

La thrombophilie : dépistage, contraception, grossesse

Alban Deroux
PH Médecine Interne,
CHUGA

Liens d'intérêts

- Expertises professionnelles et consultanat : expert (Boehringer Ingelheim, Sanofi Genzyme, ViforPharma)
- Travaux scientifiques et publications : 0
- Interventions aux congrès et manifestations : orateur (Sanofi Aventis France, EusaPharma, GSK, Exeltis Santé, Effik, AstraZaneca), convention d'hospitalité (SOBI, LFB, Novartis, Sanofi Genzyme, Takeda)
- Invention / détention d'un brevet ou d'un produit : 0
- Intérêts et liens personnels : 0
- Autre lien d'intérêt : 0

La thrombophilie, c'est quoi ?

« Ensemble des anomalies génétiques de l'hémostase prédisposant à des thromboses veineuses récidivantes »

- Association :
 - Histoire personnelle et/ou familiale documentée de MTEV (particulière par le caractère récidivant ou leur survenue avant 45 ans ou leur localisation inhabituelle)
 - Mise en évidence d'au moins un facteur génétique de risque identifié
- Extension « par abus de langage » aux conditions non génétiques pathologiques de l'hémostase (APL, facteur VIII ...)

De quoi parle-t-on ?

Génétique : thrombophilie

- Déficit en protéine C (MAD)
- Déficit en protéine S (MAD)
- Facteur V de Leyden (RPCa)
- Facteur II 20210A
- Déficit en AT (MAD)
- *Plus rare : dysfibrinogénémie, facteur VIII, MTHFR muté, facteur IX, X, XI...*

Acquis : MTEV acquise

- APL
- Hyperhomocystéinémie (part génétique MTHFR)
- *Augmentation des facteurs de coagulation...*

	Mutation F5 R506Q (facteur V Leiden)*	Mutation F2 G20210A (pro-thrombine)*	Anticoagulant lupique	Anticorps anticardiolipine	Anticorps anti-β2-glycoprotéine I	Déficit en antithrombine	Déficit en protéine C	Déficit en protéine S	Hyper homocystéinémie
			Anticorps antiphospholipides						
Prévalence dans la population générale	3-7%	0,7-4%	1-8%	5%	3,4%	0,02%	0,2%	0,03-0,13%	5-10%
Risque relatif pour un premier événement	5-7	2-3	3-10	0,7	2,4	15-20	15-20	15-20	1,5-2,5
Risque relatif pour une récursive	1,4	1,4	2-6	1-6	-	1,9-2,6	1,4-1,8	1-1,4	2,5

*Porteurs(euses) hétérozygotes.

Si FV homozygote :
RR de 80

Ne pas oublier les « *facteurs modifiables* »

- Etat physiologique de la grossesse et du PP : **RR 5-6**
 - Augmentation du complexe FVIII/FvW
 - Diminution de la protéine S (hyperœstrogénie)
 - Facteurs mécaniques (baisse marche, limitation diaphragme...)
- Surcharge pondérale → obésité
- Alitement (stase veineuse)
- Rôle du tabac ?

	Transitoire	Persistant
Majeur ^a	<p>Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois</p> <p>Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois</p> <p>Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois</p> <p>Contraception estroprogestative^b, grossesse^b, <i>post-partum</i>^b, traitement hormonal de la ménopause^b</p>	<p>Cancer actif</p> <p>Thrombophilies sévères^c : déficit en AT, Syndrome des antiphospholipides</p>
Mineur ^d	<p>Chirurgie avec anesthésie générale < 30 minutes dans les 2 derniers mois</p> <p>Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite ≥ 3 jours</p> <p>Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois</p>	<p>Thrombophilie non sévères : déficit en PC, PS, mutation homozygote FV, FII, double hétérozygote FV et FII</p> <p>Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique</p>

« Bilan » de thrombophilie

Quand ?

Quoi ?

Comment ?

Bilan de MTEV : Quand ?

- **Toute thrombose non expliquée chez le sujet de moins de 50 ans** (flou entre 40-50 ans)
 - Veineuse (MTEV proximale)
 - **Artérielle** (AVC, IDM)
- **MTEV récidivante** en l'absence de facteur causale persistant (ex : cancer) **et dans des sites atypiques**
- Intérêt : pour le patient probablement faible (hors grossesse et/ou APL) mais **pour l'enquête familiale +++**

Bilan de MTEV : Quoi ?

- Examen clinique (Néoplasie ? Behcet ? MAI ?)

