



**M. Méan**  
**A. Angelillo-Scherrer**

**Dr Marie Méan**  
Département de médecine interne  
Inselspital, 3010 Berne

**Dr Anne Angelillo-Scherrer**  
Service et laboratoire central  
d'hématologie  
CHUV, 1011 Lausanne  
anne.angelillo-scherrer@chuv.ch

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 1025-7

**PRÉSENTATION CLINIQUE**

Une femme de 39 ans consulte dans les suites d'une embolie pulmonaire idiopathique.

Elle est en bonne santé habituelle et a deux filles âgées de treize et seize ans. Elle est traitée par anticoagulation orale (acénocoumarol (Sintrom)) depuis trois

# Thrombophilie : investiguer ou ne pas investiguer ?

mois. En outre, elle vous informe que sa fille de seize ans veut commencer une contraception orale œstroprogestative.

Vous vous demandez s'il faut rechercher la présence d'une thrombophilie, mais vous ne savez plus quels sont les tests de laboratoire à demander dans cette situation. De plus, si une thrombophilie devait être découverte, la durée de l'anticoagulation orale sera-t-elle modifiée ? Le risque de récurrence de la maladie thromboembolique (MTE) veineuse sera-t-il augmenté ?

Effectuez-vous un dépistage de thrombophilie chez cette patiente ? Si oui, quels tests demandez-vous ? Proposez-vous un dépistage de thrombophilie héréditaire chez ses filles ? Que conseillez-vous comme contraception pour l'aînée ?

**COMMENTAIRES**

Le terme «thrombophilie» est utilisé pour désigner une ou plusieurs anomalies acquises (par exemple : cancer actif) ou héréditaires de l'hémostase (par exemple : déficit en antithrombine) qui prédisposent à une maladie thromboembolique (MTE) artérielle ou veineuse.<sup>1,2</sup>

Les tests de dépistage (tableau 1) d'une thrombophilie héréditaire ou acquise nécessitent une grande expertise et leur pertinence clinique doit toujours être interprétée en tenant compte des facteurs individuels (par exemple : phase aiguë de la MTE, anticoagulation orale, maladie hépatique, contraception orale, grossesse) et techniques susceptibles d'influencer, voire de fausser, les résultats.

D'après les recommandations de l'American college of chest physicians (ACCP), la

**Tableau 1. Bilan d'une thrombophilie**

Un bilan de thrombophilie s'accompagne habituellement d'une mesure du temps de prothrombine et du temps de thromboplastine partielle activé ainsi que d'une analyse de la formule sanguine complète.  
PTT-LA: temps de thromboplastine partielle lupus sensible; dRVVT: temps de Russel dilué.

Facteurs de risque recherchés	Tests de dépistage	Tests de confirmation	Eviter d'effectuer les tests dans les conditions suivantes	Prix (CHF) pour le dépistage
Déficit en antithrombine	Activité de l'antithrombine	Antithrombine antigénique	Héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, insuffisance hépatique, coagulation intravasculaire disséminée. En outre, le taux d'antithrombine peut être abaissé en cas de syndrome néphrotique	21.–
Déficit en protéine C	Protéine C chromogénique	Mesure de la protéine C par une méthode coagulante et protéine C antigénique	Antivitamines K, carence en vitamine K, insuffisance hépatique, coagulation intravasculaire disséminée	52.–
Déficit en protéine S	Protéine S libre	Protéine S totale et mesure de la protéine S par une méthode coagulante	Antivitamines K, carence en vitamine K, insuffisance hépatique, coagulation intravasculaire disséminée, grossesse, contraception orale, substitution hormonale	60.–
Facteur V Leiden	Résistance à la protéine C activée	Facteur V Leiden par PCR		31.–
Mutation de la prothrombine G20210A	Recherche de la mutation de la prothrombine par PCR			154.–
Lupus anticoagulant	Deux tests coagulants: PTT-LA et dRVVT. Un anticoagulant lupique est présent lorsque l'un des deux tests est positif		Anticoagulants : l'héparine affecte le PTT-LA et les antivitamines K prolongent le dRVVT; avant douze semaines suivant un événement thromboembolique veineux aigu	98.–
Anticorps anticardiolipine	ELISA pour les isotypes IgG et IgM		Avant douze semaines suivant un événement thromboembolique veineux aigu	58.–
Anticorps anti-β2-glycoprotéine I	ELISA pour les isotypes IgG et IgM		Avant douze semaines suivant un événement thromboembolique veineux aigu	72.–
Hyperhomocystéinémie	Dosage de l'homocystéine à jeun			59.–

