



HAL
open science

Quand et quel bilan de thrombophilie réaliser ?

N. Gendron, D.M. Smadja, L. Mauge

► **To cite this version:**

N. Gendron, D.M. Smadja, L. Mauge. Quand et quel bilan de thrombophilie réaliser ?. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique, 2020, 2020, pp.15 - 18. 10.1016/j.amcp.2020.03.008 . hal-03490660

HAL Id: hal-03490660

<https://hal.science/hal-03490660>

Submitted on 3 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

AMCP_288 / DOSSIER / FICHE TECHNIQUE

Quand et quel bilan de thrombophilie réaliser ?

When and what thrombophilia testing should be performed?



D. M. Smadja^a, N. Gendron^a, L. Mauge^b

^a Université de Paris, Innovative Therapies in Haemostasis, INSERM, F-75006 Paris, France, Service d'Hématologie biologique et Laboratoire de Recherches Biochirurgicales (Fondation Carpentier), Hôpital européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France

^b Université de Paris, PARCC, INSERM, F-75015 Paris, France, Service d'Hématologie biologique, Hôpital européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France

david.smadja@aphp.fr

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est une maladie multifactorielle résultant de l'interaction entre des facteurs de risque environnementaux, cliniques et biologiques. La thrombophilie biologique correspond à la présence d'un facteur de risque biologique acquis ou constitutionnel prédisposant aux thromboses.

Chez qui et quand réaliser un bilan de thrombophilie ?

Le bilan de thrombophilie peut être utile pour le *propositus* (appréciation du rapport bénéfice/risque dans la durée du traitement anticoagulant, nécessité d'augmenter parfois les doses d'héparine pour obtenir une héparinothérapie efficace en cas de déficit en antithrombine) et pour les apparentés asymptomatiques, en particulier les femmes en âge de procréer (prévention de la thrombose pendant la grossesse et le *post-partum*).

Il est recommandé de ne pas réaliser de bilan de thrombophilie constitutionnelle systématique après un premier épisode de MVTE [1] notamment après 50 ans que la thrombose soit provoquée ou non. Ainsi, il est suggéré de réaliser un bilan de thrombophilie constitutionnelle chez les patients ayant un premier épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) proximale ou d'embolie pulmonaire (EP), non provoqué, avant l'âge de 50 ans et avec une histoire familiale au premier degré de thromboses ainsi que chez les patients avec un événement thromboembolique veineux récidivant (au moins un épisode de TVP proximale ou d'EP et au moins un épisode non provoqué, avant 50 ans) ou encore chez les patients ayant une thrombose veineuse non provoquée dans des sites atypiques. Dans les autres situations, compte tenu de la complexité d'analyse des dossiers et des conséquences thérapeutiques éventuelles, il est suggéré d'avoir un avis d'un centre expert en thrombose multidisciplinaire.

Lorsqu'un bilan de thrombophilie constitutionnelle est indiqué, il est suggéré de rechercher, dans un laboratoire spécialisé, les anomalies suivantes : déficits en antithrombine (AT), (protéine C) PC, (protéine S) PS, mutations Leiden du FV et G20210A du FII, entre le 3ème et le 6ème mois après le diagnostic de thrombose. En cas de déficit en inhibiteur (AT, PC, PS), il est suggéré de déterminer le phénotype de manière précise, voire le génotype. Il est suggéré de rechercher une thrombophilie constitutionnelle chez des apparentés asymptomatiques en cas de thrombophilie constitutionnelle sévère chez le *propositus* (déficit en AT, PC, PS, double hétérozygote et homozygote FV et FII). Lorsqu'un bilan de thrombophilie constitutionnelle est indiqué chez les apparentés asymptomatiques, il est recommandé d'adresser le sujet dans un centre expert en thrombose agréé.