- TP, TCA, **NFS +/- fibrinogène** : **TOUJOURS**

- Déficit en AT : activité puis antigène

- Déficit PC : **activité +/- antigène**

- Déficit PS : **activité + antigène**

- Facteur V et II muté : **génétique**

- **APL**

- Anticoagulant Circulant

- Anti CL et anti B2GP1

- HC (à jeun) +/- génétique (allèle 677T)

Héparine

AVK

AOD

MTEV et thrombopénie



- **Consommation plaquettaire**, recherche d'hémolyse vasculaire :
 - **MicroAngiopathie Thrombotique (PTT, SHU, ...)**
 - Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne
- Recherche une **activation plaquettaire** :
 - Médicamenteuse (TIH, VITT...)
 - Immunologique (SAPL)
 - CIVD
 - ...

Coût du bilan

Analyse	Coût (en euros)
Antithrombine	10,80
Protéine C : activité	13,50
Protéine S : activité et antigène	13,50
Facteur de Leiden	20,25
Facteur II	20,25
TP	5,40
TCA	5,40
Anticoagulant circulant	54,00
Anticardiolipine	18,90
Anti-B2GP1	18,90
TOTAL	180,90

En gynéco-obstétrique ?

- **ATCD personnel de MTEV pour grossesse et/ou contraception :**
 - Si bilan déjà fait : éventuellement APL.
 - Sinon, faire la « septade » classique : FII, FV, PC, PS, AT, HC et APLs.
- **Bilan autour d'un cas familial de MTEV sans diagnostic étiologique ou non documenté (grossesse ou contraception envisagée) :**
 - AT, PC, PS, facteur II et V muté si non documenté
 - *Pas les APL et facteurs non héréditaires sans ATCD personnel*
 - *Recherche ciblée si diagnostic familial identifié*
- **Bilan de pertes foétales inexplicées :**
 - **NFS, SAPL**
 - Discuter AT et Facteur II et V muté si pertes tardives (surtout si MTEV grossesse)
 - Discuter HC si pertes précoces
- **MTEV au cours de la grossesse :**
 - SAPL
 - Eventuellement AT, FII et FV

Bilan de MTEV : rappel SAPL

Critères cliniques	
Thrombose vasculaire	Pathologie de la grossesse
≥ 1 épisode(s) de thrombose (artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux dans n'importe quel tissu ou organe)	<ul style="list-style-type: none">• ≥ 1 mort(s) fœtale(s) (au moins à la 10^e semaine de gestation)• ≥ naissance(s) prématurée(s) avant la 34^e semaine de gestation à cause d'une éclampsie, prééclampsie ou d'une insuffisance placentaire• ≥ 3 pertes (pré)-embryonnaires consécutives (avant la 10^e semaine de gestation)
Critères biologiques	
<ul style="list-style-type: none">• Anticoagulant lupique présent à ≥ 2 occasions, à 12 semaines d'intervalle• Anticorps anticardiopline (IgG et/ou IgM) présents à un titre moyen ou élevé* à ≥ 2 occasions, à 12 semaines d'intervalle• Anticorps anti-β2-glycoprotéine I présents à un titre moyen ou élevé* à ≥ 2 occasions, à 12 semaines d'intervalle	
Un syndrome des antiphospholipides est présent si au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents.	
* C'est-à-dire > 40 ou au-dessus du 99 ^e percentile.	

Un point sur l'anticoagulant circulant

Piège(s) des APL

Tableau 1 / Critères de positivité des tests de diagnostic des LA.			
	Négatif	Douteux	Positif
Tests de correction			
- du TCA : Indice de Roener	<12	12 - 15	≥15
- du TTD *	<1,10	1,10 - 1,20	≥1,20
Tests de neutralisation			
- principe TCA ** (sec) : Δ t	<7	7 - 10	>10
- principe dRVVT *** : ratio normalisé	< 1,20		≥1,20

* Temps de thromboplastine diluée : Indice = temps du mélange (M+T)/temps du témoin.
** Raccourcissement du temps de coagulation après ajout de phospholipides (PE en phase hexagonale; Staciot LA).
*** Ratio normalisé = ([dRVVT dépist patient/dRVVT confirm patient]/[dRVVT dépist témoin/dRVVT confirm témoin]).

- Contrôle impératif à 12 semaines (risques de faux positif de l'ordre de 80-90%)
 - En particulier pour l'ACC
- Contrôle dans le **même laboratoire**
- **Lupus anticoagulant : doit disparaître en français +++**
 - *Présence d'un lupus associé si SAPL vrai : 35%*

Non présents dans les critères...

- Critères biologiques :
 - Seulement 3 types d'APL
 - Rôle pathogène prouvé des **anti-prothrombines** notamment (ex- SAPL séronégatif)
 - Isotype d'anticorps : **IgA +++**
- Critères cliniques :
 - **Rentabilité des APL sur 2 fausses-couches non expliquées : identique à 3 FCS**
 - Infertilité inexpliquée et anomalies d'implantation
 - Taux d'APL plus élevé en cas d'anomalie d'implantation
 - Action antitrophoblastique des APL

MISE A JOUR EN COURS...



