

La thrombophilie du point de vue du biologiste : revue de littérature.

Fatima Zahra Koubali ¹ ; Ahlam Kamboui ¹ Imane Tlemçani ¹ Moncef Amrani Hassani ¹

fatimazahra.koubali@usmba.ac.ma; +212689424649

¹ Laboratoire d'hématologie biologique, CHU Hassan II, Fez, Maroc

Abstract : *Thrombophilia is characterized by a state of hypercoagulability influenced by biological risk factors, whether acquired or hereditary. The decision to perform a thrombophilia workup is currently based on specific criteria, including whether the thrombosis is provoked or unprovoked, the age at the first thrombotic event, family history, and the presence of recurrent episodes. However, interpreting the results remains challenging due to the limitations of certain tests and the need to correlate laboratory findings with the patient's clinical and therapeutic context. Therefore, the expertise of clinicians specialized in thrombotic disorders is essential to assess the true value of the workup, identify risk factors, and tailor patient management. In complex cases, a multidisciplinary discussion is necessary to optimize the therapeutic strategy.*

Key words : Thrombophilia, Hypercoagulability, venous thrombosis, Thrombophilia screening

Résumé :

La thrombophilie se caractérise par un état d'hypercoagulabilité influencée par des facteurs de risque biologiques, qu'ils soient acquis ou héréditaires. La réalisation d'un bilan de thrombophilie est actuellement envisagé en fonction de critères précis, notamment le caractère provoqué ou non de la thrombose, l'âge de survenue du premier événement, les antécédents familiaux et la présence de récides. Cependant, l'interprétation des résultats reste délicate en raison des limites techniques de certains tests et de la nécessité de croiser les données biologiques avec le contexte clinique et thérapeutique du patient. C'est pourquoi l'expertise des centres spécialisés dans les maladies thrombotiques est essentielle pour évaluer l'utilité réelle du bilan, identifier les facteurs de risque pertinents et adapter la prise en charge, notamment dans les cas complexes où une discussion multidisciplinaire s'impose pour optimiser la stratégie thérapeutique.

Mots clés : Thrombophilie, Hypercoagulabilité, thrombose veineuse , Bilan de thrombophilie

Introduction :

La thrombophilie, définie par la Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase ainsi que par l'Organisation Mondiale de la Santé, correspond à une prédisposition accrue aux thromboses due à des altérations du système de coagulation [1]. Elle se caractérise par un état d'hypercoagulabilité favorisant la survenue de thromboses, à l'origine des maladies thromboemboliques veineuses essentiellement. Pathologie fréquente, son incidence annuelle en France est estimée à 1/10 000 [2]. Son pronostic est sévère en raison de complications telles que le syndrome post-phlébitique (touchant 30 % des patients) ou l'embolie pulmonaire mortelle (2 % des cas) [3].

La thrombophilie peut être d'origine acquise, héréditaire, ou résulter de l'interaction entre facteurs génétiques et environnementaux [4]. L'essor des prescriptions du bilan biologique de thrombophilie reflète la mise en évidence croissante d'anomalies de la coagulation, ce bilan constituant un élément clé du diagnostic .

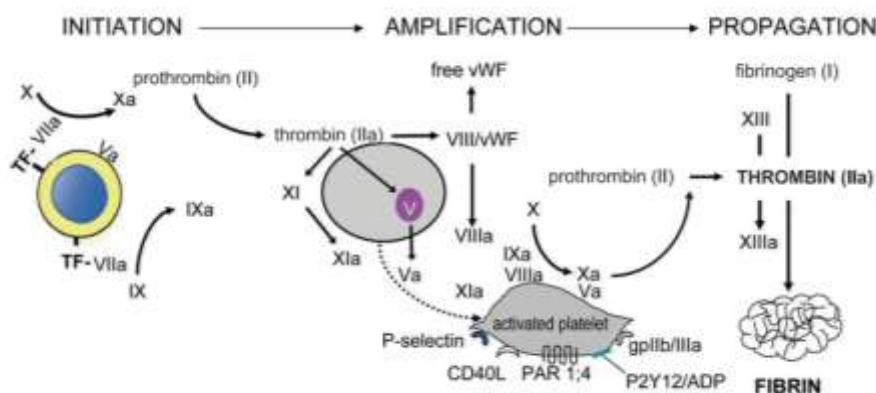
Rappel physiologique :

1-La coagulation :

Classiquement les étapes de la coagulation font intervenir la voie endogène et exogène, cette théorie a été récemment substituée par une théorie moderne caractérisée par trois phases : initiation, amplification et propagation [5]

Figure

2- Les



1 : les étapes de la coagulation selon la théorie moderne [6]

inhibiteurs physiologiques de la coagulation :

a) L'antithrombine (AT) :

L'antithrombine est une glycoprotéine à chaîne unique fabriquée par le foie indépendante de la vitamine K. La moyenne de sa concentration plasmatique est de 125 mg/l et sa demi-vie plasmatique moyenne est de 65 heures. [8, 9, 10]

L'AT se compose de 2 sites fonctionnels: le premier site réactif dans sa partie C terminale qui va se relier aux sérines protéases et le second site de liaison aux héparanesulfates du vaisseau situé dans sa région N terminale [11-12].

