



SUPPLÉMENT AU CAHIER BIOFORMA N°20 : HÉMOSTASE ET THROMBOSE

ACTUALITES 2003

SOMMAIRE

1- ERRATUM.....	3
2- PRECISION SUR LE TEMPS DE THROMBINE (TT) ET LA SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT PAR L'HEPARINE	7
3- EXPLORATION DE LA FIBRINOLYSE A LA RECHERCHE D'UN RISQUE HEMORRAGIQUE OU D'UNE PREDISPOSITION AUX THROMBOSES	8
4 – NOUVEAUX TESTS D'EXPLORATION DE LA COAGULATION.....	14
5- PRINCIPALES VARIABLES PRÉ-ANALYTIQUES INTERVENANT SUR LES TESTS DE DÉPISTAGE DES THROMBOPHILIES.....	16
6- LE POINT SUR L'HOMOCYSTÉINE.....	18
7- THROMBOSE ET CANCER.....	20
8- LA MALADIE DE WILLEBRAND	27
9- FACTEURS DE RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE	42
10 - REMARQUES RECENTES SUR L'INR International Normalized Ratio.....	43
11- LES NOUVEAUX ANTI-COAGULANTS	45
12- CAS CLINIQUES D'HEMOSTASE	53
13 - QUELQUES MISES A JOUR.....	68

INTRODUCTION

Ce supplément a été coordonné par Carole Emile, Praticien hospitalier au laboratoire de biologie du CHI Le Raincy-Montfermeil, et MM Samama, Pr Emérite d'Hématologie, laboratoire d'Hématologie de l'Hôtel-Dieu (Paris), avec la participation active des :

- Pr Pierre Kamoun (hôpital Necker, Paris)
- Dr Annie Borel-Derlon (CHU Caen)
- Dr Patrick Van Dreden (Serbio, Genevilliers)
- François Depasse (LCL)

Et, pour les cas cliniques, des Drs Jacqueline Conard, Dr Marie-Hélène Horellou et Fabrice Juin.

Ce supplément est diffusé dans le cadre de la formation continue conventionnelle des directeurs et directeurs adjoints de LABM. Il n'est disponible que sur le cd-rom BIOFORMA LABH.

cd-rom contenant le Logiciel d'Autoformation des Biologistes en Hémostase. Dit L.A.B.H

Ce supplément est donc en version numérique mais vous pouvez l'imprimer pour le lire et le ranger avec le cahier n°20 auquel il se rattache.

En dehors d'un usage personnel et privé, toute reproduction totale ou partielle est interdite.

SUPPLÉMENT AU CAHIER BIOFORMA N°20 :
HÉMOSTASE ET THROMBOSE

1- ERRATUM

-page 44 : précisions dans l'encadré, chapitre IV 2. GÉNÉRALITÉS SUR LES TESTS D'HÉMOSTASE

Examens de laboratoire utiles au diagnostic étiologique d'une hémorragie

- Tests de dépistage et d'orientation : NFS plaquettes, TP, TCA, \pm TS ou PFA® à la recherche d'une maladie de Willebrand

- Puis :

* Dosage du fibrinogène et des facteurs de la coagulation

* Dosage du facteur Willebrand et du facteur VIII

* Etude des fonctions plaquettaires à la recherche d'une thrombopathie

* Recherche d'une altération de la fibrinolyse : temps de lyse raccourci, déficit en α 2-antiplasmine ou en PAI-1

* Dosage du facteur XIII

Anomalies allongeant le TCA, non hémorragipares	Anomalies responsables d'un syndrome hémorragique, non dépistées par les tests de dépistage et d'orientation
<ul style="list-style-type: none">➤ Déficit en facteur XII➤ Déficients en facteurs contacts : kininogène de haut poids moléculaire, prékallitrène	<ul style="list-style-type: none">➤ Déficit en facteur XIII➤ Déficit en α2-antiplasmine➤ Déficit en PAI-1

-page 89 : Formule de correction du taux de fibrinogène en fonction de l'hématocrite : formule erronée sur cette page.

Lorsque l'hématocrite est très perturbé, il convient de se reporter au schéma p35 pour ajuster la concentration d'anticoagulant à utiliser. Cette correction du volume de citrate est également nécessaire pour le dosage du fibrinogène.

-page 165 : Précisions sur l'utilisation de la formule de Cockcroft et Gault pour estimer la clairance de la créatinine à partir du seul dosage de la créatinine plasmatique.

Formule de Cockcroft et Gault : Clairance estimée de la créatinine (ml/mn)

Hommes :
$$\frac{(140-\text{âge}) \times P \text{ (kg)} \times 1,23}{\text{Pcr } (\mu\text{mol/l})}$$

Femmes :
$$\frac{(140-\text{âge}) \times P \text{ (kg)} \times 1,04}{\text{Pcr } (\mu\text{mol/l})}$$

P : poids ; Pcr = créatinine plasmatique ($\mu\text{mol/l}$)

Cette formule permet d'interpréter le degré d'insuffisance rénale après correction de la créatininémie en fonction de la masse musculaire, du sexe et de l'âge.

Une classification a récemment été proposée (ANAES 2002) pour estimer la sévérité de l'insuffisance rénale chronique :

- Insuffisance rénale modérée : clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min.
- Insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine comprise entre 15 et 29 ml/min.
- Insuffisance rénale terminale : clairance de la créatinine < 15 ml/min.

Un traitement par dialyse est proposé lorsque les symptômes de l'insuffisance rénale chronique apparaissent, soit habituellement lorsque la clairance de la créatinine est < 10 ml/min (ce traitement est dans tous les cas mis en route dès que clairance de la créatinine < 5 ml/min).

NB : Une insuffisance rénale sévère contre-indique le recours aux héparines de bas poids moléculaire.

Une contre-indication relative (insuffisance rénale modérée...) peut justifier une surveillance de l'activité anti-Xa chez les patients traités par une HBPM, surtout à dose dite curative.

Attention, dans certains cas, l'interprétation de la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault est difficile, notamment chez les patients sévèrement dénutris ou obèses, et en cas d'augmentation ou de diminution importante de la masse musculaire (traitement par corticoïdes au long cours, maladies musculaires, amputations...).

-page 165 : une erreur de frappe s'est produite dans le tableau ci-dessous. Il fallait lire :

Tableau XLII : Prévention des thromboses par les héparines

Indication	Produit	Dose/jour
Risque modéré	Héparine non fractionnée	5000 x 2
	Fraxiparine®	0,3 ml
	Lovenox®	20 mg
	Fragmine®	2500 UI
	Clivarine®	1750 UI
	Innohep®	2500 UI, 3500 UI (risque majoré)
Risque élevé	Héparine non fractionnée	5000 UI x 3 ou dose adaptée au TCA
	Fraxiparine®	Dose adaptée au poids
	Lovenox®	40 mg
	Fragmine®	5000 UI
	Clivarine®	4200 UI
	Innohep®	4500 UI

- p 168 : Il fallait lire dans le tableau ci-dessous :

Tableau XLIII : Héparines et traitement d'une thrombose veineuse constituée`

Activité anti-Xa : valeurs attendues (données AFSSAPS 2003)

Produit	Voie d'administration	Doses	Moment du prélèvement	Surveillance biologique**
HNF	IV continue*	20 UI/kg/h	Indifférent après 3 à 4 heures de perfusion	TCA Malade/témoin 2 à 3
	Sous-cutanée	0,1 ml/10 kg/12 h	Mi-chemin entre 2 injections	2 à 3
HBPM				Activité anti-Xa
Fraxiparine®	Sous-cutanée	100 UI/kg/12 h	3 à 4 h après injection	J2 : 0,59 ± 0,25 UI/ml J8 : 0,69 ± 0,26 UI/ml
Fraxiparine®	Sous-cutanée	100 UI/kg/12 h	3 à 4 h après injection	1,01 ± 0,18 UI/ml
Lovenox®	Sous-cutanée	1 mg soit 100 UI/kg/12 h	3 à 4 h après injection	1,20 ± 0,17 UI/ml
Innohep®	Sous-cutanée	175 UI/kg/24 h	≈ 4 h après injection	1,34 ± 0,15 UI/ml
Fraxodi®	Sous-cutanée	171 UI/kg/24 h	4 à 6 h après injection	0,87 ± 0,15 UI/ml

* Précédé éventuellement par un bolus de 5000 à 7500 unités

** Ces valeurs sont susceptibles de modifications (voir recommandations dans le Vidal 2003-2004)

Tableau XLV : Les AVK disponibles en France : principales caractéristiques

Molécules	Dose/comprimé (mg)	Posologie moyenne (mg/j)	Demi-vie (heures)	Durée d'action (jours)
<i>Demi-vie courte</i> Acénocoumarol (Sintrom® mini-Sintrom®)	4 1	2 - 10	8 - 9	2 - 4
<i>Demi-vie longue</i> Tiocloमारол (Apegmone®) Fluindione (Previscan®) Warfarine (Coumadine®)	4 20 2 ou 5*	4 - 8 20 - 40 2 - 15	24 30 35 - 45	2 - 3 2 4 - 5

* Les comprimés de Coumadine® à 10 mg ne sont plus disponibles.

2- PRECISION SUR LE TEMPS DE THROMBINE (TT) ET LA SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT PAR L'HEPARINE

Le TT est peu adapté au suivi du traitement par l'héparine, car il est trop sensible. Sous traitement héparinique classique, les temps sont très rapidement supérieurs à 60 sec. Néanmoins, ce test a été proposé, avec une thrombine concentrée, pour le dosage de l'activité antithrombinique exprimée en UI, de l'héparine non fractionnée (HNF), mais il est rarement utilisé.

Les HBPM agissent peu sur le TT aux doses prophylactiques, mais peuvent l'allonger aux doses curatives, au moins pour certaines d'entre elles comme la tinzaparine (Innohep®), plus riche en activité anti-thrombinique que les autres HBPM (cf chap VI.1.1). Il est à noter que les nouveaux anti-thrombotiques dont la cible est la thrombine, peuvent allonger le TT (hirudine, mélagatran), mais ce test n'est pratiquement pas utilisé au cours de la surveillance de ces traitements.

3- EXPLORATION DE LA FIBRINOLYSE A LA RECHERCHE D'UN RISQUE HEMORRAGIQUE OU D'UNE PREDISPOSITION AUX THROMBOSES

(cf chapitre IV 10 – du cahier Bioforma n°20, ici actualisé et enrichi) par P. Van Dreden, C. Emile, M. Samama.

3.1- Introduction

L'étude de la fibrinolyse est longtemps restée le "parent pauvre" en hémostase comparée à l'étude des plaquettes et de la coagulation.

De fait, peu de tests sont utilisés en routine clinique. Initialement, les tests d'exploration de la fibrinolyse ont été développés à la recherche d'une hyperfibrinolyse accompagnant des saignements importants.

Aujourd'hui, un petit nombre d'auteurs considèrent qu'une hypofibrinolyse peut accroître le risque thrombotique. La recherche d'une hypofibrinolyse chez un sujet ayant des antécédents de thrombose est beaucoup moins prescrite depuis la découverte des nouvelles mutations du facteur V et du facteur II.

3.2- Les tests d'exploration de la fibrinolyse

Il est possible d'étudier le temps de lyse d'un caillot de sang total ou d'un caillot obtenu par recalcification du plasma, mais ce temps est normalement > 24 heures. Ce test n'est utile que dans les fibrinolyse suraiguës avec incoagulabilité sanguine ou lyse très précoce, en moins de 120 minutes, par exemple. D'autres méthodes utilisent la lyse du sang total dilué ou les euglobulines ou encore des dosages spécifiques des facteurs du système fibrinolytique.

3.2.1 Le test de Fearnley-Gallimore

C'est un test de lyse qui s'effectue sur sang total dilué. Il n'est utilisé que dans de rares laboratoires.

Réactifs :

- Tampon Gallimore :	acétate de sodium 3H ₂ O	16,32 g
	eau distillée	800 ml

Ajuster le pH à 7,4 avec de l'acide acétique à 2 % (environ 1 ml). Compléter à 1 litre avec de l'eau distillée.

- Thrombine® Leo : Ajouter au flacon 10 ml de tampon Gallimore pour obtenir 500 u/ml de thrombine. Aliquoter en tubes plastiques par 0,20 ml mesurés exactement et congeler.

Au moment de l'emploi, ajouter 1,8 ml de tampon Gallimore (50 u/ml). Un tube décongelé ne peut pas être recongelé.

Technique

Préparer un bain de glace contenant des tubes en verre contenant 1,7 ml de tampon et 0,1 ml de thrombine.

Prélever à l'aide d'une pipette plastique, 0,2 ml de sang dans 2 tubes en verre contenant tampon et thrombine. Mélanger et placer dès que possible au bain-marie à 37°C. Observer la lyse du caillot.

Interprétation : le temps de lyse normal est supérieur à 4 heures.

3.2.2 Temps de lyse des euglobulines plasmatiques (Test de Von Kaulla)

C'est le test le plus souvent utilisé. Dans la majorité des cas, la recherche d'une activité fibrinolytique s'effectue au laboratoire à partir d'un échantillon de sang total prélevé sur tube citraté. Un certain nombre d'examen ne peuvent être réalisés, si l'on se trouve dans la situation d'une circulation extra-corporelle, en raison du taux d'héparine circulant très élevé. C'est pourquoi a été mis au point le temps de lyse des euglobulines qui présente l'avantage d'être réalisé sur une solution d'euglobulines extraites du plasma et de laquelle l'héparine est éliminée. Persistent dans les euglobulines, les activateurs du plasminogène, le plasminogène et le fibrinogène, ainsi qu'une petite quantité de PAI-1. Le temps de lyse des euglobulines normal est < à 3 heures.

*** Principe**

Le temps de lyse du caillot des euglobulines du plasma est une méthode sensibilisée permettant d'apprécier une activité fibrinolytique globale.

La précipitation des euglobulines par dilution et acidification du plasma entraîne en effet l'élimination des inhibiteurs de la lyse en grande partie et permet, de ce fait, de sensibiliser la recherche d'une hyperfibrinolyse.

*** Réalisation**

Dans un erlenmeyer, mélanger 15 ml d'eau distillée, 1 ml de plasma à tester (à l'aide d'une pipette plastique) et environ 0,25 ml d'acide acétique à 0,8%. Ajuster à pH 5,9 au pHmètre. Un trouble apparaît. Placer 10 mn à +4°C, puis transvaser le contenu de l'erien dans 2 tubes plastiques de 10 ml. Centrifuger les deux tubes à 4500 t/mn pendant 10 mn. Vider le surnageant et essuyer les parois de chaque tube à l'aide d'un écouvillon. Reprendre le culot d'un des deux tubes avec 1 ml de tampon Von Kaulla (1 volume de tampon Michaelis + 4 volumes de sérum physiologique). Triturer à l'aide d'un agitateur de verre jusqu'à dissolution complète et verser ce mélange dans le second tube.

Dans deux tubes à hémolyse en verre contenant 0,1 ml d'une solution de thrombase, souffler 0,3 ml de la solution obtenue ; agiter légèrement. Placer ces deux tubes au bain-Marie à 37°C, noter l'heure. Surveiller la lyse du caillot.

* Tampon de Michaelis ou tampon Owren-Koller (pH 7,3)

- Préparer d'abord une solution A :

Véronal sodique	7,36 g
Acétate	4,86 g
Eau distillée	250 ml

- Puis la solution tampon :

Solution A	250 ml
Solution NaCl 4,25 p.cent	200 ml
Solution 0,1 N d'acide chlorhydrique	217 ml
Eau distillée	683 ml

Ajuster le tampon de Michaelis à pH $7,3 \pm 0,1$

* Interprétation

- Temps de lyse supérieur à 3 heures : normal
- Temps de lyse compris entre 30 et 120 min : fibrinolyse modérée
- Temps de lyse compris entre 10 et 30 min : fibrinolyse aiguë
- Temps de lyse inférieur à 10 min ou solution d'euglobulines incoagulable : fibrinolyse suraiguë.

* Causes d'erreur

En cas de fibrinolyse aiguë ou de fibrinopénie importante, la solution d'euglobulines est incoagulable. Il est alors possible d'ajouter une solution de fibrinogène humain ou bovin, (à raison de 0,1 ml d'une solution de fibrinogène à 5 p. mille pour chaque tube des euglobulines).

