

CAS CLINIQUE

LAFUMA Juliette
Interne médecine vasculaire
Docteur Barbara LECLERCQ

MADAME M., 20 ANS

❖ Consulte aux urgences de la Timone 01/12/2012 :

Œdème et douleurs spontanées du membre inférieur droit depuis 3 jours

Station assise répétée depuis 3 semaines (révision concours)

❖ ATCD personnel : Désobél (COP) depuis 8 mois

❖ ATCD familiaux :

- Père EP + TVP, déficit en AT

- Mère X MTEV, mutation facteur II HTZ

CAS CLINIQUE

- ❖ Score de Wells > 2 \rightarrow probabilité de TVP forte chez notre patiente
- ❖ Echodoppler veineux des membres inférieurs : **TVP ilio-fémoro-poplitée bilatérale**
- ❖ **Hospitalisée dans le service pour bilan étiologique**
 - Suite de la prise en charge ?

CAS CLINIQUE

- ❖ Bilan étiologique avec réalisation d'un bilan de thrombophilie acquise et constitutionnelle avant mise sous anticoagulant
- ❖ Anticoagulation curative
- ❖ Compression veineuse élastique force 3
- ❖ Arrêt de Désobel à la fin de sa plaquette, switch pour contraception progestative ou DIU

BILAN DE MADAME M.

❖ Constitutionnel :

Antithrombine 56%, Antigène 61%, Activité progressive 66% (N >80%) → **déficit quantitatif type I**

Protéine C et protéine S normales

Mutation Facteur II Leiden à l'état **hétérozygote**

Absence de mutation Facteur V Leiden

❖ Acquis :

TP, TCA, Fibrinogène sans anomalie

ACC de type lupique absent

Anticorps antibêta 2 glycoprotéine I IGG, IGM négatifs

Anticorps anticardiolipine IGG, IGM négatifs

BILAN DE THROMBOPHILIE CONSTITUTIONNELLE

- **1er épisode** TVP proximale ou d'EP, **non provoqué**, **< 50 ans** et **histoire familiale au 1^{er} degré de MTEV**
 - proposition d'élargissement si **< 50 ans** provoqué par un **facteur déclenchant mineur** ou chez la femme dans un **contexte hormonal**
 - évènements thromboemboliques veineux **récidivants** (min TVP proximale ou d'EP et un épisode non provoqué, **< 50 ans**)
 - thrombose veineuse non provoquée dans des **sites atypiques** (splanchnique, membre supérieur, cérébrale)
- **Indications chez notre patiente** : ATCD familiaux MTEV et déficit AT 1^{er} degré, et premier épisode en contexte hormonal

Recommandations multi-sociétés de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie thrombo-embolique veineuse chez l'adulte, Revue des Maladies respiratoires. 2019;

Questions non résolues sur la maladie thrombo-embolique veineuse. Consensus de la Société Française de Médecine vasculaire, Journal de Médecine Vasculaire. 2019

BILAN DE THROMBOPHILIE

- ❖ A réaliser entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois après le diagnostic de MTEV
- ❖ Recherche de 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
- ❖ Chez les apparentés asymptomatiques, recherche anomalie identifiée chez le propositus en 1^{ère} intention
Si retrouvée → bilan de thrombophilie complet

BILAN DE THROMBOPHILIE

Bilan recommandé

- BS standard avec NFS, plaquettes, TP TCA fibrinogène
- Déficit en antithrombine : mesure de l'activité cofacteur de l'héparine
- Déficit en PC : mesure de l'activité anticoagulante de la protéine C
- Déficit en PS : mesure de l'activité cofacteur de la protéine C activée
- Recherche d'un facteur V Leiden : biologie moléculaire
- Recherche de la mutation G20210 du gène du FII : biologie moléculaire
- Recherche d'anticorps antiphospholipides : anticoagulant lupique, anticorps anti B2GP1 et anticardiolipines

RISQUE DE PREMIÈRE THROMBOSE

	Génotype	Odd Ratio
Population contrôle (sans thrombose)	-	1
Mutation G20210 facteur II	Hétérozygote	3-5
Facteur V Leiden	Hétérozygote	4-8
Déficit en PC ou PS	Hétérozygote	5-10
Déficit en AT	Hétérozygote	10-40
FV Leiden + 1 autre fdr génétique	Double hétérozygote	10-40
Facteur V Leiden	Homozygote	20-50
Déficit en PC ou PS	Homozygote	>100
Déficit en AT	Homozygote	Létal (sauf IIHBS)