L'AT joue un rôle essentiel pour freiner les mécanismes de coagulation. Elle inhibe à la fois le FVIIa, le FIXa, le FXa, le FXIa et la thrombine [13,14].

b) La protéine C (PC) :

La protéine C, est une glycoprotéine plasmatique de 62 kDa, synthétisée par le foie vitamine K dépendante, sa concentration dans le plasma est comprise entre 3 à 5 mg/l. Elle a une demi-vie est d'une valeur comprise entre 6 et 8 heures. Les taux sont diminués en présence de traitement antivitamine K (AVK) [15].

Le système de la protéine C a un rôle primordial dans la régulation du mécanisme thrombogène [16]. La protéine C, est un zymogène qui est activé en sérine-protéase par la thrombine fixée sur la thrombomoduline. Son activité consiste à dégrader facteurs Va et VIIIa, en présence de son cofacteur la protéine S, de calcium Ca et de vitamine K [17].

c) Protéine S (PS) :

La PS est une protéine dépendante de la vitamine K comprends 635 aa son poids moléculaire est de 69 kDa. Synthétisée par le foie mais aussi par les cellules endothéliales, les cellules de Leydig et le cerveau. Sa concentration plasmatique est à peu près 25 mg/L et sa demi-vie est de 42 heures.

La PS est considéré comme un cofacteur non enzymatique de la PCa dans son action protéolytique sur les facteurs Va et VIIIa. In vitro elle a une activité inhibitrice directe sur les facteurs Xa et Va.

d) inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) :

Le TFPI peut circuler sous 2 états, un état corrélé aux lipoprotéines et un état libre qui assure l'activité anticoagulante. Le TFPI a comme effet d'inhiber l'activité catalytique du complexe FT-VIIa.

3- Inhibition de la coagulation :

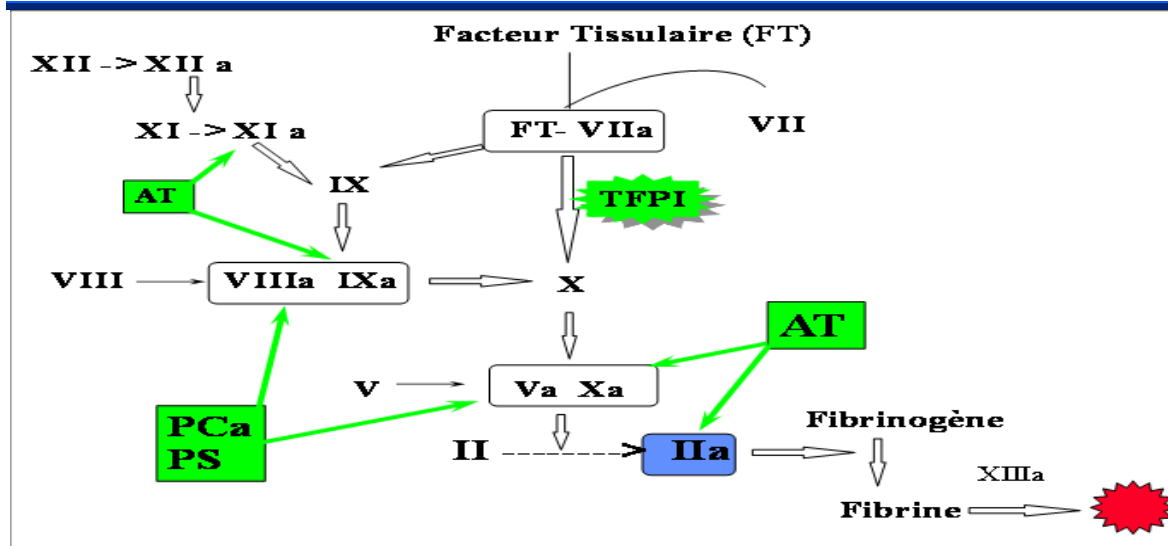


Figure 2 : Les étapes de l'inhibition de la coagulation[7]

La thrombophilie :

1- Historique :

Le déficit en antithrombine (AT) fut le premier rapporté, en 1965, par Egeberg, en étudiant une famille Norvégienne avec une haute tendance à la thrombose veineuse. Furent ensuite découverts les déficits en protéine C (Griffin et al en 1981) et en protéine S (Comp et al en 1984). Plus récemment, la mutation des gènes F5G1691A (ou FVR506Q ou encore FV Leiden) découvert en 1994 par Bertina et al, et la mutation F2G20210A découvert en 1996 par Poort et al, ont été décrites comme à risque de thrombose veineuse en 2007 par Reitsma & Rosendaal.