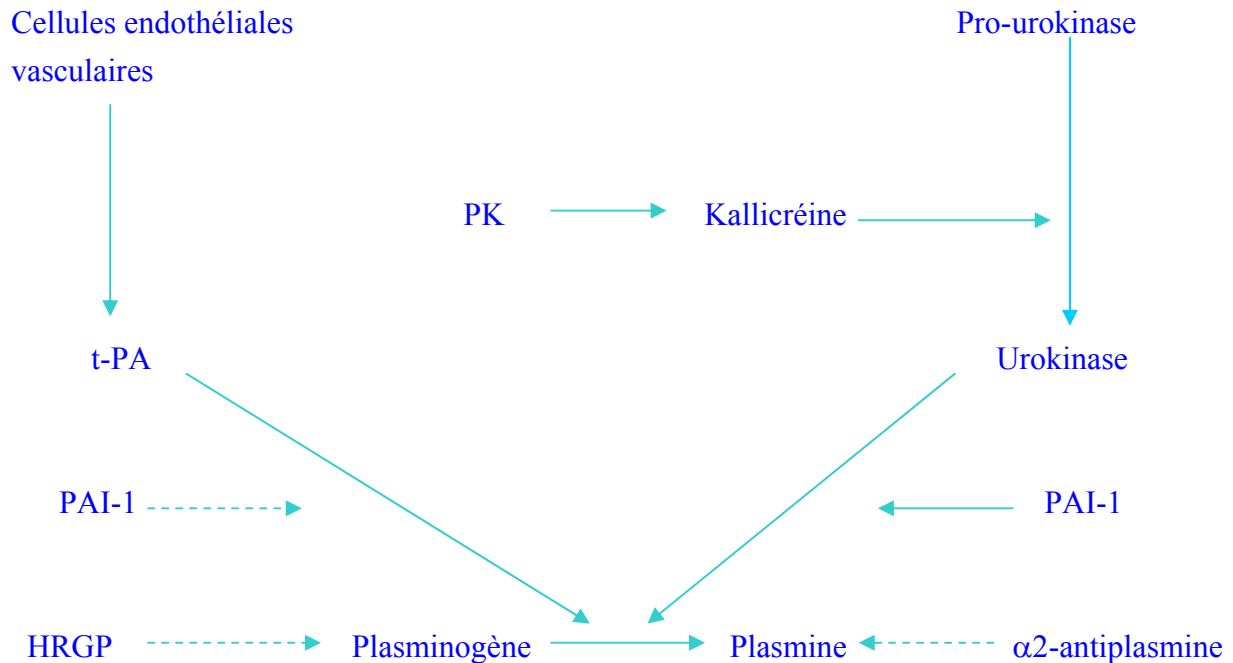
L'agitation trop importante du caillot des euglobulines peut entraîner une rétraction rapide du caillot, surtout en cas d'hypofibrinémie qu'il ne faudra pas confondre avec une fibrinolyse.

Remarque : dans les lyses aiguës et suraiguës, l'observation d'un caillot de sang total à la température du laboratoire dispense de la mesure du temps des euglobulines. Dans les autres cas, l'observation d'un caillot de sang total ou de plasma frais recalifié doit être effectuée parallèlement à la mesure du temps de lyse des euglobulines.

3.2.3 Nouveaux tests d'étude de la fibrinolyse

* Schéma simplifié de la fibrinolyse

Schéma simplifié du système fibrinolytique ou du système du plasminogène



t-PA : *tissue plasminogen activator*. PK : prékallicroïne. PAI-1 : *Plasminogen activator inhibitor-1*.
 HRGP : glycoprotéine riche en histidine.

A noter que l'activation du plasminogène se produit à la surface de la fibrine.

-----> Inhibition —————> Activation

NB : le TAFI (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*, non représenté dans le schéma), une fois activé par la thrombine en présence de thrombomoduline, rend la fibrine plus résistante à la fibrinolyse. La plasmine dégrade de nombreuses protéines de la coagulation : fibrinogène, fibrine, facteur V, facteur VIII. D'autre part, elle active les métalloprotéinases.

* Tests plus récents :

- **C1-Inhibiteur** : Les concentrations plasmatiques normales sont voisines de 180 microgr/ml. Un déficit en C1-inhibiteur peut entraîner une hyperfibrinolyse (se voit dans l'œdème angio-neurotique).
- **Plasminogène** : Les concentrations plasmatiques normales sont voisines de 200 microgr/ml. Elles sont diminuées au cours des hépatopathies et augmentées en cas d'inflammation. Une diminution du taux de plasminogène (ou une molécule de plasminogène anormale) est un facteur de prédisposition à des thromboses (thrombophilie).
- **Histidin-Rich Glycoprotein (HRGP)** : Les concentrations plasmatiques normales sont voisines de 100 microgr/ml. Des déficits exceptionnels associés à des thromboses ont été décrits.
- **Alpha2-antiplasmine** : Les concentrations plasmatiques normales sont voisines de 70 microgr/ml. Des déficits sont observés au cours de certains troubles hépatiques. Une diminution de la concentration plasmatique en alpha2-antiplasmine peut être associée à des saignements. Un déficit héréditaire homozygote (maladie de Myasato) est responsable d'une maladie hémorragique sévère.
- **Alpha2-macroglobuline** : Les concentrations plasmatiques normales sont voisines de 2,5 mg/l. Elles sont physiologiquement élevées chez les nouveaux-nés et diminuées dans les situations où il existe une activité protéolytique augmentée, comme dans les pancréatites. Ce dosage a peu d'intérêt en coagulation.
- **Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)** : Les concentrations plasmatiques normales sont < 10 ng/ml. Leur élévation est associée à une augmentation des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Le t-PA est augmenté au cours des syndromes de détresse respiratoire, de l'infarctus du myocarde, des septicémies, des maladies hépatiques. Ce dosage nécessite un prélèvement dans la glace et une centrifugation à froid immédiate. Il existe dans le commerce, des tubes Stabilyte® (*Diamed Laboratory*) qui pallient cet inconvénient.
- **Urokinase Plasminogen Activator (u-PA)** : Les concentrations plasmatiques normales sont < 5 ng/ml. Elles sont diminuées au cours du diabète de type 2 et augmentées au cours de certains cancers (l'u-PA est sécrété par de nombreuses cellules tumorales). Cet examen n'est effectué que dans de très rares laboratoires spécialisés.
- **Inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1)** : Les concentrations plasmatiques normales sont < 30 ng/ml. Elles sont augmentées au cours du diabète de type 2, du syndrome X de résistance à l'insuline, en cas d'obésité, d'hypertriglycémie, d'hépatopathies, d'inflammation, de cancer. Il a été décrit quelques observations exceptionnelles de déficits constitutionnels en PAI-1 associés à une tendance hémorragique.

- ***Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI)*** : Les concentrations plasmatiques normales sont voisines de 2,5 microgr/ml. Leur élévation est associée à une diminution de l'activité fibrinolytique. Elle s'observe en cas d'augmentation de la génération de thrombine, au cours de l'angine de poitrine, des CIVD et en cas de traitement par la streptokinase. La diminution des taux plasmatiques de TAFI est observée au cours des traitements par aspirine, oestradiol/trimegestone, au cours de certaines pathologies (leucémie promyélocytaire aiguë, cirrhose). Elle est également associée au facteur V Leiden, aux déficits en facteurs XI, VIII, IX, II et aux augmentations des taux de protéine C activée. Le dosage récent du TAFI activité ou antigène, n'est utilisé que dans le cadre d'études spécialisées.

Recherche d'une hypofibrinolyse prédisposant aux thromboses veineuses

L'allongement du temps de lyse Fearnley ou Von Kaulla et l'augmentation du taux de PAI-1 sont associés à une hypofibrinolyse. Le test d'hyperfibrinolyse par occlusion veineuse n'est pratiquement plus utilisé car la relation entre un test anormal et une prédisposition aux accidents thromboemboliques a été remise en question dans un article récent de Ken Bauer (Bauer KA. *Thromb Haemost* 2001).

4 – NOUVEAUX TESTS D'EXPLORATION DE LA COAGULATION.

par P. Van Dreden, C. Emile et M. Samama.

4.1 Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)

Le TFPI est un inhibiteur de la voie extrinsèque de la coagulation (cf chapitre 1.2). Différentes méthodes de dosage ont été mises au point : dosage chromogénique de l'activité inhibitrice, dosage immunologique de l'antigène total ou libre...

Chez l'adulte, sa concentration plasmatique normale moyenne est de 2,30 nmol/l. Elle est augmentée au cours des traitements par héparine et lors de la grossesse, ainsi que dans différentes situations pathologiques : cancers du pancréas, de la prostate, mélanome, infarctus du myocarde, diabète de type 1, insuffisance rénale, septicémie majeure. Son taux plasmatique est en revanche abaissé au cours des traitements hypolipémiants et en cas d'a- ou d'hypo-bétalipoprotéïnémie (le TFPI circule dans le sang sous forme liée aux lipoprotéines à 80 %).

4.2 Complexes thrombine-antithrombine (TAT)

Un test immuno-enzymatique (Enzygnost® TAT micro, Dade Behring) est disponible pour ce dosage qui contribue au diagnostic de thrombose veineuse. Les valeurs plasmatiques normales sont comprises entre 1 et 4,1 microgr./l

Une concentration plasmatique élevée de complexes TAT est retrouvée chez des sujets prédisposés aux thromboses, en cas de CIVD, de fibrinolyse ou de traitement par héparine. Ce taux s'élève également au cours des cancers et serait corrélé au stade de la tumeur. Enfin, ce dosage peut s'avérer utile chez des patients polytraumatisés, ou atteints d'hépatopathie, de septicémie ou de pré-éclampsie.

Un taux normal plaide contre l'existence d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire récente, mais le test serait moins performant que le dosage des D-dimères, dans cette indication.

4.3 Fragments 1+2 de la prothrombine (F 1+2)

De la même manière, les F 1+2 peuvent aujourd'hui être dosés par méthode immunoenzymatique (Enzygnost® F 1+2 micro, Dade Behring). Les valeurs plasmatiques normales sont comprises entre 0,4 et 1,1 nmol/l.

Ce dosage est utilisé pour le diagnostic des états hypercoagulables et des événements thrombotiques. Des concentrations plasmatiques augmentées de F 1+2 sont observées en cas de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire, de CIVD, de septicémie ou de polytraumatisme, ainsi que chez les sujets ayant un déficit constitutionnel en protéine C ou S et chez ceux traités par anticoagulants.

Un taux normal plaide contre l'existence d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire récente, mais le test serait moins performant que le dosage des D-dimères, dans cette indication.

4.4 Complexes plasmine-antiplasmine (PAP)

Une technique permettant de les doser a été mise au point, mais reste actuellement réservée à la recherche. Un taux élevé de PAP témoigne d'une génération de plasmine augmentée et donc d'une augmentation de la fibrinolyse.

4.5 Thrombomoduline

La thrombomoduline (TM) est un protéoglycane de la membrane des cellules endothéliales jouant le rôle de récepteur de la thrombine. Sa fonction principale est de s'opposer à l'action procoagulante de la thrombine.

Son dosage dans le plasma est aujourd'hui possible par méthode Elisa. Chez le sujet sain, le taux plasmatique de TM correspond à la clairance de la molécule à partir du renouvellement normal des cellules endothéliales. La TM étant éliminée par le rein, il convient de tenir compte de la créatininémie pour interpréter ses taux plasmatiques.

Ceux-ci sont physiologiquement élevés chez le nouveau-né. En pathologie, leur augmentation a été décrite au cours des CIVD, du diabète, de la leucémie myéloïde chronique, de la maladie de Behcet, de l'homocystinurie, du purpura thrombotique thrombocytopenique, des pré-éclampsies, des rickettsioses et des insuffisances hépatiques ou rénales. Une diminution des concentrations plasmatiques de thrombomoduline a été observée au cours du mélanome et en cas d'hypertension artérielle pulmonaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Bauer KA. Conventional fibrinolytic assays for the evaluation of patients with venous thrombosis : don't bother. *Thromb Haemost* 2001 ; 85(3) : 377-8).
- Horellou M-H, Samama M. La coagulation intra-vasculaire disséminée. *Encycl Méd Chir* 1988;2415-12.
- Horellou M-H, Hadjez J-M, Samama M-M. Anomalies de la fibrinolyse et thrombose. In: Sampol J, Arnoux D, Boutière B. Manuel d'hémostase. Paris, Elsevier, collection Option/Bio Diagnostica Stago, 1995: 529-536.
- Lebrazi J, Samama MM, Bachmann F. Système du plasminogène et son exploration. *Encycl Méd Chir, Hématologie*.

5- PRINCIPALES VARIABLES PRÉ-ANALYTIQUES INTERVENANT SUR LES TESTS DE DÉPISTAGE DES THROMBOPHILIES.

Certaines variables ont plus d'influence sur les dosages que d'autres ; elles sont mentionnées en gras.

Test	Facteurs généraux de variation	Variables spécifiques
Protéine C	Age* , sexe, groupe sanguin ABO, variation circadienne, traitement AVK	La présence d'un facteur V Leiden, d'un Lupus anticoagulant, d'une concentration augmentée de facteur VIII coagulant ou un traitement par héparine peuvent affecter les dosages de la protéine C par méthode de coagulation. Le taux de PC augmente sous contraceptifs et au cours de la grossesse.
Protéine S	Age, sexe, contraception orale, grossesse, traitement AVK, THS, drépanocytose (↓)	Les dosages d'activité peuvent être influencés par la présence d'un facteur V Leiden, d'un Lupus anticoagulant, une concentration augmentée de facteur VIII coagulant, de facteur VIIa ou un traitement par héparine
Antithrombine	Age, sexe, contraception orale, grossesse, variation circadienne, traitement par L-asparaginase	Variables techniques du test : Enzyme (thrombine/Xa), thrombine (bovine/humaine), temps d'incubation avec l'héparine, concentration en héparine ; hyperlipémie.
Test de résistance à la protéine C activée ou RPCa	Sexe, groupe sanguin, contraception orale, grossesse	Contamination plaquettaire, concentration en citrate, échantillons frais/congelés, concentration augmentée de facteur VIII coagulant, taux faibles de facteurs de la coagulation, en particulier facteur II, Lupus anticoagulant.

* Les taux plasmatiques de protéine C sont relativement bas chez les enfants et les jeunes adultes

Quelques recommandations

- D'une manière générale, toutes ces analyses doivent être réalisées sur tube citraté contenant 0,105 (ou 0,109) mol/l de citrate.

- **Dosage de l'homocystéine** : le tube doit être rapidement centrifugé et le plasma décanté dans l'heure suivant le prélèvement.

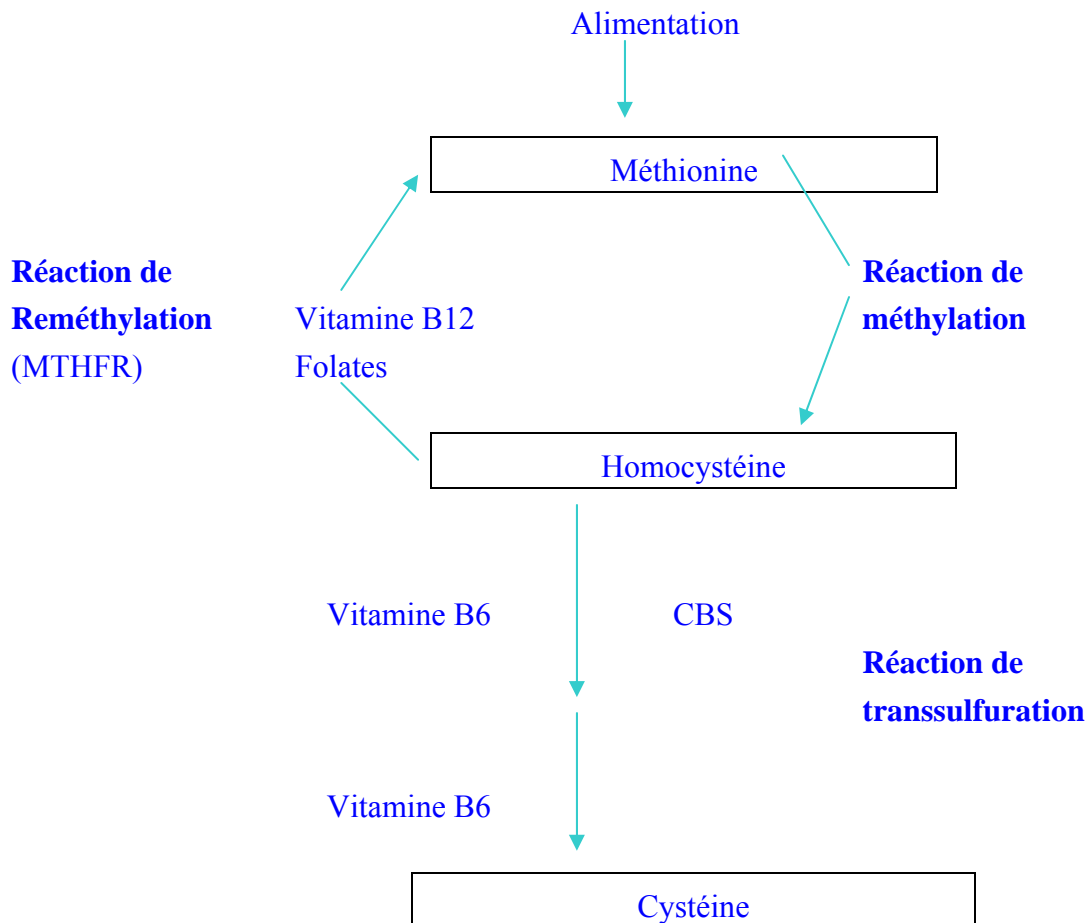
- Recherche de Lupus anticoagulant, test de dépistage de la résistance à la protéine C activée :
une double centrifugation (à la température du laboratoire) est recommandée pour ces tests.

