Bilan de thrombophilie : A propos de 95 demandes d'analyses et revue de la littérature

S. HACIB, M. CHAKOUR*

*Service d'Hématologie. Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V. CHU de Rabat.

ملخص

يعتبر تختر الدم حالة مشروطة بقابلية مرتفعة للإنصمام و لها أسباب كثيرة الوراثية منها و المكتسبة والتي غالبا ما تكون متداخلة فيما بينها. تتطرق هده الأطروحة لدراسة رجعية امتدت على مدى سنتين (شتنبر 2004 شتنبر 2006) حول 95 طلب يدخل في إطار كشف تختر الدم تم إجراؤها في مختبر دراسة الدم في المستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط .نخص بالذكر أن الدراسة الجينية لم يتم إجراؤها لنقص في الإمكانيات. من بين95 طلب مقدم لكشف تختر الدم، 42% من المرضى سجلت لديه محالات خصاص في العوامل الكابحة لتختر الدم . معظم طلبات كشف تختر الدم تم إجراؤها خصوصا للمرضى الدين يعانون من الجلطة الوريدية حوالي 55,7%.النقص في البروتين س هو الأكثر انتشارا حيث يمثل 42,4% في حين أن الخصاصات المتعددة تصل إلى 22,5% .لم تسج أية حالة نقص في البروتين ج المنشط.تم تسجيل ثلاث حالات من زيادة نسبة العامل 8 كما وجدت حالتين من مضادات الأجسام الفسفودهنية .في ظل هده الدراسة سنناقش مراحل إجراء كشف تختر الدم و مختلف الفاقات البيولوجية المسؤولة عن هده الظاهرة و الحالات التي يجب فيها ذالك.

الكلمات الأساسية تختر الدم-تشخيص-المغرب.

Résumé La thrombophilie est une condition caractérisée par une tendance accrue à la thrombose. Elle découle d'étiologie diverses souvent intriquées et impliquant à la fois des facteurs de risque héréditaires et acquis. Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur deux ans (septembre 2004-septembre2006) et portant sur 95 demandes d'examens entrant dans le cadre d'un bilan de thrombophilie, colligées au service d'hématologie biologique de l'hôpital Militaire d'instruction Mohamed V (HMIM V) de Rabat. Sur les 95 demandes, 42% des patients se sont révélés porteurs d'au moins un déficit en inhibiteur physiologiques de la coagulation. Les demandes de bilan étaient principalement faites pour des thromboses veineuses profondes soit 55,7% des patients. Le déficit en protéine S était le plus fréquent (42,5%), alors que les déficits combinés représentaient (22,5%) des déficits répertoriés. Aucune résistance à l'action de la protéine C activée (RPCA) n'a été enregistrée. Trois cas d'excès du F VIII ont été détectés. Les anticorps anti phospholipides n'étaient positifs que dans deux cas. A noter que l'étude génétique n'a pas été réalisée par manque de moyens. A la lumière de cette étude préliminaire, nous discuterons les étapes du bilan à effectuer à la recherche d'une anomalie biologique responsable d'une thrombophilie ainsi que ses indications.

Mots-clés Thrombophilie-diagnostic-Maroc

Abstract The thrombophilia is a disease characterized by an increased tendency to thrombosis .It rises from various etiologies implying at the same time hereditary and risk factors. Our study is a retrospective one carried out over two years (Septembre 2004-Septembre 2006) and bearing on 95 requests for examinations entering within the framework of an assessment of thrombophilia,diagnosticed in haematology service of the Military Hospital of Instruction Mohamed V (HMIM V).On the 95 requests, 42% of patients appeared carrying at least a deficict in physiological coagulation inhibitors. Requests for review were mainly made for deep vein thrombosis or 55.7% of patients. The protein deficiency S was the most frequent (42.5%), while the combined deficits represented (22.5%) deficits listed. No resistance to the action of activated protein C (RPCA) was recorded. Tree cases of excess FVIII were detected. Antiphospholipid antibodies were positive only in two cases. Note that the genetic study was not performed for lack of funds. In light of this preliminary study, we discuss the stages of evaluation to be conducted in search of a biological abnormality responsible for thrombophilia and its indications.

Key words Thrombophilia-diagnosis-Morroco.

Introduction

La thrombophilie est une condition caractérisée par une tendance accrue à la thrombose [1]. C'est une pathologie fréquente, d'origine multifactorielle et d'expression clinique hétérogène. Elle découle d'étiologies diverses impliquant à la fois des facteurs de risque constitutionnels et acquis souvent intriqués, additifs et potentialisateurs [2]. L'identification des facteurs de risques représente une pièce angulaire dans la prise en charge de cette pathologie pourvoyeuse de complications, permettant d'établir un profil de patients bénéficiant d'un traitement anticoagulant prophylactique tout en analysant le risque de récidive [3]. L'exploration biologique occupe une place importante dans le diagnostic de cette pathologie. Néanmoins, ses outils doivent être utilisés avec modération, logique et savoir-faire et toujours avec une mise en contexte clinique.

