

COMMUNICATION

La maladie veineuse thrombo-embolique et thrombophilie héréditaire

Francis COUTURAUD *

La maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) constitue un enjeu majeur de santé publique en raison de sa fréquence et de sa gravité. Cette pathologie, multifactorielle, survient en association avec des facteurs de risque acquis essentiellement cliniques, identifiés dès les années 60, et/ou des facteurs de risques héréditaires, d'identification plus récente (appelés thrombophilies héréditaires). Dans plus de la moitié des cas, une MVTE survient en l'absence de facteur de risque détectable. En 1969, le déficit en antithrombine fût la première thrombophilie héréditaire identifiée mais elle est rare, retrouvée chez moins de 1 % des patients atteints de MVTE. En 1994, avec la découverte de la mutation du facteur V Leiden présente chez 20 % des patients (et 5 % de la population générale), le concept d'hérédité de la MVTE est ainsi confirmé. À ce jour, lorsqu'un bilan de thrombophilie est effectué chez un patient atteint de MVTE, une thrombophilie héréditaire est détectée chez environ un quart des patients.

La découverte de ces thrombophilies a conduit les médecins à émettre deux hypothèses : [1] les patients ayant une MVTE en association avec une thrombophilie héréditaire ont un risque de récurrence thrombo-embolique veineux plus élevé que les patients qui en sont indemnes, justifiant un allongement de la durée de traitement anticoagulant ; et [2], un dépistage de ces thrombophilies héréditaires est utile chez les patients afin d'identifier les apparentés au premier degré à haut risque thrombotique. Toutefois, sur la base des résultats de deux essais majeurs réalisés par notre équipe, nous avons infirmé ces deux hypothèses.

Le premier travail [1] est un essai thérapeutique conçu sur les arguments suivants : il a été démontré que chez les patients ayant une MVTE survenant en l'absence de circonstance clinique majeure transitoire, comme une chirurgie, une immobilisation ou un traumatisme (MVTE « non provoquée »), le risque de récurrence thrombotique est 3 fois plus élevé que celui des patients ayant une MVTE provoquée par l'un de ces facteurs suggérant que les patients ayant une MVTE non provoquée devraient être

* EA3878, CIC INSERM1412, IFR 148, Université de Bretagne Occidentale. Département de médecine interne et pneumologie. 29609 Brest cedex.

traités plus longtemps. Toutefois, l'influence des thrombophilies héréditaires sur le risque de récurrence demeurait incertaine et débattue. Dans une étude institutionnelle randomisée contrôlée en double aveugle multicentrique comparant 18 mois de warfarine versus placebo chez 371 patients ayant une embolie pulmonaire non provoquée traitée initialement 6 mois, nous avons ainsi montré que pendant la période des 18 mois de traitement à l'étude, le risque relatif de récurrence était diminué de 90 % sous warfarine comparé au placebo. En revanche, sur la période de suivi de 2 ans après l'arrêt du traitement à l'étude, ce bénéfice était perdu, le risque de récurrence étant finalement identique dans les deux bras. Sur l'analyse en strates, l'absence d'effet bénéfique à long terme de l'allongement de la durée de traitement était observé aussi bien chez les patients ayant une thrombophilie héréditaire détectable que chez ceux qui en étaient indemnes. Enfin, sur l'analyse des facteurs prédictifs de récurrence, la présence d'une thrombophilie héréditaire fréquente ou rare n'était pas associée à un risque accru de MVTE récidivante. Ainsi, sur la base de cette étude qui constitue la plus grande étude disponible à ce jour, les patients ayant une MVTE non provoquée doivent être traités indéfiniment pour une majorité d'entre eux, dès le premier épisode, qu'ils soient porteurs ou non d'une thrombophilie héréditaire détectable.

Dans la précédente étude, l'observation d'un risque élevé de récurrence après une MVTE non provoquée, qu'une thrombophilie héréditaire soit présente ou non, suggère que les patients ayant une MVTE non provoquée sans thrombophilie héréditaire détectable sont probablement porteurs d'une thrombophilie non connue à ce jour. Afin d'explorer cette hypothèse, nous avons réalisé une étude épidémiologique dont l'objectif était d'étudier le risque de MVTE chez 2 831 membres de familles de 504 propositi ayant une MVTE provoquée ou non. Au terme de ce travail, nous avons observé les résultats suivant [2] : [1] le risque familial de MVTE des patients ayant une MVTE non provoquée était élevé, qu'une thrombophilie héréditaire détectable soit présente ou non ; [2] le risque de MVTE familial de patients ayant une MVTE non provoquée était 3 fois plus élevé que celui des apparentés de propositi ayant une MVTE provoquée, qu'une thrombophilie soit présente ou non ; et [3], le risque de MVTE familial était 4 fois plus élevé si les propositi avaient développé une MVTE avant 45 ans comparé au risque familial de propositi ayant développé une MVTE après 70 ans, qu'une thrombophilie soit présente ou non. Ainsi, les caractéristiques cliniques de la MVTE, non provoquée ou survenant à un âge jeune, se révèlent plus informatives que les données biologiques génétiques. En d'autres termes, le bilan de thrombophilie héréditaire n'est pas discriminant pour identifier les familles à risque thrombotique élevé ou faible.

Grâce à ces deux travaux, nous avons donc montré que la recherche d'une thrombophilie héréditaire chez un patient ayant une MVTE ne permet pas d'identifier les sujets à haut risque de récurrence, ni les familles à haut risque thrombotique. Les données cliniques, en particulier le caractère non provoqué de la MVTE et l'âge jeune de survenue, constituent de bien meilleurs prédicteurs de risque thrombotique individuel et familiaux. Les implications cliniques et médico-économiques sont

évidentes et majeures. Sur le plan scientifique, nous avons contribué à identifier des patients à plus grande probabilité d'être porteur d'une thrombophilie héréditaire non identifiée à ce jour chez qui la recherche génétique doit se concentrer, ceci faisant l'objet d'un troisième travail en cours centré sur les familles au phénotype thrombotique important.

RÉFÉRENCES

- [1] Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jago P, Duhamel E, for the PADIS-PE Investigators. Two years versus six months of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked pulmonary embolism. The PADIS-PE multicenter, double-blind, randomized, trial. In submission.
- [2] Couturaud F, Leroyer Ch, Tromeur C, Julian JA, Kahn SR, Ginsberg JS. Factors that predict thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism. *Blood*. 2014;124(13):2124-2130.