6- LE POINT SUR L'HOMOCYSTÉINE

Par M. le Pr P. Kamoun (hôpital Necker, Paris)

6.1 - MÉTABOLISME DE L'HOMOCYSTÉINÉ

CBS : cystathionine beta synthase – MTHFR : Méthylène tetrahydrofolate réductase



6.2- ETIOLOGIES DES HYPERHOMOCYSTÉINÉMIES

* Hyperhomocystéinémie importante (> 45 µmol/l)

- Homocystinurie classique : déficit homozygote en cystathionine beta synthase (CBS) avec deux formes cliniques, l'une vitamine B6-sensible, l'autre vitamine B6-résistante.
- Homocystinurie par déficit de l'une des enzymes impliquées dans la reméthylation de l'homocystéine en méthionine, en particulier la MTHFR (méthylène tétrahydrofolate réductase). Dans ce type d'homocystinurie, la méthionine plasmatique est abaissée, alors qu'elle est élevée dans l'homocystinurie classique. Les déficits en folates entraînent également une hyperhomocystéinémie importante.

* **Hyperhomocystéinémie modérée**

- Insuffisance rénale : la concentration plasmatique d'homocystéine, comme celle de la cystéine s'élève, proportionnellement au degré d'insuffisance rénale.
- Cancer : toutes les proliférations cellulaires produisent de grandes quantités d'homocystéine.
- Hypothyroïdie : le mécanisme n'est pas complètement élucidé.
- Maladie coeliaque : par carence d'absorption des folates (voir ci-dessous)
- Carences d'apport ou d'absorption de vitamines B6, B12, folates : en particulier alcoolisme, maladie de Biermer.

* **Causes médicamenteuses**

Médicaments agissant sur :

- Les folates : méthotrexate, anti-convulsivants (surtout hydantoïnes) ; extraits pancréatiques, Bactrim® et analogues, Malocid® et Fansidar® (traitement de la toxoplasmose) ; produits contenant du triamterène (Cycloteriam®, Isobar®, Prestole®), salazopyrine.
- La vitamine B6 : hydantoïnes, isoniazide, gentamycine, théophylline.

7- THROMBOSE ET CANCER

(Rédaction : C. Emile, M. Samama)

Ce thème suscite un intérêt croissant depuis quelques années et fait désormais à lui seul l'objet d'un congrès international annuel.

Le lien épidémiologique entre thrombose et cancer est aujourd'hui bien établi. D'une part, le risque thrombo-embolique est augmenté chez les malades atteints de cancer ; d'autre part, un épisode thrombo-embolique peut être révélateur d'un cancer occulte. Une prophylaxie des accidents thrombo-emboliques adaptée à ces patients, doit être envisagée, tant en milieu médical que chirurgical.

En cas de survenue d'un accident thrombo-embolique chez un cancéreux, le pronostic de la maladie est aggravé, le traitement de l'événement plus difficile et le risque de récurrence plus élevé que chez un sujet non cancéreux.

RISQUE DE MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE CHEZ UN PATIENT ATTEINT DE CANCER

Les thromboses observées chez les malades cancéreux sont veineuses ou artérielles. Elles comprennent les thromboses veineuses profondes (TVP), l'embolie pulmonaire (EP), la thrombo-phlébite migrante, et, plus rarement, l'endocardite thrombotique non bactérienne ou des syndromes de coagulation intra vasculaire disséminée avec micro angiopathie thrombotique, responsable de lésions viscérales, liées à l'ischémie qui en découle.

La fréquence des thromboses estimée dans les études épidémiologiques réalisées chez les patients porteurs d'un cancer varie beaucoup, de 5 à 50 %. Dans les études prospectives, ce chiffre est de l'ordre de 10 %, ce qui pourrait être plus proche de la réalité. De plus, il a été montré que les thromboses veineuses profondes et/ou embolies pulmonaires représentaient la deuxième cause de mortalité chez le malade cancéreux et pouvaient réduire l'espérance de vie des malades.

Les facteurs de risque additionnels dans le déterminisme de l'accident thromboembolique chez ces patients sont, outre l'hypercoagulabilité et l'immobilisation prolongée, la chimiothérapie (surtout certains produits comme le tamoxifène, la L-asparaginase et la thalidomide), et la radiothérapie.

De plus, Kakkar, dans une étude récente, a montré que le risque relatif (RR) d'accident thrombo-embolique veineux variait selon le type de cancer : il est plus élevé en cas de cancer de l'estomac, du pancréas, des ovaires, du cerveau ou de l'utérus (RR de 1,5 à 3,4), et plus faible en cas de cancer du sein, de la vessie, de l'œsophage ou du foie (RR de 0,4 à 0,9). Enfin, les lymphomes et les leucémies sont également associés à une augmentation du risque de thrombose veineuse (RR voisin de 2).

Le risque augmente avec le stade du cancer et /ou l'association d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie.

DÉCOUVERTE D'UN CANCER À LA SUITE D'UN ÉPISODE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUX

Dans la littérature, il a été bien montré que la fréquence de découverte d'un cancer occulte chez des patients ayant fait une thrombose veineuse profonde était environ multipliée par 4, la première année de suivi (voire pendant une période un peu plus longue). Ce chiffre serait même plus élevé (de l'ordre de 5) pour certains cancers comme les cancers du foie, du pancréas, des ovaires, du cerveau ainsi que dans la maladie de Hodgkin et certaines leucémies, voire proche de 13 dans la polyglobulie. En revanche, cette fréquence est plus faible pour les cancers du sein, du rectum et de l'œsophage.

Dans tous les cas, la fréquence d'un cancer occulte est significativement plus élevée lorsqu'il s'agit d'une thrombose veineuse à priori idiopathique que lorsqu'elle survient après un facteur déclenchant (toutefois, la recherche d'une thrombophilie n'a que rarement été effectuée dans ces études). Elle est également plus élevée en cas de thrombose récidivante.

En pratique, il semble aujourd'hui qu'il faille privilégier la recherche d'une thrombophilie chez les patients âgés de moins de 40 à 50 ans faisant une thrombose veineuse profonde, tandis que c'est celle d'un cancer occulte qui devient prépondérante chez ceux de plus de 40 à 50 ans.

Les investigations à la recherche d'un cancer chez ces patients doivent rester raisonnables et les recommandations actuelles sont de les limiter à un examen clinique rigoureux et un petit nombre d'examen complémentaires standards : touchers pelviens, palpation des seins et examen gynécologique chez la femme, radiographie thoracique et mammographie bilatérale.

PATHOGÉNIE DES PHÉNOMÈNES THROMBOTIQUES CHEZ LES MALADES PORTEURS DE CANCER

Les thromboses veineuses mais aussi artérielles surviennent dans un contexte d'hypercoagulabilité associé à un phénomène dégénératif vasculaire avancé faisant le lit d'un risque thrombotique. Au cours du cancer, les mécanismes procoagulants peuvent être indirects (compression par la tumeur, réponse inflammatoire, nécrose tumorale) et directs (libération de substances procoagulantes). En particulier, les macrophages activés produisent plusieurs cytokines dont le $TNF\alpha$, capables d'entraîner des lésions de l'endothélium veineux.

La cellule tumorale est l'acteur central de la relation cancer/thrombose. Elle exprime le facteur tissulaire, capable d'activer la voie extrinsèque de la coagulation directement à sa surface grâce aux

phospholipides de sa membrane, et à distance par un phénomène de microvésiculation. Elle produit aussi un second facteur procoagulant capable d'activer directement le facteur X. Toutefois, il n'est pas possible actuellement, de rechercher et doser en routine, ces deux facteurs très importants.

Enfin, l'expression d'interleukines au niveau de la tumeur induit l'expression du facteur tissulaire par les monocytes/macrophages et les cellules endothéliales, développant ainsi de nouvelles surfaces pour la coagulation.

Au total, lorsqu'il y a activation de la coagulation, la génération de thrombine localement joue un rôle important dans le pouvoir métastatique de la tumeur, participe aux réactions d'angiogénèse concourant au développement de la tumeur et de ses métastases et participe à l'adhésion des métastases au niveau de l'endothélium.

Dès les premiers stades du cancer sont retrouvées des anomalies de la coagulation allant dans le sens d'une hypercoagulabilité : augmentation du nombre des plaquettes et des taux de fibrinogène et des facteurs V, VIII, IX et XI de la coagulation, chez environ 90 % des malades. Les produits de dégradation du fibrinogène (PDF) et les D-dimères sont également augmentés ainsi que le facteur 4 plaquettaire (FP4) et le fibrinopeptide A, chez 2/3 à 3/4 des patients. Les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la coagulation, antithrombine, protéine C, protéine S sont généralement diminués.

CONDUITE À TENIR

Prophylaxie des événements thromboemboliques en milieu chirurgical

Les études réalisées en chirurgie ont montré que le risque d'accidents thromboemboliques post-opératoires était au moins 2 fois plus élevé chez les patients porteurs d'un cancer. Les facteurs de risques associés sont : l'âge avancé du malade, l'immobilisation fréquente pré-opératoire, l'utilisation de traitements susceptibles d'augmenter l'état d'hypercoagulabilité tels que la chimiothérapie et l'irradiation, la longue durée de l'intervention, les pertes sanguines importantes avec nécessité de recourir à des transfusions abondantes et enfin le caractère même de la chirurgie : sa durée plus longue ou encore l'importance des dissections au niveau des veines pelviennes, par exemple, qui peuvent entraîner des altérations de la paroi vasculaire.

Dans une étude publiée en 1995, il a été bien montré qu'une dose élevée de daltéparine (5 000 UI anti-Xa) réduisait de manière plus efficace la fréquence des thromboses veineuses profondes qu'une dose plus faible (2500 UI anti-Xa), et que cette prophylaxie n'entraînait pas chez le sujet cancéreux de majoration des saignements (retrouvée chez le non cancéreux). Cette meilleure tolérance de la daltéparine est attribuée au terrain hypercoagulable du malade cancéreux.

D'autres études versus placebo ont confirmé l'intérêt des héparines de bas poids moléculaire dans la prévention des accidents thromboemboliques veineux chez les patients porteurs de cancer.

Le consensus Nord-Américain de 2001 a d'ailleurs souligné l'intérêt de retenir une dose relativement élevée chez le malade cancéreux par rapport au malade non cancéreux.

La première injection doit être réalisée en pré- ou en post-opératoire immédiat (6-8^{ème} heure), sans dépasser la 24^{ème} heure post-opératoire.

La durée optimale du traitement n'est pas encore clairement établie. Toutefois, l'étude " Enoxacan 2 " a montré que la poursuite du traitement pendant un mois chez ces patients entraînait une réduction significative des thromboses veineuses phlébographiques. Ainsi, la durée de 7 à 10 jours habituellement utilisée en chirurgie générale non-oncologique paraît trop courte et une durée d'un mois semble préférable.

Prophylaxie des événements thrombo-emboliques chez les malades porteurs d'un cancer en milieu médical

Une augmentation du risque d'accidents thromboemboliques veineux est également observée chez les malades hospitalisés immobilisés ayant une affection médicale aiguë (infection respiratoire sévère, défaillance cardiaque sévère...) et porteurs d'un cancer.

S'il existe peu d'études disponibles dans la prévention des accidents thromboemboliques veineux chez ces patients, elles tendent toutefois à démontrer l'intérêt d'une prophylaxie par l'utilisation de faibles doses fixes de warfarine ou d'une héparine de bas poids moléculaire comparée au placebo.

L'étude " Medenox " a montré que l'utilisation d'une dose quotidienne de 40 mg d'énoxaparine permettait de réduire d'environ 50 % la fréquence des thromboses veineuses phlébographiques chez les malades porteurs d'un cancer.

Par ailleurs, il convient de souligner l'existence d'un risque accru de récurrence chez ces malades après un premier épisode thromboembolique. Ces récurrences peuvent survenir malgré un traitement anticoagulant oral bien conduit avec un INR dans la zone thérapeutique, compris entre 2 et 3. De fait, d'autres études ont été réalisées en utilisant les héparines de bas poids moléculaire pour remplacer les antivitamines K. Une étude a notamment comparé l'énoxaparine à la dose de 1,5 mg par kilo par jour à la warfarine à dose efficace (INR compris entre 2 et 3) pendant 3 mois. Les auteurs ont démontré une meilleure efficacité et une meilleure tolérance de l'énoxaparine. Ainsi, les héparines de bas poids moléculaire au long cours pourraient être préférées au traitement anticoagulant oral, mais de nouvelles études sont souhaitables pour le confirmer.

Prophylaxie des accidents thromboemboliques veineux chez les malades porteurs d'un cathéter central

Il n'existe pas de recommandations solides et officielles pour la prophylaxie des accidents thromboemboliques veineux chez les malades porteurs d'un cathéter central. Néanmoins, la warfarine à faible dose et les héparines de bas poids moléculaires à dose prophylactique paraissent très efficaces.

Traitement d'un accident thrombo-embolique chez les sujets cancéreux

Le traitement actuel d'un épisode thrombo-embolique veineux (TVP et/ou EP) repose sur l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou d'héparine non fractionnée (HNF) pendant une semaine suivie d'un traitement anticoagulant oral. Ce traitement oral est habituellement débuté au premier ou deuxième jour de l'héparinothérapie avec un chevauchement permettant d'atteindre un INR compris entre 2 et 3, et poursuivi pendant 3 à 6 mois.

Chez les patients porteurs d'un cancer, il existe un double défi : le risque de récurrence après un accident thrombo-embolique veineux dans cette population est environ 3 fois plus élevé que les sujets non cancéreux (ce risque est surtout important au cours du premier mois). En outre, le risque de saignement majeur lié au traitement anticoagulant est environ 2 fois plus élevé chez les patients cancéreux que chez les non cancéreux.

L'optimisation du traitement dans la population des sujets atteints de cancer consisterait à diminuer le taux de récurrences thrombo-emboliques sans accroître le risque de saignements et en améliorant la qualité de vie des patients.

Dans cet objectif, plusieurs essais ont comparé l'utilisation d'HBPM et d'HNF dans le traitement initial d'un épisode thrombo-embolique veineux aigu. Une méta-analyse de ces essais montre que les HBPM sont aussi efficaces que l'HNF à prévenir les récurrences et que le risque hémorragique associé à ces traitements est équivalent.

Ainsi, les HBPM devraient aujourd'hui être préférées dans le traitement d'un épisode thrombo-embolique veineux chez les patients porteurs d'un cancer car elles sont associées à une meilleure qualité de vie : injections sous-cutanées plus aisées, suivi biologique réduit, traitement au domicile possible.

L'intérêt de la pose d'un filtre cave à la phase initiale d'un épisode thrombo-embolique chez les patients cancéreux reste discuté, mais ce traitement reste une alternative possible. En effet, une amélioration potentielle, encore insuffisamment étudiée, serait apportée par l'utilisation de filtres transitoires.

Traitement au long cours des accidents thrombo-emboliques veineux chez les sujets cancéreux

Chez les malades ayant un cancer métastatique, le traitement anticoagulant devrait être poursuivi aussi longtemps que la maladie néoplasique est active et favorise un état prothrombotique.

Toutefois, le traitement au long cours chez ces patients est plus difficile. En effet, le maintien d'un INR stable est moins aisé car il s'agit souvent de patients anorexiques et/ou ayant des vomissements fréquents, prenant de nombreux traitements (chimiothérapie, antibiotiques) susceptibles de modifier l'effet anticoagulant des antivitamines K. En outre, le traitement anticoagulant doit parfois être interrompu en raison d'une thrombopénie fréquemment induite par la chimiothérapie et/ou de la nécessité d'avoir recours à des procédures invasives. Un contrôle plus fréquent de l'INR s'avère donc nécessaire chez ces patients dont les veines sont souvent déjà en mauvais état.

