

Recherche de thrombophilie pour qui et pourquoi?

Olivier Sanchez

Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité
Service de Pneumologie et Soins Intensifs,
HEGP, Paris

SPIF samedi 17 novembre



Maladie thrombo-embolique veineuse

- Pathologie fréquente¹
 - MTE: 1.83/1000 habitants/an
 - 2 TVP pour 1 EP
 - 110 000 cas / an
 - Age > 75 ans: 1/100 habitants/an
- Pathologie multifactorielle
 - Facteurs de risque constitutionnels, acquis et environnementaux
 - Interaction fréquente de plusieurs facteurs de risque

¹ Oger et al. Thromb Haemost 2000; 83: 657-60

Facteurs de risque acquis ou environnementaux de MTEV

- **Majeurs (OR > 6)**
 - Chirurgie récente (<3 mois)
 - Traumatisme récent
 - Hospitalisation
 - Cancer actif sous chimiothérapie
- **Modérés (2<OR<6)**
 - Contraception estroprogestative / THS
 - Grossesse / post-partum
 - Antécédents de MTEV
- **Mineurs (OR<2)**
 - Varices
 - Obésité
 - Voyage prolongé > 6h

- transitoire
- permanent

Thrombophilies constitutionnelles et acquises

Constitutionnelles

Déficit en AT (RR: 10-40)	↑ F VIII
Déficit en PC (RR: 5-15)	↑ F IX
Déficit en PS (RR: 5-10)	↑ F XI
F V Leiden (RR: 5)	↑ fibrinogène
F II 20210A (RR: 3)	↑ TAFI
	↓ TFPI
	↑ homocystéine
	dysfibrinogénémie
	F XIII 34val

Acquises

Syndrome des antiphospholipides

Environ 30% des patients ayant une MTEV sans circonstance favorisante ont des ATCD familiaux au 1^{er} degré

Déficits en antithrombine, protéine C et S

- AT, PC et PS: inhibiteurs physiologiques de la coagulation
- Déficits rares mais les symptômes thrombotiques fréquents
- Transmission autosomique dominante des mutations
- Forme hétérozygote ~ 1 à 5% des patients MTEV
- Forme homozygote très rare mais gravissime
- Mutations multiples (~ 1/famille)
 - Pas d'expression du gène et de la protéine: déficit quantitatif ou type I
 - Affectent la fonction de la protéine: déficit qualitatif ou type II
- Diagnostic par dosage de l'activité biologique des protéines
 - AT: dosage en dehors de tout traitement par héparine ou estrogène
 - PC / PS: dosage au moins 1 mois après arrêt des AVK
 - PS: grossesse, pilule et THS influent les concentrations de PS

Mutation Leiden du gène du facteur V

- Remplacement du nucléotide G par un A en position 1691
 - → Arg en position 506 remplacée par Gln
 - Modification du site de clivage du FV par la protéine C activée
 - Résistance à l'action anticoagulante de la PCa
- Fréquente chez les caucasiens
 - Hétérozygotes
 - 5% → 2% dans la population générale avec gradient Nord Sud
 - 1% noirs américains et africains, 0.5% en Asie
 - RR de thrombose = 5
 - Homozygotes
 - 0.05% dans la population générale
 - RR de thrombose = 20
 - Parfois asymptomatique
- Diagnostic par biologie moléculaire

Mutation G20210A du gène de la prothrombine

- La mutation affecte une région fonctionnelle non codante qui conditionne la maturation des ARNm
 - Accumulation d'ARNm et augmentation modérée de [FII]
- Hétérozygotes
 - 2% dans la population générale caucasienne
 - Gradient Nord Sud croissant
 - Très rare en Afrique et Asie
 - RR = 3
- Homozygotes
 - Rares
- Diagnostic par biologie moléculaire

Syndrome des antiphospholipides

- Un évènement thrombotique veineux ou artériel
- Et la présence et la persistance à au moins 3 mois d'intervalle d'au moins une anomalie biologique
 - Anticoagulant de type lupique
 - Anticorps anti-cardiolipine (IgG ou IgM) à titre moyen ou fort (> 40 UGPL)
 - Anti-β2GP1 (IgG ou IgM) à titre > 99^{ème} percentiles
- Rare mais augmente le risque thrombotique (RR = 10 à 20)

Recherche de thrombophilie: pourquoi?