D'autres anomalies biologiques acquises sont associées à un risque accru de thrombose. Ainsi, il est suggéré de rechercher un syndrome des antiphospholipides (SAPL) chez les patients de moins de 50 ans en cas de premier épisode de TVP proximale ou d'embolie pulmonaire non provoqué ou de thromboses de siège inhabituel ou de MVTE récidivante. Il est suggéré de rechercher un SAPL chez les patients en cas de TVP (proximale ou distale) ou d'embolie pulmonaire, quel que soit le contexte de survenue, en cas d'association à une nécrose cutanée ou en cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire. Dans le cas d'un premier épisode non provoqué de MVTE avec une numération formule sanguine normale, il est suggéré de ne pas réaliser de recherche des mutations associées aux syndromes myéloprolifératifs, sauf en cas de thromboses de sites atypiques. De plus, il est suggéré de rechercher une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) en cas de thrombose de sites atypiques associée à des signes d'hémolyse et/ou à une cytopénie

Il n'y a généralement pas d'urgence à réaliser un bilan de thrombophilie. Il n'est pas recommandé de le faire à la phase aiguë de la thrombose (risque d'anomalies acquises), ni sous traitement anticoagulant (interférences avec les tests). Par ailleurs, dans certaines conditions physiologiques ou pathologiques, les activités des inhibiteurs de la coagulation peuvent être impactées (*Tableau 1*). Cependant, la mise en évidence d'un SAPL ou d'un déficit en AT peut modifier l'attitude thérapeutique et nécessiter d'être identifiée rapidement. On peut donc être amené dans certains contextes à rechercher une thrombophilie chez un patient traité. Il est alors capital de renseigner le traitement en cours. La recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique reste cependant délicate sous traitement anticoagulant : recherche possible sous héparine selon les réactifs, perte de sensibilité des tests sous AVK, risque élevé de faux positifs sous anticoagulant oral direct (AOD). Il est alors conseillé de réaliser les analyses auprès d'un centre expert.

Quel bilan de thrombophilie réaliser pour rechercher un facteur de risque constitutionnel ou acquis ?

La fréquence et le risque thromboembolique de première thrombose ou de récurrence dépendent du type de thrombophilie (sévère ou non sévère) et sont détaillés dans le tableau 2. Les risques de thrombose étant cumulables, le bilan de thrombophilie comprend la recherche de plusieurs facteurs de risque biologiques, qu'ils soient associés à un haut ou un faible risque de récurrence.

Il comprend :

- une numération et formule sanguine qui permettra de déceler un syndrome myéloprolifératif ou une anémie,
- un bilan de coagulation de routine avec un TP et un TCA, sauf patient sous AOD,
- le dosage d'activité des inhibiteurs de la coagulation : AT, PC et PS. En cas de déficit, il faut exclure une cause acquise et contrôler l'anomalie. Si une suspicion de déficit constitutionnel est confirmée, un typage plasmatique doit être réalisé. L'intérêt du génotypage a été montré récemment pour l'AT notamment car il apporte des informations supplémentaires sur le caractère thrombogène des mutations, notamment dans le groupe HBS [2]. Il peut également permettre de diagnostiquer des mutations thrombogènes non associées à des déficits francs en inhibiteurs par les tests plasmatiques et d'aider au conseil génétique dans les formes récessives par exemple,

- la recherche des mutations FVL et *F2 G20210A* (consentement nécessaire),
- la recherche d'un anticorps antiphospholipides (pour le diagnostic de SAPL) qui inclus la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique, d'anticorps IgG anticardiolipine et anti- β 2-glycoprotéine-I (β 2GP1) La présence d'un anticoagulant circulant de type lupique e/ou d'anticorps anticardiolipine et/ou d'anti- β 2GP1 sur 2 prélèvements réalisés à au moins 12 semaines d'intervalle dans les 5 ans suivant une thrombose veineuse ou artérielle ou des complications obstétricales définit le SAPL.

En cas de thrombose veineuse non provoquée de sites atypiques, par exemple, une recherche de la mutation *JAK2* (V617F) et/ou une recherche d'HPN (quantification de l'expression membranaire de protéines GPI-dépendantes des leucocytes et/ou des globules rouges par cytométrie en flux) peuvent être réalisées.

Conclusion

Le risque de thrombose étant multifactoriel, la réalisation d'un bilan de thrombophilie ne doit pas être systématique et il n'y a généralement pas d'urgence à le réaliser. Malgré la recherche de facteurs de risque biologiques, une grande partie des thrombophilies cliniques reste cependant inexpliquée. La découverte récente de nouveaux polymorphismes associés au risque de thrombose par des approches de type GWAS (étude d'association pangénomique) ouvre de nouvelles pistes physiopathologiques à explorer. Nous rappelons qu'il est recommandé d'adresser les patients dans un centre expert en thrombose agréé.

