

La constatation d'accidents thrombotiques répétés, en particulier chez un sujet jeune, surtout s'il existe des antécédents familiaux, doit faire rechercher une anomalie congénitale dans le système anti-thrombotique (anti-thrombine III, protéine C, protéine S ou facteur V muté) ou dans le système fibrinolytique.

I. Le déficit en anti-thrombine III (AT III)

1. Physiopathologie

- L'AT III, glycoprotéine de synthèse hépatique, est le plus puissant inhibiteur physiologique de la coagulation. Cette inhibition s'effectue par la formation de complexes stables entre l'AT III et les facteurs de coagulation activés :

. Le principal point d'impact de l'AT III est la thrombine (ou facteur II activé), qu'elle neutralise progressivement, en formant avec elle un complexe inactif.

L'héparine agit en accélérant la formation de ce complexe (l'AT III étant le "cofacteur de l'héparine").

. L'AT III forme également un complexe irréversible avec d'autres facteurs : IX, X, XI, XII sous leur forme activée. Cette activité inhibitrice est également accélérée par l'héparine.

- Un déficit en AT III déséquilibre donc le processus de la coagulation et entraîne un risque thrombotique par formation de thrombine.

2. Le déficit constitutionnel en AT III

- Transmission autosomique dominante (les formes homozygotes sont exceptionnelles).

- Fréquence : 1/5 000. La fréquence serait de l'ordre de 4 des sujets explorés pour thrombose.

- Diagnostic à évoquer devant des accidents thrombotiques récidivants et inexplicables (sans facteur déclenchant majeur, ou lors d'un simple alitement ou lors de prise d'œstroprogestatifs), d'autant que le patient est jeune (avant 40 ans) et qu'il existe des antécédents familiaux thrombo-emboliques.

- Les accidents thrombotiques peuvent survenir chez un malade sous héparine.

Comme l'AT III est le "cofacteur de l'héparine", celle-ci est moins efficace chez le malade déficitaire, chez lequel elle va encore aggraver le déficit. Les accidents thrombotiques peuvent donc survenir sous héparinothérapie, et cette "résistance à l'héparine" doit faire évoquer le diagnostic.

3. Le déficit acquis en AT III est observé dans

- L'insuffisance hépatique (défaut de synthèse de l'AT III), mais les complications thrombotiques sont relativement rares chez les cirrhotiques car il existe une baisse parallèle des facteurs de coagulation.
- Le syndrome néphrétique (par perte urinaire d'AT III) : à suspecter lorsque le taux d'albumine sérique est bas.
- La CIVD (par consommation d'AT III).
- Lors de thérapeutiques : héparinothérapie à dose curative (les héparines de bas poids moléculaire ne semblent pas entraîner de diminution de l'AT III), œstrogènes et œstroprogestatifs (responsables d'une diminution modérée du taux physiologique), asparaginase (utilisée dans le traitement de certaines leucémies aiguës).

4. Dosage de l'AT III

- Le taux plasmatique normal est entre 80 à 120%.
- Le dosage doit être effectué en dehors de toute héparinothérapie, car l'héparine diminue le taux d'AT III physiologique
- Dosage biologique (activité fonctionnelle de l'AT III) et immunologique (taux d'antigène) : le déficit constitutionnel apparaît plus souvent quantitatif que qualitatif,
- Le déficit est modéré dans les formes constitutionnelles (il peut être plus important dans une forme acquise) : il existe donc une discordance entre la sévérité des thromboses et l'abaissement modéré du taux d'AT III.

5. Traitement :

En cas d'accident thrombotique chez un malade déficitaire en AT III : héparinothérapie et concentrés en AT III, relais par anti-vitamine K le plus tôt possible

II. Le déficit en protéine C

1. Physiopathologie

- La protéine C est un inhibiteur physiologique de la coagulation, de synthèse hépatique vitamine K-dépendante, circulant dans le plasma sous forme inactive.
- Elle est activée au niveau de la cellule endothéliale par la thrombine en présence de deux cofacteurs : la thrombomoduline (qui est une protéine de la surface endothéliale) et la protéine S. Activée, la protéine C inactive par protéolyse les facteurs V et VIII sous leur forme activée.
- Un inhibiteur plasmatique de la protéine C activée limite son action.
- Un déficit en protéine C entraînera donc un défaut d'élimination des facteurs V et VIII activés, d'où une production accrue de thrombine, qui transforme le fibrinogène en fibrine,

d'où une tendance thrombotique. De plus, la protéine C activée stimule le système fibrinolytique

2. Le déficit constitutionnel en protéine C

- Transmis sur le mode autosomique dominant
- Plus fréquent que le déficit constitutionnel en AT III.
- Diagnostic à suspecter devant :
 - . Avant tout la survenue d'accidents thrombotiques à répétition chez un sujet jeune (avant 40 ans), surtout avec une notion familiale et l'absence de facteur
 - . La survenue de nécroses lors de l'induction d'un traitement par anti-vitamine K.
- Dépister dans la famille les sujets déficitaires encore asymptomatiques.

3. Le déficit acquis en protéine C est observé dans

- L'insuffisance hépatique (par défaut de synthèse).
- La prise d'anti-vitamine K (la protéine C étant vitamine K-dépendante).
- La CIVD (par consommation)

4. Dosage de la protéine C

- Dosage immunologique et biologique, permettant de distinguer déficit quantitatif (le plus fréquent) et déficit qualitatif.
- Le résultat du dosage est difficile à interpréter quand le malade est sous anti-vitamine K (prescrite à la suite d'accidents thrombotiques antérieurs), puisque la protéine C est de synthèse vitamine K-dépendante. Le dosage doit donc être fait quand le malade est encore sous héparine.

5. Traitement

- Chez un malade déficitaire constitutionnel ayant un accident thrombotique : héparinothérapie, puis anti-vitamine K (les anti-vitamine K accentuent le déficit en protéine C mais abaissent aussi le taux des formes fonctionnelles des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants, ce qui prévient la récurrence thrombotique).
- Des concentrés de protéine C existent.

III. Le déficit en protéine S

- Glycoprotéine plasmatique vitamine K-dépendante, cofacteur de la protéine C activée.
- Son activité de cofacteur est régulée par la thrombine, qui scinde la protéine S.
- Le déficit constitutionnel, qui est de transmission autosomique dominante, donne un tableau comparable aux déficits constitutionnels précédents.

IV. Mutation du gène du facteur V :

Une mutation du gène du facteur V de la coagulation, responsable d'une résistance à l'action de la protéine C activée, est associée à un risque accru de thrombose surtout chez les homozygotes (diagnostic par biologie moléculaire). Très fréquent (> 1 de la population).

ÉVOQUER UN DÉFICIT CONGÉNITAL EN ANTI-THROMBINE III OU EN PROTÉINE C OU S OU FACTEUR V MUTÉ DEVANT :

- Des accidents thrombotiques récidivants et inexpliqués
- Chez un patient jeune (avant 40 ans),
- Avec une notion familiale d'antécédents thrombo-emboliques.

Importance de l'enquête familiale +++ (dépister les sujets déficitaires encore symptomatiques)