Par exemple

Anti-prothrombines IgM / G :

- Très sensible (attention aux taux faibles)
- Expliquerait 20% des FCS inexpliquées, 10% des infertilités inexpliquées ?
- Serait plus spécifique d'une pathologie obstétricale versus MTEV

Antiphosphatidyléthanolamines IgM / G :

- Très rare
- Peu sensible
- Très spécifique
- Serait plus spécifique d'une pathologie obstétricale versus MTEV...

Bilan de MTEV : **comment** ?

- Thrombophilie « héréditaire » : dosage unique
 - VPN importante
 - *Si respect des conditions préanalytiques (traitement, grossesse, POP...)*
- **APL, HC : peuvent être réalisé à nouveau si nouvel évènement TEV**
- Contrôle en dehors de période d'oestrogénie et de traitement en cas d'influence
 - **PS** et POP, grossesse... : risque de faux positif
 - **APL (ACC)** et AVK / héparine : risque de faux positif
 - **AT** et héparine : risque de faux positif

Ordonnance biologique « type »

Faire pratiquer dans un LAM à jeun, sans traitement anticoagulant :

- NFS-plaquettes
- TP, TCA, fibrinogène
- Activité de l'antithrombine
- Activité de la protéine C
- Activité et antigène de la protéine S
- Mutation du Facteur II (*consentement joint*)
- Mutation du Facteur V (*consentement joint*)
- Recherche des anticorps antiphospholipides : anticorps anti B2GP1, anticardiolipines et anticoagulant circulant
- *Dosage de l'homocystéine*

Principe(s) de traitement

Principes de traitement

On ne traite pas la thrombophilie

→ On traite un **risque de récurrence de MTEV**

- Principe de base :
 - Durée du traitement adaptée à la présence d'un FDR transitoire
 - Si FDR transitoire, traitement 3 mois suffisent !
 - Si pas de FDR : traitement à vie ?
 - **En moyenne risque de récurrence : 30% sur 5 ans toute thrombophilie confondue.**
 - PEC des autres FDR

