

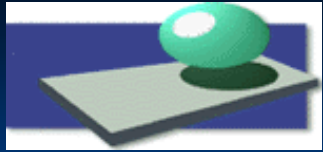
39ème Colloque National des Biologistes des Hôpitaux
Lille, 07 octobre 2010

Faut-il encore faire des bilans de thrombose en 2010? Nouvelles recommandations

Pierre Toulon

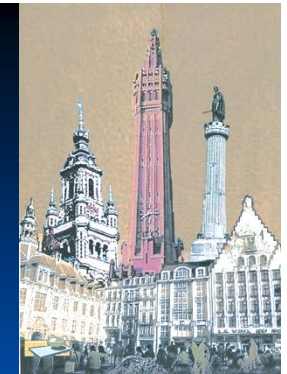
Université Nice-Sophia Antipolis,
Service d'Hématologie Biologique, CHU Cimiez, Nice

ACNBH



Agrément FMC
N° 100 168

**39^{ème} Colloque National
des Biologistes des Hôpitaux
Lille, 4 au 8 oct 2010**



**DECLARATION D'INTERET
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION
REALISEES POUR L'ACNBH**

Dr Pierre TOULON,

Exerçant au **CHU Nice (Service d'Hématologie Biologique)**

déclare sur l'honneur **ne pas avoir d'intérêt**, direct ou indirect (financier)
avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'éditions
en relation avec le sujet présenté.

Facteurs de risque de thrombose

La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie multifactorielle et multigénique.

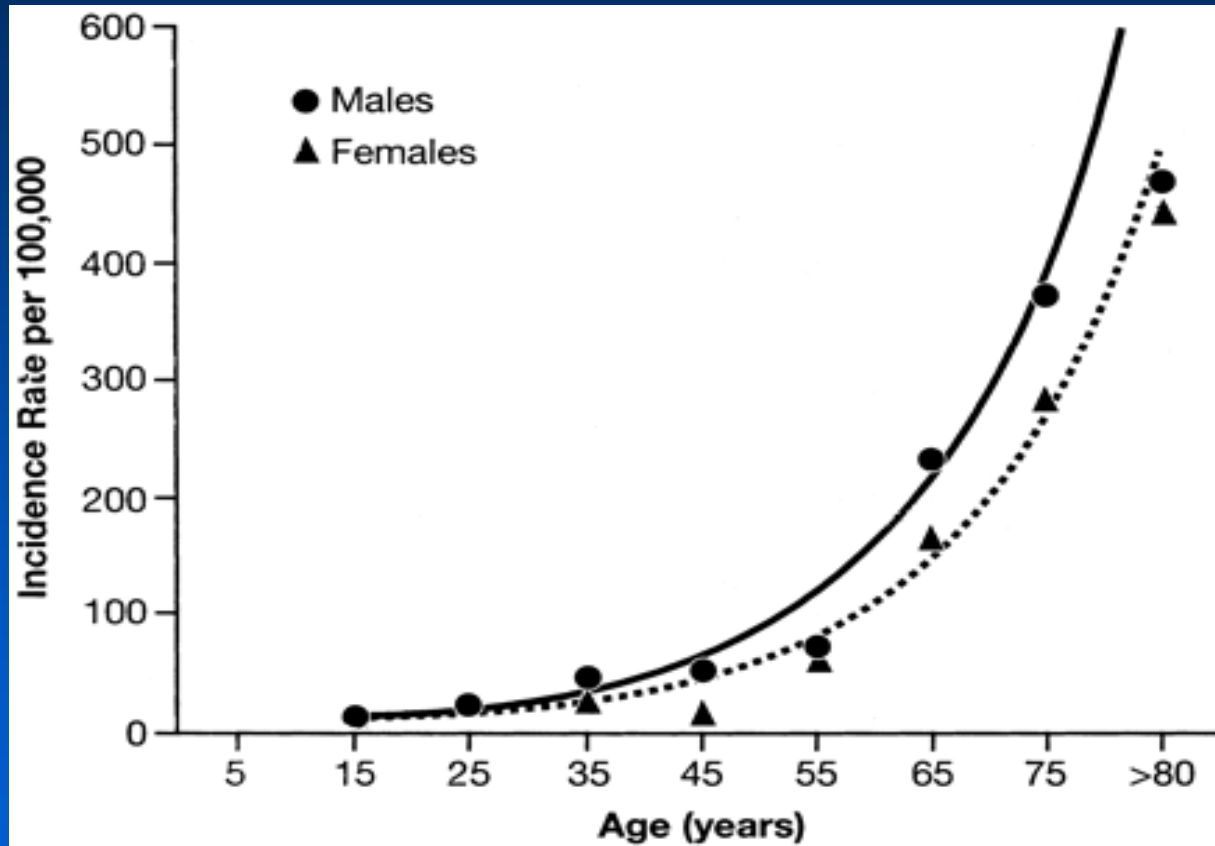
Facteurs environnementaux (très nombreux):