Dans la littérature sont retrouvées plusieurs études ayant comparé un traitement au long cours par HBPM *versus* AVK, mais elles ne comportaient que peu de patients cancéreux. Récemment, l'étude CLOT s'est spécifiquement intéressée à ces patients (près de 700 patients inclus) et a montré que le risque de récurrence thromboembolique à 6 mois était significativement réduit dans le groupe traité par daltéparine (8,8 %) comparé à ceux traités par acénocoumarol (17,4 %, $p = 0,0017$) pendant 6 mois. Aucune différence significative n'a été notée en ce qui concerne la survenue d'hémorragies sévères ou mineures.

Cette étude est donc en faveur de l'utilisation d'HBPM au long cours plutôt que des AVK dans la prévention des récurrences thrombo-emboliques chez les patients cancéreux.

L'espoir d'un rôle favorable intrinsèque des HBPM sur l'évolution de la maladie cancéreuse

Ces 10 dernières années, des analyses rétrospectives d'études cliniques portant sur le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse ont suggéré que l'administration d'HBPM à des patients porteurs de cancer était associée à une prolongation de leur survie. Ces méta-analyses s'étaient essentiellement intéressées à la mortalité "tardive", 3 mois après l'épisode initial thrombo-embolique. L'étude FAMOUS (*Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study*) est la première étude prospective contrôlée *versus* placebo menée chez des patients ayant un cancer à un stade avancé, sans thrombose active, pour déterminer l'effet d'un traitement par HBPM sur la survie. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit de la daltéparine 5000 UI, une fois par jour, soit une solution saline placebo. Le traitement était poursuivi 1 an ou jusqu'au décès. Le critère primaire de l'étude était la mortalité à 1 an.

Cette étude n'a pas permis de retrouver l'amélioration attendue de 15 % sur la survie, mais a mis en évidence une légère différence dans les courbes de survie, en faveur des patients traités par HBPM. L'effet favorable des HBPM s'exerce probablement dans des sous-groupes de malades, qu'il convient aujourd'hui de définir

Une étude récente de Lee et Lévine (étude CLOT), conduite chez des malades cancéreux ayant une TVP, a comparé un traitement par héparine suivi de warfarine à un traitement par HBPM poursuivi pendant 3 mois. La prévention des récurrences est plus efficace avec l'HBPM, la tolérance acceptable, la mortalité globale comparable. Toutefois, dans le sous-groupe des patients ayant un cancer métastatique, le traitement par HBPM a permis une prolongation statistiquement significative de la survie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters : a randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 423-428.
- Gouin-Thibault I, Achkar A, Samama MM. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta Haematol.* 2001 ; 106 (1-2) : 33-42.
- Kakkar AK. An expanding role for antithrombotic therapy in cancer patients. *Cancer treatment reviews* 2003 ;29 :23-26
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 10;349(2):146-53.
- Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomized trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994 ; 343 : 886-889.
- Levine MN. Can we optimise treatment of thrombosis ? *Cancer treatment reviews* 2003 ;29 :19-22.
- Mismetti P, Mille D, Laporte S, et al. Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters : a pilot randomized trial. *Haematologica* 2003 ; 88 : 67-73.
- Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients with venous access devices - prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996 ; 75 : 251-253.
- Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N ENGL J Med* 1992 ; 327 !: 1128-1133.
- Rickles FR, Levine M. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol* 2001 ; 106 : 6-12.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of VTE in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 793-800.
- Svensson P, Sodermark A, Schulman S. Experiences of a low intensity anticoagulation regimen for extended secondary prevention of venous thromboembolism. *Hematol J* 2002 ; 3 (6) : 311- 4.
- Trousseau A. Phlegmatia alba dolens : in clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. Paris, Baillière, 1865, vol 3, pp 654-712.

8- LA MALADIE DE WILLEBRAND

par le Dr Annie BOREL-DERLON (C.H.U. de CAEN)

La maladie de Willebrand (VWD), décrite pour la première fois en 1926 par Eric von Willebrand, est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase avec une prévalence estimée, dans la population générale, à 1 %.

Cette maladie hémorragique constitutionnelle est liée à une anomalie quantitative ou qualitative du facteur Willebrand (VWF), protéine jouant un rôle majeur dans l'hémostase primaire par son interaction avec les plaquettes sanguines et la paroi vasculaire lésée et dans la coagulation plasmatique par le transport du facteur anti-hémophilique A ou facteur VIII (FVIII). Sa transmission est autosomale, généralement dominante, avec une hétérogénéité clinique et biologique importante. 70 à 80 % des patients atteints de maladie de Willebrand ont une symptomatologie hémorragique modérée, faite essentiellement d'hémorragies cutanéomuqueuses : épistaxis, gingivorragies, ménorragies, ecchymoses... Dans les formes les plus graves, avec déficit sévère en facteur Willebrand, les hémorragies peuvent être graves et mettre en jeu le pronostic vital des patients.

Compte tenu de sa fréquence et de son caractère potentiellement sévère, nous avons souhaité préciser les dernières avancées concernant notamment le diagnostic et le traitement de cette maladie.

8.1- LE FACTEUR WILLEBRAND

Le facteur Willebrand est une glycoprotéine de très haut poids moléculaire, synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Le VWF est présent dans le plasma, les plaquettes sanguines, l'endothélium et les matrices extracellulaires.

Le gène du facteur Willebrand est situé sur l'extrémité du bras court du chromosome 12, il est de grande taille (180 kb) et il comporte 52 exons. Le produit primaire du gène est le précurseur du facteur Willebrand ou prépro-VWF, il est composé de 2813 acides aminés (aa) et comporte un peptide signal de 22 aa, un grand propeptide de 741 aa et une sous-unité mature de 2050 aa.

Après le clivage du peptide signal, le proVWF correspondant au propeptide associé à la sous-unité mature du facteur Willebrand, subit différentes étapes de maturation : dimérisation, polymérisation, glycosylation et clivage du propeptide. Ces étapes de maturation ont lieu dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi des cellules.

Le facteur Willebrand est ensuite stocké au niveau de granules spécifiques, dans les plaquettes sanguines et dans les cellules endothéliales : les granules α dans les plaquettes et les corps de Weibel-Palade dans les cellules endothéliales. Puis, il est sécrété dans le plasma et le sous-endothélium par deux voies, à partir de la cellule endothéliale : la première voie est constitutive et la deuxième voie est régulée, permettant une libération rapide à partir des corps de Weibel-Palade en

Supplément 2003 au cahier BIOFORMA n°20 – Hémostase et Thrombose – page 27 sur 68

réponse à un stimulus tel que la libération qui sera induite par la Desmopressine (dDAVP). Le VWF peut également être libéré dans le plasma à partir des granules α des plaquettes, après activation cellulaire.

La protéine facteur Willebrand mature est constituée d'une série de multimères formés par l'association de sous-unités identiques de 270 kDa : le plus petit multimère du VWF est un dimère de masse moléculaire 500 kDa. La polymérisation de cette protéine en multimères, résultant de l'association des dimères entre eux, peut conduire à la formation d'un multimère de haut poids moléculaire qui peut atteindre 20 000 kDa.

Les multimères de très haut poids moléculaire du facteur Willebrand sont exclusivement contenus dans les granules α intraplaquettaires et les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales. Ces multimères de très haut poids moléculaire, ne sont pas retrouvés dans la circulation sanguine à l'état physiologique. Une protéase spécifique du facteur Willebrand, identifiée récemment, agit au niveau du site de protéolyse physiologique du domaine A2 de la sous-unité mature du facteur Willebrand et dégrade ces multimères de très haut poids moléculaire, issus des compartiments cellulaires (plaquettes et cellules endothéliales). Ces multimères de très haut poids moléculaire, ayant un rôle pro-agrégant plaquettaire, leur protéolyse physiologique permet d'éviter la formation spontanée pathogène d'agrégats plaquettaires.

Le facteur Willebrand a deux fonctions essentielles dans les mécanismes protéiques et cellulaires de l'hémostase

Sa première fonction est le transport du facteur VIII ou facteur anti-hémophilique A dans le sang circulant, lui assurant une stabilité de son activité coagulante et le protégeant d'une dégradation protéolytique précoce. La seconde fonction du facteur Willebrand est de former des ponts moléculaires entre la paroi vasculaire lésée et les récepteurs plaquettaires spécifiques dont la glycoprotéine IbIX. Ainsi, le facteur Willebrand a un rôle essentiel dans l'adhésion plaquettaire. Il est maintenant admis que le facteur Willebrand joue également un rôle important dans l'agrégation des plaquettes entre elles par l'intermédiaire d'un autre récepteur plaquettaire : la glycoprotéine IIbIIIa.

Régulation de la synthèse du facteur Willebrand

La protéine facteur Willebrand est le produit d'un gène, mais sa régulation fait intervenir des mécanismes complexes influencés par des facteurs génétiques et par des facteurs environnementaux, ce qui explique la pénétrance incomplète de la maladie de Willebrand et l'expression phénotypique clinique et biologique hétérogène, en particulier dans la maladie de Willebrand de type I. Certains facteurs environnementaux induisent une augmentation des taux de base du facteur Willebrand : ce sont l'âge, le stress, un effort physique, un syndrome inflammatoire, etc.

Certains facteurs hormonaux influencent la synthèse et les variations des taux de facteur Willebrand. Ainsi, le taux de VWF s'élève généralement de façon importante à partir du deuxième trimestre de la grossesse et dans certaines circonstances cliniques, telles que l'insuffisance rénale, le diabète, l'insuffisance hépatique ou un cancer.

Parmi les facteurs génétiques influençant la régulation de synthèse du facteur Willebrand, le groupe sanguin ABO influence les taux de facteur Willebrand : les sujets de groupe sanguin O ont des taux plasmatiques de facteur Willebrand qui peuvent être 25 à 35 % plus faibles que ceux des sujets non O.

8.2- LA MALADIE DE WILLEBRAND

Transmission génétique

La transmission génétique de la maladie de Willebrand est le plus souvent autosomale dominante. Les patients ont 50 % de risque de transmettre la maladie à leurs enfants. En cas de maladie de Willebrand grave (type 3), la transmission est récessive et les sujets sont homozygotes ou hétérozygotes composites. La prévalence de la forme grave, récessive, a été estimée entre 0,5 et 5,3/million.

Expression clinique

La maladie de Willebrand comme toute anomalie de l'hémostase primaire, est caractérisée par des hémorragies cutanéomuqueuses dont la fréquence et la gravité dépendent de la sévérité du déficit en facteur Willebrand. Les difficultés du diagnostic sont liées à la grande hétérogénéité de la maladie de Willebrand dont l'âge et les circonstances de découverte peuvent être excessivement variables.

- Les hémorragies muqueuses sont essentiellement des épistaxis, des gingivorragies, des ménorragies, des hémorragies gastro-intestinales...
- Les hémorragies cutanées sont essentiellement des ecchymoses pour des traumatismes minimes.
- Ces manifestations cliniques peuvent être soit spontanées, soit provoquées par un traumatisme, parfois chirurgical, tel que les alvusions dentaires ou la chirurgie O.R.L... Chez les enfants, les saignements post-traumatiques de la cavité buccale et les hémorragies amygdaliennes spontanées, parfois profuses, sont caractéristiques mais particulièrement évocatrices des formes les plus sévères de la maladie de Willebrand.
- La symptomatologie est généralement modérée, sauf dans le type 3 (déficit sévère en facteur Willebrand et en facteur VIII) ou dans certains types 2. Les formes mineures sont plus souvent révélées à l'apparition des règles, lors d'actes opératoires ou à l'occasion d'un bilan d'hémostase systématique. Comme pour toute maladie hémorragique constitutionnelle, l'interrogatoire doit

comporter des questions précises afin de documenter la symptomatologie clinique du patient mais aussi de sa famille, en sachant que l'intensité d'expression de la maladie peut différer d'un sujet à un autre.

- A l'inverse de l'hémophilie, les hématomes sous-cutanés profonds ou les hématomes intramusculaires, ainsi que les hémarthroses, sont rares et ne s'observent que pour les formes où il existe un déficit important en facteur VIII tel que dans le type 3 de la maladie de Willebrand ou dans le type 2N.

- Un cas particulier de complication liée à la maladie de Willebrand : les angiodysplasies digestives qui seraient plus fréquentes dans ce déficit constitutionnel de l'hémostase primaire. Cette association serait surtout fréquente dans les variants moléculaires de la maladie de Willebrand ou type 2, ou dans les formes graves du déficit.

8.3 MALADIE DE WILLEBRAND : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET CARACTERISATION

L'expression clinique de la maladie de Willebrand n'est pas systématique et n'est pas toujours évocatrice. Le diagnostic repose donc sur l'exploration biologique et les tests d'hémostase spécialisés qui doivent permettre d'affirmer le diagnostic et de préciser le type et le sous-type de maladie de Willebrand (tableau 1).

- Les tests d'hémostase de routine constituent les tests d'orientation diagnostique, ils sont nécessaires mais insuffisants, ce sont :

- Le temps de saignement (TS) ;

- Le temps d'occlusion (PFA-100) : test in vitro, explorant l'hémostase primaire et dont l'allongement est systématique dans la maladie de Willebrand, sauf dans le type 2N ;

- La numération plaquettaire : normale dans tous les types de maladie de Willebrand, sauf dans le type 2B ;

- Le temps de céphaline activée (TCA) qui est corrélé au taux de facteur VIII plasmatique.

C'est habituellement l'association d'un allongement du temps de saignement ou du temps d'occlusion, avec un allongement plus ou moins modéré du TCA, qui seront évocateurs du diagnostic de maladie de Willebrand.

Après les résultats des tests d'orientation, le diagnostic nécessite de recourir à des dosages plus spécifiques :

- Le dosage du facteur VIII (facteur anti-hémophilique A) : la sévérité du déficit en facteur VIII est fonction du type de maladie de Willebrand et du déficit en facteur Willebrand. Dans la maladie de Willebrand de type 1, le déficit en facteur VIII est modéré et proportionnel au déficit en facteur Willebrand. Le déficit en facteur VIII est plus marqué et plus sévère dans la maladie de Willebrand de type 3 et dans la maladie de Willebrand de type 2N.

- Dosage de l'antigène du facteur Willebrand (VWF:Ag) : c'est le dosage immunologique de la protéine facteur Willebrand. Le déficit en VWF:Ag dépend là encore du type de maladie de Willebrand et de sa sévérité.

- Dosage de l'activité du cofacteur de la Ristocétine du facteur Willebrand (VWF:RCo) : ce dosage explore l'activité biologique du facteur Willebrand et, en particulier, sa capacité de liaison à la glycoprotéine Ib plaquettaire.

Le déficit en VWF:RCo est proportionnel au déficit en VWF:Ag dans le type 1 de maladie de Willebrand. Mais ce déficit sera plus marqué que le déficit en VWF:Ag dans les variants moléculaires de type 2. Dans la maladie de Willebrand de type 3, le déficit est sévère en VWF:Ag et en VWF:RCo.

A ce stade du diagnostic biologique de la maladie de Willebrand, il est possible d'évoquer le diagnostic du type de maladie de Willebrand en calculant les rapports VWF:RCo/VWF:Ag et le rapport facteur VIII/ VWF:Ag :

* Le rapport VWF:RCo/VWF:Ag est diminué et inférieur à 0,7 dans les anomalies qualitatives ou variants moléculaires du type 2, et voisin de 1 dans les anomalies quantitatives de type 1 et dans le cas d'anomalie qualitative de type 2N.

* Le rapport facteur VIII/VWF:Ag est supérieur ou égal à 1 dans toutes les formes de maladie de Willebrand, sauf pour le type 2N où il est inférieur à 0,7 et parfois même à 0,5.

- Dosage de la capacité de liaison du facteur Willebrand au collagène (VWF:CB) : cette méthode de dosage est encore mal standardisée mais cette capacité de liaison du facteur Willebrand au collagène est dépendante de la multimérisation du facteur Willebrand. Ainsi elle sera déficitaire dans les variants moléculaires de type 2 mais normale dans le type 2N.

Les tests discriminatifs qui permettent de confirmer le type et sous-type de maladie de Willebrand : Ces tests très spécialisés ne sont effectués que par quelques laboratoires. Ce sont :

- L'étude de l'agrégation plaquettaire induite par différentes concentrations de Ristocétine : dans le type 3, l'agrégation plaquettaire induite par la Ristocétine est nulle, elle est nulle ou très diminuée dans les types 2A et 2N. Elle est diminuée ou normale dans les types 1. Paradoxalement, il existe

une persistance de l'agrégation plaquettaire pour de faibles concentrations de Ristocétine dans le type 2B ;

- L'étude de la distribution des multimères du facteur Willebrand: elle permet en particulier d'identifier l'absence des multimères de haut poids moléculaire dans la maladie de Willebrand de type 2A et 2B.