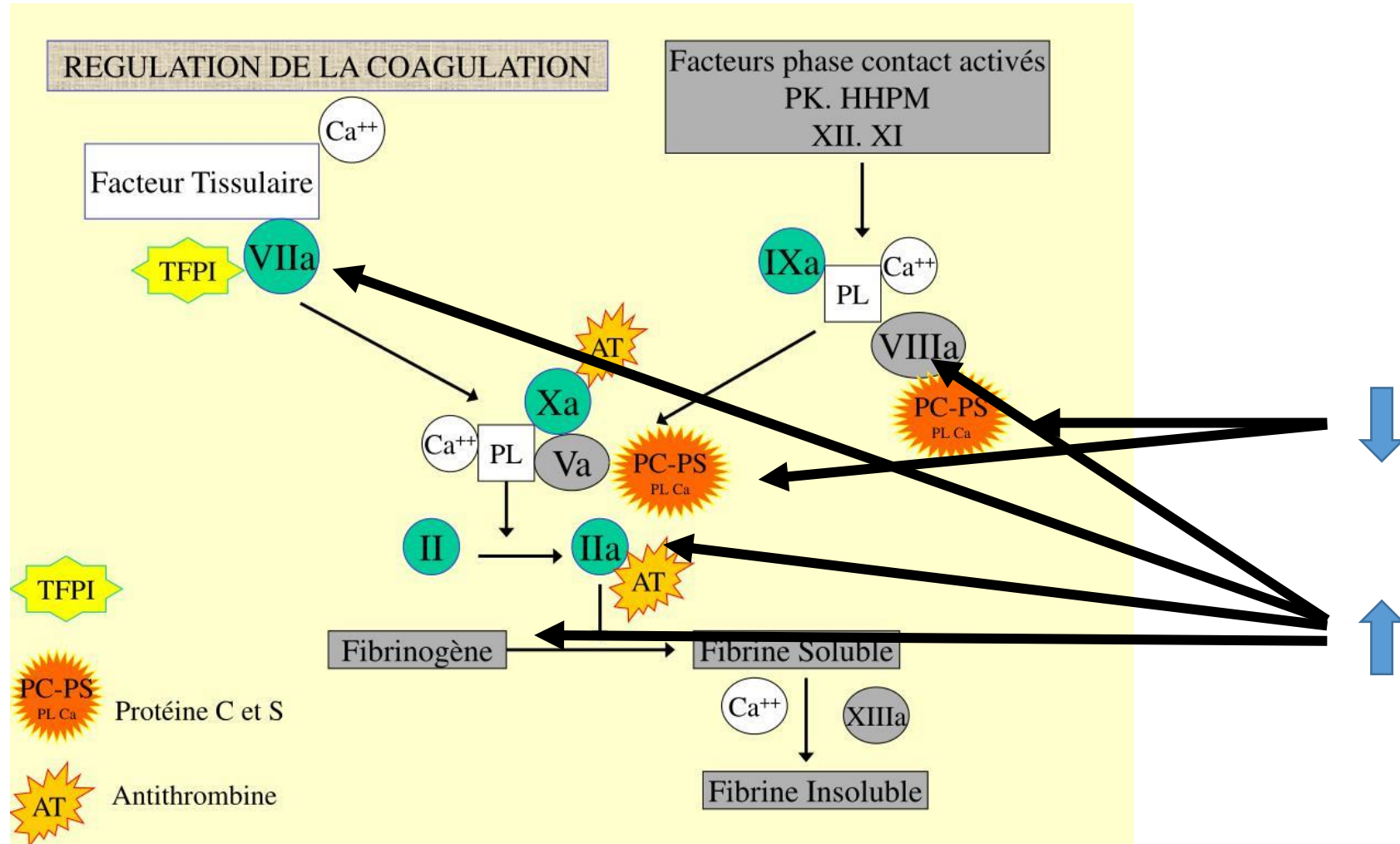
Traitement(s) de référence

- **Anticoagulation efficace** toute cause
 - **Prophylaxie secondaire** (quelquefois primaire, très rare)
 - HNF / HBPM : oui (*sauf déficit en AT*)
 - AVK : oui
 - AOD (*anticoagulants oraux directs*) : oui +/- (à éviter si SAPL : risque hémorragique idem et moins efficace versus AVK)
- Antiagrégant plaquettaire : **aucune étude montrant son efficacité**
 - Jamais si thrombophilie héréditaire
 - **Discutable sur SAPL** (relai au long cours, forme artérielle, **grossesse**) en prophylaxie primaire ou secondaire

- **Anticoagulation préventive si thrombophilie non traitée**
 - En cas de facteur de risque notamment immobilisation, PP...
 - Plusieurs possibilités : HBPM, bas de contention, voire AOD
- Autre(s) traitement(s)
 - Peu de nouvelles données
 - **Hydroxychloroquine** et SAPL : deuxième intention ou première intention si lupus
 - PEC cause de la thrombophilie *quand c'est possible*.