- . Majeurs : chirurgie sous AG, alitement prolongé >3j, immobilisation plâtrée, fractures des MI, cancers actifs (niveau 2)
- . Modérés ou mineurs : grossesse et post-partum, âge, traitements hormonaux (pilule, THS,...), voyages >6h (?) (niveau 2)

Facteurs biologiques:

- . Constitutionnels : déficits ou taux élevés de protéines, polymorphismes (SNPs)
- . Acquis : Lupus anticoagulant...

Age = facteur de risque de MTEV



Anderson FA, et al. Arch Intern Med 1991; 151: 933-8

Facteurs de risque de thrombose

Depuis la découverte du premier cas de déficit en antithrombine (AT, ex-ATIII)... en 1965, de très nombreuses anomalies ont été rapportées associées à un risque accru de thrombose.

- Déficiences en inhibiteurs physiologiques de la coagulation : AT, protéine C, protéine S...
- Polymorphismes (SNPs) : facteur V Leiden, facteur II...
- Anomalies biologiques : lupus anticoagulant, taux élevés d'anticorps anti-cardiolipine/anti- β_2 GP1, taux élevés de facteur VIII, IX, ou XI, hyperhomocystéinémie...

Limites de la présentation

La maladie thromboembolique veineuse (TVP+EP) est seule concernée par cette présentation.

Nous ne traiterons pas le cas des thromboses veineuses profondes de localisation exceptionnelle telle que les veines rénales, sus-hépatiques (Budd-Chiari...), mésentérique, ou porte, ni des thromboses ophtalmiques ou des sinus cérébraux... ou des thromboses artérielles (AVC, IDM, TA périphériques).

Il est à noter que la recherche des FR biologiques n'est pas recommandée en cas de TV des membres supérieurs (grade 1B), des sinus cérébraux (grade C), des veines rétiniennes (grade 1B), ni en cas de thrombose sur KT (grade 1C).

Baglin T et al. Br J Haematol 2010; 149: 209-20

Bibliographie

Recommandations SFAR (2005)

Consensus 8th ACCP (2008)

Consensus ACOG (2007)

Guidelines BCSH (2010)

Recommandations du GEHT-SFMV 2009

J Mal Vasc 2009; 34:156-203 et STV 2009; 21 (Suppl.)

Bilan de thrombose – Pourquoi? (1)

1. L'identification d'un facteur biologique de risque (FR) peut-elle contribuer à expliquer la survenue d'un épisode thrombotique?
2. L'identification d'un tel FR contribue t'elle a mieux évaluer le risque de récurrence après un premier épisode thrombotique veineux?
3. La connaissance d'un tel FR chez un patient ayant déjà une MTEV modifie-t-elle l'attitude à adopter en cas d'exposition ultérieure à une circonstance à risque thromboembolique?

Bilan de thrombose – Pourquoi? (2)

4. Faut-il proposer une recherche de ces FR en cas de TVP distale ou de phlébite superficielle?
5. Quel est l'intérêt du dépistage de ces FR chez les sujets asymptomatiques (études familiales)?

Bilan de thrombose - Clinique (Q1)

Question 1 : L'identification d'un facteur biologique de risque (FR) peut-elle contribuer à expliquer la survenue d'un épisode thrombotique?

Réponse : NON, car la MTEV est une pathologie multifactorielle. Le risque de MTEV est la résultante de l'association de un ou plusieurs FR environnementaux et biologiques (sauf SAPL). L'existence d'un (ou plusieurs) FR biologiques n'est pas une explication suffisante par elle-même pour le développement d'une MTEV (niveau 2)

Bilan de thrombose – Clinique (Q2)

Question 2 : L'identification d'un tel FR contribue-t-elle à mieux évaluer le risque de récurrence après un premier épisode thrombotique veineux?

