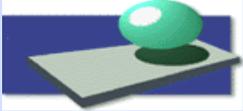


# Quand et comment demander un bilan de thrombophilie en 2019 ?

Dr Bouhadjar DAHMANI  
Laboratoire de biologie  
Centre Hospitalier Princesse GRACE  
Monaco

3<sup>èmes</sup> JFBM  
Monaco, 8/11/19



**DECLARATION D'INTERET  
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION  
RÉALISÉES POUR L'ACNBH**

Dr Bouhadjar Dahmani

Exerçant au Centre Hospitalier Princesse Grace de Monaco au laboratoire d'analyses médicales.

déclare sur l'honneur

**ne pas avoir d'intérêt**, direct ou indirect (financier), avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le sujet et les DMDIV présentés.**

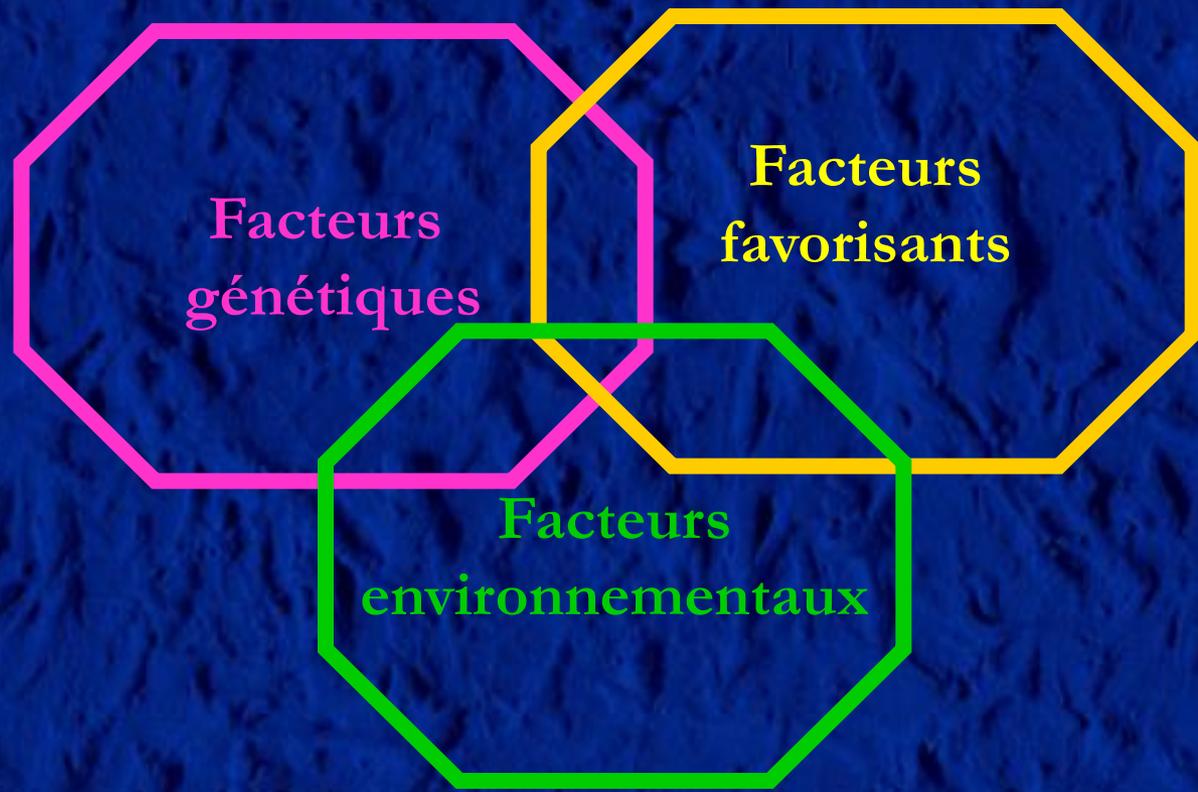
# GFHT-SFMV

L'interrogation a croisé les items suivants :

venous thrombosis, PE SVT, distal vein thrombosis, thrombophlebitis, thrombophilia AT deficiency, PC deficiency, PS deficiency, inhibitors deficiency, FV Leiden, prothrombin mutation, inhibitors deficiency, FV Leiden, prothrombin, mutation homocysteinemia, VIII, idiopathic, family study, family members, familial thrombophilia, asymptomatic carriers, thrombophilia carriers, family history, recurrence, oral contraceptive, contraception, pregnancy, pregnancyrelated, TE, hormonal replacement therapy, oestrogen, replacement therapy, surgery, orthopaedic surgery, major surgery, surgery, abdominal surgery.