Contraception

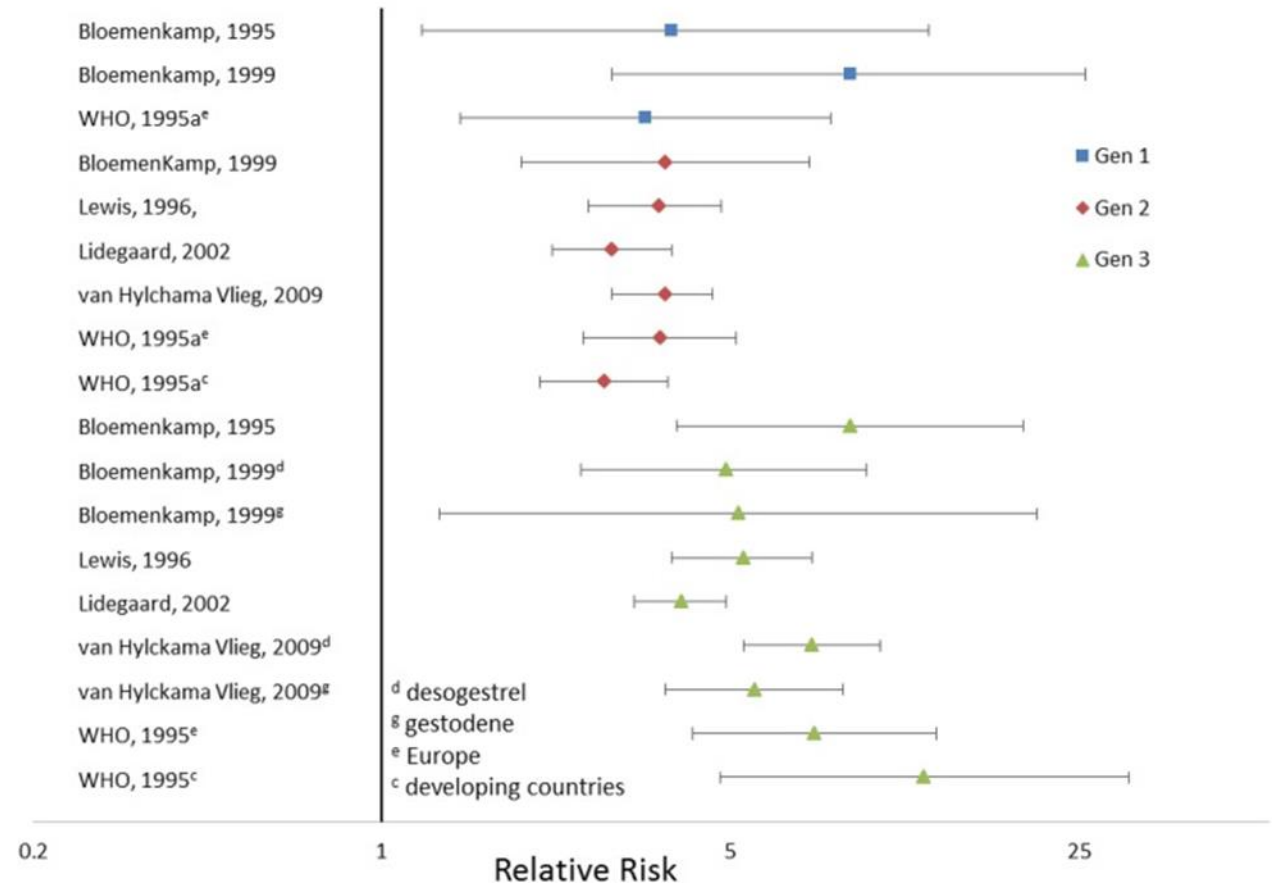
Rôle des œstrogènes dans la MTEV



Contraception combinée

- MTEV : RR x 2 à 6
- Incidence MTEV : 5 à 10 cas / 10000 / an
 - Inversement proportionnelle à la durée de prescription
 - Proportionnel à la dose d'EE
- Quand ne pas les prescrire ?
 - ATCD personnels de MTEV
 - Thrombophilie biologique (même sans évènement clinique)

Odds ratio of the incidence of venous thromboembolism due to the use of OCP compared to nonusers



ATCD Familiaux de MTEV 1^{er} degré



- **Si pas de thrombophilie identifiée**
 - Préférer autre moyen de contraception
 - **Prescription POP possible** (pas de données littéraires s'y opposant)
 - Thrombophilie identifiée rare
 - Nombreux facteurs précipitants
- Si thrombophilie non génétique
 - Risque identique population générale
 - Exemple : SAPL maternel
- *Ne pas hésiter à refaire une exploration de la thrombophilie acquise si signes cliniques (**APLs notamment**)*

Quand explorer avant de prescrire une COP?

- **En cas d'antécédent familial de MTEV au 1er degré avant 60 ans**
 - Si thrombophilie identifiée : pas d'autres recherches +++
 - Si pas de thrombophilie : bilan standard « pentade classique » (non acquise)
- **En cas d'antécédent personnel de MTEV**
 - Si bilan déjà fait : *ne refaire que les APL éventuellement*
 - Si pas de bilan : faire !
 - ***Mais ne pas prescrire la POP dans tous les cas***

Quid des progestatifs seuls ?

Table 2: Risk of recurrent VTE according to progestin-only contraception exposure during follow-up

Population of exposure during FU	Periods of exposure during FU#	Years of total FU	Number of recurrent VTE	IR (95% CI)	IRR ² (95% CI)	IRR ³ (95% CI)
Overall Population n = 419	Without hormones	1562.2	29	18.6 (12.9-26.7)	Ref	Ref
	Progestin-only contraception	564.7	6	10.6 (4.8-23.7)	0.6 (0.2-1.4)	0.6 (0.3-1.5)
Exposed to progestin-only contraception during FU n=163	Without hormones	288.2	2	6.9 (1.7-27.7)	Ref	Ref
	Progestin-only contraception	564.7	6	10.6 (4.8-23.7)	1.5 (0.3-7.6)	1.6 (0.3-7.8)