Réponse : OUI et NON, car

- . l'incidence de MTEV augmente de manière indépendante avec l'âge (niveau 2)
- . le paramètre déterminant et indépendant de récurrence est le caractère réversible ou non du FR initial (niveau 1)
- . Le risque de récurrence conféré par les FR biologiques est modéré comparé au caractère idiopathique de la MTEV (niveau 2)

Bilan de thrombose - Clinique

Recommandations - Cas Index (1)

Recommandation 1 : En cas de 1er épisode de MTEV (TVP/EP) survenant après 60 ans : il est recommandé de ne pas effectuer de recherche des FR biologiques (grade B)

Recommandation 2 : Il est indispensable de définir le caractère provoqué ou non d'une MTEV pour apprécier le risque de récurrence indépendamment de la connaissance d'éventuels FR biologiques (grade A)

Bilan de thrombose – Clinique

Recommandations – Cas Index (2)

Recommandation 3 : En cas de 1er épisode de MTEV survenant avant 60 ans :

- . Si MTEV non provoquée : il est recommandé d'effectuer une recherche des FR biologiques (grade C)

- . Si MTEV survenant après circonstances déclenchantes majeures (grade B) et en l'absence de famille informative (grade C), la recherche des FR biologiques ne doit pas être systématiquement effectuée.

Bilan de thrombose – Biologie

Recommandations – Cas index (3)

Recommandation 4 : En l'état actuel des connaissances, le « bilan de thrombose » doit être limité aux paramètres suivants : AT, PC, PS, FVL, FII, LA/ACL. (cf. plus loin)

Recommandation 5 : L'exploration de première intention (sauf PC/PS) pourra être envisagée même pendant un traitement par AVK, si les résultats de celle-ci sont susceptibles d'influencer la durée du traitement (accord professionnel)

Bilan de thrombose – Clinique (Q3)

Question 3 : La connaissance d'un FR biologique chez un patient ayant une MTEV est elle de nature à modifier l'attitude à adopter en cas d'exposition ultérieure à une circonstance à risque thromboembolique?

Réponse : NON dans la plupart des cas : pilule estroprogestative, THS, chirurgie, ev. grossesse (données contradictoires). La connaissance d'un FR biologique ne semble pas avoir un impact spécifique sur la prise en charge lors d'une exposition à une situation à risque des patients ayant déjà eu un épisode de MTEV (niveau 2)

Bilan de thrombose – Clinique (Q4)

Question 4 : Faut-il proposer une recherche de ces FR en cas de TVP distale ou de phlébite superficielle?

Réponse : NON, car aucune donnée ne permet d'envisager une éventuelle adaptation spécifique du traitement des TVS à la connaissance de FR biologique (grade C). En effet, il existe très peu de données sur la prévalence des différents FR biologiques dans les TVS ou phlébites distales. Sauf ev. si MTEV récidivante (1er épisode <60 ans) et/ou pathologie associée à forte prévalence du FR biologique (ex. LED)

Bilan de thrombose – Clinique (Q5)

Question 5 : Quel est l'intérêt du dépistage de ces FR biologiques chez les sujets asymptomatiques (études familiales)?

Réponse : OUI ou NON... mais toujours prendre en compte les antécédents de MTEV chez les apparentés de premier degré (enfants, parents, fratrie) et de définir comme informative les familles où deux apparentés (au moins) ont présenté une MTEV objectivée, ce qui confère un risque accru de thrombose aux individus asymptomatiques en dehors de toute mise en évidence de FR biologiques (niveau 2).

Bilan de thrombose

Recommandations – Etudes familiales (1)

Recommandation 1 : si un déficit en AT, anomalie associée à un risque thrombotique élevé, est mis en évidence chez le cas index, il est licite de rechercher cette anomalie chez les apparentés asymptomatiques (grade B).

Recommandation 2 : quand le statut biologique du cas index n'est pas connu, l'exploration des apparentés asymptomatiques n'est pas recommandée (accord professionnel).

Recommandation 3 : il n'existe aucune donnée sur la conduite même de ces explorations (paramètres à rechercher..) chez les apparentés directs (accord professionnel).

Bilan de thrombose

Recommandations – Etudes familiales (2)

Recommandation 4 : Avant la prescription d'une contraception orale, la recherche du FR biologique identifié chez un parent du premier degré (cas index) pourra être envisagée selon des modalités variables selon le FR mis en évidence:

- . Déficit AT : OUI car associé à un risque élevé (grade B)

- . Déficit PC/PS : OUI (idem) même si moins clair pour le déficit en PS (grade C)

.../...

