

Une thrombophilie constitutionnelle révélée par une maladie abortive (A propos d'un cas)

K. MELIANI¹ and Y. JANATLIDRISSI².

¹Service de médecine interne, CHU HASSAN II, Fès.

²Service de gynécologie et obstétrique II, CHU HASSAN, II, Fès.

Abstract : La maladie abortive chez la femme enceinte reste une entité complexe et fréquente, nécessitant une codification des bilans à demander en première intention devant des fausses couches à répétition, une étroite collaboration entre l'interne et le gynécologue permettent d'éclaircir rapidement le diagnostic et éviter les complications ou rechute de thromboses malgré un traitement anti coagulant au long cours. La thrombophilie constitutionnelle notamment par la mutation G20210A du gène de la prothrombine isolée, reste une entité rare mais sa recherche systématique a pu diagnostiquer et traiter notre cas avec comme résultat une grossesse évolutive sans complications au cours de son suivi. Nous rapportons le cas d'une patiente suivie pour maladie abortive ou le bilan étiologique a conclu à une mutation du gène G20210A de la prothrombine

Keywords: thrombophilie acquise, maladie abortive, facteur II, facteur V

Introduction

La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie multifactorielle et d'expression clinique particulièrement hétérogène. Les mutations du facteur V Leiden (FVL) et du facteur II sont bien plus fréquentes que les anomalies des inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine, protéine C, protéine S). Récemment, il a même été suggéré que des taux élevés des facteurs VIII, IX et XI pouvaient induire un risque accru de thrombose. Il faut admettre que les thrombophilies constitutionnelles ne sont pas équivalentes. Les patients hétérozygotes ayant un FVL ou la mutation G20210A du gène du facteur II ont un risque plus modéré de thrombose veineuse. D'après notre expérience, l'âge moyen de survenue du premier épisode thromboembolique semble plus tardif pour le premier et la fréquence des récurrences thrombotiques accrue pour le second. L'association de deux mutations génétiques ou plus, FVL et facteur II étant en fait les plus fréquentes, majore significativement le risque vasculaire. Par ailleurs, ces deux mutations ont une distribution ethnique et géographique tout à fait particulière en corrélation avec un gène fondateur. [1]

L'expression clinique de la thrombophilie héréditaire est représentée par des thromboses veineuses superficielles ou profondes avec ou sans embolie pulmonaire. Des thromboses de siège insolite sont également rapportées (cérébrales, portales, mésentériques...). Une circonstance déclenchante ou favorisante est retrouvée dans plus de la moitié des cas. En revanche, le risque thrombotique artériel semble plutôt restreint à certains cas de déficits en protéine S et de mutation du facteur II. Notre but est d'éclaircir le sujet des pertes fœtales accrues suite au bilan de thrombophilie notamment constitutionnelle, en exposant notre cas clinique, afin de limiter les conséquences qui percutent sur au plan physique et psychologique de nos patientes, avec implication d'un coût important sur le système de la santé. La stratégie du diagnostic biologique doit être orientée après une sélection rigoureuse des patients et en assurant une qualité pré analytique irréprochable. La biologie moléculaire est un outil diagnostique fondamental et il est très probable que d'autres mutations génétiques non encore identifiées soient, au moins en partie, responsables de l'hétérogénéité clinique de la thrombophilie héréditaire. [1]

Observation

Il s'agit de madame M.K âgée de 35 ans, sans enfants, qui se présente aux urgences pour sa 3^{ème} fausse couche.

On note qu'elle n'est pas suivie pour autres pathologies, l'examen général trouve une patiente tachycarde, tension artérielle à 100/50 mm Hg.

L'examen général est sans particularités. L'échographie pelvienne n'a pas révélé d'anomalie utérine ou ovarienne,

La malade après la fausse couche fut hospitalisée dans notre structure pour bilan étiologique.

