

La Thrombophilie Constitutionnelle : A Propos De Deux Cas Données Et Discussion Constitutional thrombophilia: About Two Cases Data and discussion

Imane Tlamçani*, Sara Khilil*, Moncef Amrani Hassani*

*Laboratoire d'hématologie, laboratoire central d'analyses médicales, CHU Hassan II de Fès, Maroc

Résumé: La Thrombophilie constitutionnelle est une maladie rare, de mécanismes assez complexes. Plusieurs facteurs sont incriminés, notamment les facteurs environnementaux mais surtout les facteurs génétiques impliquant parfois plusieurs anomalies. Devant la survenue des manifestations thrombotiques à un âge jeune ou en cas d'antécédents familiaux de celles-ci, l'origine constitutionnelle de la thrombophilie est fortement suspectée et impose la recherche de l'anomalie génétique causale. A travers nos deux observations et une revue de littérature de cette pathologie, nous rappelons les mécanismes physiopathologiques, tout en mettant le point sur les différentes étiologies de la thrombophilie constitutionnelle. **Mots clés :** thrombophilie, constitutionnelle, physiopathologie, étiologie. **Abstract :** Constitutional thrombophilia is a rare disease, with rather complex mechanisms. Several factors are incriminated, including environmental factors but especially genetic factors sometimes involving several anomalies. Faced with the occurrence of thrombotic manifestations at a young age or with a family history of these, the constitutional origin of thrombophilia is strongly suspected and requires the search for the causal genetic anomaly. Through our two observations and a literature review of this pathology, we recall the physiopathological mechanisms, while highlighting the different etiologies of constitutional thrombophilia.

Key words: constitutional thrombophilia, pathophysiology, etiology.

Date of Submission: 15-09-2018

Date of acceptance: 29-09-2018

I. Introduction :

La thrombophilie associe la présence d'anomalies biologiques favorisant la survenue de thromboses ainsi que l'expression clinique de celles-ci [1]. A cela peut s'ajouter des anomalies génétiques à l'origine du caractère constitutionnel de la pathologie et qui prédisposent le patient à un terrain d'hypercoagulabilité. Ces anomalies génétiques sont suspectées essentiellement en cas de survenue des manifestations thrombotiques à un âge précoce, en présence d'antécédents familiaux ou en cas de récurrence[2].

Nous présentons dans ce travail deux observations de deux nouveau-nés ayant présenté un tableau de thrombose quelques jours après leur naissance, ce qui a suscité notre attention et nous a mené à discuter ces situations particulières de cette pathologie rare et méconnue.

II. Observations :

-Observation 1 : Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin, issu d'un mariage non consanguin. La grossesse est menée à terme, s'est déroulée normalement et s'est soldée par un accouchement par voie basse avec un score d'Apgar à la naissance à 10/10. Deux semaines après, le nouveau-né a été admis en urgence pour une cyanose du membre inférieur gauche. L'examen clinique a retrouvé une déshydratation à 15% et une ischémie du membre inférieur gauche. L'échographie doppler a montré la présence d'une thrombose du sinus longitudinal supérieur associée à de multiples hématomes avec œdème cérébral. La numération formule sanguine (NFS) a révélé: une anémie normochrome normocytaire régénérative (Hb :11g/dl), une thrombopénie à 25000/mm³ et un taux de leucocytose à 4200/mm³. Les sérologies TORSCHE (toxoplasmose, rubéole, syphilis, cytomégalovirus, herpes) sont négatives aussi bien chez le nouveau-né que chez la maman. Les groupes sanguins du bébé et de la mère sont O rhésus positif. Le bilan d'hémolyse est normal. Le bilan de thrombophilie a objectivé un déficit en protéine C (PC) (20%, N : 24-44%). Un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose curative a été instauré à 3 semaines de son hospitalisation (après normalisation de la thrombopénie) avec réalisation d'une amputation de Syme, ce qui a conduit à une amélioration de son état clinique et radiologique.

-Observation 2 : Il s'agit d'un nouveau-né de 12j, de sexe masculin, sans notion de consanguinité ni d'antécédents personnels ou familiaux particuliers, né au terme d'une grossesse de déroulement normal par voie basse, avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Il est admis pour prise en charge de crises

convulsives généralisées non fébriles. L'échographie transfontanellaire a objectivé la présence d'une thrombose du sinus longitudinal supérieur. Latomodensitométrie (TDM) cérébrale a révélé la présence d'une thrombose veineuse cérébrale étendue. Le bilan biologique dont un bilan de thrombophilie a retrouvé un déficit en protéine S (PS) (15% N :24-44%). Un traitement à base d'HBPM à dose curative et de Phénobarbital à dose d'entretien a été démarré avec une bonne amélioration de son état clinique.