- L'étude quantitative de la liaison du facteur Willebrand aux plaquettes qui permet d'évaluer l'affinité du facteur Willebrand pour la glycoprotéine Ib plaquettaire.

- L'étude de la liaison au facteur Willebrand au collagène: dépendante de la multimérisation du facteur Willebrand.

- L'étude de la liaison du facteur Willebrand au facteur VIII (VWF : FVIII B): ce test permet de confirmer le diagnostic de maladie de Willebrand de type 2N.

Au terme de ces différents tests d'hémostase spécialisés, on pourra avoir recours à l'analyse génétique qui permettra d'identifier les anomalies moléculaires responsables du type de maladie de Willebrand.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA MALADIE DE WILLEBRAND

TESTS D'HEMOSTASIE " HABITUELS "	<p>Temps de saignement</p> <p>Temps d'occlusion réalisé grâce à un analyseur de la fonction plaquettaire (PFA-100®)</p> <p>Temps de céphaline activé (TCA)</p> <p>Numération plaquettaire</p>
DIAGNOSTIC POSITIF : TESTS SPECIFIQUES	<p><i>DOSAGES DE :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • l'antigène du facteur Willebrand (VWF:Ag) ; • l'activité du cofacteur de la Ristocétine (VWF:RCo) ; • l'activité de liaison au collagène (VWF:CB) <ul style="list-style-type: none"> • facteur VIII (FVIII:C) <p>Rapports VWF:RCo/VWF:Ag ; VWF:CB/VWF:Ag ; FVIII:C/VWF:Ag</p>
TESTS DISCRIMINATIFS	<p>Agrégation plaquettaire en présence de Ristocétine</p> <p>Distribution des multimères du VWF dans le plasma et les plaquettes</p> <p>Facteur Willebrand plaquettaire</p>
TESTS SPECIALISES	<p>Liaison du VWF à la GPIIb, au collagène</p> <p>Liaison du VWF au FVIII (VWF:FVIII B)</p> <p>Analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN)</p>

Diagnostiques différentiels

- Avec le sujet normal :

En raison des nombreux facteurs environnementaux, génétiques ou hormonaux, qui peuvent modifier le taux de facteur Willebrand plasmatique, il est parfois nécessaire de répéter les examens biologiques pour confirmer le diagnostic de maladie de Willebrand. Ce diagnostic formel est difficile en cas de groupe sanguin O.

- Avec la pseudo maladie de Willebrand :

La pseudo maladie de Willebrand est une thrombopathie due à l'augmentation d'affinité de la glycoprotéine Ib plaquettaire pour le facteur Willebrand. Seuls les tests très spécialisés permettront de faire le diagnostic différentiel avec une maladie de Willebrand de type 2B.

- Avec l'hémophilie A :

Le diagnostic différentiel peut être difficile à faire entre une maladie de Willebrand de type 2N et une forme mineure d'hémophilie A. Seul le test d'étude de la capacité de liaison du facteur Willebrand au facteur VIII confirmera le diagnostic.

- Avec un syndrome de Willebrand acquis :

La maladie de Willebrand acquise est un syndrome hémorragique dont les anomalies biologiques miment une maladie de Willebrand mais chez un patient qui ne présente aucun antécédent personnel ou familial de maladie de Willebrand. L'expression hémorragique est généralement modérée mais peut également être grave, en particulier en milieu chirurgical. Trois arguments sont essentiels pour confirmer le diagnostic de maladie de Willebrand acquise : l'absence d'antécédents personnels ou familiaux, la connaissance ou l'identification récente d'une affection qui peut y être associée, tel qu'un syndrome lymphoprolifératif et l'éventuelle disparition du syndrome hémorragique acquis après le traitement de cette affection.

8.4 - CLASSIFICATION DE LA MALADIE DE WILLEBRAND

La maladie de Willebrand qui résulte d'une anomalie moléculaire sur au moins l'un des allèles du gène du facteur Willebrand, est liée soit à un désordre quantitatif (déficit partiel ou complet du facteur Willebrand), soit qualitatif (le facteur Willebrand en quantité suffisante ne remplit pas l'une de ses fonctions). Il existe trois grands groupes de maladie de Willebrand avec de nombreux sous-types et la dernière classification, datant de 1994, reste la classification de référence et d'actualité (cf tableau).

Classification de la maladie de Willebrand et physiopathologie

- **TYPE 1**
 - Déficit quantitatif en facteur Willebrand
 - Transmission autosomale dominante
 - Plusieurs sous-types, fonction du contenu intra-plaquettaire en facteur Willebrand

- **TYPE 2**
 - Anomalies fonctionnelles du Facteur Willebrand
 - Distribution anormale des multimères du facteur Willebrand
 - Transmission habituellement autosomale dominante

- TYPE 2 A**
 - **Diminution de l'affinité du facteur Willebrand pour la GpIb**
 - Absence des multimères de haut poids moléculaire et de poids moléculaire intermédiaire

- TYPE 2B**
 - Augmentation de l'affinité du facteur Willebrand pour la GpIb
 - Absence des multimères de haut poids moléculaire
 - Thrombopénie chronique fréquente

- TYPE 2N** ou 2 Normandie
 - Diminution de l'affinité du facteur Willebrand pour le FVIII

- TYPE 2M**
 - Diminution de l'affinité du facteur Willebrand pour la GPIb et présence de tous les multimères

- **TYPE 3**
 - Déficit sévère ou complet en facteur Willebrand
 - Patients homozygotes ou doubles hétérozygotes

*** Maladie de Willebrand de type 1 :**

La maladie de Willebrand de type 1 est la plus fréquente (70 à 80 % des patients atteints de maladie de Willebrand) et la plus difficile à diagnostiquer et à confirmer car les taux de facteur Willebrand et de facteur VIII des patients peuvent être comparables à ceux d'une population normale.

C'est un déficit quantitatif partiel en facteur Willebrand avec un taux de facteur Willebrand compris entre 10 et 50 % : il existe une réduction proportionnelle dans le plasma des taux de facteur Willebrand, de facteur VIII et de cofacteur de la Ristocétine.

La transmission est dominante avec une expression et une pénétrance variable.

Le diagnostic doit être strict et repose sur quatre éléments importants :

- des symptômes hémorragiques bien définis mais qui ne sont pas toujours sévères ;
- des antécédents familiaux ;
- un déficit en facteur Willebrand inférieur à la moyenne d'une population normale du même groupe sanguin ;
- une réponse thérapeutique à la Desmopressine (dDAVP) habituellement satisfaisante.

*** Maladie de Willebrand de type 2 :**

C'est une anomalie fonctionnelle et structurale du facteur Willebrand. Le type 2 comprend quatre grands sous-types : 2A, 2B, 2M et 2N, de fréquences relativement identiques.

Les variants de type 2A, 2B et 2M, ont une anomalie d'interaction du facteur Willebrand avec les plaquettes : le rapport VWF:RCo/VWF:Ag est inférieur à 0,7.

- Maladie de Willebrand de type 2A :

C'est une diminution de l'affinité du facteur Willebrand pour les plaquettes associée à l'absence de multimères de haut poids moléculaire et de poids moléculaire intermédiaire.

- Maladie de Willebrand de type 2B :

C'est une augmentation de l'affinité du VWF pour la GPIIb avec une diminution de multimères de haut poids moléculaire et souvent une thrombopénie chronique résultant de l'hyper affinité du facteur Willebrand pour la GPIIb.

- Maladie de Willebrand de type 2M :

C'est une diminution de l'affinité du facteur Willebrand pour les plaquettes, mais qui n'est pas liée à une anomalie de la multimérisation, et tous les multimères du facteur Willebrand sont présents, à la différence des Willebrand de type 2A.

- Maladie de Willebrand de type 2N :

C'est une diminution de l'affinité du facteur Willebrand pour le facteur VIII avec un phénotype proche de celui de l'hémophilie A mineure. Le type 2N résulte de mutations dans les domaines où sont situés les sites de liaison du facteur Willebrand au facteur VIII.

*** Maladie de Willebrand de type 3 :**

Il s'agit d'un déficit sévère en facteur Willebrand associé à un déficit sévère en facteur VIII : c'est la plus rare des maladies de Willebrand (1 à 3 %). C'est une forme autosomique de la maladie. Les patients sont homozygotes ou hétérozygotes composites. Le traitement sera systématiquement substitutif. La dDVAP est inefficace.

8.5- TRAITEMENT DE LA MALADIE DE WILLEBRAND

Pour obtenir une hémostasie correcte, il est nécessaire de corriger à la fois le déficit de l'hémostasie primaire lié au déficit en facteur Willebrand et le déficit de la coagulation plasmatique lié au déficit en facteur VIII. Il est habituel de considérer que la correction du déficit de l'hémostasie primaire est essentielle pour le traitement des saignements muqueux, alors que la correction du déficit en facteur VIII est essentielle en milieu chirurgical, lors d'hémorragie intracrânienne et en cas d'hémarthrose.

Il existe deux principaux types de traitements :

- La DESMOPRESSINE ou dDAVP qui est un dérivé d'une hormone naturelle et qui permet de libérer des organelles de stockage le facteur Willebrand et le facteur VIII. La prescription de dDAVP est efficace dans 80 % des cas de maladie de Willebrand de type I et dans quelques rares cas de type II ; elle peut être administrée soit par voie intraveineuse (MINIRIN[®]), soit par voie intranasale (OCTIM SPRAY[®]).
- Le traitement substitutif par administration du facteur Willebrand, seul ou associé du facteur VIII.

Le choix du traitement

Il dépend du type de maladie de Willebrand, de la réponse à la desmopressine, du contexte hémorragique clinique et du degré d'urgence (cf tableau) :

- En situation d'urgence : si l'on ne dispose pas du temps nécessaire pour attendre que le facteur Willebrand stabilise et mobilise le facteur VIII endogène, il sera nécessaire d'associer la perfusion de facteur VIII à la perfusion de facteur Willebrand. Mais s'il n'existe pas de déficit en facteur VIII, le choix thérapeutique se limitera à l'administration de facteur Willebrand seul.
- En l'absence de situation d'urgence (comme la chirurgie programmée) : le traitement substitutif par du facteur Willebrand peut être débuté la veille, afin d'obtenir en six à douze heures un taux de facteur VIII satisfaisant pour une hémostasie chirurgicale efficace. Ces traitements substitutifs sont nécessaires pour les formes sévères de la maladie de Willebrand de type I, pour les patients qui ne sont pas répondeurs à la desmopressine, pour certains de maladie de Willebrand de type II et pour la maladie de Willebrand de type III.

Certains traitements complémentaires ou traitements adjuvants, sont conseillés pour la prise en charge de certains accidents hémorragiques, en particulier muqueux, liés à la maladie de Willebrand, tels que les anti-fibrinolytiques (acide tranexamique).

CAS PARTICULIER DES FEMMES : LA MALADIE DE WILLEBRAND IMPOSE UN SUIVI GYNÉCOLOGIQUE ET OBSTÉTRICAL ADAPTÉ

- Suivi gynécologique :

Les femmes ayant une maladie de Willebrand peuvent avoir des ménorragies qui induisent parfois une anémie avec une carence martiale. Dans ce contexte, la prise d'une contraception orale peut aider à contrôler les ménorragies. En cas de contre-indication à la contraception orale, certaines ménorragies nécessiteront la prescription de desmopressine en spray, le premier jour des règles.

- Suivi obstétrical :

Dans la maladie de Willebrand de type I, si la grossesse et l'accouchement doivent être bien surveillés, ils se déroulent habituellement sans problème, avec une normalisation et une augmentation des taux de facteur VIII et de facteur Willebrand qui permettront un accouchement normal, sans traitement substitutif particulier.

En revanche, dans les types II et III, la grossesse nécessite une surveillance étroite des taux de facteur VIII et de facteur Willebrand et il sera généralement nécessaire d'effectuer un traitement substitutif au moment de l'accouchement et dans la période du post-partum.

8.6- CONCLUSION

La prise en charge de la maladie de Willebrand, maladie à risque hémorragique muqueux post-traumatique et chirurgical, implique que ces patients soient suivis dans des centres spécialisés (C.R.T.H.), centres adaptés à la prise en charge de l'hémophilie et des maladies hémorragiques.

CHOIX THERAPEUTIQUE

BONNE REPONSE

AU TEST THERAPEUTIQUE

MINIRIN® ou OCTIM SPRAY®



80 % Type 1, certains Type 2



MINIRIN® ou OCTIM SPRAY®

MAUVAISE REPONSE

AU TEST THERAPEUTIQUE

MINIRIN® ou OCTIM SPRAY®

ou contre-indications à la DESMOPRESSINE



Type 3, Type 1 sévère

Certains Type 2



Déficit FACTEUR VIII

FACTEUR VIII normal

1) Facteur VIII + Facteur Willebrand

***FACTEUR WILLEBRAND**

puis

2) Facteur Willebrand

BIBLIOGRAPHIE

Federici A.B., Castaman G., Mannucci P.M., for the Italian Association of Hemophilia Centers (AICE). Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Haemophilia* (2002) ; 8, 607-621.

Fressinaud E., Meyer D. Maladie de Willebrand. *Encycl Méd Chir* (Elsevier Ed, Paris). *Hématologie*, 2001 ;13-021-A-50.

Fressinaud E., Veyradier A., Truchaud F., Martin I., Boyer-Neumann C., Trossaert M., Meyer D. Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress : a study of 60 cases. *Blood*, 1998 ; 91 (4) : 1345-1331.

Mannucci P.M. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood*, 2001 ; 97 : 1915-9.

Mazurier C., Dieval J., Jorieux S., Delobel J., Goudemand M. A new von Willebrand's factor (VWF) defect in a patient with factor VIII (FVIII) deficiency but normal multimeric patterns of both plasma and platelet VWF. Characterization of abnormal VWF/F VIII interaction. *Blood*, 1990 ;75 : 20-6.

Nurden P., Chretien F., Poujol C., Winckler J., Borel-Derlon A., Nurden A. Platelet ultrastructural abnormalities in three patients with type 2B von Willebrand disease. *British Journal of Haematology*, 2000 ; 110, 704-714 .

Ribba A.S., Lavergne J.M., Bahnak B.R., Derlon A., Piétu G., Meyer D. Duplication of a methionine within the glycoprotein Ib binding domain of von Willebrand factor detected by denaturing gradient gel electrophoresis in a patient with type IIB von Willebrand disease. *Blood*, 1991 ; 78, 1738-1743.

Rodeghiero F. Von Willebrand disease : still an intriguing disorder in the era of molecular medicine. *Haemophilia*, 2002 ; 8 : 292-300.

Sadler J.E., Mannucci P.M., Berntorp E. et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost*, 2000 ; 84 : 160-174.

9- FACTEURS DE RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE

(C. Emile , I. Elalamy)

Outre les facteurs de risque constitutionnels largement développés dans le cahier de formation Bioforma n°20 et retrouvés chez près de la moitié des sujets faisant un accident thrombo-embolique veineux, la thrombose veineuse résulte généralement de l'intrication de ces facteurs génétiques avec des facteurs environnementaux (grossesse, contraception orale, intervention chirurgicale, cancer...) et/ou des facteurs acquis (hyperhomocystéinémie, syndrome des antiphospholipides...), transitoires ou permanents. L'ensemble de ces facteurs de risque est rappelé dans le tableau ci-dessous. Leur meilleure connaissance devrait permettre une optimisation de la prise en charge des patients et de la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse.

Facteurs de risque constitutionnels	Facteurs de risque acquis	Facteurs de risque mixtes ou mal établis
<ul style="list-style-type: none"> - Déficit en antithrombine - Déficit en protéine C - Déficit en protéine S - Facteur V Leiden - Mutation G20210A du facteur II 	<ul style="list-style-type: none"> - Age - Antécédent de thrombose - Intervention chirurgicale - Immobilisation prolongée > 72 h - Immobilisation plâtrée - Traumatisme majeur (fractures multiples, polytraumatisés, lésion de la moelle épinière...) - Grossesse et post-partum - Contraception oestro-progestative - Traitement hormonal substitutif - Syndrome des antiphospholipides - Syndrome myéloprolifératif - Insuffisance cardiaque congestive <ul style="list-style-type: none"> - Cathéter central - Obésité - Varices - Thrombopénie induite par l'héparine 	<ul style="list-style-type: none"> - Dysfibrinogénémie - Hyperhomocystéinémie - ↑ du facteur VIII - ↑ du facteur IX - ↑ du facteur XII - ↑ du TAFI - ↓ ou mutation du plasminogène - Mutation du TFPI - Mutation de la thrombomoduline

10 - REMARQUES RECENTES SUR L'INR INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO.

