



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique ?

Which thrombophilia tests for patients suffering from venous thromboembolism disease?

A. Roux, O. Sanchez*, G. Meyer

Service de pneumologie et soins intensifs, faculté de médecine, hôpital européen Georges-Pompidou, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, université Paris-Descartes, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

Disponible sur Internet le 3 avril 2008

MOTS CLÉS

Thrombophilie ;
Maladie
thromboembolique
veineuse ;
Récidive
thromboembolique

KEYWORDS

Thrombophilia;
Venous
thromboembolism;
Recurrent venous
thromboembolism

Résumé La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une maladie fréquente et grave. Dans 50 % des cas, un facteur favorisant est retrouvé. La thrombophilie, définie comme un état de coagulation favorisant la survenue d'une MTEV peut être constitutionnelle ou acquise. Les anomalies thrombophiliques les plus fréquentes sont les mutations du facteur V Leiden et du gène de la prothrombine G20210A. Celles qui augmentent le plus le risque de MTEV sont les déficits en protéine C et en antithrombine (AT). Bien que le niveau de preuve soit faible, la recherche de thrombophilie peut modifier la prise en charge thérapeutique notamment pour la prophylaxie thromboembolique chez la femme enceinte sans antécédents présentant certains types de thrombophilie ou la durée de traitement anticoagulant. Un bilan de thrombophilie recherchant les principales anomalies est recommandé pour les patients ayant une MTEV récidivante avant 45 ans ou avec une localisation insolite de thrombose ou chez les femmes ayant eu des complications gestationnelles. Bien évidemment, la recherche de ces anomalies rares ne doit pas occulter la nécessité de rechercher des pathologies associées plus fréquemment et aux conséquences thérapeutiques autrement plus importantes.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Venous thromboembolism (VTE) is a frequent and serious disease. A clinical and/or a thrombophilia risk factor are found in more than 50% of the cases. Most frequent thrombophilia defects are factor V Leiden mutation and prothrombin G20210A mutation. Antithrombin deficiency and protein C deficiency are associated with the highest risk of thrombosis. Despite a low level of evidence, screening for thrombophilia could modify the therapeutic management of some patients with VTE, in particular for the duration of anticoagulation for VTE prophylaxis in pregnant women. A screening for thrombophilia is generally suggested when VTE occurs before 45 years in case of recurrent VTE, unusual thrombosis localization, and after some pregnancy complications. The research of thrombophilia should not hide the need for seeking other

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivier.sanchez@egp.aphp.fr (O. Sanchez).

medical conditions such as cancer or hormonal treatment frequently associated with VTE and who have higher therapeutic implication.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Avec une incidence de 1,1 à 1,8 pour 1000 habitants [1] et une mortalité précoce variant de 2 à 15% [2], la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est fréquente et grave.

Les nombreux facteurs de risque de MTEV (Tableau 1) peuvent être classés selon leur caractère constitutionnel ou acquis, transitoire ou permanent [3,4]. On peut distinguer trois grandes catégories de facteur de risque : ceux liés au terrain (âge, cancer...), ceux liés aux circonstances favorisant la survenue de la MTEV (chirurgie, grossesse, contraception...) et enfin ceux liés à une thrombophilie ou anomalies de la coagulation constitutionnelles ou acquises le plus souvent permanentes.

La première partie de cet article analysera les principales anomalies de la coagulation ayant été identifiées comme facteur de risque de MTEV. La seconde partie, plus pragmatique, considérera les indications retenues actuellement pour la recherche de thrombophilie, les données de la littérature sur lesquelles s'appuient ces indications ainsi que le contenu du bilan et l'interprétation des résultats.

Analyse des différentes anomalies

Les anomalies les plus fréquemment identifiées sont le facteur V Leiden et la mutation de la prothrombine (ou facteur II) G20210A. Les déficits en protéine C et en antithrombine (AT), sont moins fréquents, mais augmentent le risque de MTEV de manière plus importante.

Les données épidémiologiques d'estimation du risque lié à une anomalie concernent soit l'occurrence d'un premier épisode thromboembolique, soit la survenue d'une récurrence et reposent sur des études de cohorte cas témoins.

