

-EC-Maladies Cardiovasculaires-

<i>Semaine</i> : n°7 (du 26/02/18 au 04/03/18) <i>Date</i> : 26/03/2018	<i>Heure</i> : de 14h00 à 16h00	<i>Professeur</i> : Pr. Dupont
<i>Binôme</i> : n°43	<i>Correcteur</i> : prévost / belkyar	
<i>Remarques du professeur</i> : Aucune (suite du cours)		

PLAN DU COURS**V) Thrombophilie**

C) Mutation Leiden dans gène du facteur V ou résistance à la protéine C activée (1933)

D) ACC de type antiprothrombinase (« lupique » ou antiphospholipides)

E) ACC de type anti-prothrombinase (« lupique » ou antiphospholipides)

F) MTEV : combinaison de facteur de risque

VI) Bilan de thrombophilie

A) Quels tests ?

B) Diagnostic biologique : D-dimères

VII) Traitements antithrombotiques

C) Mutation Leiden dans le gène du facteur V (suite et fin)

Prévalence :

La mutation est présente chez **3 à 7 %** de la population caucasienne. Chez les patients ayant déjà eu une MTEV (maladie thrombo-embolique) on retrouve cette mutation **chez 20 à 30%**. La transmission est **autosomique dominant**.

- si on a 1 gène muté : augmentation du risque **de 4 à 8** = hétérozygote
- si on a 2 gènes mutés : augmentation du risque **de 10 à 20 fois** = homozygote.

Risque moyen de 1^{er} thrombose veineuse profonde à 29 ans pour un homozygote

La mutation est apparue il y a 30 000 ans chez les caucasiens, mais non retrouvée chez les asiatiques et les africains !

Mise en évidence facile par PCR et génotypage.

D) La mutation G20210A du gène de la prothrombine du facteur II

- mutation dans la partie 3' non transcrite du gène
- transmission autosomique dominante
- augmentation du taux plasmatique du F2
- recherche mutation par génotypage
- à l'état hétérozygote :
 - 2% de la population générale
 - 4% si antécédents de MTEV
 - un risque multiplié par 2,5 de MTEV

E) ACC de type anti-prothrombinase (« lupique » ou antiphospholipides)

- se traduit par la **présence d'auto anticorps** : phospholipides et cofacteurs protéiques.
- constitue un facteur de risque thrombotique en cas de persistance (redosage à 12 semaines)
- circonstances de découverte :
 - associés/ secondaires : maladies auto immunes (lupus, ..), avortements précoces à répétitions, néoplasies, infections virales (+++ enfants transitoires), médicaments
 - primitifs : augmentation du risque thrombotique (syndrome des anti-phospholipides primitif)

F) MTEV : combinaison de facteur de risque

FDR	Risque relatif de MTEV
FV Leiden Hétéro.	5
F II 220210G/A	2.5
F II 220210G/A + FV Leiden Hétéro.	12.5
Contraceptif (œstrogènes)	4
Contraceptif + FV Leiden Hétérozygote	35

S'il y en a qu'il n'y a pas de problème en général

Des patients peuvent avoir **deux mutations** ce qui multiplie les risques.

Il y a des cas qui ne devraient pas exister : **contraceptif et FV Leiden**; car les conditions de prescriptions des œstrogènes sont très strictes.

VI) Bilan de thrombophilie

A) Quels tests ?

- TCA, TP, fibrinogène
- recherche d'anticoagulant circulant de type antiprothrombinase (anticorps antiphospholipides)
- dosage AT, PC, PS
- recherche de mutations ponctuelles telles que la mutation de Leiden du FV ainsi que la transition G20210A du FII

Chez qui ?

- Personnes < 50 ans ayant fait une **MTEV idiopathique**
- Personnes avec une **histoire familiale** de MTEV
- Personnes avec une **histoire personnelle** suggestive d'un SAPL (Ac anti-phospholipides)
- MTEV dans des sites inhabituels (cérébral, hépatique, mésentérique, porte)

Attention pour les tests génétiques (loi bioéthique) :

- Il faut l'information du patient et le recueil écrit de son consentement éclairé
- Les laboratoires et biologistes doivent être autorisés par l'agence de biomédecine

Conséquences d'un diagnostic positif : elles **augmentent le risque de récives**

- il faut donc poursuivre des AVK/ AOD (cas par cas)
- attention aux circonstances à risque (chirurgie, plâtre, immobilisation, post-partum...)
- CI aux œstrogènes
- enquête familiale à proposer (notamment chez les filles) → mesure de prévention primaire

Thromboses veineuses et contraception :

Pour toute candidate à la prescription d'un traitement hormonal, **le médecin à l'obligation de demander si la patiente à des antécédents de MTEV**, embolie ou thrombose veineuse chez la patiente ou dans la famille

Si la réponse est oui :

- on fait un **bilan complet de thrombophilie**
- discuter si le bilan est positif de **la contraception par voie oestro-progestative**