Le bilan initial trouve à la numération formule sanguine une hémoglobine à 11g/dl VGM 75 CCMH 32 GB 7000 plaquettes à 120.000/ elem

Un bilan thyroïdien normal, une glycémie à jeun correct à 0.9 G/l, une CRP à 10 ng/ml.

La fonction rénale et le bilan hépatique sont corrects.

Le bilan de crase trouve un taux de prothrombine à 89% TCA iso, fibrinogène correct.

Le bilan infectieux trouve les sérologies hépatite, b, c syphilis et VIH négatives. La toxoplasmose, rubéole en séroconversion igG positive, igM négatives.

Le bilan immunologique trouve des AAN négatifs, ACPA Négatifs, AC anti ADN natif négatif et des ANCA négatifs.

Le bilan de syndrome des anti-phospholipides ne note pas la présence de l'antigène circulant lupique, les anticorps anti cardiolipine igM, igG sont négatifs ainsi que l'anticorps bêta 2 glycoprotéine.

Le bilan de thrombophilie avant la mise d'une anticoagulation, trouve une mutation G20210A à l'état hétérozygote du facteur II, absence de mutation du facteur V, le dosage des protéines C et S sont normaux, l'anti thrombine est à 96%, et la résistance à la protéine c activée n'a pas été trouvé.

On conclut à une thrombophilie constitutionnelle révélée par trois évènements vasculaires type fausse couches à répétitions. Notre malade a été mis sous héparine non fractionnée au cours de son hospitalisation avec relais par rivaroxaban.

Le suivi après 6 mois, a constaté une grossesse évolutive, la patiente a été relayée sous héparine de bas poids moléculaire à dose curative.

Discussion :

Le diagnostic étiologique vise à rechercher une cause reconnue de thrombophilie acquise ou constitutionnelle.

Comme décrit chez notre patiente, le bilan de thrombophilie acquise comme le syndrome de l'anti phospholipides, ou une maladie auto-immune ou néoplasique sous-jacente ont été éliminés

Il est recommandé de pratiquer un bilan de thrombophilie chez les patients âgés de moins de 60 ans ayant présenté un épisode de TVP ou EP. Compte tenu des modifications métaboliques au moment de l'épisode aigu de TVP ou d'EP, notamment du syndrome inflammatoire, ou chez la femme enceinte, il peut être préférable de différer la réalisation du bilan en raison de l'influence potentielle sur les taux des paramètres mesurés. [2]

La grossesse impactent les taux de certains paramètres, il est préférable de réaliser ce bilan à distance de la grossesse.

Par ailleurs, les traitements anticoagulants peuvent avoir une influence sur les taux des paramètres mesurés. Il est souhaitable de réaliser les dosages d'antithrombine, en dehors d'un traitement par l'héparine non fractionnée (HNF) ou de bas poids moléculaire (HBPM), et les dosages de protéine C et protéine S à distance (un mois) d'un traitement par anti vitamine K. [2]

On a recherché alors une cause constitutionnelle décrite par le bilan suivant :

Un déficit en antithrombine, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une résistance à la protéine C activée et la recherche de la mutation facteur V Leiden associée et la mutation G20210A du gène du facteur II.

A/ Le Déficit en antithrombine (anciennement appelée antithrombine III) : Découvert par Egeberg en 1965, le déficit en antithrombine (AT) est la plus rare, mais constitue la thrombophilie constitutionnelle qui expose au risque thrombotique le plus élevé. La classification des déficits en AT est complexe.

De manière simple, le diagnostic est basé sur la mesure de l'activité de l'AT. Si cette activité est abaissée, la mesure de l'antigène permettra de différencier entre un déficit quantitatif (diminution parallèle de l'activité et de l'antigène) et un déficit qualitatif (diminution isolée de l'activité, antigène normal).