Matériel et méthodes

Notre travail est une étude rétrospéctive étalée sur deux ans, s'étendant de Septembre 2004 au Septembre 2006 concernant 95 demandes d'analyses de bilan de thrombophilie colligées au service d'hématologie biologique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIM V) de Rabat. On a inclus les patients consultant et ceux qui ont été hospitalisés aux différents services de l'HMIM V ayant présenté un épisode thrombotique veineux ou une embolie pulmonaire ainsi que les patients ayant des facteurs de risque (grossesse, postpartum, enquête familiale).

Notre étude a pour but l'identification des critères de sélection des patients bénéficiant d'un bilan de thrombophilie, les données de la littérature sur-lesquelles s'appuient ces indications ainsi que le contenu et l'interprétation des résultats de ce bilan. Les prélèvements étaient réalisés sur tubes citratés tout en respectant les recommandations de la phase pré-analytique.

Les méthodes utilisées sont : le dosage colorimétrique de l'antithrombine (STA Stachrom Antithrombine III, Diagnostic Stago), le dosage chronométrique de la protéine C (STA Staclot protéine C, Diagnostic Stago), le dosage chronométrique de la protéine S (STA Staclot protéine S, Diagnostic Stago), le dosage chronométrique de la Résistance à la protéine C Activée (RPCA) (STA Staclot ARC-R, Diagnostic Stago.

Résultats

L'âge moyen des patients était de 36 ans, avec des extrêmes de 3 à 60 ans. 80% des patients avaient un âge inférieur à 45 ans.
Parmi les 95 demandes reçues, le bilan était positif pour un ou plusieurs déficits en inhibiteurs chez quarante patients (42%).
Les demandes de bilan étaient principalement faites pour des thromboses veineuses comme le montre le tableau suivant :

Tableau n°1 : Répartition des bilans en fonction du diagnostic

Diagnostic	Nombre	Pourcentage
TVP	53	55 ,7%
AVCI	45	47,36%
Thrombophlébite cérébrale	8	8,42%
EP	7	7,36%

Les bilans réalisés étaient la recherche de l'activité de la protéine C, la protéine S, l'Antithrombine, la résistance à la protéine C activée, le dosage du facteur VIII, et la recherche d'anticorps anti-phospholipides**.**

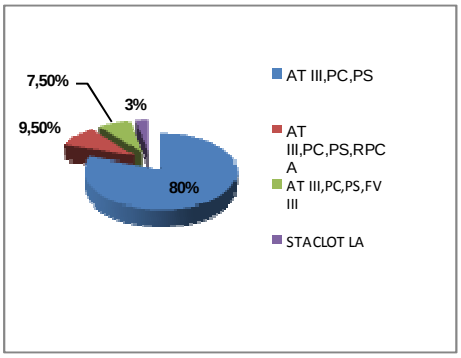

Figure n°1 : Répartition des bilans en fonction du Pourcentage des tests réalisés

Le déficit en protéine S était le plus fréquent (42,5%), alors que les déficits combinés représentaient (22,5%) des déficits répertoriés. Aucune résistance à l'action de la protéine C activée (RPCA) n'a été enregistrée alors que trois cas d'excès du F VIII ont été détectés. Les anticorps antiphospholipides n'étaient positifs que dans deux cas.
Parmi les 55 demandes des patients avec thromboses veineuses, 25 patients avaient un déficit en inhibiteur (45.5%). La répartition des déficits est schématisée dans le tableau suivant.

Tableau n°II : Répartition des déficits pour thromboses veineuses

	Nombre	Pourcentage
Protéine S	**6**	**11**
Protéine C	**5**	**9**
AT III	**2**	**2**
PC + PS	**6**	**11**
PC + PS + AT III	**1**	**2**
Excès F VIII	**3**	**5,5**
STACLOT LA	**2**	**4**

