine	Protéine C	Protéine S	RPCA
Héparine	Attendre 10 jours*	Pas d'effet	Pas d'effet	Attendre 48 heures*
AVK	Pas d'effet	Attendre 10 jours*	Attendre 3 semaines*	Pas d'effet‡
Estrogènes	Attendre 1 mois*	Pas d'effet	Attendre 1 mois*	Attendre 1 mois*

\* après l'arrêt du traitement

‡ sur les tests de deuxième génération