- Pour expliquer la survenue d'un épisode de MTEV?

Pour expliquer la survenue d'un épisode de MTEV?

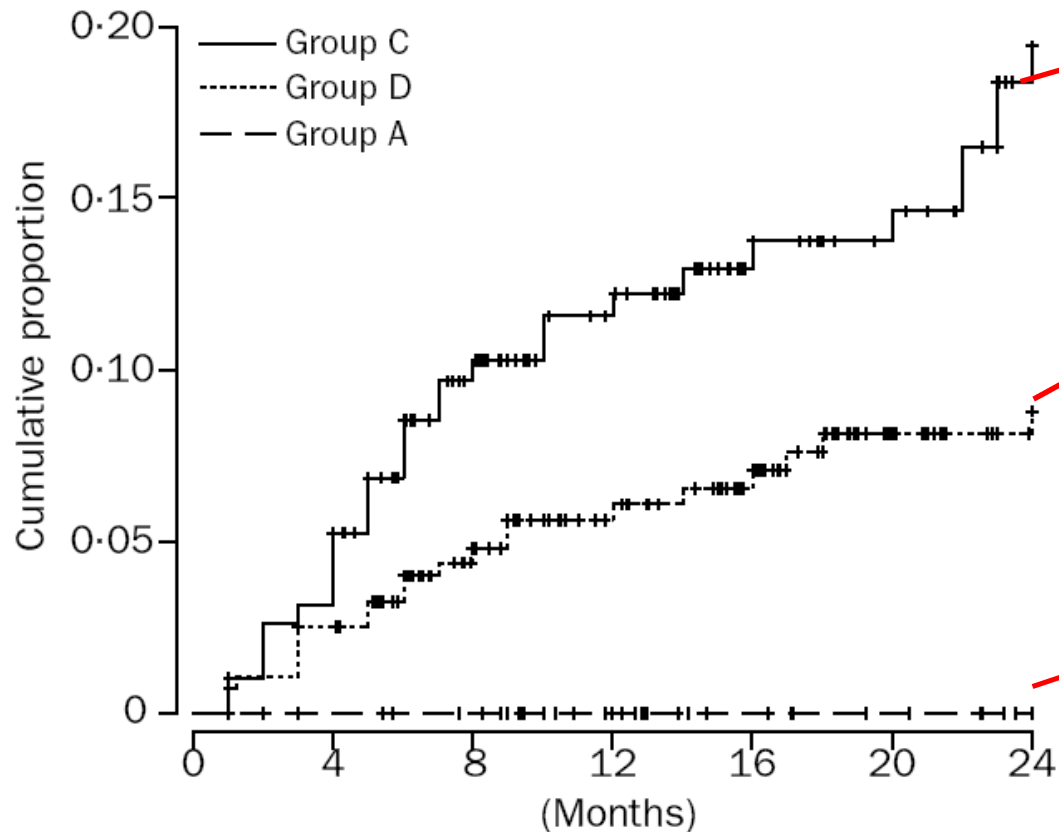
References	Study	Number of patients/method	Endpoint	Results
FVL and VTE risk in Danish population (Juul, 2004)	Prospective cohort	9253 patients Follow-up 23 years	Incidence VTE	Incidence 2.9/1000 FVL+ vs 1.1/1000 FVL-
Incidence of VTE in asymptomatic carriers of inhibitor deficiency (Sanson, 1999)	Prospective cohort	208 asymptomatic patients from thrombophilic families (inhibitor deficiency)	Incidence VTE	Overall annual incidence idiopathic VTE 0.8% [0.3-1.9]/AT deficiency 1.6%/PC 1%/PS 0.4%
Risk of first VTE in carriers of thrombophilia: EPCOT (Vossen, 2005)	Prospective cohort	575 asymptomatic carriers vs 1118 ctrl Follow-up 5.7years	Incidence VTE	4.5% VTE events among carriers vs 0.6% non carriers Incidence VTE for thrombophilia 0.8%/person-year [0.5-1.2]: AT 1.7% [0.8-3.3], PC 0.7% [0.3-1.6], PS 0.8% [0.3-1.9], FVL 0.1% [0-0.6], multiple defects 1.6% [0.5-3.7]

Pour expliquer la survenue d'un épisode de MTEV?