Discussion

Avec une incidence de 1,1 à 1,8 pour 1000 habitants [4] et une mortalité précoce variant de 2 à 15% [5], la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est fréquente et grave. Les nombreux facteurs de risque de MTEV peuvent être classés selon leur caractère constitutionnel ou acquis, transitoire ou permanent [6]. On peut distinguer trois grandes catégories de facteur de risque : ceux liés au terrain (âge, cancer ...), ceux liés aux circonstances favorisant la survenue de la MTEV (chirurgie, grossesse, contraception ...) et enfin ceux liés à une anomalie de la coagulation constitutionnelle ou acquise le plus souvent permanente. La thrombophilie est une maladie multifactorielle dans laquelle la composante génétique est importante. Bien évidemment la recherche de ces anomalies constitutionnelles ne doit pas occulter la nécessité de rechercher des pathologies acquises aux conséquences thérapeutiques plus importantes [4]. L'étape initiale de toute démarche pertinente en matière d'exploration thromboembolique reste la consultation médicale qui permet d'apprécier le risque réel, de pencher vers un déficit acquis ou constitutionnel et d'envisager la nécessité d'un bilan spécialisé. Il convient de sélectionner les patients susceptibles d'être explorés afin d'accroitre le ratio bénéfice/coût de l'enquête biologique. Il faut ainsi considérer différents paramètres comme critère de sélection [2] :
ATCD personnel de thrombose veineuse dans un contexte favorisant ; ATCD personnel de thrombose veineuse idiopathique documenté ; ATCD personnel de thrombose veineuse de site dit insolite ; Age de survenue du premier épisode avant 45ans ; Notion de récidive thrombotique, spontanée ou provoquée ou à l'arrêt du traitement anticoagulant ; ATCD familiaux de thrombose veineuse (thrombophilie à rechercher avant la prescription de contraception oestroprogestative) ; ATCD de nécrose cutanée à l'introduction d'un traitement par Anti vitamine K. Accidents obstétricaux inexpliqués. Dans notre série, 80% des patients avaient un âge inférieur à 45 ans, justifiant la réalisation d'un bilan de thrompophilie. La thrombose veineuse reste l'accident le plus fréquemment rencontré qu'il soit spontané ou provoqué. Il s'agit d'une thrombose associée ou

non à une embolie pulmonaire [2], ceci concorde avec notre étude dont la plupart des bilans étaient demandés pour des thromboses veineuses profondes soit 55 bilans : 6 patients avaient un déficit en protéine S, 5 patients un déficit en protéine C, 2 patients un déficit en AT. La survenue d'une thrombose superficielle semble plus fréquente en cas de mutation Leiden ou du fII mais cela reste débattu dans la littérature. Il n'y a pas actuellement de donnée fondée sur des preuves permettant d'affirmer l'utilité d'un traitement en cas de thrombose veineuse superficielle (TVS) [7]. Les thromboses artérielles, rares en cas d'authentiques thrombophilies familiales semblent plus fréquentes en cas de déficit en protéine S et surtout dans des circonstances majorant le risque artériel [2]. La relation entre thrombophilies fréquentes, héréditaires ou acquises, et AVCI reste mineure, malgré les études qui ont montré une augmentation légère de leur prévalence chez les patients jeunes présentant un AVC d'origine indéterminée [8]. Dans notre série, nous avons réalisés 45 bilans de thrombophilie chez des sujets jeunes ayant présentés un accident vasculaire cérébral ischémique inexpliqué : 11 patients avaient un déficit en PS (24,4%), 2 patients un déficit en PC (4,5%) contre 32 patients avec un bilan normal (71,1%).

Au cours de la grossesse, la thrombophilie peut s'exprimer par des thromboses veineuses superficielles ou profondes, une embolie pulmonaire mais aussi des pertes fœtales, une pré-éclampsie et une mort fœtal in utéro ou un retard de croissance intra utérin [9].

Nous n'avons reçu aucune demande de bilan de thrombophilie pour complication obstétricale, alors que les données actuelles de la littérature suggèrent que les femmes ayant des antécédents de complications obstétricales sans cause évidente doivent avoir un bilan d'hémostase même en l'absence d'antécédents thrombotique personnels et/ou familiaux [10]. Les études familiales plus au moins large comme la leiden thrombophilia study (LETS) ont permis d'objectiver l'association potentielle de plusieurs déficits pouvant expliquer, au moins en partie, l'hétérogénéité d'expression clinique des thrombophilies [4]. Les déficits combinés représentaient 22% des déficits dans notre série, ces déficits interagissent entre eux et avec les facteurs environnementaux et augmentent les risques de récidives plaidant pour un traitement anticoagulant au long cours dès le premier épisode de MTEV [11]. Le diagnostic biologique de thrombophilie est basé sur une anamnèse soigneuse de l'histoire clinique et la réalisation des tests spécialisés. Des tests sont réalisés comprenant des explorations classiques en technique de coagulation et des études de biologie moléculaire après une information du patient permettant de recueillir son consentement éclairé. Ce bilan doit être réalisé idéalement avant de débuter le traitement anticoagulant ou à distance (un mois) de l'arrêt de celui-ci. En effet, les Anti vitamines K perturbent les dosages des protéines C et S, et l'héparine diminue l'AT. Les anomalies constatées pendant un traitement hormonal ou une gestation doivent être contrôlées à distance [4]. Le diagnostic biologique est assuré sur des prélèvements veineux recueillis sur tubes citratés. Certaines analyses relèvent du bilan standard (hémogramme, temps de Quick, temps de Céphaline activé, fibrinogène). D'autres sont des examens d'hémostase spécialisés (recherche des déficits en inhibiteurs). Un bilan type peut être proposé (Tableau2) [4].

