



Cas Clinique

Thrombose Veineuse Récidivante sur un Déficit Familial en Antithrombine

Recurrent venous thrombosis associated with familial antithrombin deficiency

Igala M¹, Ndoume F², Ayo Bivigou E², Ledaga LE¹, Kombila DU¹, Allognon C², Boguikouma JB¹

RÉSUMÉ

L'antithrombine, cofacteur de l'héparine appartenant à la famille des sérines protéases, est un important inhibiteur de la coagulation actif sur de nombreuses sérines protéases. Son déficit est une anomalie héréditaire de transmission autosomique dominante avec une pénétrance variable. La découverte d'un déficit en antithrombine dans un contexte de thrombose récidivante indique la recherche du déficit des autres facteurs de thrombophilie (protéine Set C, mutation du facteur II et V) et l'extension de cette recherche aux autres membres de la famille qui aurait déjà présenté un accident thrombotique comme le cas de famille dont nous présentons l'observation dans le but de montrer l'importance de cette étape dans l'évaluation diagnostique des thromboses récidivantes.

ABSTRACT

Antithrombin, a heparin cofactor belonging to the serine protease family, is an important coagulation inhibitor active on many serine proteases. Its deficiency is an inherited abnormality of autosomal dominant inheritance with variable penetrance. The discovery of an antithrombin deficiency in a context of recurrent thrombosis indicates the search for the deficiency of other thrombophilia factors (Set C protein, mutation of factor II and V) and the extension of this research to other members of the family who would have already presented a thrombotic accident as the family case whose observation we present in order to show the importance of this step in the diagnostic evaluation of recurrent thrombosis.

(1) Service de médecine interne, Centre Hospitalier Universitaire de Libreville

(2) Service de cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire de Libreville

Auteur correspondant :

Dr Marielle IGALA

Adresse e-mail : marieligalase@yahoo.fr

Boite postale : 14484 Libreville, Gabon

Mots-clés: Déficit, Héréditaire, Familial, Antithrombine.

Keywords: Deficiency, Hereditary, Familial, Antithrombin.

INTRODUCTION

L'antithrombine, cofacteur de l'héparine appartenant à la famille des sérines protéases, est un important inhibiteur de la coagulation actif sur de nombreuses sérines protéases [1]. Son déficit est une anomalie héréditaire de transmission autosomique dominante avec une pénétrance variable [2]. Il entre dans le cadre des thrombophilies familiales dont les premiers cas ont été décrits en 1965 par Egeberg et concernaient le déficit en antithrombine alors que les déficits en Protéine C et S et les mutations du facteur II et V ont été mis en évidence au début des années 1980 [3, 4].

Il est à l'origine de complications thrombotiques veineuses ou artérielles dont le caractère récidivant est bien connu chez les personnes qui en sont porteuses. Les patients à haut risque doivent recevoir une anticoagulation de longue durée.

La découverte d'un déficit en antithrombine dans un contexte de thrombose récidivante indique la recherche du déficit des autres facteurs de thrombophilie (protéine Set C, mutation du facteur II et V) et l'extension de cette

recherche aux autres membres de la famille qui aurait déjà présenté un accident thrombotique. C'est le cas de la famille dont nous présentons l'observation dans le but de montrer l'importance de cette étape dans l'évaluation diagnostique des thromboses récidivantes.

OBSERVATION

Madame B. âgée de 67 ans, est une hôtesse de l'air à la retraite, née d'un père caucasien et d'une mère africaine. Elle a une cadette sœur maternelle dont le père est africain et 3 garçons.

Elle s'est présentée à la consultation suite à l'apparition d'une douleur du membre inférieur gauche.

Elle rapportait des antécédents personnels de thrombose veineuse profonde (TVP) du membre inférieur gauche en 1978 alors qu'elle avait 26 ans après un voyage en avion long-courrier traitée par un anticoagulant et le port constant de bas de contention. Elle a présenté une première récurrence quelques temps après l'arrêt volontaire du traitement anticoagulant dont la durée avait été de trois ans. Le bilan étiologique retrouvait à ce moment un déficit en antithrombine III. Sur le plan familial il existait des

épisodes similaires de thrombose chez la sœur cadette et l'un des fils de la patiente âgé de 43 ans.