Références

- [1] Sanchez O, Benhamou Y, Bertolotti L, et al. [Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version]. *Rev Mal Respir* 2019;36:249-83.
- [2] Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Picard V, Horellou M-H. GFHT study group on Genetic Thrombophilia. Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency. *Thromb Haemost* 2017;117:1040-51.

Déclaration de liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Tableau 1. Fréquence et risque thromboembolique des thrombophilies constitutionnelles.

	Prévalence dans la population générale	Prévalence dans la population avec MVTE	Risque relatif (RR) de thrombose*	RR de récurrence de MVTE
Thrombophilie sévère				
Déficit en AT	0.02 %	1 %	≈ 15	1.9 - 2.6
FVL (homozygote)	0.02 %	< 2 %	≈ 10	1.2 (0.5 – 2.6)
Double hétérozygote (FVL et FII G20210A)	0	< 2 %	≈ 10	(0.6 - 1.9)
Déficit en PC	0,2 - 0,4 %	3 %	4 - 6	1.4 - 1.8
Déficit en PS	0.03 - 0.5%	1 % - 2 %	1 - 10	1.0 - 1.4
Thrombophilie non sévère				
FVL (hétérozygote)	3 – 7 %	20 %	3 - 5	1.2 - 1.4
F2 G20210A (hétérozygote)	0.7 – 4 %	6 %	2 - 3	0.7 - 1.4

**A noter que les premiers évènements thromboemboliques veineux peuvent se manifester après 50 ans chez les patients ayant une thrombophilie sévère.*

Tableau 2. Dosages des inhibiteurs de la coagulation : antithrombine, protéine C, protéine S.

	Antithrombine	Protéine S	Protéine C
Test de dépistage d'un déficit^a	Activité cofacteur de l'héparine de l'AT	Activité de la PS ^b	Activité anticoagulante de la PC
Valeurs de référence	80 - 120 % (à partir de 6 mois-1 an)	Homme ≥ 60 % Femme < 50 ans ≥ 50 % Femme > 50 ans ≥ 55 % (à partir de 6 mois)	70 – 140 % (à partir de 15 ans)
Interférences dans les dosages	AOD (en fonction du réactif utilisé et de l'AOD)	Taux élevés de FVIII ^c Facteur V Leiden ^c Présence d'anticoagulant circulant de type lupique Héparines ^c , AOD	
Déficits acquis	Atteinte hépatique Phase aiguë la thrombose CIVD Syndrome néphrotique Traitement par HNF ^d Traitement par L-asparaginase	Atteinte hépatique AVK ou hypovitaminose K Phase aiguë la thrombose CIVD Syndrome néphrotique Grossesse Oestroprogestatifs Auto-anticorps	Atteinte hépatique AVK ou hypovitaminose K Phase aiguë la thrombose CIVD Syndrome néphrotique Auto-anticorps
Types de déficits constitutionnels	Type I : quantitatif Type II : qualitatif - IIRS (<i>reactive site</i>) : anomalie du site réactionnel - IIHBS (<i>heparin-binding site</i>) : défaut de liaison à l'héparine - IIPE (pléiotropique)	Type I : quantitatif Type II : qualitatif	Type I : quantitatif Type II : qualitatif - II AM : défaut de l'activité amidolytique de la PC - II AC : défaut de l'activité anticoagulante non lié à l'activité amidolytique

^a Méthode recommandée pour dépister tous les types de déficits.

^b Pour le dosage de la protéine S, la méthode théoriquement la plus pertinente, à utiliser en première intention parce qu'elle est susceptible de dépister tous les types de déficits, est celle qui évalue l'activité de la protéine. Il a cependant pendant longtemps été recommandé d'utiliser la mesure de la PSL (protéine S libre) en première intention à cause du manque de spécificité des mesures d'activité. Actuellement, ces problèmes sont largement atténués et cette mesure peut être plus largement proposée

^c selon les réactifs utilisés

^d HNF : héparines non fractionnées