En parallèle, une élévation du facteur VIII a également été démontrée comme étant un facteur de risque (Koster en 1995 et Kraaijenhagen en 2000). De même, l'hyperhomocystéinémie a été associée à un facteur de risque biologique (den Heijer, 1996). Toutefois, la pertinence clinique de ces deux derniers facteurs semble faible. Dans les années 1980-1990, la prescription du bilan de thrombophilie est devenue commune et systématique chez des patients non sélectionnés et leurs parents, en dépit du fait qu'il y avait pas d'évidence que ces tests aient une utilité clinique. [18,19].

2- La thrombophilie constitutionnelle :

Les déficits constitutionnels et mutations associés à la thrombophilie incluent notamment le déficit en antithrombine (AT), qui se manifeste par une réduction de son activité inhibitrice conduisant à une augmentation de la thrombine (FIIa), avec deux types principaux : le type 1 (déficit quantitatif) où les sujets hétérozygotes présentent un taux d'AT d'environ 50 % mais avec une fonction conservée, et le type 2 (déficit qualitatif) où la protéine est sécrétée normalement mais présente des anomalies fonctionnelles, classées en trois sous-types (IIRS : site réactif, IIHBS : site de liaison à l'héparine et II PE : site de liaison à l'héparine avec effet pleiotropique). Le déficit en protéine S, de transmission autosomique dominante à pénétrance variable, est classé en trois types (I quantitatif, II qualitatif rare et III avec PS libre basse malgré une forme totale normale). Le déficit en protéine C, également autosomique dominant à pénétrance variable, concerne majoritairement des formes hétérozygotes, divisées en type I (déficit quantitatif, 80 % des cas) et type II (déficit qualitatif).

La mutation du facteur V Leiden (FVL), responsable d'une résistance à la protéine C activée (APC), résulte d'une substitution génétique entraînant un retard de protéolyse du FVa et une génération accrue de thrombine [21, 22]. Enfin, la mutation du gène de la prothrombine (FII G20210A) provoque une augmentation des taux plasmatiques de prothrombine de plus de 30 %, favorisant une hypercoagulabilité [23]. Ces anomalies, toutes de transmission autosomique dominante, perturbent l'équilibre coagulation/inhibition, avec des prévalences variables : le FVL et la mutation FII G20210A étant les causes les plus fréquentes de thrombophilie constitutionnelle (voir tableau 1).

	Prévalence dans la population générale	Prévalence dans la population avec MVTE	Risque relatif (RR) de thrombose*	RR de récurrence de MVTE
Thrombophilie sévère				
Déficit en AT	0.02 %	1 %	≈ 15	1.9 - 2.6
FVL (homozygote)	0.02 %	< 2 %	≈ 10	1.2 (0.5 – 2.6)
Double hétérozygote (FVL et FII G20210A)	0	< 2 %	≈ 10	(0.6 - 1.9)
Déficit en PC	0,2 - 0,4 %	3 %	4 - 6	1.4 - 1.8
Déficit en PS	0.03 - 0.5%	1 % - 2 %	1 - 10	1.0 - 1.4
Thrombophilie non sévère				
FVL (hétérozygote)	3 – 7 %	20 %	3 - 5	1.2 - 1.4
F2 G20210A (hétérozygote)	0.7 – 4 %	6 %	2 - 3	0.7 - 1.4

Tableau 1 : Fréquence et risque thromboembolique des thrombophilies constitutionnelles. [20]

3- La thrombophilie acquise :

a) Syndrome des anticorps anti phospholipides (SAPL)

Il s'agit d'une maladie acquise et complexe, marquée par la présence d'autoanticorps et une activation du système du complément. Le diagnostic repose sur des critères cliniques, incluant des thromboses (artérielles ou veineuses) et des complications obstétricales, ainsi que sur au moins un critère biologique. Ce dernier peut être la détection d'un anticoagulant lupique, d'anticorps anticardiolipines (de type IgG ou IgM) et/ou d'anticorps anti-β2-glycoprotéine I (IgG ou IgM) [24].

b) Autres thrombophilies acquises :

L'association entre le cancer, les hémopathies (notamment les syndromes myéloprolifératifs tels que la polyglobulie de Vaquez ou la thrombocythémie essentielle, souvent liées à la mutation *JAK2 V617F*), et la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est bien établie et documentée dans la littérature [25].

Par ailleurs, certaines thrombophilies acquises, comme l'homocystinurie (due à un déficit en cystathionine bêta-synthétase) et l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) [27], peuvent également être recherchées en deuxième intention dans des contextes cliniques spécifiques [26].