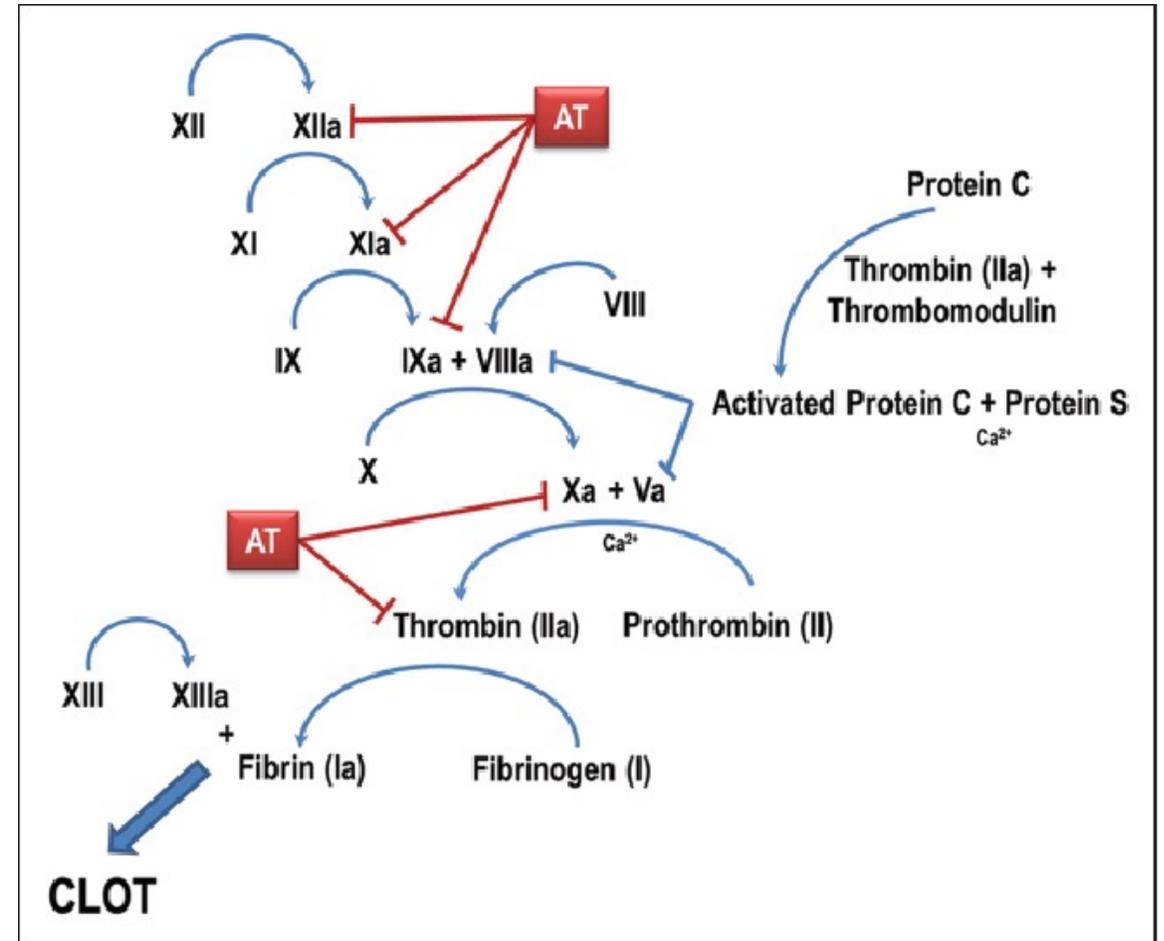
ANTITHROMBINE

Protéine plasmatique codée par le gène SERPINC1, chromosome 1

Inhibiteur physiologique de la coagulation :

-Inhibition facteurs activés de la coagulation Xa et IIa

-Action progressive en conditions physiologiques, accélération par liaison à l'héparine (cofacteur)



DEFICIT EN ANTITHROMBINE

❖ **Diminution acquise** : estrogènes (grossesse, contraceptifs), insuffisance hépatique (défaut de synthèse), thromboses étendues et CIVD (consommation), syndrome néphrotique (pertes urinaires)