Tableau III : Bilan de thrombophilie.

Recherche de thrombophilie en première intention	Recherche d'autres thrombophilies acquises	Bilan en seconde intention
Recherche de déficit en AT (activité) Recherche de déficit en protéine C (activité) Recherche de déficit en protéine S (activité et protéine S libre) Dosage de l'activité des facteurs IX et XI Dosage du facteur VIII Recherche de la mutation G20210A Recherche résistance à la protéine C ± recherche de mutation facteur V Leiden Dosage de l'homocystéinémie (± dose de charge de méthionine)	Néoplasie, syndrome myéloprolifératif, syndrome néphrotique, maladies inflammatoires de l'intestin,connectivites Interrogatoire et examen clinique, recherche de protéinurie, NFS,bilan immunologique et imagerie, recherche de mutation de JAK selon orientation clinique	Dysfibrinogénémie Recherche de la mutation C677T Dosage de l'activité des facteurs IXet XI

Sur le plan technique, les méthodes employées restent essentiellement chronométriques, chromogéniques et immunologiques.

La recherche des déficits en inhibiteurs est classiquement effectuée dans le cadre d'un bilan de thrombophilie. Le test chronométrique de résistance à la protéine C activée est intégré à tel bilan. La recherche d'un anticoagulant circulant, en rapport avec un syndrome des antiphospholipdes, figure parmi les examens à pratiquer. L'existence de taux élevés de certains facteurs de coagulation (facteur VIII) est décrite comme prédisposant à la thrombose. Des déficits ont été diagnostiqués chez 42% des patients. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature qui rapportent 30 à 50 % de déficits chez les patients avec au moins un épisode thrombotique [12].

Nous ne disposons pas de biologie moléculaire pour détecter d'éventuelle mutations : FV Leiden, FII(G20210A), MTHER(méthylène tétrahydrofolate réductase ou C6777T). D'autres recherches sont à réaliser, éventuellement dans un second temps, en cas de suspicion particulière comme le dosage de l'homocystéine, les dosages délicats de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI), de la thrombomoduline, du cofacteur II de l'héparine ou du récepteur endothélial de la protéine C [12].

Conclusion

Les progrès analytiques réalisés aux niveaux des techniques d'exploration sont utiles pour identifier les déficits en inhibiteurs de la coagulation. Cependant les méthodes génotypiques sont devenues indispensables pour la détection des anomalies géniques. Un avis spécialisé est souvent nécessaire afin d'en tirer les éventuelles conséquences pratiques pour le traitement et la prophylaxie des récidives qui ne sont pas encore correctement codifiées.

Références

1-Emmerich J; Thrombophilies rares; La revue de Medecine Interne(2008);29:482-5
2-Elalamy I; Thrombophilies constitutionnelles; Encyclopédie Médicochirurgicale(2002);19:2080
3-Couturaud F; Durée optimale du traitement anticoagulant au décours d'une embolie pulmonaire; Revue des Maladies Respiratoires (2011);28:1265-1277
4-Roux A, Sanchez O, Meyer G; Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique? Réanimation(2008); 17:355-362
5-Quinlan DJ, Mcquinlan A, Eikelboom JW ; Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractioned heparin for treatment of pulmonary embolism: a metanalysis of randomized, controlled trials; Ann Intern Med(2004);140:175-183
6-Goldhaber SZ; Pulmonary embolism; Hancet(2004);363:1295-1305
7-Misery G; Recherche de thrombophilie biologique. Quels malades? Le point de vue du médecin vasculaire; Actualités sur la thrombophilie(2008);12:118-119
8-Girasel JM, Malkoun I; Quel exploration de l'hémostase dans les accidents vasculaires cébrauux ? Immuno analyse et biologie spécialisée(2006);21:239-245.
9-Carole E ; Thrombophilie et grossesse ; Pratique/Hémostase(2011):456-7
10-Massignon D ; fausses couches spontanées et mort fœtales in utéro liées à des anomalies de l'hémostase ; Revue Francophone des Laboratoires(2010) ; 421 :51-56
12-Emmrich, Aiach M ; Facteurs génétiques de risque de thrombose ; Annales de Cardiologie et d'Angéiologie(2002);51:129-134