Anomalies des facteurs de coagulation

Elles impliquent soit une augmentation de l'activité procoagulante, soit un défaut de sensibilité au rétrocontrôle négatif des inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Deux anomalies génétiques fréquentes ont été découvertes sur les gènes codant pour les facteurs V et II. Elles aboutissent à une augmentation de l'activité procoagulante de ces deux facteurs.

Mutation Leiden du gène du facteur V

Cette mutation aboutit à la synthèse d'une protéine qui présente une substitution d'une arginine par une glutamine en position 506. La mutation de type Leiden ralentit considérablement (d'un facteur 10) l'inactivation du facteur V. In vitro, cette mutation se traduit par une incapacité de la protéine C activée à prolonger le temps de thrombine (résistance à la protéine C). Cette mutation rend compte de 95% des patients présentant une résistance à la protéine C. La fréquence des hétérozygotes pour le facteur V Leiden est de l'ordre de 5% dans la population d'origine caucasienne [4,5]. Sa transmission est autosomique dominante et sa pénétrance incomplète. Parmi les patients ayant présenté un épisode thromboembolique, 20% présentent la mutation Leiden du facteur V [6].

Le diagnostic se fait par un test plasmatique de sensibilité à la protéine C activée. Si le temps de thrombine n'est pas allongé après ajout de protéine C activée, une recherche par biologie moléculaire de mutation de type Leiden (G1691A sur l'exon 10) confirmera l'anomalie génétique. Les facteurs pouvant influencer le résultat du test plasmatique de sensibilité à la protéine C activée sont la grossesse, l'usage de contraception orale, d'antivitamine K, la présence d'anticorps antiphospholipides, d'autoanticorps antiprotéine C ou encore une élévation de la concentration de facteur VIII.

Le risque relatif pour un patient porteur de la mutation Leiden de faire un premier épisode embolique est de l'ordre de 5 pour les hétérozygotes (99% des patients porteurs de la mutation) et de 20 à 30 pour les homozygotes (1% des patients porteurs de la mutation) [7]. Le risque de récurrence chez les patients porteurs de cette anomalie est moins évident et varie de 1,1 à 4,1 selon les études [8].

Dans le cas d'hétérozygote composite associant d'autres mutations rares et la mutation du facteur V Leiden, le risque de MTEV peut être majoré par rapport à un hétérozygote simple pour le facteur V Leiden [9,10].

Dans le cas d'hétérozygote composite associant d'autres mutations rares et la mutation du facteur V Leiden, le risque de MTEV peut être majoré par rapport à un hétérozygote simple pour le facteur V Leiden [9,10].

Mutation du gène de la prothrombine (facteur II)

La mutation G20210A du gène de la prothrombine est située dans une région non codante du gène et aboutit à une augmentation de la concentration plasmatique en prothrombine. Elle est retrouvée chez 2,7% des sujets sains et chez 4 à 7% des patients ayant un antécédent de MTEV [6,11]. Le diagnostic de cette anomalie est fait par mise en évidence de la mutation en biologie moléculaire.

Le risque relatif de premier épisode de MTEV lié à cette mutation est de trois chez les hétérozygotes. Moins fréquente que la mutation Leiden du facteur V, les homozygotes sont rares. L'évaluation du risque de récurrence lié à cette mutation est variable selon les études allant de l'absence de risque à un risque relatif de l'ordre de 4 [8].

Autres anomalies des facteurs de coagulation

Une augmentation des concentrations plasmatiques de facteur VIII, IX et XI majore le risque de survenue d'événement thromboembolique [12]. Le risque relatif pour une concentration de facteur VIII supérieure à 150% de la normale est de l'ordre de 6 [13].

Le risque de récurrence lié à une augmentation de concentration du facteur VIII varie de l'absence de risque à un risque relatif égal à six [8] et augmente d'un pour une incrémentation de 10 UI [13]. Ce risque est faible ou non démontré pour les facteurs IX et XI.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2613332>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2613332>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)