❖ **Déficit héréditaire**

-1-2% patients atteints MTEV, 0,02%-0,05% population générale

Transmission **autosomale dominante**, pénétrance variable

-R MTEV $\times 10-40$ pour la plupart des déficits hétérozygotes :

la + thrombogène des thrombophilies constitutionnelles, variable selon le type

Homozygotie exceptionnelle (létal avant naissance), sauf pour type IIHBS

-Cliniquement : TVP membres inférieurs +/- EP, spontanées ou provoquées chez l'adolescent ou l'adulte jeune

DEFICITS HEREDITAIRES

❖ Déficit quantitatif, type 1 :

Le + fréquent

Fonction normale mais concentration diminuée

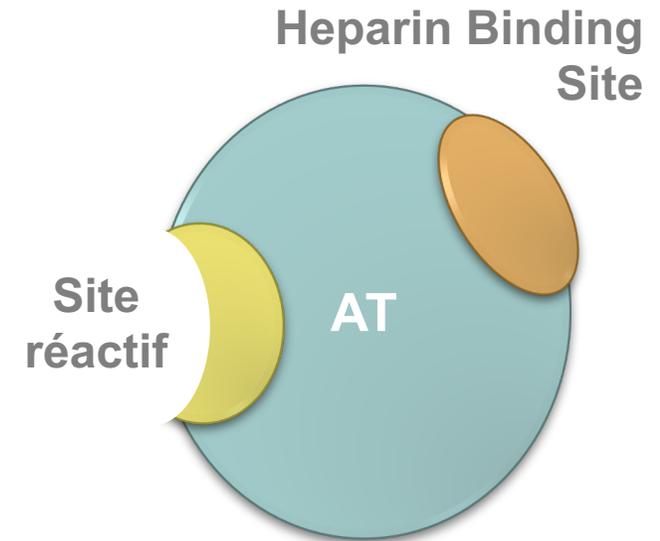
Risque thrombotique +++

❖ Déficits qualitatifs, types 2 :

-Type IIRS (reactive site) : anomalie du site d'inhibition des protéases (site actif), risque thrombotique +++

-Type IIHBS (heparin-binding site) : anomalie du site de liaison à l'héparine, risque thrombotique + faible

-Type IIPE (pléiotropique) : modification de la stabilité de la protéine, concentration légèrement diminuée



MUTATION FACTEUR II LEIDEN

Prothrombine (facteur II) : précurseur de la thrombine, sérine-protéase procoagulante

Mutation G20210A :