# la maladie thromboembolique

## Maladie multifactorielle



# Facteurs de risque de thrombose veineuse

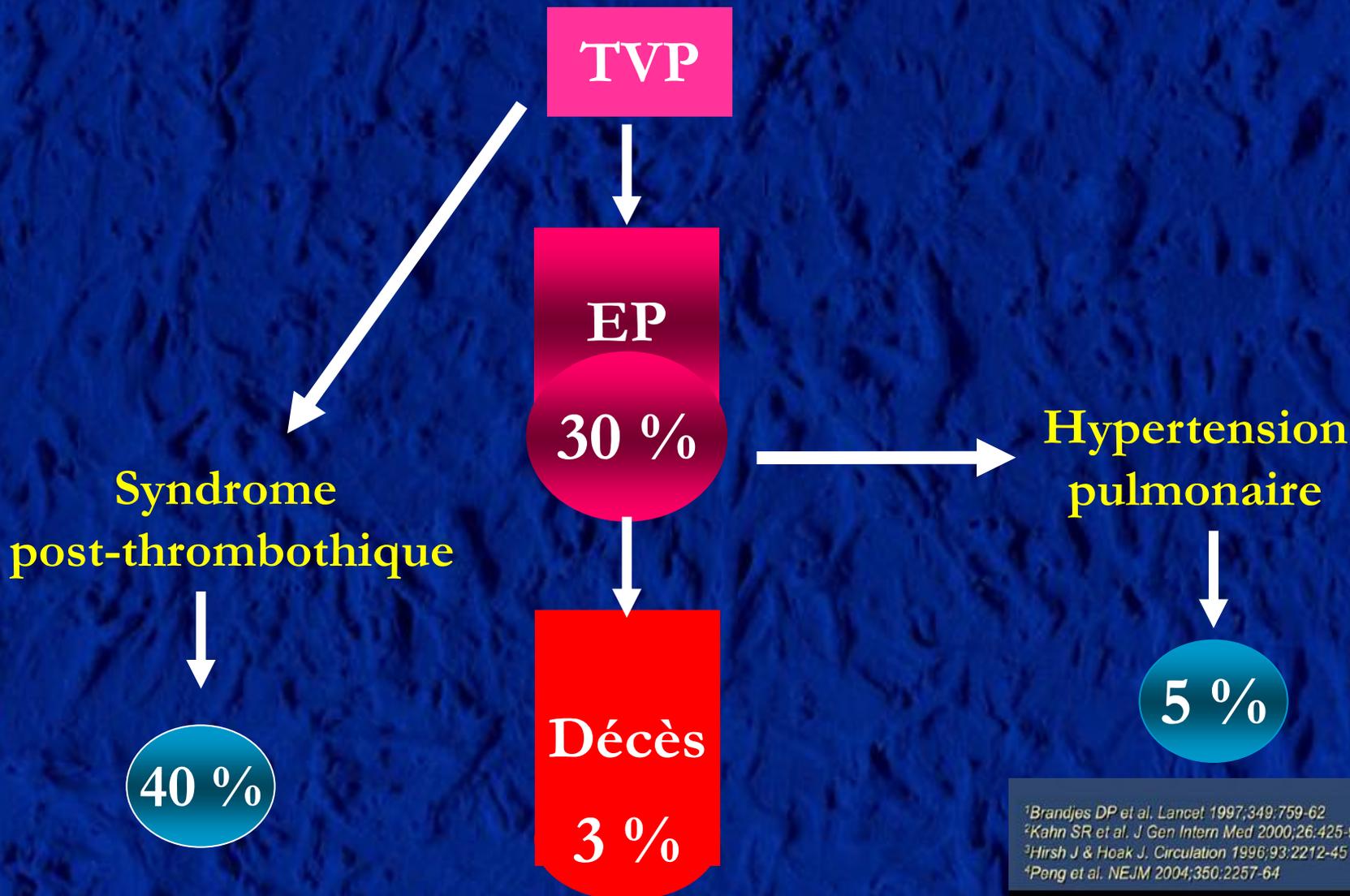


Age  
Obésité  
Groupe sanguin non-O  
Chirurgie  
Cancer  
Grossesse, hyperstimulation ovarienne  
Contraception à base d'éthinyl-estradiol  
voie orale, patch, anneau vaginal  
Estradiol par voie orale  
Traitements par tamoxifène, antiaromatases  
Antipsychotiques atypiques  
Immobilisations (ordinateur, télévision,  
alitement, plâtre)  
Longs voyages en avion, voiture, bus  
Antécédent personnel de MTEV  
Tabac ?  
Proximité des voies à grande circulation  
Sclérothérapie

Anticoagulant circulant  
RPCA acquise (sans FVL)  
Polyglobulie de Vaquez  
Thrombocythémie essentielle  
TIH  
Hémoglobinurie paroxystique  
nocturne  
Fibronectine  
Hypothyroïdie

Déficits en AT, PC, PS  
RPCA avec FVL  
Mutation G20210A du gène du FII  
Hyperhomocystinémie (MTRF homozygote)  
Augmentation du FIX (Facteur IX Padua)  
Augmentations du FVIII, XI  
Dysfibrinogénémie .....

