

# BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &  
VENDREDI 24  
MAI 2024

## Pour ou Contre le Bilan de Thrombophilie



Olivier FEUGEAS  
CRC-MHC CHU Strasbourg





# Préambule :

La majorité des données présentées sont issues des propositions du GFHT 2022 : Prescription et réalisation d'un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie

Les propositions présentées ont fait l'objet d'un accord fort du groupe de travail

*Prescription et réalisation d'un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie : propositions du GFHT 2022  
(sous l'égide de Y. Gruel et P. Morange et du groupe de travail)*

*RFHT Vol 4 Numéro 3 Juillet-Septembre 2022 : 133-152 et Numéro 4 Octobre-Décembre 2022 : 197-230*

# Thrombophilie Biologique : définition

Une thrombophilie biologique est caractérisée par la présence d'un déficit en AT, PC, PS, d'un variant FV Leiden ou FII G20210A (thrombophilie constitutionnelle), ou d'anticorps anti-phospholipides (thrombophilie acquise).

# Thrombophilie Biologique : évolution

1965 : déficit en Antithrombine

1981 : déficit en PC

1984 : déficit en PS

1994 : variant du gène codant pour le facteur V (FVL)

1996 : variant du gène codant pour le facteur II

Demain : autres variants isolés ou associés => NGS ?

# Quand réaliser un bilan de thrombophilie :

A distance de l'ETEV

Après l'arrêt ou la suspension du traitement anticoagulant

- 3 semaines pour AVK
- 2 - 5 jours pour AOD

Après l'arrêt ou la suspension d'une COP

- 3 semaines

A distance d'une grossesse

- > 3mois



# Bilan de Thrombophilie idéal ?

Dans le cadre de TVP et/ou EP

- NFS
- TP, TCA, Fibrinogène
- AT-PC-PS
- Mutation du gène du Facteur V de Leiden
- Mutation G20210A du gène du Facteur II
  
- Anticoagulant circulant
- Anticorps anti-phospholipides

*Ne pas confondre : Bilan de Thrombophilie et Bilan biologique étiologique d'ETEVE*

# Prévalence et Risque de récurrence : *les adages en MTEV*

« Qui a Thrombosé Thrombosera »  
=> risque x3

« L'assassin revient toujours sur les lieux de son crime »  
=> EP = EP ? TVPP = TVPP ? etc...

# Prévalence des Facteurs Génétiques et Risque de Récidive

Thrombophilie	Prévalence dans la population générale 5,31	Prévalence en cas de MTEV 5	Risque relatif de 1 <sup>er</sup> épisode 5	Risque relatif de récurrence
FV Leiden Hétérozygote	3-5 %	12-20 %	3-8	1,56 [1,14-2,12] 7
FV Leiden Homozygote	0,04-0,08 %	0,01 %	9-80	2,65 [1,2-6,0] 7 Ou 1,1 [0,5-2,4] 8
FII G20210A Hétérozygote	1-3 %	6-8 %	2-3	1,45 [0,96-2,20] 7
FII G20210A Homozygote	0,001-0,01 %	-	Données insuffisantes	Données insuffisantes
Double hétérozygotie FII/FV	0,02-0,10 %	2-4,5 %	9-20	4,81 [0,50-46,3] 7 Ou 1,0 [0,6-1,9] 8
Déficit en antithrombine	0,02-0,17 %	0,5-4,9 %	10-20	3,61 [1,46-8,95] 17 2,1 [0,2-4,0] 15
Déficit en PC	0,14-0,50 %	3-9 %	7-10	2,94 [1,43-6,04] 17
Déficit en PS	0,10-1 %	1-3 %	5-10	2,52 [10,89-7,16] 17



# Risque de récurrence : le cas du SAPL

Le SAPL (**S**yndrome des **AntiP**hospho**L**ipides) est une maladie auto-immune caractérisée par :

- des ETE veineux et/ou artériels et/ou une morbidité obstétricale (pré-éclampsie, RCIU, MFIU, FC précoces)
- **Et** la présence d'anticorps antiphospholipides (lupus anticoagulant, anti-Béata2GP1, anticardiolipines)

Le risque thrombotique et de récurrence est corrélé au profil de positivité des anticorps :

- risque plus élevé => «triple positifs»
  - lupus anticoagulant >>> anti-Béata2GP1 >> anticardiolipines (IgG > IgM)
- Triple positifs => Risque de récurrence 12% à 1 an et 44 % à 10 ans\**

=> **Anticoagulation au long cours** (pour patients avec ATCD thromboembolique)

- Coumadine (recos actuelles)
- AOD (en discussion, propositions en cours, triple positifs exclus)

# Quel âge pour prescrire un bilan de Thrombophilie Biologique après un 1<sup>er</sup> ETEV ?

Après ETEV proximal spontané ou provoqué par un facteur déclenchant mineur ou chez la femme dans un contexte hormonal, **la prescription systématique** d'un bilan de thrombophilie constitutionnelle doit s'adresser aux patients < à 50 ans\*.

Après 50 ans, ce bilan ne sera discuté qu'en présence d'ATCD familiaux documentés\*\*.