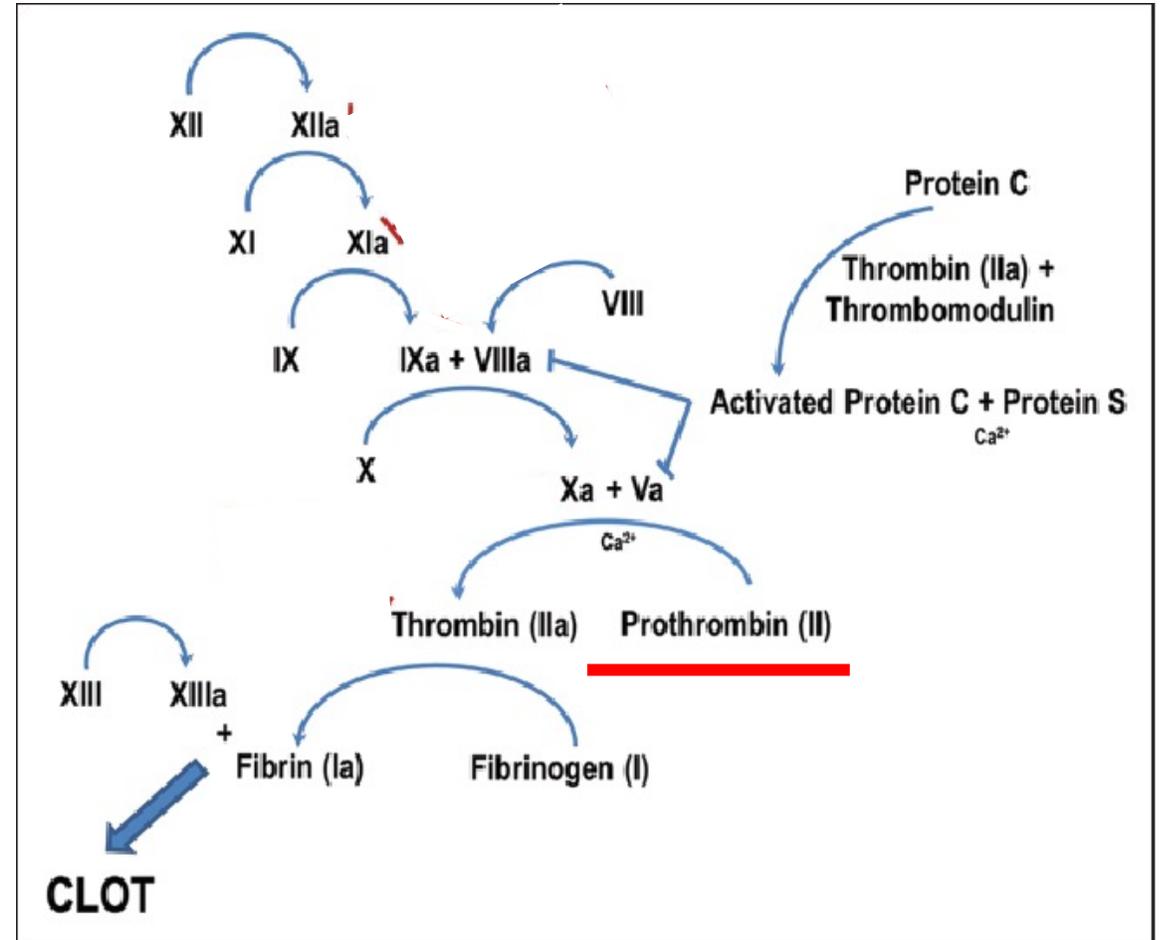
Mutation région non codante du gène de la prothrombine (F2, chromosome 11) → augmentation concentration plasmatique en prothrombine