- Le risque de MTEV est augmenté par la combinaison chez un même individu de plusieurs facteurs de risque
- La présence d'une thrombophilie biologique n'est pas en général une explication suffisante par elle-même pour le développement d'une MTEV

Recherche de thrombophilie: pourquoi?

- Pour expliquer la survenue d'un épisode de MTEV?
- Pour mieux évaluer le risque de récurrence de MTEV?



Number at risk

Group C	193	184	153	133	110	98	81
Group D	279	269	235	209	185	155	139
Group A	86	82	79	71	61	58	53

Figure 1: **Cumulative proportions of recurrent thrombosis after cessation of anticoagulant therapy**

Data for group B are not included because it was a small group with no recurrences.

C: MTEV idiopathique
Récidive cumulée: 19.4%

D: facteur de risque non chir:
plâtre, OP, voyage...
Récidive cumulée: 8.8%

A: MTEV + post-opératoire
Récidive cumulée: 0%

- 570 patients
- 1^{er} épisode MVTE
 - EP 29%, TVP 57%
- 4 groupes
- AVK pendant 24 sem
- Suivi 2 ans

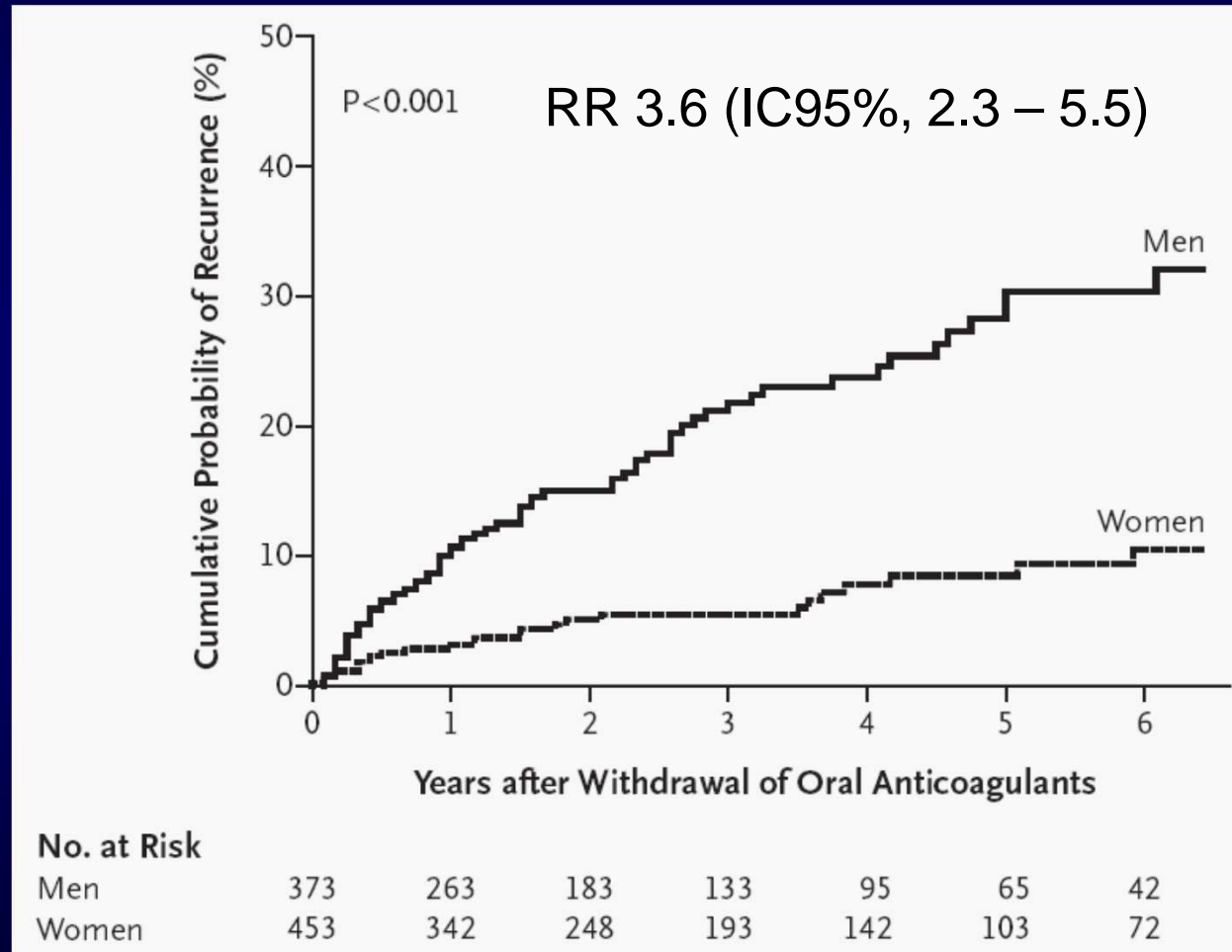
Facteur de risque de récurrence à l'arrêt des anticoagulants: MVTE idiopathique vs provoquée