Déficits acquis en antithrombine	Déficits acquis en protéine C	Déficits acquis en protéine S
Insuffisance hépatocellulaire	Insuffisance hépatocellulaire	Dysfonction hépatique
Consommation (chirurgie, thrombose étendue, CIVD, LAM3, pré-éclampsie)	Consommation (chirurgie, thrombose étendue, CIVD, LAM3, pré-éclampsie)	Consommation (chirurgie, thrombose étendue, CIVD, LAM3, pré-éclampsie)
Grossesse	Grossesse et pendant quelques jours en postpartum	Grossesse et jusqu'à trois mois en postpartum
Protéinurie (syndrome néphrotique)	Plasmaphérèse ; CEC	Protéinurie (syndrome néphrotique)
Dénutrition	Drépanocytose homozygote	Drépanocytose homozygote
Alcoolisme marqué	Alcoolisme marqué	Alcoolisme marqué
Chylothorax (après chirurgie cardiaque pédiatrique)	Auto-Ac anti-protéine C (très rares)	Auto-Ac anti-protéine S (très rares)
Héparines à dose curative (HBPM, HNF)	Traitements par AVK	Traitements par AVK
Traitements par estrogènes (contraceptifs oraux contenant plus de 30 mg d'éthinyl estradiol)	Hypovitaminoses K	Traitements par estrogènes (contraceptifs oraux, hormonothérapie de la ménopause)
Traitements par L-asparaginase	Traitements par L-asparaginase	Traitements par L-asparaginase
		Syndrome inflammatoire

Tableau 2 : cause de déficit acquis en inhibiteur de la coagulation [28]

4- Autres facteurs de risque biologiques :

Plusieurs facteurs biologiques augmentent le risque thrombotique : l'hyperhomocystéinémie sévère ($>100 \mu\text{M}$), souvent liée à des carences en vitamines B ou à des mutations comme *MTHFR* [29] ; l'élévation persistante du facteur VIII ($>150\text{-}200\%$), d'origine souvent inflammatoire [30] ; les dysfibrinogénémies [31] ; et le groupe sanguin non-O, associé à des taux plus élevés de facteur Willebrand et de FVIII [32].

Les études génomiques (GWAS) identifient également de nouveaux variants (*F5*, *ABO*, *FGA-FGG* ...), ouvrant des pistes pour expliquer les thromboses idiopathiques [33]. Ces facteurs, bien que divers, soulignent l'importance d'une approche personnalisée dans l'évaluation du risque thrombotique.

5- Diagnostic biologique de la thrombophilie :

a) Recommandations pour l'évaluation biologique des thromboses veineuses thromboemboliques [28] :

La réalisation d'un bilan de thrombophilie constitutionnelle ne doit pas être systématique après un premier épisode de maladie veineuse thromboembolique (MVTE), particulièrement au-delà de 50 ans, que la thrombose soit provoquée ou non. Les indications validées pour ce bilan incluent : un premier épisode de thrombose veineuse profonde proximale ou d'embolie pulmonaire non provoqué survenant avant 50 ans avec antécédents familiaux au premier degré de maladie thromboembolique, les épisodes thromboemboliques récidivants (comprenant au moins un épisode proximal non provoqué avant 50 ans), ainsi que les thromboses sur sites veineux atypiques. Pour les situations cliniques complexes, une évaluation par un centre expert multidisciplinaire est recommandée.

La recherche d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) est indiquée chez les patients de moins de 50 ans présentant une thrombose veineuse proximale ou une embolie pulmonaire non provoquée, une thrombose sur site inhabituel, ou des récurrences thromboemboliques. Elle doit également être envisagée en cas d'association à une nécrose cutanée ou d'antécédents de pathologie vasculaire placentaire, indépendamment de l'âge.

Concernant les autres anomalies thrombotiques acquises, la recherche de mutations associées aux syndromes myéloprolifératifs n'est pas justifiée après un premier épisode non provoqué de MVTE, sauf en présence de thromboses atypiques. En revanche, la recherche d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne doit être envisagée devant toute thrombose atypique associée à des signes d'hémolyse ou à une cytopénie.

Cette approche stratifiée, basée sur les caractéristiques cliniques et les facteurs de risque individuels, permet une prise en charge optimale tout en évitant les investigations biologiques inutiles. L'avis spécialisé reste indispensable dans les cas complexes ou atypiques.

Auparavant, il était recommandé d'effectuer le bilan à distance de l'épisode aigu et du traitement anticoagulant. En 2022, les recommandations sont, si cela est possible, de réaliser le bilan au moment du diagnostic, avant le début d'un traitement anticoagulant et sans que celui-ci soit retardé.

