

Quel bilan réaliser face à une thrombose veineuse profonde ?

TABLEAU 1. DOSAGES DES INHIBITEURS DE LA COAGULATION

	Antithrombine (AT)	Protéine S (PS)	Protéine C (PC)
Test de dépistage d'un déficit ^a	Activité cofacteur de l'héparine de l'AT	Activité anticoagulante 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 ^d Présence d'anticoagulant circulant de type lupique Héparines ^c , AOD	
Déficits acquis	Atteinte hépatique Phase aiguë de la thrombose CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) Syndrome néphrotique Traitement par HNF ^d Traitement par L-asparaginase	Atteinte hépatique AVK ou hypovitaminose K Phase aiguë de la thrombose CIVD Syndrome néphrotique Grossesse Estroprogestatifs Auto-anticorps	Atteinte hépatique AVK ou hypovitaminose K Phase aiguë de la thrombose CIVD Syndrome néphrotique Auto-anticorps
Types de déficits constitutionnels	Type I : quantitatif Type II : qualitatif - IIRS (reactive site) : anomalie du site réactionnel - IHBS (heparin-binding site) : défaut de liaison à l'héparine - IIFE (pléiotropique)	Type I : quantitatif Type II : qualitatif	Type I : quantitatif Type II : qualitatif - Ila ou IIAM : défaut de l'activité amidolytique de la PC - Iib ou IIAC : 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. Cependant, on a longtemps 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

de risque biologique acquis ou constitutionnel prédisposant aux thromboses. En cas de thrombose veineuse profonde non provoquée, quel bilan de thrombophilie réaliser ? Des recommandations pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique ont été publiées en 2019 dans la *Revue des maladies respiratoires*¹.

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 MVTE¹ 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 proximale ou d'embolie pulmonaire, non provoqué, avant l'âge de 50 ans et avec une histoire familiale au 1^{er} 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,

Le risque de thrombose est multifactoriel. La réalisation d'un bilan de thrombophilie ne doit donc pas être systématique et il n'y a généralement pas d'urgence à le réaliser. Point sur les dernières recommandations de prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique.

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est une maladie multifactorielle résultant de l'interaction entre des facteurs de risque environnementaux, cliniques et biologiques. Elle s'exprime sous deux formes cliniques principales : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). La thrombophilie biologique correspond à la présence d'un facteur



Références

1. Sanchez O, et al. *Rev Mal Respir.* Févr 2019; 36(2): 249-83.
2. Alhenc-Gelas M, et al. *Thromb Haemost.* 02 2017; 117(6): 1040-51.
3. Alhenc-Gelas M, et al. *Thromb Haemost.* Mars 2016; 115(3): 570-9.
4. Alhenc-Gelas M, et al. *Thromb Haemost.* 27 juill 2020.
5. Devreese KMJ, et al. *JThromb Haemost JTH.* 2018; 16(4): 809-13.
6. Rosendaal FR. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2005; 1-12.
7. Di Minno MND, et al. *Thromb Res.* Mai 2015; 135(5): 923-32.
8. Simone B, et al. *Eur J Epidemiol.* Août 2013; 28(8): 621-47.

il est préférable d'avoir un avis d'un centre expert en thrombose multidisciplinaire.

Lorsqu'un bilan de thrombophilie constitutionnelle est indiqué, il est conseillé de rechercher, dans un laboratoire spécialisé, les anomalies suivantes: déficits en anti-thrombine (AT), protéine C (PC), protéine S (PS), FV Leiden (FVL) (nomenclature HGVS: variant F5 c.1601G>A) et le variant F2 G20210A (HGVS: F2 c.*97G>A), entre le 3^e et le 6^e 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 préconisé 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, adresser le sujet dans un centre expert en thrombose agréé est recommandé.

D'autres anomalies biologiques acquises sont associées à un risque accru de thrombose. Ainsi, il est conseillé 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 proposé 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, 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 (voir 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 antivitamines K (AVK), risque élevé de faux positifs sous anticoagulant oral direct (AOD). Réaliser les analyses auprès d'un centre expert est alors conseillé.

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 permet de détecter 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



Il n'est pas recommandé de réaliser un bilan de thrombophilie à la phase aiguë de la thrombose (risque d'anomalies acquises), ni sous traitement anticoagulant (interférences avec les tests).

TABLEAU 2. 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 sévère				
FVL (hétérozygote)	3 - 7 %	20 %	3 - 5	1,2 - 1,4
FII G20210A (hétérozygote)	0,7 - 4 %	6 %	2 - 3	0,7 - 1,4

Source : d'après (6-8)

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

AT : antithrombine ; FVL : factor V Leiden ; PC : protéine C ; PS : protéine S



Malgré la recherche de facteurs de risque biologiques, une grande partie des thrombophilies cliniques reste inexpliquée.

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 des déficits de type IIHBS². Il peut également permettre de diagnostiquer des mutations thrombogènes non associées à des déficits francs en inhibiteurs avec les tests plasmatiques et d'aider au conseil génétique dans les formes récessives par exemple^{3,4}.

- la recherche des variants FVL et F2 G20210A (consentement pour analyse génétique nécessaire) ;
- la recherche d'un anticorps antiphospholipides (pour le diagnostic de SAPL) qui inclut la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique et des IgG anticardiolipine et anti-β2-glycoprotéine-1 (β2GP1)⁵. La présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et/ou d'IgG anticardiolipine et/ou anti-β2GP1 sur deux 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.

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 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. Il convient d'adresser les patients dans un centre expert en thrombose agréé.

Nicolas Gendron

UNIVERSITÉ DE PARIS, INNOVATIVE THERAPIES IN HAEMOSTASIS, INSERM, 75006 PARIS, FRANCE, SERVICE D'HÉMATOLOGIE BIOLOGIQUE ET LABORATOIRE DE RECHERCHES BIOCHIRURGICALES (FONDATION CARPENTIER), AH-HP, HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES POMPIDOU, 75015 PARIS, FRANCE

Laetitia Mauge

UNIVERSITÉ DE PARIS, PARCC, INSERM, 75015 PARIS, FRANCE, SERVICE D'HÉMATOLOGIE BIOLOGIQUE, AH-HP, HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES POMPIDOU, 75015 PARIS, FRANCE.