III. Discussion :

Les thrombophilies constitutionnelles sont rares, celles qui sont habituellement recherchées sont : le déficit en antithrombine (AT), les déficits en protéines C ou S, la mutation R506Q du gène F5 (facteur V Leiden), la mutation G20210A du gène de la prothrombine. Il est possible d'ajouter à cette liste la recherche des anticorps antiphospholipides APL (anticoagulant lupique, anticorps anticardioline, anticorps anti- β -glycoprotéine I) et celle de l'élévation de l'homocystéine à jeun et de certains facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteurs VIII, IX, XI) dont le taux est en partie déterminé génétiquement [1,2]. C'est une maladie à transmission autosomique dominante, sauf pour les déficits en protéine C et S qui sont à transmission autosomique récessive[1].

Le déficit en PC est dû à une anomalie génétique sur le gène PROC (2q13-q14) aboutissant le plus souvent à un déficit quantitatif de la protéine C [3,4]. Les formes homozygotes sont rares mais d'expressions cliniques plus sévères et un taux de PC plus bas que dans les formes hétérozygotes[1,3,5,6].Le déficit congénital en PS est à l'origine d'un risque accru de thrombose. Il est dû à des mutations du gène PROS1 (3q11-q11.2). La prévalence du déficit partiel (individus hétérozygotes) est estimée à 0.12-0.21% dans la population générale. La prévalence du déficit sévère (individus homozygotes) n'est pas connue. La maladie touche indifféremment les deux sexes. Le déficit héréditaire en PS s'accompagne de manifestations thromboemboliques veineuses récidivantes pouvant nécessiter l'instauration d'un traitement anticoagulant au long cours.

Les manifestations cliniques dans les deux déficits sont complexes, dominées par les thromboses. La localisation de ces thromboses est le plus souvent veineuse, qu'elles soient profondes ou superficielles[2]. Cependant, aucune particularité clinique ne permet d'orienter le bilan étiologique de thrombophilie[1].

L'expression clinique de la thrombophilie constitutionnelle survient le plus souvent à l'âge adulte malgré la prédisposition génétique. Les manifestations chez l'enfant sont rares (seulement 5% des cas) et s'expriment essentiellement durant la période néonatale [8,9]. En effet durant cette période, il existe un déficit physiologique en inhibiteurs de la coagulation pouvant être responsable d'un état d'hypercoagulabilité transitoire. Certains facteurs liés au déroulement de la grossesse et de l'accouchement (diabète gestationnel, accouchement par césarienne, utilisation d'un cathéter vasculaire...), ainsi que certaines complications néonatales peuvent également augmenter le risque thrombotique telles la déshydratation ou encore l'hémorragie ou l'anoxie [7,10]. Ceci concorde parfaitement avec les tableaux cliniques de nos deux patients. La thrombose des veines rénales reste la localisation la plus fréquente durant cette période [3,7,9]. Son incidence annuelle a été estimée en France à 20 pour 800000 naissances. Les complications sont fréquentes avec risque d'insuffisance rénale et d'hypertension artérielle [7,9].

En dehors de la période néonatale, le risque thrombotique diminue significativement chez l'enfant car le déficit en inhibiteurs de la coagulation est compensé par l' α 2 macroglobuline [9].

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, les avis divergent et il n'y a pas de consensus international qui traite ce volet[3]. Certains auteurs suggèrent que le traitement par l'héparine à bas poids moléculaire (HBPM) donne des résultats semblables que celui par héparine standard [9,11]. D'autres par contre affirment que l'HBPM donne de meilleurs résultats avec moins de risque hémorragique, et que le recours à HNF ne doit être préconisé que chez le nouveau-né prématuré[7,12]. Les deux cas que nous avons rapportés ont bien évolué sous HBPM sans incident jusqu'à la date de la fin de ce travail.

L'utilisation de thrombolytiques en association au traitement hépariné a été proposée par certains auteurs, mais là encore le sujet est débattu en matière d'indication, d'efficacité et de molécules à employer [7,9]. En effet, cette attitude thérapeutique n'est justifiée pour certains auteurs qu'en cas de thromboses bilatérales avec retentissement systémique [13]. Aussi, certains auteurs rapportent une amélioration du pronostic fonctionnel après adjonction de thrombolytiques, alors que d'autres n'y voient pas d'efficacité en comparaison au traitement anticoagulant seul [14,15,16].