	Transitoires	Persistants
Majeurs	• Chirurgie avec anesthésie générale de plus de trente minutes dans les trois derniers mois • Fracture des membres inférieurs dans les trois derniers mois • Immobilisation de plus de trois jours pour motif médical aigu dans les trois derniers mois • Contraception oestroprogestative, grossesse, post-partum, traitement hormonal de la ménopause	Cancer actif
Mineurs	• Chirurgie avec anesthésie générale de moins de trente minutes dans les deux derniers mois • Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite pendant au moins trois jours • Immobilisation de moins de trois jours pour motif médical aigu dans les deux derniers mois • Voyage de plus de six heures	Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, rectocolite hémorragique

Tableau 3 : facteur de

risque de la MTEV

NB : une MTEV est « non provoquée » si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant

b) Quelles analyses : [28]

- Thrombose de localisation habituelle :

- une numération et formule sanguine qui permettra de déceler un syndrome myéloprolifératif ou une anémie,
- un bilan de coagulation de routine avec un TP et un TCA, sauf patient sous AOD, Ayant un apport diagnostic surtout pour les SAPL .
- le dosage d'activité des inhibiteurs de la coagulation : AT, PC et PS. En cas de déficit, il faut exclure une cause acquise(tableau 2) et contrôler l'anomalie. Si une suspicion de déficit constitutionnel est confirmée, un typage plasmatique doit être réalisé dans le but de mesurer l'activité et la quantité de l'inhibiteur .

L'intérêt du génotypage a été montré récemment pour l'AT notamment car il apporte des informations supplémentaires sur le caractère thrombogène des

mutations, notamment dans le groupe HBS qui n'entraînent pas toujours un déficit mesurable par les tests sanguins classiques

[35]. Il peut également être utile dans le diagnostic des mutations silencieuses qui augmentent le risque de caillots sans forcément diminuer le taux d'AT/PC/PS dans le sang, et d'aider au conseil génétique dans les formes récessives par exemple : la recherche des mutations FVL et F2 G20210A (consentement nécessaire),

- la recherche d'un anticorps antiphospholipides (pour le diagnostic de SAPL) qui inclut la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique, d'anticorps IgG anticardiolipine et anti- β 2-glycoprotéine-I(β 2GP1) .La présence d'un anticoagulant circulant de type lupique e/ou d'anticorps anticardiolipine et/ou d'anti- β 2GP1 sur 2 prélèvements réalisés à au moins 12 semaines d'intervalle dans les 5 ans

suivant une thrombose veineuse ou artérielle ou des complications obstétricales définit le SAPL.

- Dans les thromboses de localisation atypique (splanchnique, veine porte, Budd-Chiari, etc.) :

- La recherche d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est indiquée en particulier en cas de syndrome de Budd-Chiari et de thrombose de la veine porte non cirrhotique et en cas de thrombose associée à des signes d'hémolyse et/ou à une cytopénie ;
- Les mutations associées aux néoplasies myéloprolifératives : JAK2 V617F est à rechercher en cas de thrombose veineuse splanchnique sans cause, et CALR en cas de splénomégalie de plus de 16 cm et de numération plaquettaire supérieure à 200 G/L

c) Comment effectuer un bilan de thrombophilie :

i. pré analytique :

Les recommandations du GFHT, mises à jour en juin 2020, sont de prélever préférentiellement sur tube citrate de sodium à 0,105-0,109 M (3,2 %) (tubes à 0,129 M/3,8 % acceptables), après un tube de purge ou en première position si la ponction veineuse est franche.

Le transport doit être le plus rapide possible, idéalement dans l'heure, à température ambiante, entre 15 et 25 °C. La centrifugation préconisée est d'au moins 15 minutes à 1 500-2 000 g ou de 10 minutes à 2 000-2 500 g (frein en puissance maximale possible) (objectif : moins de 10 G/L de plaquettes résiduelles). Une double centrifugation avec étape de décantation intermédiaire systématique est recommandée pour la recherche des anticoagulants de type lupique (LA). Si les analyses sont différées, les plasmas doivent être congelés en aliquotes de petits volumes, idéalement à une température inférieure ou égale à - 70 °C, mais de façon acceptable à une température inférieure ou égale à - 20 °C, et transportés de préférence en carboglace. La décongélation doit être rapide (2 à 4 minutes), à 37 °C, de préférence au bain-marie, suivie d'une homogénéisation par retournements (six allers-retours). En cas de transport en carboglace, attention à l'acidification du milieu (pouvant interférer avec la recherche de LA), qui peut être contrecarrée en conservant les tubes au moins 24 heures à - 70 °C ou par une décongélation tubes ouverts.

ii. Méthodes et stratégie pour explorer les inhibiteurs de la coagulation :

- Précaution chez les patients traités par les anticoagulants : [34]
- Sous HNF/HBPM à dose curative : une diminution de l'AT plasmatique doit être contrôlée après cinq à dix jours d'arrêt du traitement ;
- Sous AVK : la recherche d'un déficit en PC ou PS n'est pas recommandée. Les contrôles programmés après arrêt des AVK doivent être réalisés après au moins deux semaines d'arrêt pour la protéine C et trois semaines pour la protéine S ;
- Sous anticoagulants oraux directs (AOD) : l'activité de l'AT doit être évaluée avec une méthode fondée sur l'inhibition du facteur X en cas de traitement par dabigatran ou avec une méthode fondée sur l'inhibition du facteur II en cas de traitement par un AOD antiXa (rivaroxaban, apixaban). Les méthodes chronométriques de mesure des activités PC et PS ne doivent pas être utilisées. La recherche des mutations FVL et du facteur II par biologie moléculaire ainsi que le génotypage des AT, PC et PS peuvent être réalisés.