i.e. excluding women who never took progestin during FU

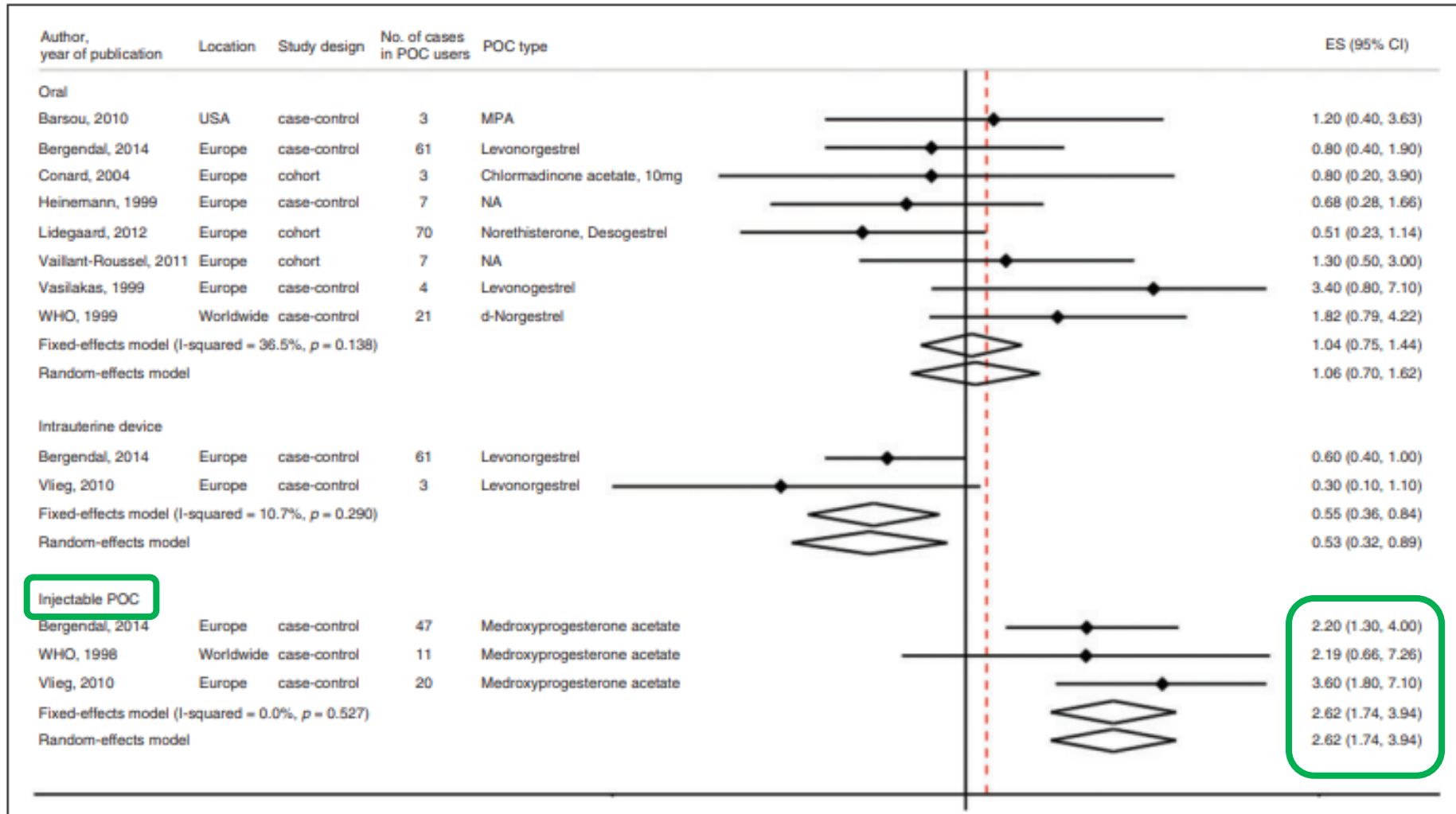
Risk of recurrent venous thromboembolism on progestin-only contraception: cohort study

by Emmanuelle Le Moigne, Cecile Tromeur, Aurelien Delluc, Maelenn Guillou, Zarrin Alavi, Karine Lacut, Dominique Mottier, and Gregoire Le Gal

En fonction du type de MTEV ?

Characteristics	Period with progestin				Period without hormones				p-value
	at initial VTE	Recurrent VTE	Women-years	IR (95%CI)	Recurrent VTE	Women-years	IR (95%CI)	IRR (95%CI)	
	No	6	399.9	15.0 [6.7;33.4]	18	1090.0	16.5 [10.4; 26.2]	0.9 [0.4; 2.3]	0.973
Thrombophilia	Yes	0	139.7	0	9	357.9	25.1 [13.1; 48.3]	-	
Provoked, non hormonal	No	4	455.3	8.8 [3.3; 23.4]	24	1186.2	20.2 [13.6; 30.2]	0.4 [0.1; 1.2]	0.398
	Yes	2	109.4	18.3 [4.5; 73.1]	5	376.0	13.3 [5.5; 32.1]	1.4 [0.3; 7.1]	
Combined Oral contraception	No	2	109.4	18.3 [4.6; 73.4]	12	680.0	17.6 [10.0; 31.1]	1.0 [0.2; 4.6]	0.398
	Yes	4	455.3	8.8 [3.3; 23.4]	17	881.8	19.3 [12.0; 31.0]	0.5 [0.1; 1.4]	
Isolated distal DVT		1	137.5	7.3 [1.0; 51.6]	9	352.6	25.5 [13.3; 49.1]	0.3 [0.0; 2.3]	0.664
Proximal DVT +/- PE		5	427.1	11.7 [4.9; 28.1]	20	1209.6	16.5 [10.7; 25.6]	0.7 [0.3; 1.9]	

En fonction du type de progestatifs ?