L'examen lors de la consultation retrouvait un état subfébrile, une pression artérielle à 135/76 mmHg, une fréquence cardiaque à 83 b/min, une jambe gauche rouge, douloureuse, œdématisée chaude avec un placard érythémateux. Le signe de Homans était présent.

L'échocardiographie doppler des veines des membres inférieurs mettait en évidence une dilatation segmentaire de la veine grande saphène gauche au niveau de la face interne, d'aspect compressif avec processus tissulaire intra luminal étendu de 40 mmHg traduisant une thrombose veineuse, des séquelles importantes de thrombose à gauche avec obstruction totale de l'iliaque externe par un thrombus résiduel. L'hémogramme était normal, la CRP à 47 g/l, une glycémie et une fonction rénale normales. Le TP à 100% avec un INR à 0,97. Le bilan de thrombophilie retrouvait une antithrombine III à 47% (valeur normale entre 80 et 120%) et la protéine C à 59% (normale entre 80% et 130%). Le dosage de la protéine S et de l'auto-anticorps anti-phospholipides de type IgG était normal.

Un traitement anticoagulant par enoxaparine à dose curative a été initié relayé par un nouvel anticoagulant oral. L'évolution immédiate a été marquée par une régression de l'œdème et des autres signes inflammatoires locaux et une normalisation de la CRP.

L'enquête familiale chez le fils et la sœur cadette retrouvait le même déficit en antithrombine alors que les autres facteurs étaient normaux.

DISCUSSION

Le déficit congénital en antithrombine est de transmission autosomale dominante. Les patients atteints ont un taux compris entre 40 et 60% [5]. Le déficit héréditaire en antithrombine peut être classé en deux grands types sur la base des résultats de tests fonctionnels et immunologiques. Le déficit de type I est caractérisé par des taux fonctionnels et immunologiques réduits d'antithrombine, tous deux à environ 50 % de la normale. Le déficit de II résulte de la présence d'un variant fonctionnel [6]. Dans le cas de la famille que nous décrivons, l'anomalie pourrait avoir été transmise par la mère de la patiente puisque le déficit a également été retrouvé chez la sœur cadette avec qui la patiente partage le même patrimoine génétique hérité de leur mère. Ce patrimoine a été transmis au fils de la patiente.

Le déficit est caractérisé par une augmentation du risque d'accident thrombotique. Ils sont rares avant la puberté. Ils commencent à se produire avec une certaine fréquence après la puberté, le risque augmentant considérablement avec l'âge [7]. Avant de conclure au caractère héréditaire du déficit, il convient d'éliminer toutes les autres causes de déficit en antithrombine: le traitement par progestatif, héparine standard, L-Asparaginase ou tamoxifène, le syndrome néphrotique, l'insuffisance hépatique, le choc septique [1]. Chez Mme B, le premier épisode de thrombose est certainement survenu dans une circonstance particulière de voyage en avion de longue durée, le jeune âge de la patiente à ce moment aurait dû constituer un élément d'alerte. C'est la récurrence des épisodes à un âge plus avancé qui en définitive ont permis de réaliser un

véritable bilan de thrombophilie d'origine constitutionnel. La récurrence au cours des déficits en AT est un élément diagnostique important. Les cas jusque-là rapportés dans la littérature avaient des antécédents de thrombose [8, 9].

Le niveau du déficit est également un élément à prendre en compte dans l'évaluation du risque de récurrence. Un déficit en AT estimé à moins de 70% augmente le risque de TVP non provoquée [10].

Le tableau clinique et l'étendue des lésions ne sont pas standardisés. Si les veines sont le siège de prédilection des thromboses [1, 9], les artères peuvent également être concernées.

Le bilan de thrombophilie implique la recherche du déficit des autres facteurs antithrombotiques: protéine S et C, facteur V Leiden et mutation G20210 du facteur II [3, 7, 11]. Chez Mme B un déficit conjoint en protéine C a été retrouvé. On considère qu'un résultat du dosage fonctionnel de la protéine C est pathologique lorsque le taux est inférieur à 70% chez l'adulte de plus de 16 ans. Les causes les plus fréquentes de diminution acquise de la protéine C sont le traitement AVK, l'insuffisance hépatique, la CIVD, le choc septique, le traitement par L-Asparaginase. Dans le cas de Madame B on notait un traitement récent par AVK et l'enquête familiale n'a pas retrouvé de déficit en protéine C dans sa fratrie ou sa descendance.