\*Evolution de l'âge :  
 GEHT 2009 : 60 ans  
 Recos anglaises 2010 : 40 ans  
 Recos australiennes 2019 : 45 ans

\*\* > 50 ans => conduite perso :  
 Réalisé si notion d'enfants



# ATCD familiaux : Prédictifs du risque de thrombophilie constitutionnelle ?

Ne tenir compte que des ATCD d'EDEV documentés chez des apparentés au 1<sup>er</sup> degré pour évaluer le risque chez des sujets asymptomatiques

Si mise en évidence après un EDEV d'un déficit en PC, PS, AT voire de double hétérozygotie FVL/FII20210 (ou homozygotie) il est proposé de tester les apparentés au 1<sup>er</sup> degré

En cas d'hétérozygotie FVL ou FII20210 exploration prioritaire des femmes en âge de procréer (apparentées au 1<sup>er</sup> degré)

Si histoire familiale documentée et bilan initial de thrombophilie négatif => recours éventuel à un centre expert pour d'autres analyses génétiques

# Ce qu'il n'est pas ou plus légitime de doser :

*MTEV « classique »*

Homocystéine

Facteur VIII

Mutations MTHFR (C677T et A1298C)

Lpa, TFPI, TAFI, polymorphismes 4G/5G du PAI, Val34Leu du facteur XIII, C46T du Facteur XII, etc...



# Bilan de Thrombophilie (BT) :

*Thromboses Atypiques*

*Situations particulières*

*en l'absence de facteurs déclenchants*

# BT et TV Splanchnique :

**BT conventionnel** (constitutionnel + anticorps anti-phospholipides) +

- Recherche de la mutation JAK2 V617F (si neg et si SM > 16 cm et num plaq > 200G/L => mutations CALR)
- Clone HPN si Budd-Chiari et Thrombose veine porte non cirrhotique
- recherche systématique d'un syndrome myéloprolifératif
- en cas d'insuffisance hépatique, le taux des inhibiteurs peut être diminué, interprétation en fonction du TP
- pas de BT si cause loco-régionale évidente



# BT et TV cérébrale :

- **BT conventionnel** : constitutionnel + anticorps anti-phospholipides
- Hémogramme

**Rappel : dans le BT défini auparavant il est conseillé de faire :**

- NFS
- TP, TCA, Fibrinogène

# BT, occlusion rétinienne, TV ovarienne, TV membre supérieur :

- Occlusion rétinienne : recherche de facteurs d'athérocclérose (homocystéine, antiphospholipides)
- TV Ovarienne : pas de BT, rarement idiopathique
- TV membre supérieur : BT chez femmes en âge de procréer



# BT avant Contraception, PMA, Grossesse :

En cas d'histoire familiale documentée avec une thrombophilie connue, il est proposé de rechercher chez toute femme apparentée asymptomatique en âge de procréer le facteur biologique préalablement identifié

## **Contraception :**

- pas de BT constitutionnelle systématique avant prescription d'une COP
- si ATCD de thrombose => CI aux OP (avec ou sans facteur identifié)

## **AMP :**

- en absence d'ATCD personnel ou familial de TV (1<sup>er</sup> degré < 50 ans) pas de BT
- BT constitutionnelle si ATCD familial de TV et/ou thrombophilie sévère connue
- BT si ATCD personnel de TV (idiopathique ou avec facteur déclenchant)

## **Grossesse :**

- BT si ATCD personnel de TV (idiopathique ou avec facteur déclenchant)

# Risque de MTEV et Thrombophilie héréditaire au cours de la grossesse

Thrombophilie héréditaire	Incidence dans la population générale	RR estimé au cours de la grossesse OR (IC 95 %)	Risque absolu de MTEV au cours de la grossesse % d'événements et IC 95 % <sup>1</sup>	
			Études avec histoire familiale positive	Études non familiales
FV Leiden hétérozygote	2,0-7,0	8,3 (5,4-12,7)	3,1 (2,1-4,6)	1,2 (0,8-1,8)
FV Leiden homozygote	0,2-0,5	34,4 (9,9-120)	14,0 (6,3-25,8)	4,8 (1,4-16,8)
FII G20210A hétérozygote	2,0	6,8 (2,5-18,8)	2,6 (0,9-5,6)	1,0 (0,3-2,6)
FII G20210A homozygote	Très rare	26,4 (1,2-559)	–	3,7 (0,2-78,3)
Déficit en antithrombine <sup>2</sup>	< 0,1-0,6	4,7 (1,3-17)	3,0 (0,08-15,8)	0,7 (0,2-2,4)
Déficit en PC <sup>3</sup>	0,2-0,3	4,8 (2,2-10,6)	1,7 (0,4-8,9)	0,7 (0,3-1,5)
Déficit en PS <sup>3</sup>	< 0,1-0,1	3,2 (1,5-6,9)	6,6 (2,2-14,7)	0,5 (0,2-1,0)