# Le fardeau de la maladie thromboembolique



<sup>1</sup>Brandjes DP et al. Lancet 1997;349:759-62  
<sup>2</sup>Kahn SR et al. J Gen Intern Med 2000;26:425-9  
<sup>3</sup>Hirsh J & Hoak J. Circulation 1996;93:2212-45  
<sup>4</sup>Pong et al. NEJM 2004;350:2257-64

# Tissue Factor

XII -> XII a

C1INH

XI -> XI a

**FT- VIIa**

VII

IX

AT

TFPI

**Inhibitors**  
AT  
PC  
PS

VIII

**VIIIa IXa**

X

AT

V

**Va Xa**

aPC  
PS

Fibrinogen

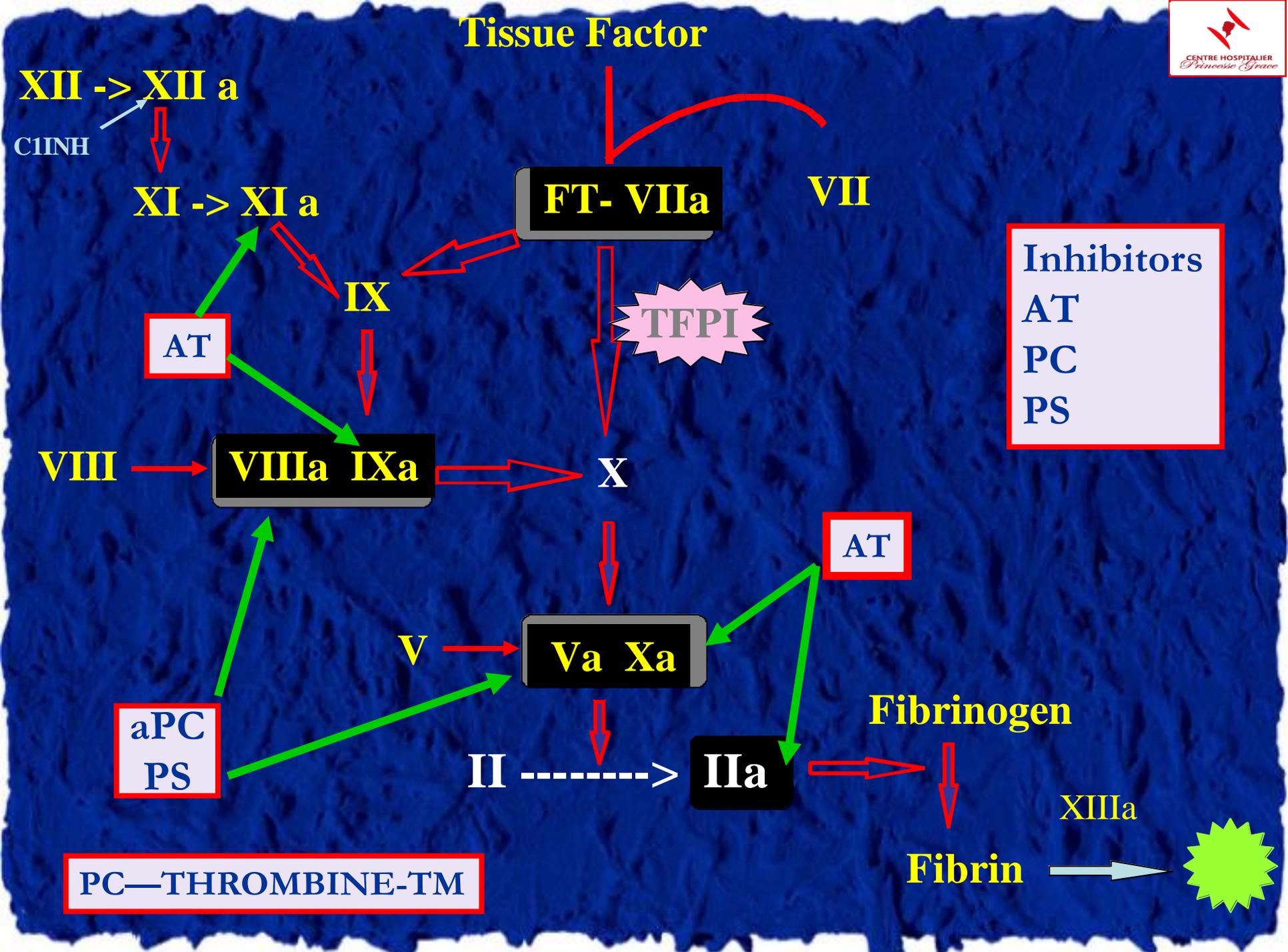
II

**IIa**

XIIIa

Fibrin

**PC—THROMBINE-TM**



# Les anomalies génétiques: Le déficit héréditaire en AT

- 1-2% des sujets de MTEV récidivantes
- - prévalence asymptomatique : 1/2000 et 1/5000
- - transmission autosomale dominante à pénétrance variable
- - manifestations cliniques : TVP et EP spontanées ou dans des situations à risques de thrombose chez l'adulte jeune
  
- - *plusieurs types* :
  - quantitatif (type I)
  - qualitatif ( type II ) : IIRS (atteinte du site actif d'inhibition des protéases)
    - IIHBS (atteinte du site de liaison à l'héparine)
- - Risque thrombotique :
  - type I ++++
  - type IIRS ++++
  - type II HBS +

# Le dosage de l'antithrombine

- En première intention, il faut utiliser la méthode la plus pertinente pour dépister tous les types d'anomalies

	AT-heparin Cofactor assay	Progressive ATassay	Antigen
Type I	↘	↘	↘
Type II RS	↘	↘	N
HBS	↘	N	N
PE	↘	↘	(N)

# La protéine C

- Protéine vitamine K dépendante
- circule sous forme de précurseur inactif dans le plasma

## Son activation

- n'est activée que lorsque de la thrombine a été produite
- se fait par scission d'une seule liaison peptidique (Arg12-Leu) sur la chaîne lourde, puis libération d'un peptide d'activation

## Son action

- protéolyse des cofacteurs Va et VIIIa
- réaction nécessitant
  - calcium
  - phospholipides chargés négativement
  - cofacteur : la protéine S