Etude	n	Hazard ratio (IC 95%)
Prandoni, 2002	313	2,8 (1,5 – 5,0)
Agnelli, 2003	326	1,6 (0,8 – 3,2)
Baglin, 2003	570	2,2 (1,3 – 3,8)
Christiansen, 2005	474	1,9 (1,2 – 2,9)
Prandoni, 2007	1626	2,3 (1,8 – 2,9)

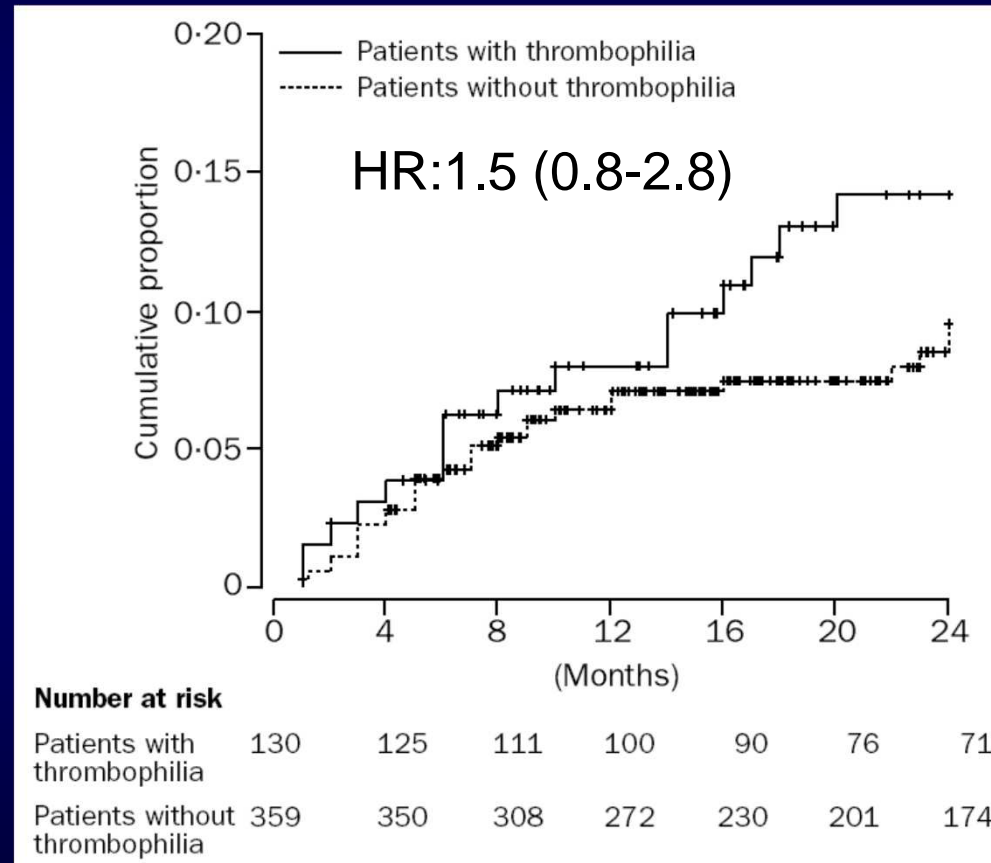
Facteur de risque de récurrence à l'arrêt des anticoagulants: 2^{ème} épisode vs 1^{er} épisode?

