

## Recherche de thrombophilie biologique lors de thromboembolie veineuse

P.-Y. Lovey, V. Frossard, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

Le terme de thrombophilie biologique regroupe les anomalies ou particularités de la coagulation, identifiables par tests de laboratoire, qui prédisposent à la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Elles peuvent être héréditaires (génétiques) ou acquises.

### Trombophilies héréditaires

Elles résultent soit d'un gain de fonction des facteurs de la coagulation (facteur V Leiden [FVL], mutation G20210A du gène de la prothrombine [FII G20210A]), soit d'une perte de fonction des inhibiteurs physiologiques de la coagulation (déficits en antithrombine [AT], en protéine C [PC] et en protéine S [PS]). Des études d'association ont montré des polymorphismes génétiques supplémentaires présentant une association statistique limitée ou faible avec la MVTE (groupe sanguin non-O, facteurs VIII, XI et XII, MTHFR 677TT, PAI-1 4G/5G, etc.) dont l'implication clinique reste incertaine et qui ne doivent pas être recherchés actuellement.

Le tableau indique la prévalence des thrombophilies recherchées, le risque relatif estimé pour un premier événement thrombotique veineux, celui pour une récurrence et celui en relation avec une contraception combinée, une substitution oestrogénique et la grossesse.

Thrombophilie	Prévalence	Risque relatif de 1 <sup>ère</sup> TEV	Risque relatif de récurrence de TEV	Risque relatif de 1 <sup>ère</sup> TEV sous contraception combinée	Risque relatif de 1 <sup>ère</sup> TEV avec hormonothérapie substitutive orale	Risque relatif de 1 <sup>ère</sup> TEV durant la grossesse
FVL hétérozygote	2-7 %	3.48-5.51	1.1-1.8	2.47-15.04	1.4-13.16	8.3
FVL homozygote	0.06-0.25 %	6.79-19.29	1.8	Incertain	Incertain	34.4
FII G20210A hétérozygote	1-2 %	2.25-3.48	0.7-2.3	3.6-8.63		6.8
FII G20210A homozygote	Rare	2.19-20.72	Incertain	Incertain	Incertain	26
Composé FVL & FII G20210A hétérozygotes	0.1 %	1.13-5.04	2.7	3.79-76.47	Incertain	
Déficit en PC	0.2-0.5 %	10	1.8	1.7-23.9		4.8
Déficit en PS	0.1-0.7 %	9.6	1.0	1.4-17.1		3.2
Déficit en AT	0.02 %	10-30	2.6	1.4-115.8		4.7
SAP	2 %	7	1.5-6.8	0.3-3.1		15.8

Tableau : Thrombophilie : prévalence et risque relatif de MTEV. Adapté de Scott M. Stevens et al. J. Thromb Thrombolysis 2016

Environ une personne sur douze, est porteuse d'une thrombophilie biologique. Le FVL et le FII G20210A sont les thrombophilies héréditaires connues les plus fréquentes dans les populations d'origine caucasienne, avec des prévalences de 2-7 % et 1-2 % respectivement. Les autres thrombophilies héréditaires –déficits en AT, en PC et en PS– sont beaucoup plus rares puisqu'elles ne touchent que 0,02 % à 0,7 % de la population. Le risque au cours de la vie le plus faible est attribué aux FVL et FII G20210A et le risque le plus élevé aux déficits en PC, en PS et surtout en AT, ainsi que l'homozygotie pour le FVL ou le FII G20210A et la double hétérozygotie. La thrombophilie héréditaire augmente le risque de première thrombose veineuse mais n'influence que marginalement le risque de récurrence.

L'homocystéinurie héréditaire qui conduit à des taux d'homocystéine >100 µmol/L est un facteur de risque thrombotique artériel et veineux bien établi. Cependant, l'association entre une hyperhomocystéinémie non sévère et le risque de récurrence de thrombose reste ambigu. Des études n'ont en effet pas démontré de risque accru de récurrence thrombotique, ni de bénéfice dans la prévention primaire et secondaire de la thrombose, d'une diminution du taux d'homocystéine par une supplémentation vitaminique (vitamines B6 et B12 et acide folique). Ainsi, le dosage n'est à envisager que dans les formes graves de MTEV, chez l'enfant et l'adulte jeune, en particulier lorsqu'elles sont associées à un tableau neurologique.