## Sa régulation

- assurée par 2 serpins : PCI et a1 antitrypsine

# Le déficit héréditaire en protéine C

- 3 % des patients atteints de MTEV récidivantes
- prévalence du déficit asymptomatique : 1/200 à 1/700
- expression variable et très hétérogène sur le plan clinique et biologique
- déficit homozygote associé à un purpura fulminans ou à un syndrome thrombotique sévère
- 2 types de déficit :
  - déficit quantitatif
  - déficit qualitatif

# Le dosage de la protéine C

	Type I	Type II AC	Type II AM
<b>Anticoagulant activity</b>	↓	↓	↓
<b>Amidolytic activity</b>	↓	N	↓
<b>Immunologic assay</b>	↓	N	N

**risque de thrombose : pas de différence entre les déficits en PC de type I et II**

# La protéine S

- Protéine vitamine K dépendante
- Synthétisée dans le parenchyme hépatique, la cellule endothéliale et le mégacaryocyte
- Cofacteur de l'activité anticoagulante de la protéine C activée
  - 40 % sous forme libre
  - 60 % sous forme liée à la C4b-bp
- Seule la fraction libre est active comme cofacteur de l' PCa

# Causes d'anomalies acquises en protéine S

- 2-3 % des patients thrombophiliques
- 0.05 - 0.10 dans la population générale
- nombre important de mutation identifié, mutations dites « privées », sans association claire entre mutations et pénétrance clinique

	Type I	Type II	Type III
APC cofacteur activity (%)			
Free protein S Antigen (%)		N	
Total protein S Antigen (%)		N	N

# Causes d'anomalies acquises AT/PS/PC

	 AT	 PS	 PC
Hépatopathie			
CIVD			
Thromboses étendues			
Traitements contraceptifs oraux (3G)	➤ 30 ug EE 		
Traitement par AVK /AOD			
Hypovitaminose K			
Grossesse et post-partum			
THS			
Traitement par L-asparaginase			
HNF			

# Résistance à la protéine C activée

- reflète dans 90-95% , une mutation sur le gène codant pour le facteur V
- - mutation = remplacement en position 506 d'une arginine par une glutamine, affectant un des sites de clivage du facteur V par la PCa.