Etude	n	Risque relatif
Hansson, 2000	738	1,7 (1,2 – 2,5)
Ridker , 2003	253	2,3
Kearon , 2003	369	1,8

Sexe et récurrence de MVTE



Les anomalies de coagulation modifient-elles le risque de récurrence de MVTE?



Baglin Lancet 2003

Thrombophilie et risque de récurrence de MTEV

- 474 patients avec un 1^{er} épisode de MTEV sans cancer
- Suivi moyen 7,3 ± 2,7 ans

Table 3. Recurrence Rate for Number of Prothrombotic Laboratory Abnormalities in 474 Patients

	Abnormality			
	None	1	>1	Any
Incidence rate (95% CI)*	22 (14-32)	25 (17-37)	30 (21-42)	28 (22-36)
Hazard ratio (95% CI)†	Referent	1.2 (0.7-2.0)	1.4 (0.8-2.3)	1.3 (0.8-2.0)
Hazard ratio (95% CI)‡	Referent	1.2 (0.7-2.1)	1.6 (1.0-2.7)	1.4 (0.9-2.2)

Abbreviation: CI, confidence interval.

*Per 1000 patient-years.

†Relative to those without an abnormality (crude ratio).

‡Relative to those without an abnormality and adjusted for age, sex, and anticoagulation as a time-dependent covariate.

Thrombophilie et risque de récurrence de MTEV

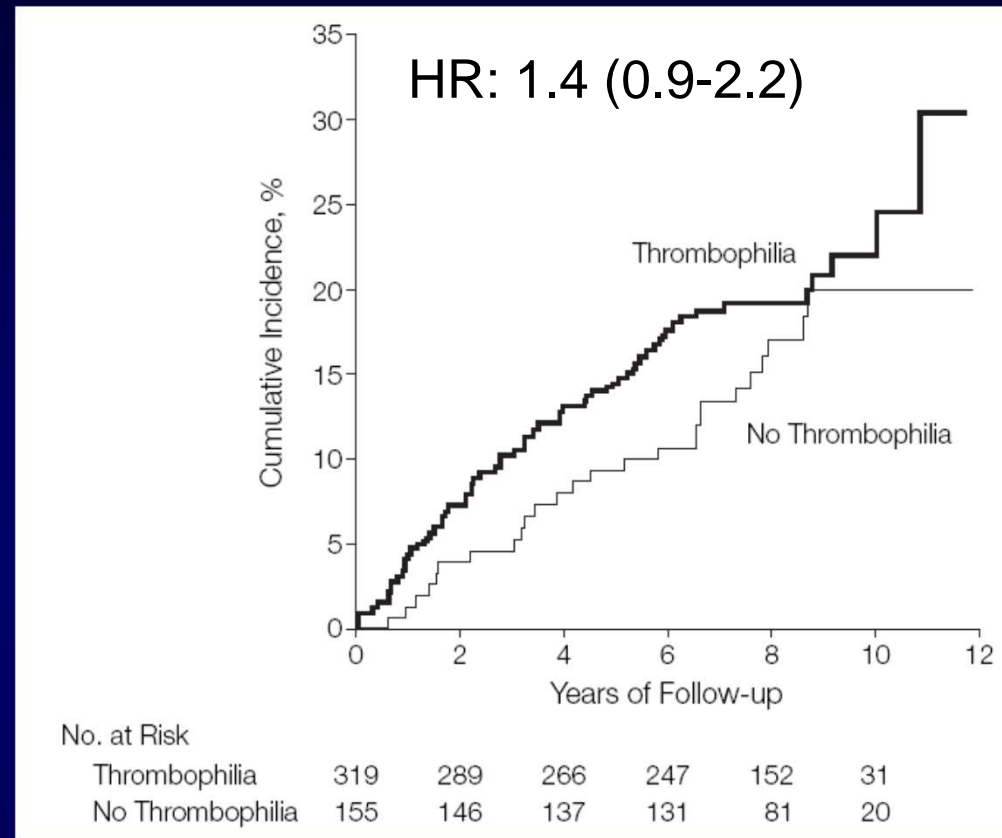
Table 4. Recurrence Rates for Prothrombotic Laboratory Abnormalities in 474 Patients