Bilan de thrombose

Recommandations - Etudes familiales (3)

- . FVL et FII : OUI si familles avec homozygotes ou hétérozygotes composites (grade C). A discuter au cas par cas si la mutation est présente à l'état hétérozygote chez le cas index.
- . Dans tous les cas, si un FR biologique est mis en évidence chez le cas index et que la recherche est négative chez l'apparenté asymptomatique, la décision de prescrire une CO doit être modulée par le caractère informatif de la famille et le risque conféré par les ATCD familiaux (grade B)

Bilan de thrombose

Recommandations – Etudes familiales (4)

Recommandation 5 : NON avant un traitement hormonal substitutif (accord professionnel).

Recommandation 6 : OUI, en prévision d'une grossesse, chez les femmes asymptomatiques, en cas de déficit familial en AT, mais aussi (probablement) en PC/PS ou si familles avec homozygotes en FVL ou FII, ou hétérozygotes composites (grade B). Plus discutable si mutations FVL ou FII hétérozygotes chez le cas index, car il n'y aura pas d'impact dans la prise en charge d'une éventuelle grossesse (grade C).

Bilan de thrombose

Recommandations – Etudes familiales (5)

Recommandation 7 : il n'est pas recommandé de rechercher, chez un apparenté asymptomatique devant subir une chirurgie à risque thrombotique élevé, le FR biologique mis en évidence chez le cas index.

Bilan de thrombose - Biologie

Paramètres à étudier

En l'état actuel des connaissances, il est recommandé de se limiter à doser ou à rechercher :

- Antithrombine (déficit)
- Protéine C (déficit)
- Protéine S (déficit)
- Mutation Leiden du Facteur V (homo/hétérozygote)
- Mutation G20210A du Facteur II (homo/hétérozygote)
- Lupus Anticoagulant (présence)
- Anticorps anticardiolipine et/ou anti- β_2 Glycoprotéine 1 (taux élevés)

Bilan de thrombose - Biologie

Antithrombine

Mesure de l'activité inhibitrice (anti-IIa ou anti-Xa) par technique amidolytique:

. Cofacteur de l'héparine +++

Il convient d'éviter l'interférence de l'HCII en utilisant du facteur Xa ou de la thrombine bovine et un temps d'incubation court.

. Progressive (sans héparine)

Mesure de la concentration antigénique

Bilan de thrombose - Biologie

Déficits en Antithrombine

	Type I	Type II RS	Type II HBS	Type II PE
Activité cofacteur Héparine	Diminuée	Diminuée	Diminuée	Limite
Activité progressive	Diminuée	Diminuée	Normale	Limite
Antigène	Diminué	Normal	Normal	Limite

Bilan de thrombose - Biologie

Protéine C

- Mesure de l'activité biologique
 - . Activité anticoagulante (recommandé par GEHT)
 - pb: interférence avec FVLeiden même hétérozygote, ACC lupiques, taux élevés de FVIII
 - . Activité amidolytique (recommandé par BCSH et US)
 - Plus simple et robuste mais ne permet pas le diagnostic de certains (très rares) variants
- Mesure de la concentration antigénique

Bilan de thrombose - Biologie

Déficits en protéine C

	Type I	Type II AM	Type II AC
Activité anticoagulante	Diminuée	Diminuée	Diminuée
Activité amidolytique	Diminuée	Diminuée	Normale
Antigène	Diminué	Normal	Normal

Bilan de thrombose - Biologie

Protéine S

- Mesure de l'activité biologique anticoagulante cofacteur de la PC activée (recommandé par GEHT)

pb: interférence avec FVLeiden même hétérozygote, ACC lupiques, taux élevés de FVIII et stabilité « médiocre » des réactifs.

- Mesure de la concentration antigénique

- . Forme libre : agglutination latex ou ELISA grâce à un anticorps monoclonal reconnaissant le site de liaison à la C4bBP (recommandé par BCSH et US)

Plus simple et robuste mais ne permet pas le diagnostic de certains (très rares) variants

- . PS totale : anticorps polyclonal

Bilan de thrombose - Biologie

Déficits en Protéine S

	Type I	Type III	Type II
Activité anticoagulante	Diminuée	Diminuée	Diminuée
Antigène PS libre	Diminué	Diminué	Normal
Antigène PS totale	Diminué	Normal	Normal

Bilan de thrombose - Biologie

Facteur V Leiden - RPCA

PCR (diagnostic de certitude) éventuellement après test de dépistage phénotypique (résistance à l'action anticoagulante de la protéine C activée, RPCA) rendu spécifique du FV par dilution du plasma en plasma déficitaire en FV.

Résultat : génotype sauvage, hétérozygote, ou homozygote.