Inactivation du Va moins efficace

Autres mutations : affectant le site de clivage 306

- mutation Hong Kong sans effet sur la RPCA
- mutation Cambridge associée à une résistance accrue

# Résistance à la protéine C activée

- reflète dans une certaine mesure la présence du facteur V
- - mutation de la protéine C activée (APC) - une glutamine est remplacée par la PC



étant pour le  
arginine par  
le facteur V

efficace

Autres mutations

- mutation Hong Kong sans effet sur la RPCA
- mutation Cambridge associée à une résistance accrue

# Mutation Leiden du facteur V

- 10-20 % des patients ayant des antécédents personnels de thrombose veineuse
- en moyenne 5% dans la population générale, avec des différences notables selon les régions
- risque relatif thrombotique:
  - état hétérozygote : x 3-5
  - état homozygote : x 20

# La mutation 20210 A du facteur II

- Retrouvée chez 6-10% des patients ayant fait un 1<sup>er</sup> épisode de TVP
- Retrouvée chez 0.35-2% des individus dans la population générale
- Risque relatif de thrombose veineuse : x 2-7, en fonction de la présence ou non d'autres facteurs de risque
- Favorise la survenue d'accidents thromboemboliques artériels
- Inconstamment associée à une élévation du taux de facteur II
- Pas de test de dépistage
- Analyse de cette mutation uniquement par biologie moléculaire

# Le syndrome des antiphospholipides

Cause la plus fréquente de thrombophilie acquise

Syndrome hétérogène sur le plan clinique et biologique

Critères cliniques :

- **Thromboses**: veineuses, artérielles, ou microcirculatoires
- **Fausses couches** > 3, ou perte fœtale  $\geq 1$  au-delà 10 SG, ou prématurité (< 37 SG) = éclampsie sans anomalie morphologique, hormonal ou chromosomique.

Critères biologiques : présence durable (12 semaines)

- **Antiprothrombinase** (anticoagulant circulant de type lupique = LA )
- **Anticardiolipides** à un taux significatif
- **Anti-béta 2 GPIb**

**Diagnostic positif** : au moins

1 critère clinique  
+ 1 critère biologique

# Le syndrome des antiphospholipides



## Primaire

- Sujet jeune
- Recul de 5 ans sans signe de connectivite associée
- APL détectés chez 1 à 4 % des sujets sains



## Secondaire

- Maladies auto-immunes (LED+++  
Gougerot, sclerodermie.....
- Infections : VIH, hépatites, varicelle, lyme,  
BK, salmonellose, paludisme,  
pneumocystose .....
- Autres : Hémopathies, cancer, hémodialyse  
chronique
- Iatrogène : phénothiazine, quinidine, beta  
bloquants, interféron.....

# Quand rechercher un SAPL ?

- Accidents thrombotiques artériels ou veineux, siège inhabituel,
- sujet jeune, récidivants
- Troubles de la microcirculation
- Avortements spontanés précoces récidivants
- Thrombopénie durable inexpiquée
- Connectivite dont LED
- TCA allongé

# Thrombophilie

## Quand faire le bilan de dépistage ?

Idéalement ,

- à distance des épisodes aigus
- à distance de tout traitement anticoagulant

*mais aussi*

- à la phase aigue de la thrombose
- avant le début du traitement anticoagulant



**Impact sur la prise en charge thérapeutique du patient**

## Avant toute recherche de facteurs de risque biologiques

- Déterminer le caractère familiale ou non de la MTEV

Antécédents familiaux de premier degré (enfants, parents, fratrie) et de définir comme informatives sur le plan TE les familles dans lesquelles au moins deux apparentés de premier degré ont présenté une MTEV objectivée.

- le caractère provoqué ou non de la MTEV

# Définition

## des circonstances déclenchantes de la MTEV

Tableau 12 Définition des facteurs de risque cliniques de MVTE.

	Transitoire	Persistant
Majeur <sup>a</sup>	<p>Chirurgie avec anesthésie générale &gt; 30 minutes dans les 3 derniers mois</p> <p>Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois</p> <p>Immobilisation &gt; 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois</p> <p>Contraception estroprogestative<sup>b</sup>, grossesse<sup>b</sup>, post-partum<sup>b</sup>, traitement hormonal de la ménopause<sup>b</sup></p>	Cancer actif
Mineur <sup>c</sup>	<p>Chirurgie avec anesthésie générale &lt; 30 minutes dans les 2 derniers mois</p> <p>Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite <math>\geq</math> 3 jours</p> <p>Immobilisation &lt; 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois</p> <p>Voyage &gt; 6 heures</p>	Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique

Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.

Recommandations multi-sociétés de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie thrombo-embolique veineuse chez l'adulte.

*Revue des Maladies respiratoires. 2019*

# MTEV idiopathique risque de récurrence

Table 2 Recurrence risk after unprovoked VTE.