5-7% patients avec ATCD MTEV

2% population générale en Europe (gradient nord-sud), homozygotie très rare

Transmission autosomale dominante, pénétrance variable

R de MTEV x3-5 chez hétérozygote



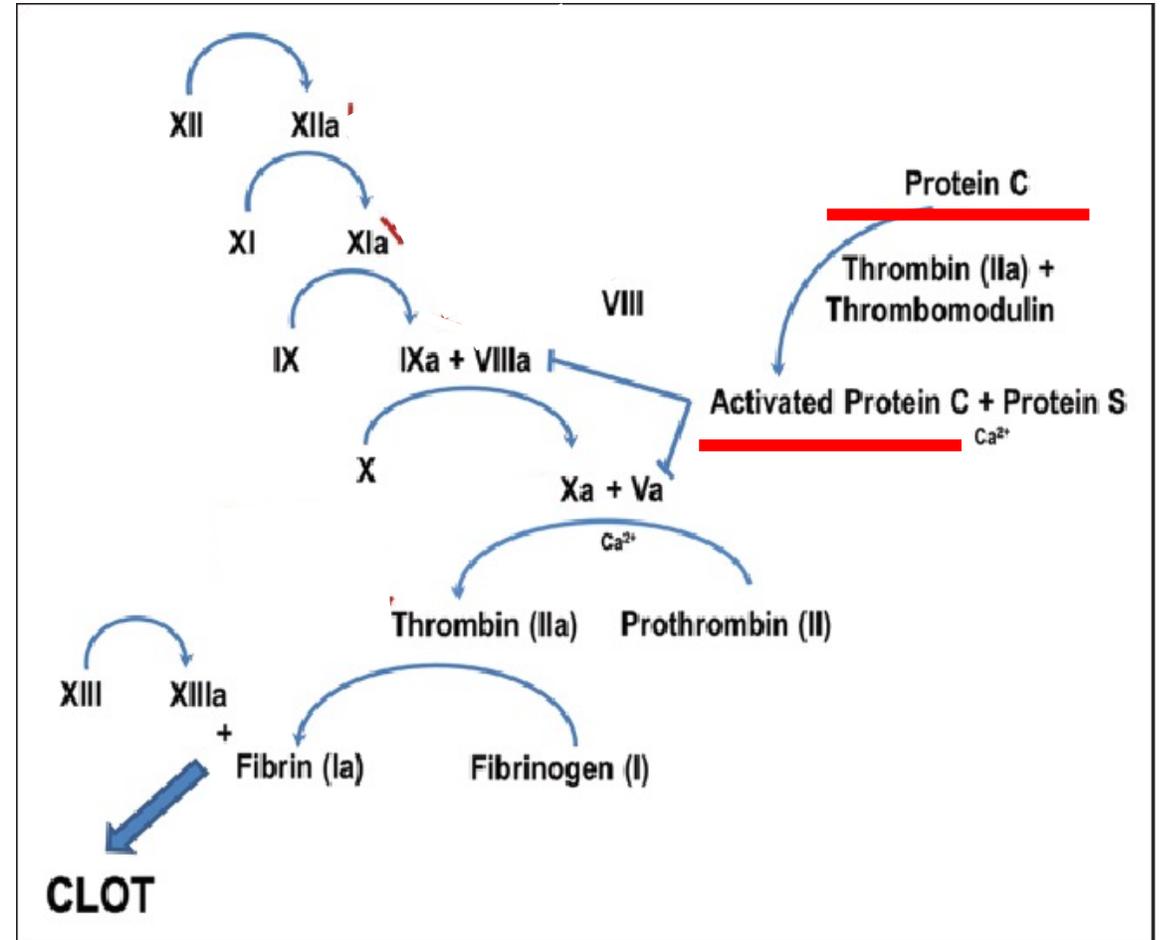
PROTÉINE C

Protéine plasmatique , **synthèse hépatique vitamine K dépendante**, gène PROC sur le chromosome 2

Inhibiteur physiologique de la coagulation :

-Activation par la thrombine, fixée sur la thrombomoduline à la surface de l'endothélium vasculaire, en présence de protéine S

-Enzyme sérine protéase : inactive par protéolyse les cofacteurs Va et VIIIa



DÉFICIT EN PROTÉINE C

- Concentration + basse à la naissance, normalisation vers 15 ans
- Principales causes de diminution acquises : insuffisance hépatique (défaut de synthèse), hypovitaminose K, thromboses étendues et CIVD (consommation), auto-anticorps anti-PC
- **3-4%** des patients atteints de MTEV, **0,2-0,4%** **population générale**
- Transmission autosomique dominante, pénétrance variable
- Risque **de MTEV x5-10 chez l'HTZ**
- Déficit homozygote rare mais gravissime : dès la naissance purpura fulminans ou syndrome thrombotique sévère
- Nécrose cutanée possible à l'introduction des AVK

DÉFICIT EN PROTÉINE S

- Protéine plasmatique, **synthèse hépatique vitamine K dépendante**, gène PROS 1 chromosome 3
- Inhibiteur physiologique de la coagulation : cofacteur non enzymatique de la PC activée
- Concentration + basse à la naissance, normalisation vers 6 mois
- Principales causes acquises : estrogènes (grossesse, contraceptifs), insuffisance hépatique, hypovitaminose K, thromboses étendues et CIVD (consommation), auto-anticorps anti-PS, syndrome inflammatoire biologique
- 1-2% patients atteints de MTEV, 0,05-0,1% population générale
- Transmission autosomique dominance, pénétrance variable
- Risque thrombogène similaire au déficit en protéine C

MUTATION LEIDEN DU FACTEUR V

Facteur V :