(M. Samama)

L'Organisation Mondiale de la Santé a recommandé l'utilisation de l'INR en 1983, pour remplacer l'expression en secondes ou en pourcentages du temps de Quick dans la surveillance des traitements par les AVK.

Le temps de Quick a été proposé en 1935. Il utilisait comme réactif une thromboplastine d'origine humaine. La préparation plus commode des réactifs thromboplastine à partir de cellules de cerveau de lapin considérée comme appropriée, a été adoptée par les fabricants. Il a fallu plusieurs années avant de se rendre compte que le temps de Quick d'un même plasma mesuré avec ces 2 réactifs d'origine différente, pouvait conduire à des résultats différents, qu'ils soient exprimés en % de la normale en Europe ou en rapport temps malade/temps témoin, en Amérique du Nord.

La préparation de réactifs thromboplastine de référence définie par un coefficient ISI (*International Sensitivity Index*) a eu pour objectif d'apporter une solution à ce problème. Les laboratoires, dans leur très grande majorité, ont eu alors recours à des réactifs commerciaux (thromboplastine de lapin, de singe, voire même leur mélange, ou de placentas humains). Plusieurs années plus tard, des thromboplastines ont été préparées avec du facteur tissulaire humain, obtenu par génie génétique, additionné de phospholipides, ces derniers pouvant varier d'un réactif à un autre.

Dès 1985, des imperfections de la méthode de mesure de l'INR allaient apparaître, et, notamment, une variabilité liée à l'instrumentation de mesure avec lecture optique et/ou mécanique.

En 1986, Poller recommandait d'utiliser des réactifs thromboplastine à ISI voisin de 1 et en tout cas, inférieur à 1,7 pour améliorer la précision de la mesure de l'INR.

La recommandation selon laquelle chaque laboratoire devait déterminer la valeur de l'ISI du réactif utilisé en fonction de ses conditions de travail, et non pas en prenant seulement en compte l'ISI communiqué par le fabricant de réactifs, était alors formulée. Cette

recommandation légitime mais peu réaliste quant à son application allait accroître l'intérêt des biologistes pour le recours à des plasmas de référence, calibrés en INR.

Toutefois, des discussions sur l'origine, plasmas humains obtenus chez des patients traités par antivitamines K, ou plasmas artificiels obtenus par immuno-dépression des facteurs vitamine K dépendants, étaient alors soulevées. De plus, le nombre de plasmas calibrés, ayant un INR certifié, à utiliser variait de 4 à 30 selon les auteurs.

Enfin, il faut se rendre compte que la lyophilisation de ces plasmas peut entraîner des variations de la valeur de l'INR de ces plasmas calibrés, différentes selon les réactifs. Le recours à des plasmas calibrés congelés a été envisagé, mais ce procédé paraît difficile en routine.

Aujourd'hui, l'intérêt des cliniques d'anticoagulation et l'éducation des malades sont mieux reconnus.

Récemment, la mise au point de l'auto-contrôle par le malade à l'aide d'appareils de mesure automatique analogues à ceux utilisés par le diabétique, relance le débat sur la validation de la mesure de l'INR. Ces appareils ne sont pas actuellement disponibles en France.

En pratique, malgré ces difficultés, de très grands progrès ont été accomplis. Ils devraient se traduire par une augmentation de la précision des mesures de l'INR à l'échelon de chaque laboratoire d'analyses.

Des recommandations plus précises sur la mesure de l'INR seront prochainement publiées : elles concernent les plasmas calibrés en INR (vendus par les fabricants de réactifs d'hémostase) à utiliser dans les conditions locales de chaque laboratoire, à chaque changement de lots de réactifs.

11- LES NOUVEAUX ANTI-COAGULANTS

(Rédaction François Depasse, Carole Emile)

Depuis plus de 50 ans, les héparines et les antivitamines K dominent la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse ou artérielle. Ces deux classes thérapeutiques ont fait la preuve de leur efficacité, mais possèdent certains inconvénients dans leur utilisation. De fait, la recherche s'est tournée cette dernière décennie, vers de nouvelles voies dont deux prédominent : l'inhibition spécifique du facteur Xa ou celle de la thrombine (facteur IIa).

Les différentes classes de médicaments anticoagulants

- Anticoagulants oraux (AVK)

- Héparines (héparine non fractionnée et héparines de bas poids moléculaire)

- Les anti-Xa spécifiques :

* indirects (dépendant de l'antithrombine) : fondaparinux (Arixtra®), idraparinux

* directs : DX 9065a, YM-60828, SF-303, SK-549, DPC-906 (par voie orale)

- Inhibiteurs de la thrombine :

* indirects : par le biais de l'antithrombine : héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM), danaparoïde

par le biais du cofacteur II de l'héparine : dermatane sulfate

* directs : hirudines : désirudine (Revasc®), lépirudine, (Refludan®), bivalirudine (Angiomax® aux USA),

argatroban (Acova® aux USA), mélagatran/ximélagatran

11.1 - LES ANTI-XA SPÉCIFIQUES

* **Anti-Xa indirects : le fondaparinux**

Les anti-Xa indirects inhibent le facteur Xa, comme l'héparine, par le biais de l'anti-thrombine. Leur chef de file est le fondaparinux (Arixtra[®]). Le fondaparinux dispose depuis 2002 d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis et en Europe dans la prévention de la thrombose veineuse en chirurgie orthopédique majeure.

La molécule est obtenue par synthèse chimique, ce qui garantit une absence de variation de composition de lot à lot, à la différence des préparations d'héparine non fractionnée (HNF) ou d'héparines de bas poids moléculaire (HBPM). En outre, il n'existe pas de risque de transmission d'agents infectieux.

La molécule de fondaparinux est constituée de l'enchaînement de cinq sucres constituant le pentasaccharide, structure nécessaire à la liaison de l'héparine à l'anti-thrombine. Le fondaparinux inhibe le facteur Xa de manière plus puissante que l'HNF ou les HBPM. Contrairement à d'autres anti-Xa, comme le DX-9065a, le fondaparinux inhibe le facteur Xa libre, mais pas le facteur Xa lié au complexe prothrombinase (facteur Xa, facteur Va, phospholipides et calcium). Par ailleurs, il inhibe la génération de thrombine, mais non la thrombine formée.

Données pharmacocinétiques

Le pic de concentration plasmatique est atteint deux heures après une injection unique sous-cutanée et trois heures après l'injection de doses répétées ; la demi-vie d'élimination est indépendante de la dose administrée et varie entre 13 et 20 heures chez le volontaire sain jeune. Ceci conduit à administrer le produit en une seule injection sous-cutanée quotidienne. L'élimination du fondaparinux est essentiellement rénale. Chez le patient insuffisant rénal, le sujet âgé et les patients de poids inférieur à 50 kg, la demi-vie d'élimination est plus longue.

Le fondaparinux ne se lie pas aux protéines (en dehors de l'antithrombine), ni aux hématies, ni à l'endothélium vasculaire. Il n'a pas été mis en évidence d'interférence médicamenteuse avec la warfarine, l'aspirine ou le piroxicam. Le fondaparinux peut être associé, si nécessaire, à d'autres médicaments exposant à un risque hémorragique, mais avec prudence et sous surveillance étroite.

Surveillance du traitement

Aux doses utilisées en thérapeutique, le fondaparinux n'allonge pas significativement le TCA, ni le temps de Quick.

Les études réalisées ont montré que son effet thérapeutique était prédictible et stable, ce qui permet de se dispenser d'une surveillance de la coagulation lors du traitement. Néanmoins, le test recommandé, si nécessaire, pour évaluer son effet anti-coagulant est la mesure de l'activité anti-Xa, en utilisant le fondaparinux comme étalon. La concentration plasmatique du fondaparinux doit être exprimée en unités gravimétriques ($\mu\text{g/mL}$ ou $\mu\text{mol/L}$).

Bien qu'aucune thrombopénie symptomatique n'ait été décrite sous traitement par fondaparinux, une surveillance de la numération plaquettaire est recommandée à l'instauration et à l'arrêt du traitement.

Efficacité clinique

Les études PENTATHLON 2000, EPHEBUS, PENTAMAKS et PENTHIFRA) ont démontré l'efficacité anticoagulante du fondaparinux dans la prévention des complications thrombo-emboliques veineuses au cours des chirurgies de la hanche (fracture ou prothèse totale) et lors des prothèses totales du genou : une réduction relative du risque de thrombose veineuse profonde d'environ 50 % a été constatée avec le fondaparinux comparé à l'énoxaparine.

La posologie recommandée en chirurgie orthopédique est de 2,5 mg une fois par jour, administrée en post-opératoire par voie sous-cutanée. La concentration maximale au pic est de l'ordre de 0,35 à 0,50 $\mu\text{g/mL}$ à l'équilibre et la concentration résiduelle est comprise entre 0,15 et 0,20 $\mu\text{g/mL}$. Il convient d'attendre trois à cinq jours avant d'obtenir une concentration stable.

Une étude récente, PENTHIFRA Plus, a montré l'intérêt d'un traitement prolongé pendant 1 mois après prothèse totale de hanche, pour réduire le risque de thromboses post-opératoires.

Deux études cliniques récentes (études MATISSE) ont évalué l'efficacité et la tolérance du fondaparinux dans le traitement des thromboses veineuses profondes constituées et de l'embolie pulmonaire et ont montré qu'elles n'étaient pas significativement différentes de celles respectivement de l'énoxaparine et de l'HNF.

La posologie utilisée dans ces études était de 7,5 mg une fois par jour.

D'autres molécules de cette famille sont actuellement développées, notamment le SanOrg 34006 (Idraparinux). Cette molécule, du fait d'une grande puissance d'action et d'une demi-vie longue ne serait administrée par injection sous-cutanée, qu'une fois par semaine. Enfin, un hexadécasaccharide comporte, en plus de la molécule de pentasaccharide, une structure lui conférant une activité anti-thrombinique AT-dépendante Cette héparine de synthèse à activité anti-Xa et anti-IIa ne serait pas neutralisée par le PF4 d'origine plaquettaire et ne serait donc pas susceptible d'entraîner des thrombopénies induites par l'héparine.

** Anti-Xa directs*

Le DX-9065a, dérivé synthétique de l'acide propanoïque, est le chef de file de cette famille. Il inhibe spécifiquement le facteur Xa libre et inclus dans le complexe prothrombinase. Le DX-9065a allonge le TCA et le temps de Quick aux doses utilisées en thérapeutique. L'activité anti-Xa doit être mesurée par rapport à une courbe d'étalonnage réalisée avec le produit lui-même et les résultats sont exprimés en unités gravimétriques (ng/mL ou $\mu\text{mol/L}$).

Le DX-9065a a fait l'objet d'études cliniques de phase I et II, chez des patients atteints de pathologie coronaire stable. Après administration de doses croissantes par perfusion intraveineuse, les concentrations plasmatiques atteintes sont comprises entre 15 et 200 ng/mL, D'autres anti-Xa directs comme le YM-60828, le SF-303 et le SK-549 sont actuellement en cours de développement.

11.2- LES ANTI-THROMBINES

** Anti-thrombines indirects*

Dans cette famille d'inhibiteurs indirects de la thrombine, il convient de distinguer les molécules qui agissent par l'intermédiaire du cofacteur II de l'héparine (le dermatane sulfate) et ceux agissant par le biais de l'antithrombine (les héparines).

Le dermatane sulfate est un glycosaminoglycane, constitué d'une répétition d'unités disaccharidiques. Il catalyse l'inhibition de la thrombine par le cofacteur II de l'héparine.

Son efficacité thérapeutique et sa tolérance, en prévention des thromboses veineuses profondes sont actuellement évaluées dans des essais cliniques en chirurgie générale, en chirurgie orthopédique, en hémodialyse rénale et en milieu médical. Il est capable de neutraliser la thrombine liée au thrombus, ce qui accroît son efficacité. Les héparines ne possèdent pas cette propriété.

*** *Anti-thrombines directs***

Les anti-thrombines directs agissent sur la thrombine, sans passer par le biais de l'antithrombine ou du cofacteur II de l'héparine. Ils ont une action anti-coagulante plus prédictible que l'HNF car ils ne se lient pas aux protéines plasmatiques et ne sont pas neutralisés par le facteur 4 plaquettaire. À la différence de l'HNF, ils sont capables d'inhiber la thrombine liée au caillot.

L'hirudine est actuellement disponible sous forme recombinante sous les DCI desirudine et lépirudine, commercialisée en France respectivement sous les noms de Revasc[®] et Refluidan[®].

La desirudine est indiquée dans la prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou du genou). La posologie recommandée chez l'adulte est de 15 mg administrés deux fois par jour par voie sous-cutanée. Elle est contre-indiquée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/mn et chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

La lépirudine est indiquée chez les patients adultes atteints de thrombopénie induite par l'héparine de type II et de maladie thrombo-embolique nécessitant un traitement anti-coagulant par voie parentérale. La posologie est de 0,4 mg/kg de poids corporel en bolus intra-veineux, suivi de 0,15 mg/kg de poids corporel par heure en perfusion intra-veineuse continue.

L'hirudine allonge le temps de Quick, le temps de thrombine, le TCA et le temps d'écarine. Les tests utilisés pour sa surveillance sont essentiellement le TCA et le temps d'écarine. Le temps de Quick n'est pas adapté, le temps de thrombine est mal standardisé, trop sensible et donc peu utilisable en pratique. Le temps d'écarine est un temps de coagulation utilisant un venin de serpent. Il est préféré au TCA dans la surveillance de ces traitements car il existe, avec le TCA, un effet plateau aux fortes concentrations qui risque de conduire à sous-évaluer les concentrations plasmatiques en cas de surdosage.

Bien que de réalisation simple, le temps d'écarine n'est actuellement que peu diffusé.

L'hirudine entraîne la formation d'anticorps anti-hirudine chez environ 10 % des sujets traités, sans inconvénient clinique évident (mais seules de petites séries de patients ont été étudiées).

La bivalirudine, commercialisée aux Etats-Unis sous le nom d'Angiomax[®], inhibe spécifiquement et de manière réversible la thrombine. Elle est indiquée chez les patients souffrant d'angor instable subissant une angioplastie coronaire transluminale percutanée, en association avec l'aspirine. Elle serait plus efficace et surtout moins hémorragipare que l'hirudine. Une surveillance biologique par le "*activated clotting time*" (ACT) est recommandée chez les patients insuffisants rénaux.

L'argatroban est commercialisé aux Etats-Unis sous le nom d'Acova[®]. Il s'agit d'un inhibiteur synthétique direct de la thrombine, capable d'inhiber à la fois la thrombine libre et celle liée au caillot.

Il est indiqué dans la prophylaxie ou le traitement des thromboses veineuses profondes chez les patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine de type II. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal ; en revanche, la posologie doit être diminuée en cas d'insuffisance hépatique.

L'argatroban allonge le TCA, le temps de Quick, l'ACT et le temps de thrombine, mais seul le TCA est utilisé pour sa surveillance car les zones thérapeutiques n'ont pas été bien déterminées pour les autres tests.

Le melagatran / ximelagatran

Le ximelagatran est la prodrogue du melagatran, qui est la forme active. Le ximelagatran, administré par voie orale est ensuite métabolisé en melagatran, non absorbé par voie orale (mais administrable par voie parentérale), inhibant spécifiquement de manière réversible et compétitive la thrombine. Le melagatran allonge le temps de Quick, le TCA et le temps de thrombine.

Au plan pharmacologique, le ximelagatran est rapidement absorbé par voie orale, sans interférence avec l'alimentation, sa biodisponibilité est d'environ 20 % et sa demi-vie est d'environ trois heures.

Son principal avantage est qu'il a une activité anti-coagulante prédictible et stable, ce qui permet de se dispenser d'une surveillance de la coagulation chez les patients traités.

Il est administré à raison d'un comprimé toutes les 12 heures.

Les premières études (METHRO I, II et III et EXPRESS), menées en chirurgie orthopédique chez des patients opérés pour prothèse totale de hanche ou du genou ont montré une plus grande efficacité du (xi)melagatran comparé à la dalteparine et à l'énoxaparine dans la prévention de la thrombose veineuse profonde post-opératoire. Toutefois, une augmentation modérée du risque de saignement majeur a été notée lorsque le traitement prophylactique était débuté avant ou très précocement après l'acte chirurgical. D'autres études ont débuté avec cette molécule administrée en relais d'une héparine, dans le traitement au long cours des thromboses veineuses profondes avec ou sans embolie pulmonaire (études THRIVE) et dans la prévention des complications thrombo-emboliques de la fibrillation auriculaire chronique (étude SPORTIF). Les premiers résultats thérapeutiques sont d'ores et déjà très encourageants. L'ambition du ximelagatran est de remplacer les AVK dans beaucoup de leurs indications.