- Antithrombine : [28] [35,36]

Pour évaluer une suspicion de déficit en antithrombine (AT), la démarche recommandée consiste d'abord à mesurer l'activité cofacteur de l'héparine par méthode chromogénique avec un réactif optimal. Si cette activité s'avère diminuée, une mesure immunologique de l'AT doit être réalisée pour distinguer les déficits de type I (baisse de l'activité et de l'antigène) des déficits de type II (baisse isolée de l'activité). Dans le cas d'un déficit de type II, un génotypage du gène SERPINC1 est particulièrement recommandé car il fournit des informations plus précises que le test d'activité progressive sur la nature des mutations et permet une meilleure évaluation du risque thrombogène associé. Cette approche permet ainsi une caractérisation complète du déficit pour une prise en charge adaptée.

- Protéine C : [28] [36]

Pour évaluer initialement un déficit en protéine C (PC), il est recommandé de mesurer son activité par méthode anticoagulante (chronométrique) ou chromogénique (amidolytique). Bien que la technique chromogénique offre une meilleure reproductibilité et soit moins sujette aux interférences, elle présente une limite importante en ne détectant pas certains déficits fonctionnels de type Iib ou IIAC. Lorsque seul le dosage chromogénique est réalisé et que le résultat se situe dans les valeurs normales, il est essentiel de préciser dans le compte rendu que cette méthode ne permet pas d'exclure formellement tous les types de déficit en PC, notamment les variants dysfonctionnels. En cas de résultat anormal ou de difficulté d'interprétation, une discussion avec un centre expert doit être envisagée pour évaluer l'opportunité d'un génotypage du gène PROC, qui permettrait de caractériser précisément les anomalies moléculaires sous-jacentes et d'affiner l'évaluation du risque thrombotique associé.

- Protéine S : [37]

Le dosage de la protéine S libre, principalement réalisé par méthode ELISA, permet de détecter les déficits de type I et III. Bien que cette technique soit généralement préférée à la mesure d'activité coagulométrique, cette dernière reste nécessaire pour identifier les déficits de type II, plus rares mais fonctionnellement significatifs. La quantification immunologique de la PS totale n'est recommandée qu'en complément, pour affiner la caractérisation des déficits. Lorsque le dosage de l'activité anticoagulante n'a pu être réalisé et que la PS libre est normale, il convient de préciser dans le compte rendu que ce résultat n'exclut pas formellement un déficit de type II. Le dosage systématique de la C4bBP ou de la PS totale n'est pas justifié, ces paramètres n'étant

pas corrélés au risque thrombotique. En cas de déficit avéré ou de difficulté d'interprétation, une évaluation par un centre expert est nécessaire pour discuter l'intérêt d'un génotypage du gène *PROS1*, permettant une analyse moléculaire précise des anomalies en cause.

	Antithrombine	Protéine S	Protéine C
Test de dépistage d'un déficit*	Activité cofacteur de l'héparine de l'AT	Activité de la PS [®]	Activité anticoagulante de la PC
Valeurs de référence	80 - 120 % (à partir de 6 mois-1 an)	Homme ≥ 60 % Femme < 50 ans ≥ 50 % Femme > 50 ans ≥ 55 % (à partir de 6 mois)	70 – 140 % (à partir de 15 ans)
Interférences dans les dosages	AOD (en fonction du réactif utilisé et de l'AOD)	Taux élevés de FVIII [®] Facteur V Leiden [®] Présence d'anticoagulant circulant de type lupique Héparines [®] , AOD	
Déficits acquis	Atteinte hépatique Phase aiguë la thrombose CVD Syndrome néphrotique Traitement par HNF [®] Traitement par L-asparaginase	Atteinte hépatique AVK ou hypovitaminose K Phase aiguë la thrombose CVD Syndrome néphrotique Grossesse Oestroprogestatifs Auto-anticorps	Atteinte hépatique AVK ou hypovitaminose K Phase aiguë la thrombose CVD Syndrome néphrotique Auto-anticorps
Types de déficits constitutionnels	Type I : quantitatif Type II : qualitatif - IIRS (<i>reactive site</i>) : anomalie du site réactionnel - IIHBS (<i>heparin-binding site</i>) : défaut de liaison à l'héparine - IIPE (pléiotropique)	Type I : quantitatif Type II : qualitatif	Type I : quantitatif Type II : qualitatif - II AM : défaut de l'activité amidolytique de la PC - II AC : défaut de l'activité anticoagulante non lié à l'activité amidolytique

* Méthode recommandée pour dépister tous les types de déficits.