En période néonatale, les conditions physiologiques de la grossesse et celles dans lesquelles s'est déroulé l'accouchement sont des facteurs favorisant de manifestations thrombotiques. Cependant, malgré la présence de ces facteurs favorisant, la survenue de thromboses en période néonatale justifie fortement la réalisation d'un bilan de thrombophilie complet chez le nouveau-né et chez les parents afin de rechercher l'anomalie biologique pouvant exposer le patient à un risque de récurrence thrombotique. Le dépistage chez la fratrie de l'anomalie génétique en cause est aussi justifié [17].

IV. Conclusion :

La thrombophilie constitutionnelle est une pathologie « multifactorielle » et « multigénique » résultant de l'interaction des facteurs génétiques et environnementaux. Les cas rapportés dans notre travail soulèvent l'intérêt d'un diagnostic anténatal qui peut être proposé dans les grossesses ultérieures par la recherche de l'anomalie génétique causale sur biopsie trophoblastique. Il est également nécessaire d'informer les parents sur le risque de récurrence des thromboses chez l'enfant tout au long de sa vie en particulier en présence de facteurs favorisants.

Mes remerciements à toute personne qui a contribué de loin ou de près à l'élaboration de ce travail.

Bibliographie :

- [1]. Emmerich J. Thrombophilies rares. *La Revue de médecine interne* 2008 ;29 : 482–485
- [2]. Horellou MH, Flaujac C. Epidémiologie et facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse. *Edimologie.QXD* 2014 ; 11:34
- [3]. Rahal H, Radouani MA, Knouni H, Barkat A. Thrombose veineuse profonde par déficit en protéine C chez un nouveau-né. *Archives de Pédiatrie* 2015:1-4
- [4]. Aiach M, Emmerich J. Thrombophiliogenetics. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ. *Hemostasis and thrombosis: basic principles & clinical practice*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2006 :779–93.
- [5]. Michot C, Garnier A, Dager S. Thrombose néonatale des veines rénales : l'expérience récente de l'hôpital Robert-Debré. *Arch Pédiatr* 2011;18:1055–61.
- [6]. Gomez E, Ledford MR, Pegelow CH, Reitsma PH, Bertina RM. Homozygous protein S deficiency due to a one base pair deletion that leads to a stop codon in exon III of the protein S gene. *Thromb Haemost* 1994;71:723–6.
- [7]. Dager S, Michot C, Garnier A, Hurtaud-Roux MF. Thrombose néonatale des veines rénales en 2008. *Archives de Pédiatrie* 2009;16:132-141
- [8]. David M, Noizet-Yverneau O, Desmet L, et al. Thromboses. In: Lacroix J, Gauthier M, Leclerc F, Hubert P, Gaudreault P, editors. *Urgences et soins intensifs pédiatriques*. CHU Sainte-Justine. Elsevier-Mason; 2007 : 527–46.
- [9]. Leret N et al. Thrombose veineuse rénale néonatale et double hétérozygotie pour le facteur V Leiden et la prothrombine. *Arch Pédiatr* 2001 ; 8 : 1222-5
- [10]. Lau KK, Stoffman JM, Williams S, et al. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. *Pediatrics* 2007;120:e1278–84.
- [11]. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr* 1996 ; 128 : 313-8.
- [12]. Malowany JL, Knoppert DC, Chan AK, et al. Enoxaparin use in the neonatal intensive care unit: experience over 8 years. *Pharmacotherapy* 2007;27:1263–71.
- [13]. Wannas S et al. Thrombose néonatale de la veine rénale et double hétérozygotie pour la mutation du facteur V de Leiden et du gène de la MTHFR. *Archives de Pédiatrie* 2012;19:419-421
- [14]. Michot C et al. Thrombose néonatale des veines rénales : l'expérience récente de l'hôpital Robert-Debré. *Archives de Pédiatrie* 2011;18:1055-1061
- [15]. Smorgick N, Herman A, Wiener Y, et al. Prenatal thrombosis of the inferior vena cava and the renal veins. *Prenat Diagn* 2007;27:603–7.
- [16]. Messinger Y, Sheaffer JW, Mrozek J, et al. Renal outcome of neonatal renal vein thrombosis: review of 28 patients and effectiveness of fibrinolytics and heparin in 10 patients. *Pediatrics* 2006;118:e1478–84.
- [17]. Bokenkamp A, von Kries R, Nowak-Gottl U, et al. Neonatal renal vein thrombosis in Germany between 1992 and 1994: epidemiology, treatment and outcome. *Eur J Pediatr* 2000; 159:44–8.

Imane Tlamçani "La Thrombophilie Constitutionnelle : A Propos De Deux Cas Données Et Discussion Constitutional thrombophilia: About Two Cases" *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, vol. 17, no. 9, 2018, pp 69-71.