Conclusion :

Les nouveaux médicaments anticoagulants développés actuellement sont prometteurs. D'autres cibles sont encore étudiées, distribuées tout au long de la cascade "moderne" de la coagulation :

- les inhibiteurs du facteur VII activé (NAPc2, peptide anticoagulant obtenu à partir d'un nématode et ASIS, inhibiteur du site actif du facteur VIIa) et le *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI, récemment obtenu par génie génétique) qui s'opposent au déclenchement de la coagulation en inhibant le complexe facteur VIIa - facteur tissulaire, et, pour le TFPI, le facteur X activé
- les inhibiteurs spécifiques du facteur IX activé : aptamère 9.3t, qui a l'avantage, sur les autres nouvelles molécules, d'avoir un antidote spécifique
- les inhibiteurs spécifiques des facteurs V et VIII activés : protéine C activée recombinante. Cette dernière, déjà disponible, est préconisée dans les chocs septiques.

Bibliographie

- AGNELLI G, SOMAGLIA F. Perspectives on antithrombotic agents : from unfractionated heparin to new antithrombotics. *Haematologica* 2002 ; 87 : 757-70
- ANSELL JE, WEITZ JI, COMEROTA AJ. Advances in therapy and in the management of antithrombotic drugs for venous thromboembolism. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2000; 266-284
- SAMAMA MM, GEROTZIAFAS GT, ELALAMY I, HORELLOU MH, CONARD J. Biochemistry and clinical pharmacology of new anticoagulant agents. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002 ; 32 (Suppl 2) : 2
- HIRSH J. New anticoagulants. *Am Heart J* 2001 ; 142 : S3-8
- LECOMPTE T. Les nouveaux médicaments antithrombotiques (activateurs du plasminogène exclus). *Arch Mal Cœur* 2001 ; 94 : 1125-32
- SAMAMA MM. Lettre du Pharmacologue ??????
- VAN AKEN H, BODE C, DARIUS H, DIEHM C, ENCKE I, GULBA DC, HAAS S, HACKE W, PUHL W, QUANTE M, RIESS H, SCHARF R, SCHELLONG S, SCHRÖR K, SCHULTE L, TEBBE U. Anticoagulation: the present and the future. *Thromb Haemost* 2001 ; 7 : 195-204
- WEITZ JI. New anticoagulant drugs. *J Thromb Thrombolysis* 2001 ; 12 : 7-17

12- CAS CLINIQUES D'HEMOSTASE

Voici cinq cas cliniques avec questionnaire. (réponses en fin de chapitre)

CAS N°1 : LUDOVIC, 26 ANS, ETUDIANT, 1M72, 53 KGS

* *Histoire de la maladie* : En juillet 2002, devant une toux persistante, est trouvée chez ce jeune homme, une tumeur du médiastin (suspicion de thymome).

* *Le bilan biologique préopératoire montre* : TP : 100 % ; TCA (réactif Silimat® Biomérieux) : 37/31 sec (ratio 1,19)

Une sternotomie est pratiquée avec tumorectomie médiastinale et péricardectomie antérieure. Le diagnostic de thymome hodgkinien est posé par l'anatomopathologie. Sept à huit heures après la chirurgie, ce patient a développé une hémorragie massive qui s'est extériorisée par les drains pleuraux. Repris au bloc opératoire, il a fait un arrêt cardiaque, a été massé et récupéré. Il avait perdu 3 à 4 litres de sang dans la cavité médiastinale, sans cause chirurgicale locale.

Dans ses antécédents médicaux et chirurgicaux, il n'y a pas de notion d'hémorragie ni au décours de l'extraction de dents de lait, ni après circoncision dans l'enfance. Il ne présente pas d'épistaxis, ni de gingivorragies.

A sa sortie de l'hôpital, le bilan montre un TP à 100 %, des facteurs de la voie exogène, normaux, un TCA (*PTT automated*® Stago) à 34/32 sec et un fibrinogène à 5,90 g/l (contexte inflammatoire). Il est adressé 3 semaines plus tard à l'Hôtel-Dieu pour exploration complémentaire.

La recherche d'antécédents hémorragiques permet de retrouver chez la grand-mère maternelle, une notion de saignements après hystérectomie et chez la mère, une hémorragie de la délivrance après accouchement, un hématome de paroi après hystérectomie et des saignements après *stripping*.

[A/ Quels examens complémentaires vous semblent utiles au diagnostic étiologique de l'hémorragie massive qu'a présenté Ludovic lors de l'intervention :](#)

1- Temps de saignement

- 2- Temps d'occlusion (PFA)
- 3- Dosage du facteur Willebrand antigène
- 4- Dosage du facteur Willebrand activité cofacteur de la ristocétine
- 5- Etude de l'agrégation plaquettaire
- 6- Recherche d'un anticoagulant circulant
- 7- Dosage des facteurs anti-hémophiliques de la coagulation

B/ Les examens complémentaires réalisés chez Ludovic montrent :

- TS (Ivy incision horizontale) : 7 min (normal)
- Temps d'occlusion par le PFA : normal
- Facteur Willebrand Ag : 222 %, activité cofacteur de la ristocétine: 225 % (à rapprocher du syndrome inflammatoire)
- L'étude de l'agrégation plaquettaire est normale
- TP : 94 %
- Fibrinogène : 5,91 g/l
- TCA (APTT® Organon) : 45/33 sec, ratio : 1,36 ; M+T : 37/33sec Indice de Rosner : 9
- TCA (CK Prest® Stago) : 38/30 sec, ratio : 1,27 ; M+T : 31/30sec Indice de Rosner : 3
- TCA (Silimat® Biomérieux) : 47/34 sec, ratio : 1,38 ; M+T : 38/34sec Indice de Rosner : 9
- Le dosage des facteurs de la voie endogène montre : FVIII : 190 % ; FIX : 30 % ; FXI : 120 % ; FXII : 70 %.

B / Que concluez-vous ?

- 1- Maladie de Willebrand
- 2- Suspicion d'hémophilie A
- 3- Suspicion d'hémophilie B
- 4- Déficit en facteur XII

CAS CLINIQUE N°2 : COLETTE, 51 ANS, 1M60, 71 KGS

* *Histoire de la maladie* : Cette patiente, tabagique, a fait une dissection de l'artère sous-clavière droite. Elle est adressée par son neurologue, pour avis de traitement progestatif. Elle a une hypercholestérolémie et une hypertriglycémie traitée par Lipanor®. Elle prend également du Plavix®.

* *Antécédents personnels* : Au plan gynécologique, elle a pris une contraception oestro-progestative pendant seulement 3 à 4 ans, n'a pas eu de grossesse, ni de fausse-couche et ne prend pas de traitement hormonal substitutif. Ses antécédents chirurgicaux sont une amygdalectomie à 6 ans, une appendicectomie à 7 ans et une cholécystectomie à 43 ans. Il existe une notion d'une diminution de l'antithrombine activité à 69 % lors de sa dernière hospitalisation.

* *Antécédents familiaux* : Sa mère a fait plusieurs thromboses veineuses profondes (TVP) après l'âge de 40 ans, son frère est décédé d'un infarctus du myocarde à 54 ans.

* *Le bilan biologique montre* :

- TP, TCA et fibrinogène : normaux
- Protéine C, protéine S : normaux
- Antithrombine (AT) activité : 52 % (Normale : 80 -120 %)
- Antithrombine antigène: 120 %

Que concluez-vous ?

- 1 Déficit en antithrombine de type I
- 2 Déficit en antithrombine de type II
- 3 Déficit en antithrombine qu'il n'est pas possible de typer sur ces résultats

CAS CLINIQUE N°3 : MAGALI, NÉE EN 1971

* *Histoire de la maladie* : En 1992, à l'âge de 22 ans, Magali fait une embolie pulmonaire (EP) et une thrombose veineuse fémoro-poplitée droite sous oestro-progestatifs (Diane®, depuis 18 mois). Elle est traitée par héparine standard (HNF) puis antivitamines K (AVK) pendant 6 mois.

* *Le bilan biologique réalisé le 4 août 1992, sous Préviscan® montre en particulier* :

- Antithrombine (AT) : 95 %
- Protéine C : 55 % (Ag) ; 45 % (activité)
- Protéine S, Ag libre : 40 %, activité : 45 %
- Facteur II Ag : 60 %, facteur X Ag : 50 %
- Anticorps anticardioline : négatifs

A/ Que peut-on en conclure ?

- 1 Déficit en protéine C de type I
- 2 Déficit en protéine S de type I
- 3 Déficit en facteur X
- 4 Aucune anomalie retrouvée

* *Suite de l'histoire clinique* : En janvier 1993, sous Roaccutane® pour acné et nouvelle contraception oestro-progestative (Mercilon®), elle fait une deuxième EP puis une thrombose iliaque droite, et une nouvelle récurrence de son EP lors du relais HNF-AVK.

Une thrombolyse est réalisée. Elle fait une nouvelle EP sous traitement efficace, traitée par HNF puis AVK poursuivi jusqu'en septembre 1995. Un nouveau bilan réalisé le 21/11/95 montre :

- AT : 95 %
- Protéine C : 98 % (activité)
- Protéine S, Ag libre : 150 %, activité : 150 %
- Anticorps anticardioline : négatifs
- Absence de la mutation facteur V Leiden

En 1998, elle fait une fausse couche spontanée à 1 mois de grossesse. La mutation G20210A du facteur II est recherchée, mais n'est pas retrouvée.

En mai 1999, au cours d'une nouvelle grossesse, est réalisé le dosage de l'homocystéine plasmatique. Son taux est retrouvé à 190 µmol/l (normale < 13). Traitée préventivement par Lovenox® 40 mg à partir de 8 semaines d'aménorrhée, elle accouche d'une fille au terme de 38 SA. Le traitement par Lovenox® puis AVK est poursuivi pendant 8 semaines en post-partum.

B/ Les principales étiologies des hyperhomocystéinémies importantes (taux > 45 micromol/l) sont :

- 1- l'homocystinurie classique (déficit homozygote en Cystathionine beta synthase) et l'homocystinurie par déficit en enzyme impliquée dans le métabolisme de l'homocystéine (notamment déficit homozygote en MTHFR)
- 2- déficits en vitamine B6, B12, folates
- 3- insuffisance rénale chronique
- 4- hypothyroïdie
- 5- cancers

Quelle est la conduite à tenir devant une hyperhomocystéinémie ?

CAS CLINIQUE N°4 : SYLVIANE, 62 ANS

Non fumeuse, elle n'a jamais pris de contraception orale et a une hypercholestérolémie traitée par une statine. Dans ses antécédents, on note une appendicectomie et une amygdalectomie qui se sont bien déroulées ; elle a également été opérée de varices à 48 ans. Mme S. a eu 4 grossesses entre 21 et 33 ans ; son 4^{ème} enfant est mort-né.

** Histoire de la maladie : 3 thromboses veineuses profondes (TVP) et nombreuses TV superficielles.*

Sa 1^{ère} TVP, localisée au membre inférieur droit, survient à l'âge de 23 ans, en post-partum de sa 2^{ème} grossesse. Elle est traitée par AVK. Entre 23 et 48 ans, elle fait plusieurs TV superficielles, ce qui entraîne chez elle, un syndrome post-phlébitique important avec oedème et douleurs.

A 52 ans, elle débute un traitement hormonal substitutif (THS) par oestrogènes par voie transcutanée (Estraderm®) et Duphaston®. A 58 ans, survient sa 2^{ème} TVP, sous THS : il s'agit d'une thrombose poplitée et surale droite. Son THS est alors arrêté et elle est traitée par Fraxiparine® puis Préviscan® pendant un an, associé au port de bas de contention.

A 61 ans, 3 ans après qu'elle ait arrêté les AVK, survient sa 3^{ème} TVP. Cette thrombose poplitée gauche, idiopathique, est traitée par Fraxodi® puis Sintrom® associé au port de bas de contention.

** Un bilan biologique de thrombose est réalisé en dehors de tout traitement anticoagulant et montre :*

- Antithrombine (AT, anciennement ATIII) activité : 105 %
- Protéine C (PC) activité : 94 %

- Protéine S (PS) activité : 12 %
- PS antigène (Ag) libre : 65 %
- PS Ag total : 70 %
- Résistance à la PC activée (RPCA) et mutation G20210A du gène de la prothrombine : négatifs.
- Homocystéine : 9 $\mu\text{mol/l}$ (normale) et recherche de la mutation MTHFR (méthylène tétrahydrofolate réductase) C677T : négative
- D-dimères : élevés, même en dehors des épisodes thrombotiques.

Quel diagnostic évoquer ?

- 1- Déficit en protéine S de type I (quantitatif)
- 2- Déficit en protéine S de type II (qualitatif)
- 3- Embolie pulmonaire

Quelles investigations mener ?

CAS CLINIQUE N°5 : FLORENCE, 29 ANS

Histoire de la maladie : cette patiente consulte en 1995 pour exploration d'un TP bas (46 %), découvert à la suite d'une appendicectomie sans saignement anormal.

Dans ses antécédents personnels, on note des épistaxis et ecchymoses à répétition pendant l'enfance. La patiente décrit également des règles très abondantes. Par ailleurs, elle a subi une interruption de grossesse sans complication, une extraction dentaire et une appendicectomie non compliquées d'hémorragies. Elle ne prend pas de toxique ni d'alcool ; son alimentation est équilibrée.

L'histoire familiale révèle que son père a fait un infarctus du myocarde à 49 ans et que sa mère, hypertendue, a fait un accident vasculaire cérébral. Des thromboses veineuses profondes (TVP) sont survenues chez ses cousines.

A/ Quels sont les examens à réaliser chez cette patiente ?

- 1- Confirmer le TP
- 2- TCA
- 3- Temps de thrombine
- 4- Dosage des facteurs de la voie extrinsèque
- 5- Dosage du fibrinogène

B/ Les résultats du bilan montrent

- TP : 45 %
- TCA 35 sec/T : 34 sec
- Temps de thrombine : 35 sec / T : 21 sec
- Dosages des facteurs de la voie extrinsèque : normaux
- Fibrinogène : 0,70 g/l

Que révèle ce bilan et quelle est la conduite à tenir ?

Evolution de la maladie

Florence consulte de nouveau : à 20 semaines de grossesse, elle a présenté une perte sanguine importante. L'échographie a mis en évidence un volumineux hématome rétroplacentaire et une absence d'activité cardiaque chez le fœtus.

Hospitalisée en urgence, son bilan a montré un TP à 40 % et un fibrinogène à 0,50 g/l (le fibrinogène augmente normalement au cours de la grossesse). Devant cette baisse importante du taux de fibrinogène, une CIVD est recherchée : la numération plaquettaire et les D-dimères sont normaux, ce qui permet d'exclure ce diagnostic. Une césarienne est réalisée en urgence. La patiente reçoit 6 unités de plasma frais congelé ; dix jours après la césarienne, elle développe une TVP surale gauche qui sera traitée.

RÉPONSES :

CAS CLINIQUE N°1 : LUDOVIC

A/ Rép : 1, 2, 3, 4, 5, 6

Tous ces examens sont utiles pour tenter d'expliquer l'hémorragie de Ludovic, chez qui le bilan d'hémostase pré-opératoire était normal. Il convient aussi, de toutes façons, de répéter les examens initiaux : TP, TCA, fibrinogène. Si possible, la mesure du TCA doit être réalisée avec différents réactifs, plus ou moins sensibles aux déficits en facteurs de la coagulation ou à la présence d'anticoagulants circulants. Il convient de rappeler que les anticoagulants circulants les plus fréquents, de type lupus, sont plutôt responsables d'événements thrombotiques ; les anticorps anti-facteur de la coagulation sont en revanche générateurs d'hémorragies (anti-VIII acquis notamment).

B/ Rép : 3 : suspicion d'hémophilie B mineure, non dépistée par le TCA pré-opératoire. Les déficits en facteurs XII ne sont pas hémorragipares.

Une enquête familiale s'impose :

Le bilan effectué chez la mère, en bonne santé, née en 1948, retrouve :

- Facteur Willebrand Ag : 114 %, activité cofacteur de la ristocétine: 180 %
- TCA (APTT® Organon) : 32/33 sec
- FVIII : 120 % ; FIX : 50 %
- Fibrinogène : 2,85 g/l

Le diagnostic d'hémophilie B chez Ludovic est hautement probable. Sa mère est très vraisemblablement conductrice ; toutefois, chez les conductrices, le taux de facteur IX peut être bas ou voisin de la normale, comme dans ce cas.