Bilan de thrombose - Biologie

Mutation G20210A Facteur II

Mutation située dans une zone non-codante du gène codant pour le FII : PCR.

Résultat : génotype sauvage, hétérozygote, ou homozygote.

Bilan de thrombose - Biologie

Lupus anticoagulant

Recommandations ISTH 2009

Pengo V, et al. J Thromb Haemost 2009; 7: 1737-40.

- . Au moins 2 tests de coagulation: dRVVT et TCA avec réactif sensible (silice et faible concentration en PL)
- . Test mélange : 1 vol./1 vol.
- . Test confirmation : augmentation concentration PL
- . Intérêt des « réactifs intégrés »

Bilan de thrombose - Biologie

Anticorps anti-cardiolipine et anti- β_2 GP1

- . Recommandations ISTH : isotypes IgG et IgM
- . Dosage par ELISA (le plus souvent) ou une technique permettant une sensibilité au moins équivalente.
- . N=99^{ème} percentile de la population normale.

Bilan de thrombose - Biologie

Autres paramètres

- Facteur VIII : intérêt incertain (aujourd'hui) de la mesure du FVII plasmatique, même si taux (très) élevés sont considérés comme FR modéré de MTEV.
- Homocystéine: intérêt modéré sauf dans la mee chez l'enfant et l'adulte jeune de formes graves d'hyperhomocystéinémie ou d'homocystinurie (grade C)
- Autres : dysfibrinogènes (rares)...

Bilan de thrombose

Conclusions

Bilan de thrombose - Qui?

- . Cas index <60 ans ou premier épisode thromboembolique <60ans (si récurrences).
- . MTEV spontanée, ev. provoquée si récurrences ou ATCD familiaux (familles informatives).
- . Etudes familiales pas systématiques (apparentés du premier degré): oui si déficit en AT (car risque thrombotique important), ev PC/PS/FVL-FII homozygote ou hétérozygote composite mee chez le cas index.
- . Avant prescription d'une CO chez une jeune fille, si déficit en AT, voire en PC/PS ou homozygotie pour FVL/FII ou hétérozygotie composite mise en évidence chez le cas index.
- . Idem avant grossesse.

Bilan de thrombose - Quoi?

En l'état actuel des connaissances, il est recommandé de se limiter à doser ou à rechercher:

- Antithrombine
- Protéine C
- Protéine S
- Mutation Leiden du Facteur V
- Mutation G20210A du Facteur II
- Lupus Anticoagulant et anticorps anti-cardiolipine et/ou anti- β_2 Glycoprotéine 1

Bilan de thrombose - Comment?

- Dosage AT : activité amidolytique (F,US,GB)
- Dosage PC : activité amidolytique (US, GB) ou anticoagulante/F
- Dosage PS : PS libre Ag/US et GB, ou activité anticoagulante/F (?)
- Recherche FV Leiden : PCR (F,US,GB) ev. RPCA
- Recherche mutation du FII : PCR (F,US,GB)
- Recherche LA : tests coagulation selon recommandations ISTH (F, US, GB)
- Dosage des anticorps anti-cardiolipine et anti- β_2 GP1 d'isotype IgG et M : ELISA ou autres

Bilan de thrombose - Quand? (1)

Il n'est pas recommandé de tester les patients au moment de l'épisode aigu car le traitement n'est pas influencé par les résultats biologiques. (GB)

Pas de recommandations claires, mais la recherche des FR biologique de thrombose possible même sous AVK (sauf pour PC/PS).

Bilan de thrombose - Quand? (2)

Attention aux traitements curatifs par héparine non fractionnée qui entraînent une diminution ($\sim 20\%$) transitoire et précoce (J2) de l'AT, réversible à l'arrêt du traitement (pas le cas des HBPM).

Attention aux traitements par AVK qui entraînent une diminution des taux de la PC et de la PS (protéines vitamine K-dépendantes).

Attention à la grossesse (et aux CO) qui entraîne une diminution du taux de la PS.

Bilan de thrombose - Quand? (3)

Il est recommandé de ne jamais conclure à un déficit en AT, PC, ou PS sur une seule détermination : il faut toujours vérifier des taux diminués sur un autre échantillon prélevé ultérieurement avant de conclure formellement. (GB)

Par ailleurs, avant d'envisager un diagnostic de SAPL, il est indispensable de confirmer la présence d'un LA et/ou de taux élevés d'ACL/A β_2 GP1 sur deux prélèvements effectués à 12 semaines d'intervalle (ISTH).