**Tableau 2. Recommandations pour la pratique** 2,3,5,6

<p><b>Traitement de la thrombose veineuse des membres inférieurs et de l'embolie pulmonaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le dépistage systématique d'une thrombophilie héréditaire lors d'un premier événement thromboembolique veineux n'est pas indiqué (IB)</li> <li>La décision de poursuivre une anticoagulation au long cours se base sur les facteurs de risque thromboembolique veineux (MTE veineuse idiopathique, &gt; 1 épisode) et sur les risques hémorragiques liés à l'anticoagulation, et non sur la présence d'une thrombophilie héréditaire (IB)</li> <li>Le dépistage d'une thrombophilie héréditaire peut influencer la durée de l'anticoagulation chez des patients sélectionnés comme ceux qui ont une anamnèse familiale très riche en événements thromboemboliques veineux récidivants (C). Il n'est toutefois pas possible de donner une recommandation sur la manière de sélectionner ces patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En cas d'anamnèse familiale de MTE veineuse, une recherche de thrombophilie n'est pas nécessaire si les risques cliniques sont suffisants pour permettre de proposer une anticoagulation prophylactique ante- et post-partum (2C). En revanche, en l'absence de facteurs de risque clinique, la mise en évidence de thrombophilies à haut risque (telles qu'un déficit en antithrombine, protéine C ou S, des déficits combinés ou des états homozygotes de thrombophilies à faible risque) permettrait de proposer une anticoagulation prophylactique ante- et post-partum</li> <li>Une femme enceinte avec antécédent d'un événement thromboembolique veineux : <ul style="list-style-type: none"> <li>avec un facteur provoquant majeur (par exemple: chirurgie, traumatisme majeur) ne devrait pas nécessairement bénéficier d'un dépistage de thrombophilie (2B)</li> <li>avec un facteur provoquant mineur (par exemple: voyage) devrait bénéficier d'un dépistage de thrombophilie et une prophylaxie antithrombotique devrait être introduite en cas de découverte d'une thrombophilie (2C)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Prévention d'événements thromboemboliques associés à l'usage de médicaments contenant des œstrogènes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les membres de la famille au premier degré d'un(e) patient(e) connu(e) pour une MTE, avec ou sans thrombophilie héréditaire, doivent considérer une alternative au traitement contenant des œstrogènes (IC)</li> <li>Le dépistage systématique d'une thrombophilie héréditaire n'est pas recommandé (IC)</li> </ul>	
<p><b>Prévention d'événements thromboemboliques associés à la grossesse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le risque thromboembolique veineux dans le contexte gestationnel doit être évalué avant tout en se basant sur les facteurs de risque clinique (IB)</li> </ul>	<p><b>Recherche de thrombophilie héréditaire chez les membres asymptomatiques de la famille d'un(e) patient(e) avec un antécédent de MTE veineuse</b></p> <p>Le dépistage de thrombophilies héréditaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>à bas risque (telles que le Facteur V Leiden et la mutation G20210A de la prothrombine à l'état hétérozygote) n'est pas recommandé (IB)</li> <li>à haut risque (comme un déficit en antithrombine, en protéine C ou S) doit être considéré au cas par cas (IB)</li> </ul>

La force des recommandations dépend de deux facteurs, les bénéfices et les inconvénients (risques, ennuis, coûts). Si la balance entre le bénéfice et les inconvénients est claire, la recommandation est de niveau 1. S'il y a une incertitude, elle est de niveau 2. Le support pour baser ces recommandations est nommé A, B et C : A étant de très haute qualité, B de moyenne qualité et C de faible qualité. Les auteurs utilisent «we recommend» pour les recommandations fortes (1A, 1B et 1C) et «we suggest» pour les recommandations plus faibles.

MTE: maladie thromboembolique.

durée de l'anticoagulation doit être décidée sur la base d'une évaluation clinique des risques/bénéfices après une période initiale d'anticoagulation et non sur la base de la présence/absence d'une thrombophilie héréditaire (tableau 2).<sup>3</sup> L'étude MEGA (Multiple environmental and genetic assessment) a récemment conclu que le dépistage d'une thrombophilie héréditaire ne réduisait pas le risque de récurrence de la MTE veineuse.<sup>4</sup>

## CONCLUSION

Le risque thromboembolique individuel est influencé par des facteurs génétiques

(tableau 3) et environnementaux multiples, d'où l'importance d'évaluer le risque thromboembolique veineux sur la base de l'histoire clinique et familiale, et non uniquement sur la présence ou l'absence de thrombophilie héréditaire ou acquise.