Abnormality	No. of Recurrences	Incidence Rate (95% CI)*	Hazard Ratio (95% CI)†	Hazard Ratio (95% CI)‡
Factor V Leiden	20	30 (18-46)	1.2 (0.7-1.9)	1.3 (0.8-2.1)
Prothrombin G20210A	4	19 (5-48)	0.7 (0.3-2.0)	0.7 (0.3-2.0)
Anticoagulant deficiency§	8	45 (19-88)	1.8 (0.9-3.7)	1.8 (0.9-3.8)
High factor ¶				
VIII (>166 IU/dL)	23	29 (18-43)	1.1 (0.7-1.8)	1.3 (0.8-2.1)
IX (>129 U/dL)	13	21 (11-36)	0.9 (0.5-1.7)	1.2 (0.6-2.1)
XI (>121 U/dL)	11	16 (8-29)	0.6 (0.3-1.1)	0.6 (0.3-1.1)
Hyperfibrinogenemia	22	38 (24-58)	1.6 (1.0-2.6)	1.7 (1.1-2.8)
Hyperhomocysteinemia#	14	23 (13-39)	0.9 (0.5-1.6)	0.9 (0.5-1.6)

Abbreviation: CI, confidence interval.

*Per 1000 patient-years.

Thrombophilie et risque de récurrence de MTEV



Conclusions Prothrombotic abnormalities do not appear to play an important role in the risk of a recurrent thrombotic event. Testing for prothrombotic defects has little consequence with respect to prophylactic strategies. Clinical factors are probably more important than laboratory abnormalities in determining the duration of anticoagulation therapy.

Les anomalies de coagulation modifient-elles le risque de récurrence de MVTE?

Facteur de risque	Etude	n	Risque relatif
Ac lupique	Kearon, 1999	162	6,8 (1,5 – 31)
Ac anticardiolipine	Kearon, 1999	162	2,3 (0,5 – 11)
	Schulman, 1998	412	2.1 (1.3 – 3.3)

Pour mieux évaluer le risque de récurrence de MTEV?

- Le risque de récurrence conféré par la présence d'une thrombophilie biologique est modéré comparativement au caractère idiopathique de la MTEV
- Ce risque semble
 - nul pour les mutations hétérozygotes des FV et FII
 - Élevé pour le syndrome des antiphospholipides
 - Incertain mais probable pour les déficits en AT, PC, PS ou mutations homozygotes des FV ou FII, ou anomalies combinées
- Le risque de récurrence est surtout lié au caractère idiopathique (non provoqué) de la MTEV

Recherche de thrombophilie: pourquoi?

- Pour expliquer la survenue d'un épisode de MTEV?
- Pour mieux évaluer le risque de récurrence de MTEV?
- Pour modifier l'attitude en cas d'exposition future à une situation à risque de MTEV?

Pour modifier l'attitude en cas de prescription future d'une contraception

- En l'absence de prédisposition génétique
 - RR = 3 avec les pilules estroprogestative de 2^{ème} génération
 - Surtout lié aux estrogènes
- Les pilules estroprogestatives sont contre-indiquées chez les femmes ayant un ATCD de MTEV avec ou sans thrombophilie
 - Les progestatifs seuls peuvent être utilisés (études observationnelles)
- L'existence (ou non) d'une thrombophilie ne modifie donc pas l'attitude clinique à adopter pour la prescription d'une contraception chez une patiente avec un ATCD de MTEV

Pour modifier l'attitude en cas de prescription future d'un THS

- En l'absence de prédisposition génétique
 - RR = 3
 - THS utilisant un estrogène par voie orale
- ↑↑ du risque de récurrence de MTEV chez les femmes traitées par THS
 - 8,5/100 patients-années sous THS vs 1,1/100 patients-années sous pbo
 - La présence d'une thrombophilie augmentait le risque
- Un THS utilisant un estrogène oral est contre-indiqué chez les femmes ayant un ATCD de MTEV, impact limité de la connaissance d'une thrombophilie

Pour modifier l'attitude en cas de future grossesse

- En l'absence de prédisposition génétique
 - RR = 5
 - Pendant toute la grossesse et jusqu'à 6 semaines après
- Le risque de récurrence de MTEV au cours de la grossesse est accru, a fortiori si
 - Le premier épisode était non provoqué
 - Le premier épisode est survenu sous pilule OP ou lors d'une grossesse
- Le rôle des thrombophilies sur le risque de récurrence de MTEV reste mal connu

Pour modifier l'attitude en cas d'exposition future à une situation à risque

- La connaissance d'une thrombophilie ne semble pas avoir d'impact spécifique sur la prise en charge lors d'une exposition à risque des patients ayant des ATCD de MTEV

Pour qui ?