Level	References	Study	Number of patients/ methods	Endpoint	Results
2	Incidence of VTE in relation to clinical risk factors (Baglin, 2003)	Prospective cohort	570 patients Follow-up 2 years	Recurrence	Idiopathic 19.4% vs provoked 0%
2	Prédicative value of DD for recurrent VTE (Palareti, 2003)	Prospective cohort	599 patients	Recurrence	Idiopathic vs provoked: RR: 2.7 [1.2-6.1]
2	Residual thrombosis as predictive of recurrence (Prandoni, 2003)	Prospective cohort	313 proximal DVT Follow-up 6 years	Recurrence	Idiopathic vs provoked: RR: 2.8 [1.5-5]
1	Comparison of 6 weeks vs 6 months of VKA: DURAC (Schulman, 1995)	RCT	897 first VTE Follow-up 24 months	Recurrence	Recurrence 12.1% for idiopathic VTE vs 4.8% for secondary VTE
2	Recurrence rate after first VTE in patient with familial thrombophilia (Vossen, 2005)	Prospective cohort	180 patients first VTE, familial thrombophilia, w/o anticoagulant	Recurrence	Recurrence rate 27% for first unprovoked VTE vs 18% for first provoked VTE

DD: D-dimers; DVT: deep vein thrombosis; RCT: randomised control trial; RR: relative risk [with 95% confidence interval]; VTE: venous thromboembolic disease.

# Thrombophilie et MTEV

**Table 1** Risk of VTE in carriers of thrombophilia.

Level	References	Study	Number of patients/method	Endpoint	Results
2	Risk of mortality in FVL (Heijmans, 1998)	Prospective cohort	660 patients > 85 years Follow-up 10 years	Mortality	Overall mortality in FVL: RR: 1 [0.7-1.5] (NS)
3	Mortality in family with FVL (Hille, 1997)	Case-control	171 carriers FVL compared to general population	Mortality	Mortality due to VTE 2.3 [0.1-13] (NS)
2	FVL and VTE risk in Danish population (Juil, 2004)	Prospective cohort	9253 patients Follow-up 23 years	Incidence VTE	Incidence 2.9/1000 FVL+ vs 1.1/1000 FVL-
2	Incidence of VTE in asymptomatic carriers of inhibitor deficiency (Sanson, 1999)	Prospective cohort	208 asymptomatic patients from thrombophilic families (inhibitor deficiency)	Incidence VTE	Overall annual incidence idiopathic VTE 0.8% [0.3-1.9]/AT deficiency 1.6%/PC 1%/PS 0.4%
2	Risk of first VTE in carriers of thrombophilia: EPCOT (Vossen, 2005)	Prospective cohort	575 asymptomatic carriers vs 1118 ctrl Follow-up 5.7years	Incidence VTE	4.5% VTE events among carriers vs 0.6% non carriers Incidence VTE for thrombophilia 0.8%/person-year [0.5-1.2]: AT 1.7% [0.8-3.3], PC 0.7% [0.3-1.6], PS 0.8% [0.3-1.9], FVL 0.1% [0-0.6], multiple defects 1.6% [0.5-3.7]

AT: antithrombin; FVL: factor V Leiden; NS: non significant; PC: protein C; PS: protein S; RR: relative risk [with 95% confidence interval], VTE: venous thromboembolic disease.

# Bilan de thrombophilie

## Quelles anomalies recherchées ?

### Anomalies dont la recherche systématique est discutable

➤ **Dysfibrinogénémie constitutionnelle**

- généralement asymptomatique
- parfois maladie hémorragique
- 10% des cas , thromboses veineuses et/ou artérielles

Biologie : TQ, fibrinogène, discordance entre différentes méthodes de dosage du fibrinogène

➤ **Déficits qualitatifs ou quantitatif en plasminogène**

➤ **Mutations de la thrombomoduline, du TFPI**

➤ **Anomalie du système fibrinolytique**

**Lien de cause à effet entre anomalie biologique et accident thrombotique difficile à prouver**

# Bilan de thrombophilie

## Quelles anomalies recherchées ?

### Anomalies dont la recherche systématique est discutable

➤ **Dysfibrinogénémie constitutionnelle**

- généralement asymptomatique
- parfois maladie hémorragique
- 10% des cas , thromboses veineuses et/ou artérielles

Biologie : TQ, fibrinogène, discordance entre diff. fibrinogène

- **Déficits qualitatifs ou quantitatifs en plasminogène**
- **Mutations de la thrombomoduline, du TFR**
- **Anomalie du système fibrinolytique**



**Lien de cause à effet entre anomalie biologique et accident thrombotique difficile à prouver**



# Bilan de thrombophilie

## Quelles anomalies recherchées ?

### Anomalies dont la recherche systématique est discutable

- Augmentation du facteur VIII :
  - pas de valeur seuil au-delà de laquelle on peut parler de facteur de risque.
  - aucune mutation associée à un taux élevé en population générale
  - absence d'impact claire sur la prise en charge
- Hyperhomocystéinémie
  - absence d'impact claire sur la prise en charge
- Augmentation du facteur IX, XI,
- Mutation V34L du FXIII, D
- Polymorphisme du gène du PAI ou hétérogènes