## POINTS CONTROVERSÉS

En cas de MTE veineuse chez des patient(e)s jeunes (< 40 ans) ou issu(e)s de familles où plus de deux membres ont déjà présenté un épisode thromboembolique veineux symptomatique, le dépistage d'une thrombophilie héréditaire peut aider à éva-

luer le risque de récurrence de la MTE veineuse à l'arrêt de l'anticoagulation orale.<sup>5</sup>

Le dépistage d'une thrombophilie héréditaire chez les membres asymptomatiques d'une famille de patient(e) avec une MTE veineuse vise à diminuer les risques (par exemple : lors de la prescription initiale d'une pilule contraceptive œstroprogestative) et favoriser des comportements de prévention (par exemple : lors de la grossesse ou d'une intervention chirurgicale). Néanmoins, il est peu probable que le rapport coût-efficacité de cette démarche soit favorable.<sup>5</sup> De plus, une thrombophilie héréditaire a récemment été montrée comme étant un faible prédic-

**Tableau 3. Thrombophilies: prévalence et augmentation du risque relatif de la maladie thromboembolique veineuse** 1,8-10

\*Porteurs(euses) hétérozygotes.

	Mutation F5 R506Q (Facteur V Leiden)*	Mutation F2 G20210A (prothrombine)*	Anti-coagulant lupique	Anticorps anti-cardiolipine	Anticorps anti-β2-glycoprotéine I	Déficit en antithrombine	Déficit en protéine C	Déficit en protéine S	Hyperhomocystéinémie
<b>Prévalence dans la population générale</b>	3-7%	0,7-4%	1-8%	5%	3,4%	0,02%	0,2%	0,03-0,13%	5-10%
<b>Risque relatif pour un premier événement</b>	5-7%	2-3%	3-10%	0,7%	2,4%	15-20%	15-20%	15-20%	1,5-2,5%
<b>Risque relatif pour une récurrence</b>	1,4%	1,4%	2-6%	1-6%	-	1,9-2,6%	1,4-1,8%	1-1,4%	2,5%

teur de MTE veineuse chez les membres asymptomatiques de la famille au premier degré comparés au jeune âge (< 45 ans) au moment du premier épisode thromboembolique veineux.<sup>7</sup>

Le dépistage systématique d'une thrombophilie héréditaire en cas de fausses couches à répétition ou de mort fœtale in utero, d'antécédents de pathologies obstétricales

telles que la prééclampsie, le «*Hemolysis – Elevated liver enzymes – Low platelet*» (HELLP) syndrome, l'*abruptio placentae*, le retard de croissance fœtale est controversé. En revanche, la recherche d'anticorps antiphospholipides en cas de fausses couches à répétition, de mort fœtale in utero ou de prééclampsie est le plus souvent recommandée.<sup>2</sup>

En cas de thrombose veineuse profonde localisée ailleurs qu'aux membres inférieurs, le dépistage d'une thrombophilie héréditaire ou acquise doit être considéré au cas par cas, en s'interrogeant sur l'influence que pourraient avoir les résultats sur l'attitude thérapeutique.<sup>5</sup>

## Bibliographie

- 1 Middeldorp S, et al. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008; 143:321-35.
- 2 Lussana F, et al. Screening for thrombophilia and anti-thrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian society for haemostasis and thrombosis (SISET). *Thromb Res* 2009; 124:e19-25.
- 3 Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(Suppl. 6):454S-545.
- 4 Coppens M, et al. Testing for inherited thrombophilie does not reduce recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6:1474-7.
- 5 Baglin T, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149:209-20.
- 6 Lijfering WM, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: Results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009; 113:5314-22.
- 7 Couturaud F, et al. Factors that predict risk of thrombosis in relatives of patients with unprovoked venous thromboembolism. *Chest* 2009; 136:1537-45.
- 8 Van der Griend R, et al. Hyperhomocysteinaemia as a cardiovascular risk factor: An update. *The Neth J Med* 2000; 56:119-30.
- 9 Meinardi JR, et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders. *Br J Haematol* 2002; 116:625-31.
- 10 Lijfering WM, et al. Risk factors for venous thrombosis – current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol* 2010; 149:824-33.