Tableau 4 : Dosage des inhibiteurs de la coagulation

iii. Variants thrombogènes fréquents :

La recherche des variants thrombogènes fréquents FV Leiden (G1691A) et FII G20210A doit être effectuée par méthode moléculaire directe (PCR), conformément aux recommandations actuelles 38. Le consentement éclairé signé par le patient et le prescripteur est obligatoire avant toute analyse génétique. Les tests fonctionnels de résistance à la protéine C activée (RPCA) ne sont plus recommandés pour le dépistage du FV Leiden en pratique courante, sauf dans des situations particulières comme les transplantations hépatiques ou de cellules souches hématopoïétiques, où ils peuvent révéler un FV Leiden acquis. Cette approche est basée sur les dernières recommandations de la Société Française d'Hématologie (2020) et de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (2019), qui privilégient les méthodes moléculaires pour leur spécificité et leur fiabilité. Les techniques PCR, disponibles sous forme de kits commerciaux ou de méthodes développées en laboratoire, permettent une détection précise de ces mutations sans être affectées par les traitements anticoagulants. En cas de résultat positif, une consultation spécialisée est recommandée pour évaluer le risque thrombotique et discuter d'éventuelles mesures préventives pour le patient et sa famille.

iv. SAPL : [28]

- Précaution à prendre :

- Sous HNF/HBPM : seuls les réactifs contenant un agent neutralisant de l'héparine (polybrène, héparinase) peuvent être utilisés
- Sous AVK : si l'INR est compris entre 1,5 et 3,0, les tests sont à réaliser directement sur un mélange à parties égales du plasma du patient et d'un plasma témoin, mais la sensibilité de la recherche de LA est réduite. Si l'INR est supérieur à 3,0, la recherche ne doit pas être faite (risque de faux-positif) ;
- Sous AOD ou argatroban : il existe un risque de faux-positif, même à de très faibles concentrations en anticoagulant (inférieures à la limite de quantification). Après pré-traitement du plasma par du charbon activé, une recherche négative permet d'exclure un LA, mais si la recherche est positive, il n'est pas possible de conclure formellement

- Strategie diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides :

À partir d'un même prélèvement, il convient de rechercher systématiquement les anticorps (Ac) IgG/IgM anti-cardiolipine et anti- β 2GPI et les anticoagulants de type lupique (LA) par méthode de coagulation.

Les Ac IgG/IgM anti-cardiolipine et anti- β 2GPI sont à rechercher sur plasma ou sérum, par méthodes immunologiques. Le seuil de positivité est supérieur ou égal au 99e percentile des distributions observées chez les sujets sains.

Pour la recherche de LA, deux tests de dépistage sont préconisés : un temps de venin de vipère Russel dilué dRVVT (Diluted Russell viper venom time) et un TCA mesuré à l'aide d'un réactif sensible (faible concentration en phospholipides (PL) et activateur type silice ou acide ellagique). Le dépistage est considéré positif s'il l'est avec au moins un test, en l'absence d'interférence (anticoagulants, inflammation). Si le dépistage est positif, doit être réalisé un test de confirmation de l'effet neutralisant d'une concentration élevée en PL sur l'action de l'inhibiteur, pour montrer la phospholipidodépendance de l'Ac (ne pas réaliser de test de confirmation en cas de dépistage négatif, car il existe un risque de faux positif).. Les résultats sont à exprimer sous forme de ratio, avec deux chiffres après la virgule (ratio screen/confirm ou % de correction (screenconfirm)/screen ou normalisation par rapport au plasma témoin) et, pour le TCA, sous forme d'indice de Rosner.

Conclusion :

La thrombophilie, qu'elle soit congénitale ou acquise, représente un défi clinique et biologique complexe nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. Sur le plan clinique, elle se manifeste principalement par des thromboses veineuses (phlébites, embolies pulmonaires), plus rarement artérielles (AVC, infarctus). Le diagnostic biologique repose sur une stratégie rigoureuse. La prise en charge repose essentiellement sur l'anticoagulation efficace et la prise en charge étiologique en cas de thrombophilie acquise.