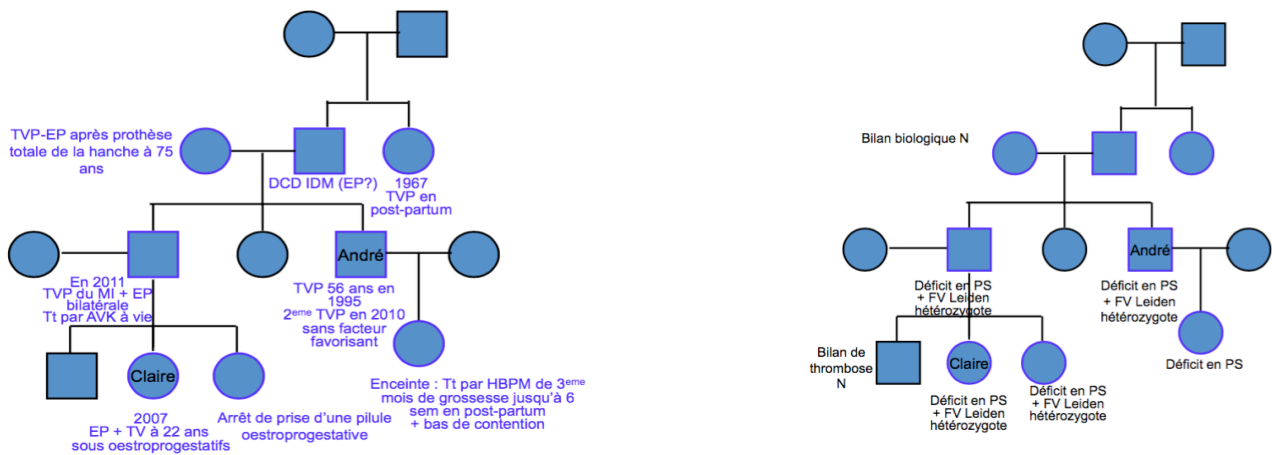
Malheureusement, tous les médecins ne le font pas

En tant que pharmacien, il faut demander à la patiente sur les ATCD avant la délivrance d'une première pilule oestrogène .

Histoires de famille :

- **En 2005** : André S, 56 ans fait un premier épisode de thrombose veineuse du membre inférieur
 - traitement par VK pendant 3 mois
 - pas de facteur favorisant retrouvé
 - pas de bilan thrombophilique
- **En 2007** : Claire (sa nièce), 22ans, essoufflement persistant
 - En urgence, on demande le dosage des D-dimères (qui est très élevé) → embolie pulmonaire bilatérale et thrombose veineuse ilio-fémorale
 - Traitement direct sous HBPM puis AVK
 - Pas de facteur favorisant sauf une contraception oestro-progestative
 - Bilan de Thrombophilie 6 mois après.

Elle avait beaucoup d'antécédent dans la famille de **thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire** (*voir schéma ci dessous*). Elle a un déficit en PC et des FV de Leiden hétérozygote, on retrouve les anomalies chez toute la famille. Et pourtant elle était sous pilule ! **La sœur sous pilule a du l'arrêter immédiatement.** Enfin, on réalise un certain nombre d'examens dans la famille.

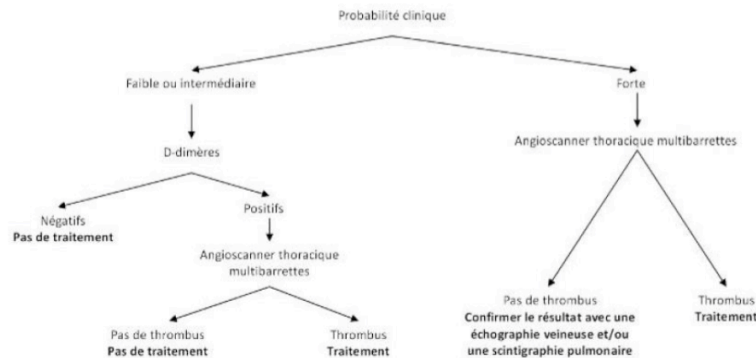


B) Thromboses veineuses : diagnostic biologique D-dimères

Sur le cas de la patiente :

On suspecte en première intention une **embolie pulmonaire** donc on l'envoie au scanner. Mais pour « trier » les patients allant au scanner, on fait un **dosage des D-Dimères**, ce sont des produits de **dégradations de la fibrine**,

- s'ils sont élevés, il y a de la fibrine qui s'est formée et donc il y a un thrombus en cours
- s'il n'y a pas de D-dimère : pas thrombose en cours.



Si suspicion de TVP et ou EP : dosage des D-dimères en urgence :

– Si **taux < 500 ng/ml** : on exclue l'embolie avec une valeur prédictive négative => 97% TVP et EP

Attention : les D-dimère élevés ne permettent pas d'affirmer les TVP ou EP (valeur prédictive positive faible) donc le patient va au scanner. Les D-Dimère élevés peuvent être du à l'âge la grossesse ou une infection sévère. Il faut toujours **une vérification par SCANNER si les D-dimères sont élevée**.

VII) Traitements antithrombotiques

Objectifs :

- limiter l'extension d'un thrombus déjà formé : **traitement curatif**
- prévenir l'apparition d'un processus thrombo-embolique veineux ou artériel ou sa récurrence : **traitement préventif**

3 classes de traitements anti-thrombotiques :

- sur l'hémostase primaire : **anti agrégant plaquettaire**
- sur la formation de fibrine : **anti-coagulant**
- sur le thrombus déjà formé : **thrombolytique**