1. Estimation en multipliant le risque basal de 0,14 % durant la grossesse par le RR observé dans les études.

2. Dépend du niveau et du type de déficit en AT.

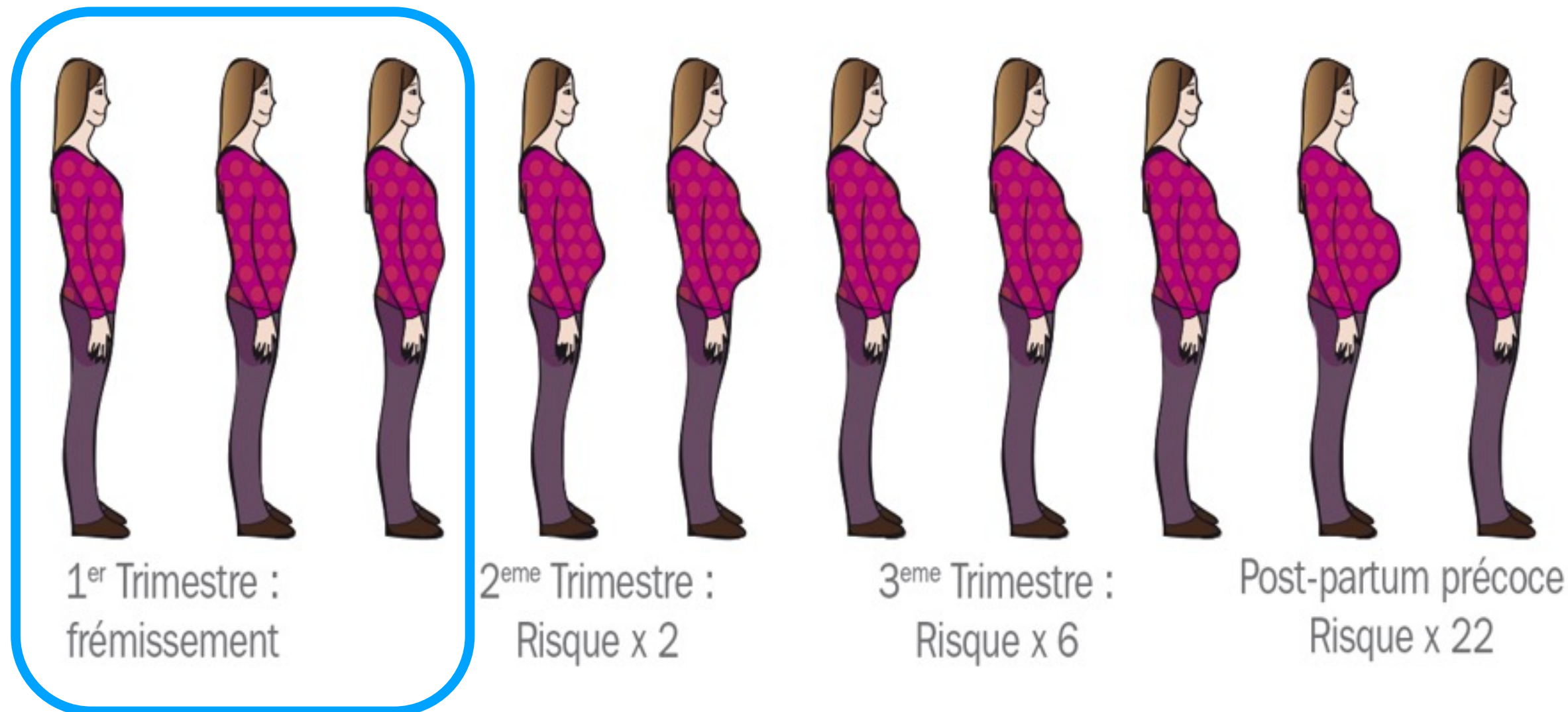
3. Les déficits en AT, PC, PS sont considérés à haut risque pour le RCOG et le GTH en cas de déficit sévère. Toutes les données présentées dérivent de Hart et al. **177**.



# BT et Fausses Couches précoces :

Pas de Bilan systématique de **Thrombophilie Constitutionnelle** dans le cadre de Fausses Couches précoces (recherche d'antiphospholipides conseillée et ...)

Variants MTHFR et/ou  
homocystéine :  
à l'étude (peu de données)



FC précoce < 14 SA    14 – 22 SA = FC tardive    > 22 SA = MFIU    PP précoce = 3 semaines



# BT et Thrombose Artérielle :

En l'absence d'ATCD personnels ou familiaux de MTEV, un BT constitutionnelle ne doit pas être proposé en cas d'artériopathie ou de thrombose artérielle quel que soit le type d'accident (AVC, SCA, etc...)

Seule une recherche d'antiphospholipides doit être réalisée

*Homocystéine ? (pas d'accord du groupe de travail)*

# BT et Bilan biologique étiologique d'une TV :

## BT Conseillé :

NFS

TP, TCA, Fibrinogène

AT-PC-PS

Mutation du gène du Facteur V de Leiden

Mutation G20210A du gène du Facteur II

Anticoagulant circulant

Anticorps anti-phospholipides

## Et on peut envisager :

EP + IEP (MGUS thrombosent ++)

Bilan auto-immun (anti-nucléaires, anti-thyroidiens, etc...)

Bilan inflammatoire

Merci pour votre attention