### Trombophilies acquises

Certaines maladies peuvent être associées à un risque accru de thrombose. Elles doivent en particulier être recherchées chez les patients jeunes avec MTEV étendue ou de localisation atypique. Il s'agit des néoplasies myéloprolifératives comme la maladie de Vaquez et/ou la thrombocythémie essentielle qui peuvent être repérées par l'hémogramme, du syndrome des antiphospholipides (SAP) à rechercher par le dosage des anticorps antiphospholipides (anticoagulant lupique, anticardiolipines IgG et anti-β-2-glycoprotéine I IgG et IgM) et de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne qui est à suspecter en cas de signes d'hémolyse (haptoglobine très basse, LDH élevées) et de cytopénie.

### Indications pour la recherche de thrombophilie biologique

L'utilité des tests de dépistage de la thrombophilie pour éclairer les décisions de prévention et de traitement de la MTEV est controversée. En effet, l'étiologie de la thrombose est multifactorielle et la présence d'un défaut thrombophile n'est qu'un des nombreux éléments qui déterminent le risque. Par ailleurs, il n'y a pas de différence dans le traitement chez les patients avec ou sans état hypercoagulable héréditaire, alors que la décision de poursuivre une anticoagulation sur le long terme se base sur les circonstances de survenue (maladie thromboembolique veineuse non provoquée, >1 épisode) et sur les risques hémorragiques liés à l'anticoagulation, et non sur la présence d'une thrombophilie héréditaire.

Il est recommandé de ne pas réaliser de bilan de thrombophilie :

- de manière systématique, après un 1<sup>er</sup> épisode de MVTE
- après un 1<sup>er</sup> épisode de TVP proximale ou d'EP après 50 ans, que la thrombose soit provoquée ou non

Il est suggéré de le réaliser :

- après un premier épisode de TVP proximale ou d'EP, non provoqué, avant l'âge de 50 ans et avec une histoire familiale au 1<sup>er</sup> degré de thromboses
- après un événement thrombo-embolique veineux récidivant, dont au moins un épisode de TVP proximale ou d'EP et au moins un épisode non provoqué, avant 50 ans
- après une thrombose veineuse non provoquée dans des localisations atypiques (splanchnique, membre supérieur, cérébrale)
- chez les apparentés asymptomatiques en cas de thrombophilie constitutionnelle sévère (déficit en AT, PC, PS, double hétérozygote et homozygote FV et FII) chez le propositus, avec limitation en première intention à l'anomalie identifiée. Si l'anomalie est retrouvée, un bilan complet est indiqué

Il est suggéré de rechercher un syndrome des antiphospholipides (SAPL) :

- chez les patients de moins de 50 ans, après un premier épisode de TVP proximale ou d'EP non provoqué ou de thromboses de siège inhabituel (thrombose cérébrale, digestive, des membres supérieurs)
- de MVTE récidivante
- en cas d'association à une nécrose cutanée ou d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire

### Dépistage avant primo-prescription de contraception hormonale combinée :

Toutes les contraceptions hormonales œstroprogestatives combinées (CHC) entraînent une augmentation, de deux à six fois, du risque de MTEV. Le risque absolu de MTEV reste néanmoins faible, de l'ordre de 5 à 12 pour 10 000 femmes par an selon le contraceptif utilisé, et le rapport bénéfice/risque de la CHC reste positif.

Les conditions de prescription établies doivent être respectées, en particulier celles liées aux facteurs de risque individuels, ceux relatifs à la MTEV et à la différence de risque entre les CHC. Les CHC sont notamment contre-indiqués en cas d'antécédents personnels de MTEV et d'antécédents familiaux chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré, survenus avant l'âge de 50-60 ans. Les thrombophilies avérées, déjà diagnostiquées, constituent une contre-indication à la prescription de CHC.

Le dépistage de la thrombophilie ne modifie pas la prise en charge pendant la grossesse, l'infertilité, les fausses couches récurrentes et la prévention primaire, chez les parents de patients atteints de thromboembolie veineuse qui envisagent une manipulation hormonale, y compris les contraceptifs oraux. Ainsi, la recommandation est :

- en cas d'antécédents familiaux de MTEV chez des apparentés au 1<sup>er</sup> degré (parents, frères et sœurs ou enfants) survenus avant l'âge de 50-60 ans, une recherche de thrombophilie avant une prescription de CHC peut être envisagée au cas par cas.

### Références

- Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thrombo-embolique chez l'adulte. Version courte. O. Sanchez et al. Revue des maladies respiratoires 2019;36:249-283
- Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. Scott M. Stevens et al. J Thromb Thrombolysis 2016;41:154-164

### Personnes de contact

Dr Pierre-Yves Lovey  
Dr Valérie Frossard

pyves.lovey@hopitalvs.ch  
valerie.frossard@hopitalvs.ch