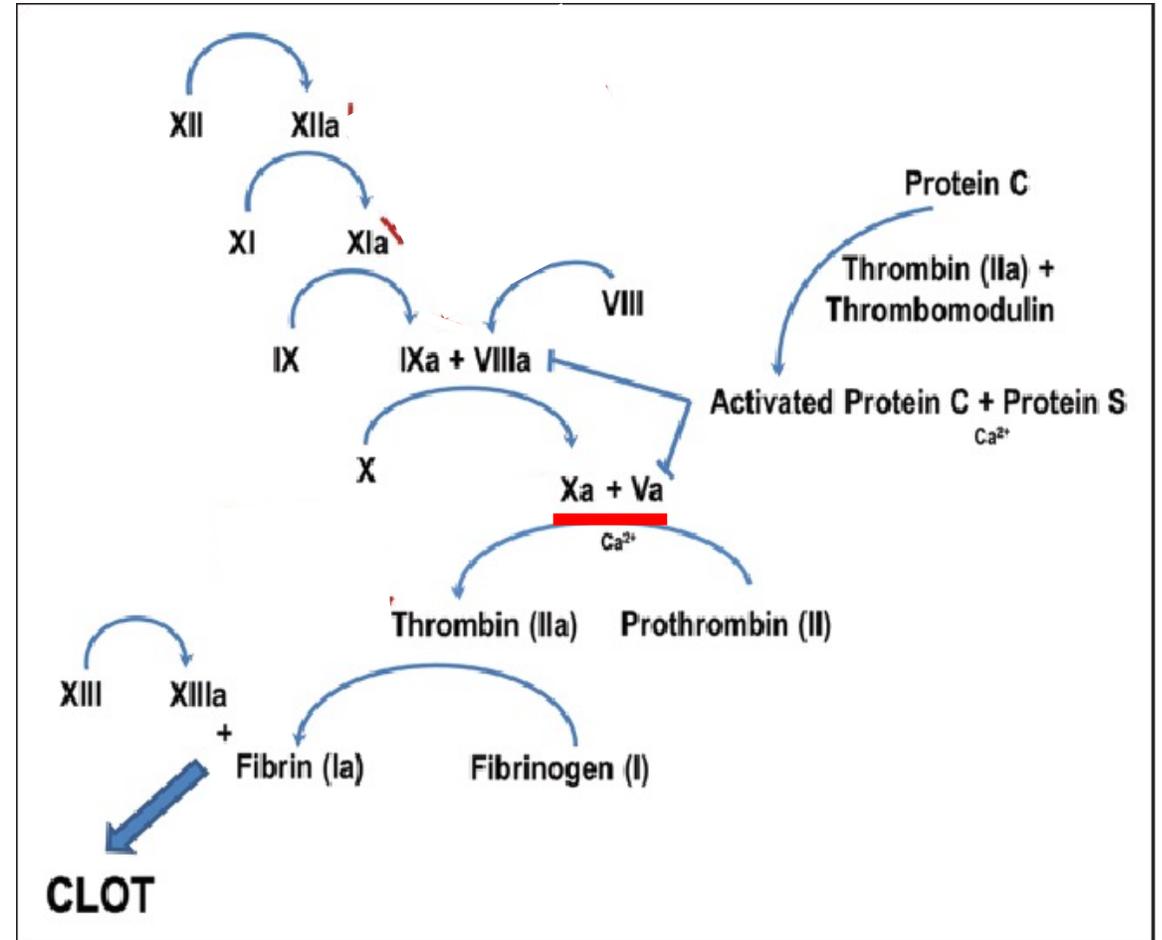
-Fonction procoagulante : cofacteur du facteur Xa au sein du complexe prothrombinase (prothrombine → thrombine)

-Fonction anticoagulante : cofacteur PC activée

-Neutralisation physiologique par la PC activée

Mutation Leiden : mutation G1691A entraînant substitution Arg->Glu

→ Résistance plasmatique à l'action de la PC activée



MUTATION FACTEUR V LEIDEN

- Facteur de risque de thrombose **le + répandu en France**

Retrouvé chez environ 20% des patients avec antécédent de MTEV

5% de la population générale en Europe (gradient Nord-Sud), 1% en Afrique, 0,5% Asie

- Transmission autosomique dominante, pénétrance variable
- **Risque de MTEV x4-8 chez l'hétérozygote, 20-50% chez l'homozygote**

DUREE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Pour un 1^{er} épisode d'EP ou de TVP proximale **non provoqué par un facteur transitoire majeur et en l'absence de facteur persistant majeur** :

- ❖ Traitement d'une **durée maximale de 6 mois** dans chacune des situations suivantes :
 - si la règle HERDOO2 est négative (score ≤ 1)
 - chez les femmes < 50 ans
 - en cas de risque hémorragique élevé
 - en cas de TVP proximale
 - en présence d'un facteur de risque mineur transitoire

Items du score pour les femmes	Points
Symptômes du syndrome post-thrombotique (Hyperpigmentation, œdème ou rougeur dans l'une des jambes)	+1
D-dimères $\geq 250 \mu\text{g/L}$	+1
IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	+1
Âge ≥ 65 ans	+1
Interprétation	
Femmes avec score HERDOO2 ≤ 1 : risque faible de récurrence (risque annuel 3 %)	
Femmes avec score HERDOO2 ≥ 2 ou homme : risque non faible de récurrence (7 à 8 % de risque annuel)	

- ❖ Traitement d'une durée non limitée si une thrombophilie **biologique majeure est identifiée** : déficit en antithrombine, syndrome des antiphospholipides, certains déficits en protéine C ou S → **Madame M**

Tableau 14 Définition des facteurs de risque de récurrence thromboembolique intervenant dans la décision de la durée du traitement anticoagulant.