Discussion

Cette observation illustre bien le manque de sensibilité des réactifs vis-à-vis des déficits modérés en facteurs IX principalement, mais aussi en facteur VIII dans une moindre mesure, ce qui est connu depuis longtemps.

Le TCA est un examen réactif-dépendant. Il convient donc de bien choisir son réactif en fonction du contexte clinique. Dans le cas de l'évaluation de la coagulation chez un

patient avant une intervention chirurgicale, il faut évaluer le risque hémorragique et donc utiliser un réactif sensible aux déficits en facteurs de la coagulation.

Une étude ancienne, publiée en 1984, ayant comparé 3 activateurs de réactif TCA avait montré que cet examen ne commençait à s'allonger que lorsque le facteur IX était inférieur à 38 % avec un réactif contenant de l'acide ellagique, < 25 % avec un réactif contenant du kaolin et < 12 % seulement avec un réactif contenant de la silice. Dans notre expérience, avec un réactif comme le CK Prest® Stago, le TCA ne s'allonge que lorsque le taux de facteur IX est inférieur à 25 à 30 %.

Au total :

Il s'agit chez ce patient d'une hémophilie B mineure très vraisemblable, diagnostiquée dans un contexte d'hémorragie post-opératoire gravissime. Il convient de souligner l'importance de l'interrogatoire pré-opératoire. Ce cas n'est pas isolé, de nombreuses observations analogues ont été rapportées. Dans le cas présent, les antécédents personnels ne renseignaient pas et les antécédents familiaux n'orientaient pas clairement vers une hémophilie B. Il nous reste le TCA, examen parfois trop sensible (s'allongeant pour des causes non hémorragiques : déficits en facteurs contacts), et parfois trop peu sensible, passant à côté, comme dans ce cas, d'une anomalie congénitale de l'hémostase, pouvant être révélée par une intervention chirurgicale ou un traumatisme.

CAS CLINIQUE N°2 : COLETTE

Rép: 2

Une fois confirmée par de nouveaux dosages, la discordance observée entre le taux d'AT activité (il s'agit ici de l'activité cofacteur de l'héparine) et antigène suggère l'existence d'un déficit de type II, c'est-à-dire une anomalie qualitative (rare). Dans ce cas, il convient d'aller plus loin et de doser l'AT activité progressive en l'absence d'héparine. Chez notre patiente, ce taux est de 87 % (normal). Ces résultats permettent d'évoquer un déficit en AT de type II HBS (*Heparin binding site*).

Rappel sur les déficits congénitaux en AT.

Le dosage de l'activité cofacteur de l'héparine permet de détecter tous les types de déficits (types I et II, cf tableau).

Lorsque l'activité cofacteur de l'héparine est basse ($\leq 80\%$), il faut poursuivre les investigations et doser l'AT antigène pour différencier un déficit de type I où la concentration en antigène est diminuée, et un déficit de type II (taux d'antigène normal et activité basse).

Un déficit de type II doit toujours être typé car tous ne sont pas associés au même risque thrombotique. Dans les déficits de type II HBS (*Heparin Biding Site*), le risque thrombotique existe surtout chez les homozygotes, mais ceux-ci sont exceptionnels (environ 10 cas décrits dans la littérature).

Le typage du déficit qualitatif (types IIRS, HBS, PE) nécessite la mise en oeuvre de la technique dite d'activité progressive mesurant l'activité antithrombine ou anti-facteur Xa, en l'absence d'héparine (réaction lente).

DEFICITS CONGENITAUX EN AT

	Activité cofacteur de l'héparine (%)	Antigène (%)	Activité progressive (%)
Type I : déficit quantitatif hétérozygote (80% des cas)	≤ 80	≤ 80	≤ 80
Type II : déficit qualitatif (20%)			
- Anomalie du site actif (<i>reactive site</i>) : RS	≤ 80	80-120	≤ 80
- Anomalie de la liaison à l'héparine (<i>heparin binding site</i>) : HBS	≤ 80	80-120	≤ 80
- Anomalie du site actif et de la liaison à l'héparine (effet pléiotrope) : PE	≤ 80	présence en petite quantité d'une protéine non fonctionnelle	≤ 80

Notre patiente Colette a présenté une thrombose de l'artère sous-clavière, mais elle avait des facteurs de risque artériels (tabagisme, élévation du cholestérol total et des

triglycérides). Sa sœur, qui présente le même déficit en AT, est âgée de 56 ans et n'a jamais eu d'événement thrombotique alors qu'elle a eu 2 grossesses.

Deux autres familles avec un déficit avéré en AT type II HBS ont été étudiées à l'Hôtel-Dieu. Le premier cas est celui d'une jeune femme qui a présenté une thrombose sous contraception oestro-progestative, mais elle avait un facteur V Leiden associé ; le second cas est celui d'un homme qui a fait un accident vasculaire cérébral à 50 ans (il avait comme facteur de risque, une hypercholestérolémie).

AU TOTAL.

Le risque de thrombose veineuse associé au déficit en AT de type II HBS est théoriquement faible. Le risque artériel lié à ce déficit est en revanche difficile à apprécier. Les autres facteurs de risque (tabac, dyslipidémie) suffiraient-ils à expliquer les thromboses artérielles ? Dans tous les cas, il convient de typer les déficits en AT de type II, car ils ne présentent pas tous le même risque thrombo-embolique.

CAS CLINIQUE N°3 : MAGALI, NÉE EN 1971

A/ Rép : 4

Cette patiente est traitée par Préviscan®, qui abaisse les taux des facteurs vitamine K-dépendants que sont la protéine C, la protéine S et les facteurs II, VII, IX, X de la coagulation. On ne peut donc pas parler de déficit chez Magali.

B/ Rép : 1

Les deux principales causes d'hyperhomocystéinémie importante ($> 45 \mu\text{mol/l}$) sont :

- 1- l'homocystinurie classique : déficit homozygote en cystathionine beta synthase (CBS) avec deux formes cliniques, l'une vitamine B6-sensible, l'autre vitamine B6-résistante.
- 2- L'homocystinurie par déficit de l'une des enzymes impliquées dans la reméthylation de l'homocystéine en méthionine, en particulier la MTHFR (méthylène tétrahydrofolate réductase). Dans ce type d'homocystinurie, la méthionine plasmatique est abaissée, alors qu'elle est élevée dans l'homocystinurie classique.

Les déficits en vitamine B6, B12, folates, l'insuffisance rénale chronique, l'hypothyroïdie et les cancers, ainsi que la maladie coeliaque sont associés à des hyperhomocystéinémies modérées (< 45 micromol/l).

Devant une telle hyperhomocystéinémie, il convient d'explorer le métabolisme de l'homocystéine.

Cette exploration, chez Magali, ne retrouve pas la mutation C677T du gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR), mais met en évidence un déficit en cystathionine β-synthase (CBS), à l'origine de l'homocystinurie, maladie héréditaire transmise sur un mode autosomique récessif.

Le dosage des acides aminés par chromatographie échangeuse d'ions réalisé à l'hôpital Necker à Paris permet de retrouver, chez Magali, les 4 signes cardinaux du déficit en CBS : élévation importante du taux d'homocystéine, hyperméthioninémie, accumulation d'un disulfure mixte d'homocystine-homocystéine et abaissement du taux de cystine.

L'analyse de la littérature confirme la fréquence importante des accidents thrombo-emboliques au cours du déficit en CBS : 253 accidents chez 158 patients étudiés dont 51 % de TVP, 32 % d'AVC, 11 % de thromboses des artères périphériques et 4 % d'infarctus du myocarde.

Un traitement par pyridoxine (vitamine B6) à la dose de 1g/jour est efficace chez 60 à 70 % des patients. En abaissant le taux d'homocystéine plasmatique, il réduit significativement le nombre des accidents thrombo-emboliques. Si un taux élevé d'homocystéine persiste (> 50 μmol/l), est recommandée la suppression de toutes les protéines animales du régime alimentaire.

La patiente a bien répondu au traitement vitaminique et le traitement anticoagulant a pu être suspendu.

CAS CLINIQUE N°4 : SYLVIANE, 62 ANS

Rép : 2

Il s'agit d'un déficit qualitatif en PS (déficit de type 2) : la protéine S est bien présente (Ag normal) mais non fonctionnelle (activité basse).

Pour étayer le diagnostic de déficit en PS, une enquête familiale est nécessaire. Elle retrouve plusieurs épisodes de TVP chez un des frères de Sylviane, un infarctus du myocarde chez l'autre frère et une TVP chez sa sœur, actuellement sous traitement AVK au long cours. Le 1^{er} frère et la sœur ont le même déficit en PS qualitatif. Il existe également la notion d'une mère et d'une grand-mère ayant eu TVP et varices. Aucun incident n'est noté chez les enfants de Sylviane, chez qui le déficit n'est pas retrouvé.

Un échantillon sanguin de Sylviane est envoyé en Angleterre pour séquençage du gène codant pour la protéine S (Pros 1), constitué de 15 exons et situé sur le chromosome 3. Il convient de rappeler qu'il existe aussi un pseudo-gène de la PS (Pros 2) présentant 97 % d'homologie avec Pros 1.

Deux mutations ont été mises en évidence chez cette patiente, dans l'exon 2 codant pour les domaines *Gla* de la protéine S, c'est-à-dire dans la région de la gammacarboxylation de la protéine en présence de vitamine K.

Il est connu que, dans les déficits en PS de type 1, les mutations sont très hétérogènes et s'étalent sur l'ensemble du gène ; en revanche, les déficits de type 2 (qualitatifs) résultent souvent de mutations dans la partie N terminale de la protéine, comme chez cette patiente.

RAPPEL SUR LES DÉFICITS QUALITATIFS EN PROTÉINE S.

Ces déficits sont rares : ils représentent environ 6 % des déficits en PS. L'étude du gène par biologie moléculaire a permis d'identifier 7 mutations Pros 1 (dans la partie N-terminale du gène), 5 mutations "faux-sens" et 2 mutations au niveau de sites d'épissage. Ces déficits sont souvent associés à une symptomatologie thrombotique importante. Les dosages de PS sont des dosages délicats. Le choix de la méthode de dosage au cours d'un bilan étiologique de thrombose pose toujours question : doit-on continuer de doser la PS activité ou se contenter du dosage de la PS libre Ag ? Celui-ci, plus reproductible et moins sensible aux conditions pré-analytiques pourrait suffire. Néanmoins, ce seul dosage n'aurait pas permis, chez cette patiente, de mettre en évidence le déficit qualitatif en PS. En cas d'antécédent personnel ou familial de thrombose, il convient d'effectuer les deux dosages.

AUTRES COMMENTAIRES SUR CE CAS.

- Le taux élevé de manière persistante des D-dimères traduit une hypercoagulabilité qui pourrait être un argument en faveur d'un traitement anticoagulant au long cours chez cette patiente.

- Le THS que prend Sylviane a-t-il joué un rôle dans la survenue de sa 2^{ème} thrombose ? Il a été démontré que la prise d'un oestrogène conjugué équin ou de 17 β -oestradiol par voie orale était associée à une augmentation du risque de TVP. Le risque lié à l'administration d'oestrogènes par voie transcutanée n'est pas connu. Sylviane a récidivé

3 ans plus tard, alors qu'elle ne prenait plus de THS. Il est donc difficile de savoir si le THS a joué un rôle dans la survenue de sa 2^{ème} TVP.

- Les déficits en PS sont associés à une augmentation du risque de TVP et, dans une moindre mesure, à une augmentation du risque artériel (ceci reste discuté). Il convient de ne pas négliger l'importance des autres facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, cholestérol...).

- Les pertes fœtales tardives sont plus fréquentes lorsqu'il existe une ou, surtout, plusieurs thrombophilie(s). Le déficit en PS de Sylviane pourrait peut-être expliquer que son 4^{ème} enfant soit mort-né.

CAS CLINIQUE N°5 : FLORENCE, 29 ANS

A/ Rép : 1, 2, (3), 4, 5

Il convient tout d'abord de confirmer le TP et d'y associer un TCA, éventuellement un temps de thrombine, un dosage des facteurs de la voie extrinsèque et du fibrinogène.

B/ Ce premier bilan révèle une hypofibrinogénémie. Il doit être complété par des dosages de fibrinogène utilisant les deux autres méthodes disponibles (en dehors de la technique chronométrique de Von Clauss), pondérale et immunologique, afin de distinguer une hypo- d'une dysfibrinogénémie.

Chez cette patiente, les taux de fibrinogène sont abaissés par les deux méthodes. Le diagnostic d'hypofibrinogénémie, probablement congénitale, est alors posé.

Rappel sur les diagnostics d'hypo et de dysfibrinogénémie :

Ces diagnostics sont rares (mais à évoquer devant un TQ allongé) et d'autant plus difficiles à poser que les patients sont généralement peu symptomatiques. Toutefois, il existe souvent, dans les cas d'hypofibrinogénémie, une histoire de saignements, survenus non dans la vie quotidienne, mais à la suite d'une chirurgie ou d'une grossesse. L'association thrombose et hypofibrinogénémie est rare (quelques cas sont rapportés dans la littérature).

Concernant les dysfibrinogénémies, il est classiquement décrit que 65 à 70 % d'entre elles sont asymptomatiques, 20 % sont associées à un syndrome hémorragique et moins de 10 % à une thrombose. Parmi les patients ayant fait une TVP, une dysfibrinogénémie est retrouvée dans 0,8 % des cas.

La distinction entre ces deux diagnostics se fait essentiellement par les dosages de fibrinogène : le fibrinogène dosé par la méthode chromométrique de Von Clauss est toujours bas ; les taux de fibrinogène dosé par méthodes immunologique et pondérale sont normaux dans les dysfibrinogénémies et abaissés dans les hypofibrinogénémies. Le TT est souvent légèrement plus allongé dans les dysfibrinogénémies.

Les hypofibrinogénémies peuvent être congénitales (une étude familiale est nécessaire) ou acquises : les causes principales en sont la CIVD, l'insuffisance hépatique, la thrombolyse ou un traitement par L-asparaginase.

L'hypofibrinogénémie constitutionnelle est très rare (200 cas dans la littérature) mais paraît sous-estimée car peu symptomatique (les femmes en particulier peuvent avoir plusieurs accouchements sans complication hémorragique). Le diagnostic n'est le plus souvent posé que lorsque survient un accident hémorragique sévère.

Enfin, il existe de très rares cas d'hypodysfibrinogénémies de diagnostic plus difficile.

Fibrinogène et grossesse.

Lors d'une grossesse "normale", le fibrinogène joue certainement un rôle important, notamment au moment de l'implantation, expliquant, en cas de déficit sévère, le nombre élevé d'avortements spontanés. Puis, le taux de fibrinogène s'élève normalement au cours de la grossesse en raison, probablement, d'un turn-over augmenté et d'une consommation importante à l'interface utéro-placentaire.

Depuis 1970, 11 cas d'hypofibrinogénémie ont été rapportés chez des femmes dans la littérature. Ces 11 femmes ont eu 31 grossesses qui se sont généralement mal déroulées puisque l'on a dénombré 15 avortements spontanés, 5 hématomes rétroplacentaires, 4 hémorragies du post-partum et 5 accouchements "normaux" pour, au total, 10 bébés vivants.

Dans 7 cas seulement, les taux de fibrinogène ont été suivis tout au long de la grossesse. Dans 4 cas, ces taux sont restés bas. Dans 3 cas, ils ont augmenté, mais une de ces femmes (fibrinogène à 2,10 g/l) a tout de même fait un hématome rétro-placentaire. Les auteurs ont évoqué chez elle, l'existence probable d'une hypo/dys-fibrinogénémie.

La conduite thérapeutique chez ces patientes consiste habituellement à administrer des concentrés de fibrinogène (Clottagen®) au moment du travail et souvent, du plasma frais congelé, tout au long de la grossesse, afin de maintenir un taux de fibrinogène aux alentours de 1,5 g/l.

13 - QUELQUES MISES A JOUR

Coagulations intra-vasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exclusion des cancers et des hémopathies malignes)

La Société de Réanimation de langue française a organisé une conférence de consensus sur ce thème, le 10 octobre 2002. Le résumé de cette conférence est accessible sur le site www.srlf.org.

Thrombophilie et grossesse : prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires

Une conférence de consensus a été organisée en mars 2003 sur ce sujet. Ses conclusions peuvent être consultées sur le site de l'ANAES (www.anaes.fr), rubrique publications, gynécologie-obstétrique.