Références:

- [1] Pinjala RK, Reddy LRC, Nihar RP, et al. Thrombophilia: how far and how much to investigate? *Indian J Surg.* 2012;74(2):157-160.
- [2] Roux A, Sanchez O, Meyer G. Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique ? *Réanimation.* 2008;17:355-362.
- [3] Elalamy I. Mécanismes et facteurs de risque des thromboses veineuses. *EMC Angéiologie.* 2002;19-2005.
- [4] Bilodeau C, Montella KR. Thrombophilia and thrombosis. In: *Medical Management of the Pregnant Patient.* 2014. p. 133-148.
- [5] Benkirane S, Benjelloun I, Najimi H, Souieh M, Zerrouk A, Mastrar A. Concept actuel de la coagulation. *Maroc Med.* 2009;31(4):287-293.
- [6] De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis–Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013;109(4):569-579. doi:10.1160/TH12-10-0772.
- [7] Elalamy I, Gerotziakas G, Lecrubier C. Physiologie et régulation de l'hémostase. *Rech Prat Hematol.* 2023.
- [8] Ditisheim S, Goossens N, Spahr L, Hadengue A. Coagulation et cirrhose: un nouveau regard. *Rev Med Suisse.* 2012;8(352):1652-1656.
- [9] Wikipédia. Coagulation sanguine [Internet]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine
- [10] Giansily-Blaizot JFS. Les facteurs de risque génétiques de la maladie thromboembolique veineuse. *Lett Pneumol.* [à compléter].
- [11] Samama MM, Elalamy I, Depasse F, Gerotziakas G. Rappels de la physiopathologie et de la sémiologie clinicobiologique. In: *Hémorragies et thromboses: du diagnostic aux traitements.* Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 3-25.
- [12] Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:140-156.
- [13] Alhenc-Gelas M, Aiach M. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose. *EMC Hematol.* 2007;[13-022-B-60]:1-18.
- [14] Elalamy I, Depasse F, Gerotziakas G, Samama MM. Rappels de la physiopathologie et de la sémiologie clinicobiologique. In: Samama MM, editor. *Hémorragies et thromboses: du diagnostic aux traitements.* Paris: Elsevier Masson; 2009.
- [15] Alhenc-Gelas M, Aillaud M, Delahousse B, Freyburger G, Le Querrec A, Reber G. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse: état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 2009;21:12-39.
- [16] Bezeaud A, Guillin MC. Physiologie de la coagulation. *EMC Hematol.* 2001;[13-019-A-20]:1-7.
- [17] Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:140-156.

- [18] Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010;149(2):209-220.
- [19] Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(3):275-281.
- [20] Gendron N, Smadja DM, Mauge L. Quand et quel bilan de thrombophilie réaliser ? *Arch Mal Coeur Vaiss Prat*. 2020;15-18. doi:10.1016/j.amcp.2020.03.008.
- [21] Kottke-Marchant K, Duncan A. Antithrombin deficiency: issues in laboratory diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:1326-1336.
- [22] Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1222-1231.
- [23] Roux A, Sanchez O, Meyer G. Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique ? *Réanimation*. 2008;17:355-362.
- [24] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
- [25] Konopacki J, Carmoi T, Lecoules S, Sekkach Y, Peter AL, Billhot M, et al. La recherche de la mutation JAK2 peut-elle être utile dans le bilan étiologique d'une maladie thromboembolique récidivante ? *Rev Med Interne*. 2010;31:e1-e3.
- [26] Helley D. Thromboses et hémoglobininurie paroxystique nocturne.
- [27] Chhih Y, Khibri H, Moncef A, Maamar M, Harmouche H, Tazi Mezalak Z. Thrombophlébite cérébrale révélant une homocystinurie familiale.
- [28] Groupe Français d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose. Bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie: recommandations du GFHT. *Option Bio*. 2023;(663-664):21-25.
- [29] Den Heijer M, Willems HPJ, Blom H, Gerrits W, Cattaneo M, Eichinger S, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood*. 2007;109:139-144.
- [30] Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:457-462.
- [31] Lacroix P, coordonnateur. *La maladie thromboembolique veineuse*. Paris: Société Française de Médecine Vasculaire; 2015. 281 p.
- [32] Dentali F, Franchini M. Recurrent venous thromboembolism: a role for ABO blood group? *Thromb Haemost*. 2013;110:1110-1111.
- [33] De Haan HG, Van Hylckama Vlieg A, Lotta LA, Gorski M, Bucciarelli P, Martinelli I, et al. Targeted sequencing to identify novel genetic risk factors for deep vein thrombosis: a study of 734 genes. *Thromb Haemost*. 2018.
- [34] Favaloro EJ. The futility of thrombophilia testing. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(4):499-503.
- [35] Trillot N, Dargaud Y, Gruel Y, et al. Le bilan biologique de thrombophilie: chez quels patients, quelles analyses et dans quels buts ? Propositions pratiques du GFHT et argumentaires. [En cours de validation].
- [36] Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White GC. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- [37] Dreyfus M. Protéine S. *Hématologie*. 2005;11(3):191-200.
- [38] Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B, Lind-Halldén C, Halldén C, Elf J. Genetic risk factors for venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(9):971-981. doi:10.1080/17474086.2020.1804354