	Transitoire	Persistant
Majeur ^a	Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois Contraception estroprogestative ^b , grossesse ^b , <i>post-partum</i> ^b , traitement hormonal de la ménopause ^b	Cancer actif Thrombophilies sévères ^c : déficit en AT, Syndrome des antiphospholipides
Mineur ^d	Chirurgie avec anesthésie générale < 30 minutes dans les 2 derniers mois Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite \geq 3 jours Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois Voyage > 6 heures	Thrombophilie non sévères : déficit en PC, PS, mutation homozygote FV, FII, double hétérozygote FV et FII Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique

Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.

^a Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme majeurs car ils ont un impact majeur sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant.

^b Ces facteurs sont définis comme mineurs transitoires dans la classification de Kearon et al. Toutefois, dans notre classification, ils sont classés comme majeurs transitoires car le risque de récurrence après arrêt de traitement est aussi faible (une fois le facteur absent) qu'après une chirurgie et que leur impact est donc majeur sur la décision de stopper le traitement anticoagulant.

^c Certains déficits en protéine C ou S avec des taux inférieurs à 30 % pourraient être considérés comme thrombophilie majeure.

^d Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme mineurs car ils ont un impact mineurs ou non démontré sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant (il s'agit donc de facteurs de modulation).

Risque de récurrence thromboembolique	Définition	Durée	Molécule, Dose
Faible	MVTE provoquée par un facteur transitoire majeur : <ul style="list-style-type: none"> Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois Immobilisation de plus de 3 jours en contexte médical aigu dans les 3 derniers mois contraception œstro-progestative, grossesse, <i>post-partum</i>, traitement hormonal de la ménopause par voie orale 	3 mois	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+)
	Femmes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur et un score HERBOO2 ≤ 1 Femmes ≤ 50 ans avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur	3-6 mois ¹ (Garde 2+)	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+)
Modéré	Hommes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeure et en l'absence de facteur persistant majeur ³	6 mois ou Non limitée ² (Grade 1+)	<u>6 premiers mois</u> AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+)
	Femmes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur, en l'absence de facteur persistant majeur et un score HERBOO2 ≥ 2 ³		<u>Après le 6^{ème} mois</u> AVK (INR 2-3) AOD pleine dose AOD demie dose (Grade 1+)

Élevé	Cancer actif : <ul style="list-style-type: none"> présence d'une maladie tumorale détectable (y compris par l'existence d'un biomarqueur) et poursuite d'un traitement anti-tumoral (y compris hormonothérapie) dans les six mois, ou récidive thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement 	Non limitée ² (Grade 1+)	<u>6 premiers mois</u> HBPM (Grade 1+) AOD (Grade 2+) si intolérance aux HBPM ⁴ <u>Après le 6^{ème} mois</u> HBPM (Grade 2+) ou AVK (Grade 2+) ou AOD pleine dose (Grade 2+)
	SAPL		AVK (INR (2-3) (Grade 1+)
	MVTE récidivante non provoquée par un facteur transitoire majeur 1 ^{er} épisode de MVTE non provoquée par un facteur transitoire majeur avec un thrombophilie sévère (déficit en AT)	Non limitée ² (Grade 2+)	AVK (INR 2-3) (Grade 1+) AOD pleine dose (Grade 1+)
	1 ^{er} épisode d'EP à haut risque non provoquée par un facteur transitoire majeur		AVK (INR 2-3)
	HTP-TEC	Non limitée ²	AVK (INR 2-3)

CONCLUSION CAS CLINIQUE

- ❖ Au total, TVP proximale chez Madame M., provoquée par facteur de risque persistant majeur : déficit en antithrombine, et facteur de risque transitoire mineur : contraception oestroprogestative
- ❖ Nécessité de poursuite d'une anticoagulation curative pour Madame M. au long cours et arrêt COP