Il y a lieu de tenir compte dans l'interprétation des résultats des facteurs susceptibles de diminuer les taux d'AT (traitement par l'héparine, traitement oestro-progestatif, grossesse) et de contrôler, le cas échéant le dosage à distance. La recherche d'anomalies moléculaires est réservée à des centres de recherche. [3]

B /Déficit en protéine C

Le diagnostic du déficit en protéine C est basé sur la mesure en première intention de l'activité de la protéine C. La mesure de l'antigène, réalisée en deuxième intention, en cas d'activité de la protéine C diminuée, permet de distinguer un déficit quantitatif (déficit de type I) d'un déficit qualitatif (déficit de type II). Dans un déficit quantitatif, l'activité et l'antigène sont diminués de manière parallèle. Dans un déficit qualitatif, l'activité est diminuée tandis que l'antigène est normal.

Pour interpréter les résultats, il faut tenir compte de certaines situations cliniques au cours desquelles les taux de protéine C peuvent être modifiés. Les taux sont augmentés au cours de la grossesse et des syndromes inflammatoires. La synthèse de la protéine C étant vitamine K dépendante, les taux de protéine C sont abaissés au cours de traitements par anti vitamine K. Le dosage de protéine C peut être réalisé après un mois d'arrêt du traitement anti vitamine K. [4]

Il n'est pas influencé par un traitement par l'héparine. La recherche d'anomalies moléculaires est réservée à des centres de recherche.

C/ Déficit en protéine S

Plusieurs classifications des déficits en protéine S ont été proposées.

La protéine S circule sous forme libre (active) et sous forme liée à une protéine du système du complément, la C4b-BP (forme inactive).

Le diagnostic du déficit repose sur la mesure de l'activité de la protéine S et de la protéine S libre antigène en première intention. Le dosage de la protéine S totale antigène permet de compléter le diagnostic en seconde intention, si l'activité et/ou l'antigène libre sont abaissés.

Pour interpréter les résultats, il faut tenir compte de certaines situations cliniques dans lesquelles les taux de protéine S peuvent être modifiés. Les taux de protéine S sont abaissés au cours de la grossesse, des traitements oestro-progestatifs et des syndromes inflammatoires. La synthèse de la protéine S étant vitamine K dépendante, les taux de protéine S sont abaissés au cours des traitements par anti vitamine K. Le dosage de protéine S peut être réalisé après un mois d'arrêt du traitement anti vitamine K. Il n'est pas influencé par un traitement par l'héparine. [5]La recherche d'anomalies moléculaires est réservée à des centres de recherche.

D / Résistance à la protéine C activée / mutation facteur V Leiden

La résistance à la protéine C activée est liée à une mutation touchant l'un des sites de clivage du facteur V par la protéine C activée.

Le diagnostic repose sur un test de dépistage consistant à mesurer un temps de coagulation en présence de protéine C activée. Si le patient est normal, le temps de coagulation est allongé au-delà d'un certain seuil. Il sera plus court si le patient est porteur de la mutation facteur V Leiden. En présence d'une résistance à la protéine C activée, il est nécessaire de rechercher la mutation facteur V Leiden. Cette recherche de mutation constitue le test de confirmation et permet de préciser le caractère hétérozygote ou homozygote de la mutation.

E / Mutation G20210A du gène de la prothrombine

Cette mutation décrite en 1996 par Poort se situe dans la région non traduite du gène de la prothrombine (facteur II). Elle est associée à des taux de prothrombine plus élevés que ceux retrouvés chez les sujets non porteurs de la mutation. Cependant, le recouvrement est important entre les taux de prothrombine retrouvés dans les deux populations (sujets porteurs de la mutation et sujets non porteurs). La mesure du taux de prothrombine ne permet donc pas de faire le diagnostic.

Le diagnostic repose sur la recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine. Il permet, par ailleurs, de préciser le caractère hétérozygote ou homozygote de la mutation.

L'association mutation G20210A du gène de la prothrombine – mutation facteur V Leiden n'est pas rare, et est associée à un risque accru d'accident thromboembolique. Il est donc important de rechercher simultanément ces deux mutations. [5]

F /Hyperhomocystéinémie

L'homocystéine est un acide aminé souffré. Il a été montré qu'un taux élevé d'homocystéine expose à un risque accru d'accidents thromboemboliques veineux et artériels.