Dépistage non indiqué en 1<sup>ère</sup> intention

# Stratégie diagnostique (1)

**But du bilan : rechercher tous les facteurs de risque établis**

➤ **Quel bilan de dépistage ?**

Examens à faire :

- **Dosage des inhibiteurs de la coagulation par les technique qui ont le spectre le pus large:  
AT/PS/PC**
- **Recherche d'ACC, d'anticorps anti-cardiolipines , et anti – béta 2 GPI**
- **Recherche de la mutation du FV Leiden**
- **Recherche de la mutation 20210 du gène du facteur II**

**Examens à associer pour aider à l'interprétation :**

➤ **TP/TCA pour s'assurer de la qualité du prélèvement, et comme contrôle de l'état hépatique.**

➤ **- Fibrinogène : recherche d'un syndrome inflammatoire, et un temps de thrombine pour rechercher une dysfibrinogénémie**

## Stratégie diagnostique (2)

- un contrôle doit être systématiquement demandé
  - à distance de l'accident thrombotique
  - à distance de traitement anticoagulant

# Bilan de contrôle

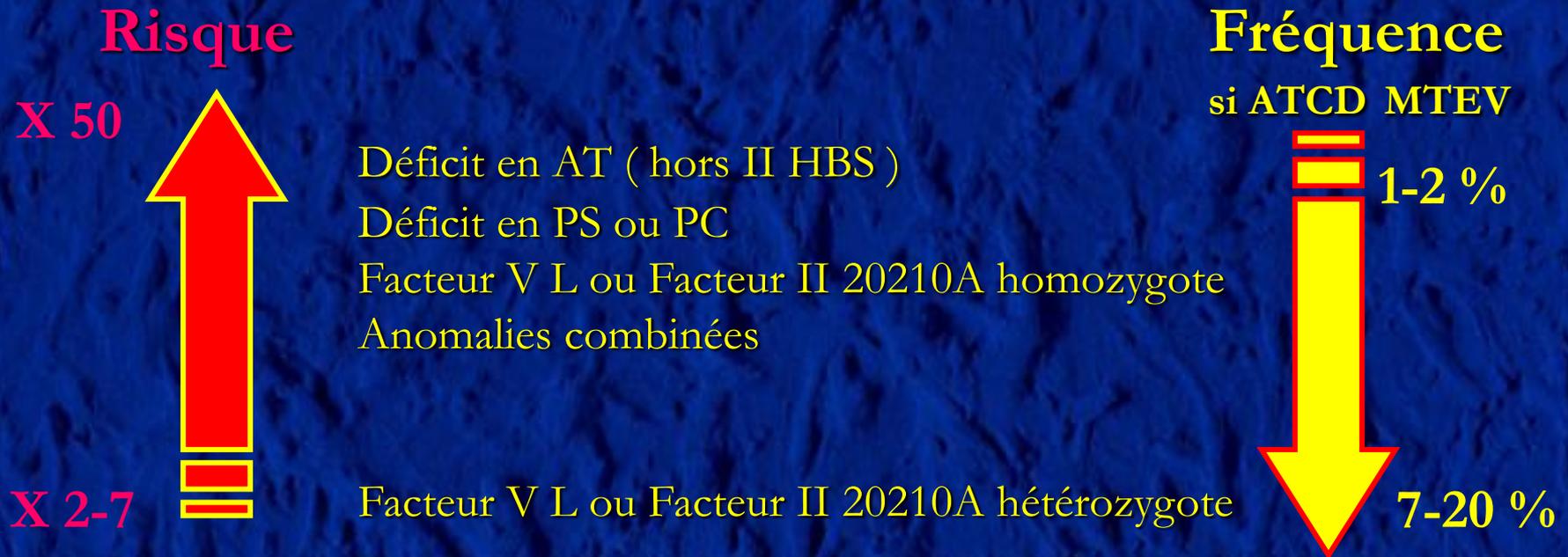
## Pourquoi ?

Pour vérifier le caractère transitoire ou permanent de l'anomalie

## Quand ?

- - Si 1<sup>er</sup> bilan effectué au moment du diagnostic de thrombose :  
contrôle de la PC et PS ( AVK ), AT( héparine ) .
- - Si anomalie d'un test, en l'absence de causes acquises, contrôle  
systématiquement demandé à distance du 1<sup>er</sup> examen.
- - Si recherche d'APL positive:  
suivre l'évolution par un contrôle 3 mois après le 1<sup>er</sup> prélèvement

# Différence de risque et fréquence des thrombophilies



L'identification d'un Facteur Biologique de Risque (thrombophilie biologique) peut-elle contribuer à expliquer la survenue d'un épisode de MTEV?