Cas de la grossesse

→ Pathologies vasculoplacentaires

→ MTEV

Thrombophilie et complications obstétricales

- Pas d'intérêt démontré du bilan de thrombophilie « complet » pour :
 - FCPs itératives
 - Données contradictoires pour les causes génétiques
 - Attention à l'homocystéinémie (supplémentation vitaminique +++)
 - Par contre, **APLs impératifs !**
 - Pathologie vasculoplacentaire / MFIU
 - Pas de données démontrées
 - Mais physiopathologie en faveur d'une imputabilité de la thrombophilie.
- Par contre, **intérêt des explorations pour la MTEV personnelle et/ou familiale.**
- **Intérêt discutabile en cas de MTEV pendant la grossesse (*surtout si T3 et PP*)**

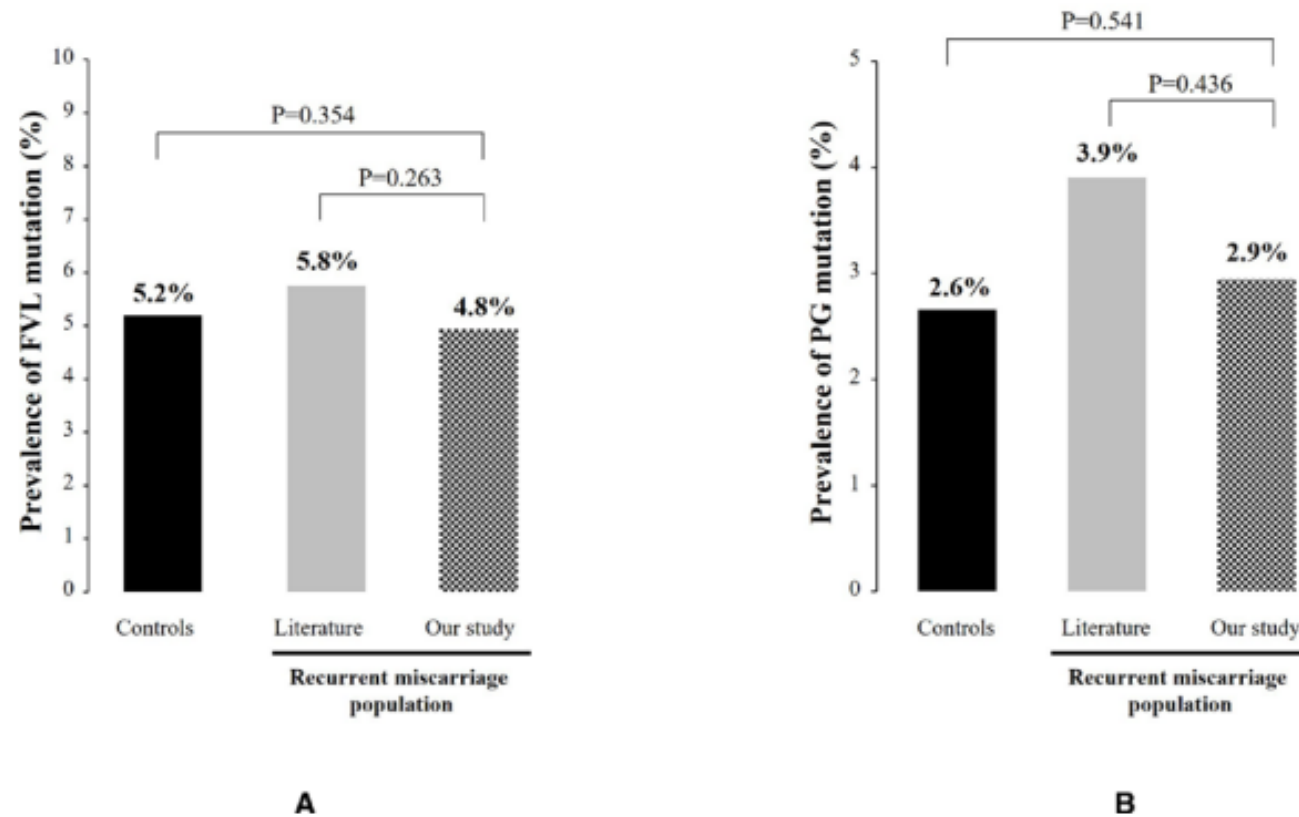


Figure 2 Prevalence of Factor V Leiden (FVL) mutation (A) and prothrombin gene (PG) mutation (B) in our study in women with recurrent miscarriages (crossed bar) compared with prevalence reported in literature in recurrent miscarriages (grey solid bar) and general population (black solid bar).