Recommandations pour la recherche d'une thrombophilie biologique (GEHT – SFMV 2008)

- Pas de recherche de facteur biologique de risque
 - 1^{er} épisode de MTEV après 60 ans
 - TV superficielle
 - 1^{er} épisode de TVP distale (sauf SAPL chez les lupiques)
- Recherche de facteur biologique de risque
 - 1^{er} épisode de MTEV non provoquée avant 60 ans
 - MTEV chez une femme en âge de procréer
 - MTEV récidivante
- Quel bilan demander?
 - Dosages: AT, PC, PS; Mutations FV et FII; Ac antiphospholipides

Intérêt du dépistage d'une thrombophilie chez les sujets apparentés asymptomatiques

- Lorsqu'une thrombophilie héréditaire est identifiée chez le cas index, le risque de MTEV chez les apparentés asymptomatiques porteurs de la même thrombophilie est-il supérieur à celui des apparentés sans thrombophilie?
- Existe-t-il une mesure préventive efficace chez les apparentés asymptomatiques porteur d'une thrombophilie?

Intérêt du dépistage d'une thrombophilie chez les sujets apparentés asymptomatiques avant la prescription d'une contraception

Table 11 bis Annual incidence of VTE in asymptomatic female first relatives of VTE index case.

	Without OC (%)	With OC (%)
No thrombophilia	0.01-0.21	0.02-0.5
HTZ FVL	0.05-0.2	0.1-0.6
HMZ FVL	0.8	0.07?
HTZ FII	0.1	?
HMZ FII	?	?
HTZ FII + FVL	0.4	0.2?
AT deficiency	1.7-1.8	2.5-5.1
PC deficiency	0.7-2.2	1.7-7.1
PS deficiency	0.5-0.8	1.3-2.4

- Risque absolu de MTEV sous CO x 10 chez les femmes avec déficits en AT, PC ou PS comparativement aux apparentées sans déficit (4,6% vs 0,5%) ¹
- Risque non significatif chez les apparentées avec mutation Hz pour FVL ou FII: OR 2,9 (0,6-14,7) ²
- Une MTEV survenait surtout chez les apparentées Hz FV lors de la grossesse ou de la prise d'une contraception ³

1 van Vlijmen Arch Intern Med 2007

2 Morange JTH 2007

3 Couturaud Thromb Haemost 2008

La recherche d'une thrombophilie est recommandée avant la prescription d'une pilule estroprogestative chez une femme ayant des ATCD familiaux



de MTEV avec présence d'une thrombophilie



- En cas de déficit en AT, PC, PS dans la famille
 - La présence du déficit chez l'apparentée contre-indique la pilule
- En cas de mutation homozygote pour le FV ou le FII ou double Hz dans la famille
 - La présence de la même anomalie contre-indique probablement la pilule
- En cas de mutation hétérozygote pour le FV ou le FII dans la famille
 - Discussion au cas par cas pour l'apparentée si mutation présente

Conclusion

- La MTEV est une pathologie multifactorielle avec des circonstances favorisantes, des terrains favorisants et une composante héréditaire
- Interaction très fréquente de ces facteurs de risque
- La recherche d'une thrombophilie chez un patient avec une MTEV n'a finalement de conséquence thérapeutique que dans un nombre très limité de cas
 - Déficit en AT, (PC, PS); et SAPL +++
- Une enquête familiale est surtout utile chez les femmes apparentées asymptomatiques en âge de procréer
 - Pilule OP et grossesse
- La recherche des mutations génétiques nécessite le respect des règles du code de santé publique (JO juillet 2011)
 - Consentement et rendu médical du résultat