- **Un gène responsable** de : \* maladie monogénique-factorielle  
\* rare avec une pénétrance variable

Hémophilie, maladie de Willebrand  
Mucoviscidose...

- **Un gène prédispose** à : \* maladie multigénique-factorielle  
\* fréquent

MTEV  
Cancer

## L'identification d'un Facteur Biologique de Risque (thrombophilie biologique) peut-elle contribuer à expliquer la survenue d'un épisode de MTEV?

Antithrombine, Protéine C et Protéine S, mutation du facteur V Leiden, mutation du facteur II, Homocystéinémie, facteur VIII.

le risque de MTEV est augmenté par la combinaison chez un même individu de plusieurs facteurs de risque et que la présence d'un (voire plusieurs) FBR (en dehors du SAPL) n'est pas une explication suffisante par elle-même pour le développement d'une MTEV.

Middeldorp S. Br J Haematol 2008

Hille ET. Blood 1997

Heijmans BT. Thromb Haemost 1998

**SAPL: Anticoagulant de type lupique, anticardiolipines IgG et IgM, anti- $\beta$ 2 GPIb IgG et IgM**

Rosove MH. Ann Intern Med 1992.

Khamashta MA. N Engl J Med 1995.

Krnic-Barrie S. Arch Intern Med 1997;157:2101-8.

L'identification d'un Facteur Biologique de Risque (biphilie biologique) peut-elle contribuer à expliquer la survenue d'un MTEV?

**NON**

Antithrombine, Protéine C et P, facteur V Leiden, mutation du facteur II, Homocystéinémie, facteur

le risque de MTEV est augmenté par la combinaison chez un même individu de plusieurs facteurs de risque et que la présence d'un (voire plusieurs) FBR (en dehors du SAPL) n'est pas une explication suffisante par elle-même pour le développement d'une MTEV.

Middeldorp S. Br J Haematol 2008  
Hille ET. Blood 1997  
Heijmans BT. Thromb Haemost 1998

SAPL: Anticoagulant de type lupique, anticardiolipines IgG, GPIb IgG et IgM

Rosove MH. Ann Intern Med 1992.  
Khamashta MA. N Engl J Med 1995.  
Krnice-Barrie S. Arch Intern Med 1997;157:2101-8.

**OUI**

L'identification d'un FBR contribue-t-elle à mieux évaluer le risque de récurrence après un événement thromboembolique veineux ?

Après 50 ans

Circonstances déclenchantes de la MTEV

L'identification d'un FBR contribue-t-elle à mieux évaluer le risque de récurrence après un événement thromboembolique veineux ?

Après 50 ans

Circonstances favorables de la MTEV

**NON**

La connaissance de FBR chez un patient ayant déjà présenté une maladie thromboembolique veineuse modifie-t-elle l'attitude à adopter en cas d'exposition future à une circonstance à risque thromboembolique ?



## Déterminer le caractère familial ou non de la MTEV

### Notion de famille informative :

Existence de 2 apparentés de 1<sup>er</sup> degré avec MTEV prouvée.

Ce caractère informatif de la famille confère déjà un risque augmenté de MTEV aux individus asymptomatiques en dehors de toute mise en évidence de FRB

### Risque de 1<sup>er</sup> événement:

– incidence VTE 45% vs 27% (LR 1.7, [1.2-2.3])

### Risque de récurrence:

– Histoire familiale 12.4% –RR 1.0 [0.7 –1.6].

### Probabilité de thrombophilie

– incidence de la thrombophilie 42% (LR 1.3, [0.9-2.1])

van Sluis GL. J Thromb Haemost 2006.

Hron G. Am J Med 2006.

Schambeck CM. Thromb Haemost 1997.

OUI

## Recherche de thrombophilie : quel patient ?

TVP/EP > 50 ans  
-Facteur déclenchant majeur  
TVS 1<sup>er</sup> épisode

**NON**

TVP/EP < 50 ans  
1<sup>er</sup> épisode : non provoqué  
Femme en âge de procréer  
  
Récidive provoquée ou non  
TVP distale: récidive  
TV cérébrale, mésentérique, porte  
Nécrose cutanée sous AVK

**OUI**

# Conclusion

## ➤ Conséquences d'un diagnostic positif:

- 1) **Prise en charge secondaire: poursuite du traitement ?**
- 2) **Circonstances à risque;**
- 3) **Contre-indication aux oestrogènes;**
- 4) **Enquête familiale**  
**-Intérêt: mesures de prévention primaire.**

*Merci*

