

Définition de la thrombophilie et du bilan de thrombophilie

Thrombophilie

Ce terme désigne les anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses ou la tendance clinique aux thromboses (thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires).

La thrombophilie peut être congénitale (le plus souvent familiale et héréditaire) ou acquise. Le caractère constitutionnel d'une thrombophilie clinique peut être suspecté sur la notion d'antécédents familiaux de pathologie thrombotique veineuse.

Actuellement, la recherche d'anomalies de l'hémostase dans un contexte de thromboses veineuses 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 nombreux cas de thrombophilie biologique.

Bilan de thrombophilie

Doivent être prescrits lors de chaque bilan de thrombophilie :

Hémostase standard :

Taux de prothrombine,
Temps de céphaline avec activateur,
dosage de l'activité du fibrinogène.

Hémostase spécialisée :

Recherche d'anticoagulant circulant type lupique
Dosage activité Protéine C, Protéine S et Antithrombine 3

Immunologie :

Recherche d'anticardiolipines
Recherche d'anticorps anti-β2GP1

Génétique moléculaire :

Recherche facteur V Leiden
Recherche transition G20210A du facteur II

Quand réaliser le bilan de thrombophilie ?

L'idéal est de réaliser ce bilan à distance de l'évènement thrombotique, d'un épisode inflammatoire, de la grossesse, d'un traitement anticoagulant et d'un traitement oestroprogestatif. **Seules les recherches génétiques peuvent être réalisées à tout moment.**

MEMOBIO : Thrombophilie Génétique

Facteur V *Leiden*

La résistance à la protéine C activée (RPCa) héréditaire résulte d'une anomalie moléculaire due à une mutation sur le gène du facteur V à un des points de clivage de la protéine C activée. La mutation la plus fréquente (80 % des RPCa héréditaires) est située au point de clivage 506 avec une mutation en position 1691 du gène du facteur V. Le facteur V ainsi muté est appelé « facteur V *Leiden* » (car mis en évidence pour la première fois chez un patient de la ville de Leiden). Il en résulte une thrombophilie.

La prévalence de la mutation FV *Leiden* dans la population est en moyenne de 3 à 5 %.

La mutation est associée à un risque relatif de maladie thrombo-embolique de 3 à 8 en cas de mutation hétérozygote et de 80 en cas de mutation homozygote en population générale. Le risque relatif de récurrence de thrombose est également plus élevé chez les porteurs de mutation FV *Leiden* homozygote.

Pendant la grossesse, le risque relatif de maladie thrombo-embolique est augmenté : il est estimé à 9,3 (intervalle de confiance non précisé). La prévalence de la mutation FV *Leiden* chez les femmes ayant un antécédent de thrombose veineuse pendant la grossesse serait de 10 %.

De plus, la mutation FV *Leiden* augmente le risque de thrombose veineuse profonde associé à la prise d'oestrogénostatifs. Le risque relatif de thrombose veineuse est estimé à 0,8 pour 10 000 années-femme en l'absence de mutation et de prise de contraception orale ; à 5,7 pour 10 000 années-femme en présence de la mutation ; à 3 pour 10 000 années-femme sous contraception orale et en l'absence de la mutation et à 28,5 en présence des deux facteurs.

Mutation g.20210G>A du gène de la prothrombine (FII 20210G>A)

Cette mutation affecte le nucléotide 20210 situé dans la région 3' non codante du gène codant la prothrombine. Elle entraînerait une augmentation de la stabilité des ARN messagers d'où une augmentation de la concentration de la prothrombine circulante, donc un risque thrombotique accru.

La prévalence de cette mutation est estimée à 2-4 % en population générale. Elle est plus élevée dans le sud de l'Europe.

Le risque relatif de maladie thrombo-embolique associé à cette mutation est estimé à 3 en population générale.

Pendant la grossesse le risque relatif de maladie thrombo-embolique est augmenté : il est estimé à 15,2.

De plus, la mutation G20210A augmente le risque de thrombose veineuse profonde associé à la prise d'oestrogénostatifs.

Combinaison des deux mutations (FII 20210G>A et FV *Leiden*)

Les deux mutations (FII 20210G>A et FV *Leiden*) peuvent exister chez un même patient. Dans ce cas, le risque de thrombose est significativement augmenté par rapport à l'existence d'une seule mutation.

(HAS, Septembre 2006)

Indications de la réalisation d'un bilan génétique de thrombophilie

Les sujets symptomatiques :

Patient ayant présenté un seul épisode de thrombose veineuse profonde, le diagnostic positif de thrombophilie héréditaire ne se justifie que dans les circonstances suivantes :

- âge inférieur à 50 ans,
- antécédents familiaux au premier degré,
- localisation inhabituelle (en dehors des membres inférieurs),
- embolie pulmonaire inexpliquée,

Patient ayant présenté plusieurs épisodes de maladie thrombo-embolique. Dès le 2e épisode, en particulier chez l'adulte jeune, le bilan génétique de la thrombose doit être pratiqué. Il permettra d'avertir le patient du risque et d'envisager des mesures prophylactiques en cas d'exposition à un risque circonstanciel (grossesse, immobilisation prolongée, contraceptifs oraux...).

Les sujets asymptomatiques :

- Chez les apparentés au premier degré de patients ayant une anomalie génétique, l'exploration est envisagée en fonction du type d'anomalie et des circonstances à risque. Une consultation en milieu spécialisé est alors indiquée.
- Dans la population générale, il n'existe aucune indication à rechercher une anomalie génétique prédisposant à la thrombophilie.

Les femmes enceintes :

- thrombose évolutive ou antécédent personnel de maladie thrombo-embolique veineuse ;
- antécédents familiaux de maladie thrombo-embolique veineuse sans diagnostic étiologique ou anomalie héréditaire connue
- une ou plusieurs pertes fœtales après 12 semaines d'aménorrhée,
- une ou plusieurs naissances avant 34 semaines d'aménorrhée et prééclampsie,
- une pathologie vasculaire placentaire sévère ou des accidents multiples.