L'hyperhomocystéinémie peut être acquise ou constitutionnelle. Une carence en vitamine B12 ou en folates peut s'accompagner d'une augmentation modérée de la concentration circulante.

Deux enzymes sont impliquées dans le métabolisme de l'homocystéine, le méthylène tétra-hydrofolate réductase (MTHFR) et la cystathionine bêta-synthase (CBS). Une mutation touchant l'une de ces deux enzymes peut être à l'origine d'une hyperhomocystéinémie constitutionnelle. [5]

Une mutation, la mutation C677T conduit à un variant thermolabile de la MTHFR associé à des taux modérément élevés d'homocystéine (inférieurs à 100 µmol/L, le plus souvent moins de 50 µmol/L). La recherche de la mutation est aisée en biologie moléculaire ; cependant, compte tenu de la prévalence importante de la mutation dans la population générale (environ 30 % à l'état hétérozygote), l'intérêt de cette recherche est considéré par certains comme limité.

Les mutations de la CBS sont rares, mais conduisent à des taux très élevés d'homocystéine associés à des thromboses veineuses, mais aussi artérielles, telles que des infarctus du myocarde chez le sujet jeune (dès l'âge de vingt ans dans certains cas). Les mutations en cause étant nombreuses, leur recherche est réservée à des laboratoires de recherche.

G / Augmentation du taux de facteur VIII

Intégrer la mesure du taux de facteur VIII au bilan de première intention est discuté. Les taux élevés de facteur VIII peuvent avoir une origine acquise ou constitutionnelle. Le diagnostic repose sur la mesure de l'activité coagulante du facteur VIII.

H / Dysfibrinogénémies

Certaines dysfibrinogénémies ont été associées à un risque thrombotique augmenté.

Le diagnostic repose sur la mesure du fibrinogène fonctionnel et du fibrinogène antigène. Les dysfibrinogénémies sont caractérisées par une dissociation entre le taux de fibrinogène fonctionnel et le taux de fibrinogène antigène.

Il n'est plus nécessaire d'ajouter au bilan de Thrombophilie la recherche d'une hyperhomocystéinémie, le dosage du facteur VIII et les dysfibrinogénémies. [6]

Conclusion

La maladie abortive chez la femme enceinte reste une entité complexe et fréquente, nécessitant une codification des bilans à demander en première intention devant des fausses couches à répétition, une étroite collaboration entre l'interniste et le gynécologue permettent d'éclairer rapidement le diagnostic et éviter les complications ou rechute de thromboses malgré un traitement anti coagulant au long cours.

La thrombophilie constitutionnelle notamment par la mutation G20210A du gène de la prothrombine isolé, reste une entité rare mais sa recherche systématique a pu diagnostiquer et traiter notre cas avec comme résultat une grossesse évolutive sans complications au cours de son suivi.

Référence :

[1] Thrombophilies constitutionnelles et syndrome des anti phospholipides - 03/12/21

[4-0280] - Doi : 10.1016/S1634-6939(21)56291-7, P. Suchon a, b, M.I. Kosta a, b, P.E. Morange a, b, *

[2]- Thrombophilies constitutionnelles - 01/01/02 [19-2080] Ismaïl Elalamy : Maitre de conférences des Universités, praticien hospitalier,

[3]- Évaluation prospective sur 10 ans du score de Lyon dans la prévention de la maladie thromboembolique chez la femme enceinte. Résultats sur 445 patientes à risque : 1, C. Fleury 2, P. Amaranto 3, L. Rugeri 4, M.C. Trzeciak la revue de médecine interne, 2015

[4] -Plu-Bureau, G. (2018). Thrombophilie chez la femme enceinte. Conséquences et recommandations. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*, 43(2), 78.

[5]- Conard, J. (2005). Utilisation des antithrombotiques chez la femme enceinte. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 34(8), 757-762.

[6] - Recommandations [Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose] - France - 2009),