Le traitement des thromboses en lien avec le déficit en antithrombine héréditaire ne diffère pas de celui des autres thromboses qui dans le temps faisait intervenir les héparines de bas poids moléculaire suivi d'un relais par anti vitamine K. Si la supériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine a été rapportée [12], des études de plus grandes ampleurs sont encore nécessaires pour tirer des conclusions chez ce type de patients.

CONCLUSION

Le déficit en antithrombine fait courir un risque de récurrence de thrombose majeur à ceux qui en sont atteints. La recherche d'une histoire familiale de déficit héréditaire est un impératif devant une récurrence de thrombose surtout chez un sujet jeune.

Contribution des auteurs

Marielle Igala et Francis Ndoume ont conçu et rédigé le manuscrit ;

Elsa Ayo Bivigou, Léonie Esther Ledaga, Davy Ulrich Kombila, Christian Allognon, ont recueilli les données ;

Boguikouma JB a supervisé la rédaction du manuscrit.

Remerciements

A l'ensemble du personnel des services de cardiologie et de Médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire de Libreville

Conflit d'intérêt: Aucun

Financement: Aucun

REFERENCES

- 1- Kottke-Marchant Kandice, Duncan Alexander. Antithrombin Deficiency. Arch Pathol Lab Med. 2002 ; 126: 1326-36
- 2- Al Hadidi Samer, Wu Kristi, Aburahma Ahmed, Alamarat Zain. Family with clots: antithrombin deficiency. BMJ Case Rep 2017. doi:10.1136/bcr-2017-221556

- 3- Stevens Scott M, Woller Scott C, Bauer Kenneth A, Kasthuri Raj, Cushman Mary, Streiff Michael, Lim Wendy, Douketis James D. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 ; 41:154–164
- 4- Middeldorp Saskia. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology* 2016
- 5- Bourti Yasmine. Evaluation d'un variant d'antithrombine dans différentes indications thérapeutiques. *Pharmacologie*. Université Paris-Saclay, 2016. Français. ffNNT : 2016SACLS404ff.
- 6- Tomohiko Hara, Katsusuke Naito. Inherited antithrombin deficiency and end stage renal disease. *Med Sci Monit*. 2005; 11(11): 346-354.
- 7- Khan Salwa, Dickerman Joseph D. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal*. 2006 ; 4:15 doi:10.1186/1477-9560-4-15
- 8- Sacks S H, Old J M, Reeders S T, Weatherall D J, Douglas A S, Winter J H, Rizza C R. Evidence linking familial thrombosis with a defective antithrombin III gene in two British kindreds. *Journal of Medical Genetics*. 1988 ; 25 : 20-24
- 9- Wan AB Rahman Wan Suriana, Abdullah Wan Zaidah, Hassan Mohd Nazri, Hussin Azlan, Zulkaflī Zefarina, Haron Juhara. Familial antithrombin III deficiency in a Malay patient with massive thrombosis. *Malaysian J Pathol* 2017; 39(2) : 197 – 200
- 10- Di Minno Matteo Nicola Dario, Dentali Francesco, Lupoli Roberta, Ageno Walter. Mild antithrombin deficiency and risk of recurrent venous thromboembolism A prospective cohort study. *Circulation*. 2014;129:497-503.
- 11- Mazzolai L, Duchosal M.A. Hereditary Thrombophilia and venous thromboembolism: critical evaluation of the clinical implications of Screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007 ; 34 : 483-8
- 12- Giofrè Maria Concetta, Napoli Francesca, La Rosa Daniela, Caruso Alessia, Laganà Natascia, Orlando Settembrini Lucia, Saitta Antonino, Versace Antonio Giovanni. Recurrent Thrombosis: a case of hereditary thromboembolism. *Am J Case Rep*, 2017; 18: 1157-9