Thérapeutiques

- Pas d'intérêt démontré d'une HBPM dans la prévention secondaire avec ou sans thrombophilie au cours de la grossesse pour la prévention d'un évènement obstétrical
 - **Sauf si précoce** (à confirmer) – introduction dès l'implantation
 - **Sauf si SAPL +++**
 - Et intérêt pour prévention de la MTEV.
- Pas d'intérêt démontré de l'utilisation d'un AAP en cas de thrombophilie héréditaire
 - Quid de l'idiopathique ?
 - L'aspirine semble améliorer le pronostic obstétrical en cas de MTEV idiopathique ou antécédent obstétrical
- Intérêt d'un AAP dans le SAPL +++, en plus de l'HBPM

Focus : le SAPL



- **Antécédent de MTEV :**

- Aspirine
- HBPM curatif
- Hydroxychloroquine : si lupus indispensable ou 2^{ème} intention si SAPL primaire
- Eviter les AvK sauf si indispensable
- Pas les AODs bien sur

- **SAPL obstétrical « pur » :**

- Aspirine
- HBPM préventif
- En deuxième intention : HCQ, dose curative d'HBPM...

Evaluation du risque de MTEV, score STRATHEGE

Antécédents personnels et/ou familiaux de maladie thrombo embolique veineuse	Score
ATCD multiples de MTEV (TVP proximale ou EP) ou anticoagulants au long cours	12
ATCD unique de MTEV (*)	5
- EP ou TVP proximale	2
- TVP surale	-2
(*) avec facteur déclenchant	+1
(*) pendant une grossesse, en post partum ou sous contraception oestro progestative (durant les premiers mois de traitement)	2
ATCD familiaux de MTEV proximale idiopathique et/ou multiple et /ou sévère chez les apparentés du 1 ^{er} degré	0
ATCD familiaux de MTEV non sévère : distale et/ou avec facteur déclenchant et/ou de survenue après 60 ans	
Antécédents personnels de maladie thromboembolique artériels	
AVC, vascularite, embol artériel, maladie athéromateuse symptomatique	0/A

Thrombophilie	Score
Déficit en anti-thrombine	10
Déficit en protéine C ou protéine S	4
Facteur V Leiden, Facteur II 20210 A polymorphisme	
- hétérozygote	3
- homozygote	5
- double hétérozygote	4
Syndrome des Antiphospholipides (SAPL) +/- pathologie foeto placentaire	9/A
SAPL + thrombose artérielle et/ou veineuse	12

Pathologie foeto-placentaire	Score
Mort fœtale intra utéro	+2/A
ATCD de fausses couches précoces à répétition (≥ 3) ou 1 ATCD fausse couche tardive (≥ 9 semaines)	0/A
ATCD de pré-éclampsie, de HELLP Syndrome ou de décollement rétro placentaire	+1/A
Retard de croissance intra utéro	+2/A

Autres facteurs de risque	Score
Grossesses multiples > 3, insuffisance veineuse superficielle, âge > 35 ans, obésité, syndrome post thrombotique, lupus érythémateux disséminé sans Ac anticoagulant circulant	0



- 1 - 3 : HBPM doses préventives en post-partum (6 semaines)
 4 : HBPM doses préventives pendant T3 et post-partum (6 semaines)
 5 - 11 : HBPM doses préventives pendant toute la grossesse et en post-partum (6 semaines)
 12 : HBPM doses curatives pendant toute la grossesse et en post partum
A : aspirine à faible dose dès le début de la grossesse.

Ne pas tester, mais interroger !

Thrombophilia screening in women with recurrent first trimester miscarriage: is it time to stop testing? – a cohort study and systematic review of the literature

Therefore, we do not recommend routine investigation or treatment of thrombophilia in women with history of RM

PMA, stimulation et thrombophilie

- *Peu de données disponibles*
- Surrisque thrombotique, **phénotype particulier** :
 - 150 cas rapporté (mais sous-estimé)
 - RR entre 3 (antepartum) et 10 (T1)
 - Atteinte veineuse tête et cou (75% !) et artérielle (25%)
- Prévention si facteur de risque
 - HBPM J1 jusqu'à fin T1 voire PP selon thrombophilie
 - Cas particulier : **SAPL ou déficit en AT** et traitement curatif au long cours
 - HBPM dose curative
 - Privilégier les **protocoles de stimulation antagonistes** pour réduire le risque d'HSO (antagonistes GnRH) et transfert différé

