
Thrombophilies et Infarctus Cérébraux

Dr F Rouanet
Bordeaux

Thrombophilies

Congénitales

Acquises

Facteur V Leiden

Cancers

Mutation G20210A
prothrombine

Syndromes
Myéloprolifératifs

Déficit protéine C ou S

Antiphospholipides

Déficit Antithrombine III

Hyperhomocystéinémie

Prévalence en population

- 0 - 23%
- En Europe 10-15%
- Varie
 - Technique de dosage utilisée
 - Race (Leiden et gène 20210 G/A prothrombine extrêmement rare asiatiques et africains)
 - Délai (↓ Prot C, S et ATIII en post AVC, ↑ 3 mois)
 - Traitement (AVK ↓ C et S, interfère PCA et LA)

Prévalence dans Infarctus

- Thrombophilies congénitales, peu de différences avec population générale
 - Retrouvées dans 0 - 10% Infarctus
 - Risque attribuable faible
- Thrombophilies acquises (LA, ACL), plus fréquentes dans thromboses artérielles que dans contrôles.
 - Prédicteur indépendant AVC

Causalité ?

- Troubles coagulation principale cause = minorité des AIC (1-4%)
- Peut-être plus importants dans certains sous groupes de patients (jeunes, FOP, dissections...)

Protéine C

- Chromosome 2, nombreuses mutations
- Protéine C < 70%
- Prévalence population: 0,2 - 0,4%
- Prévalence AIC < 50 ans : 0 - 2%
- TVP et EP x 10
- Infarctus OR
 - 0.7 (95%CI,0.2 à 3.1) Hankey (66 ans)
 - 3.05 (95%CI,0.6 à 15.39) Jerrard-Dunne (55 ans)

Hankey et al, Stroke 2001;32:1793-1799

Jerrard-Dunne et al, Stroke 2003;34:1821-1827

Weber et al, Der Nervenarzt 2005;76:193-201

Protéine S

- Chromosome 3, nombreuses mutations
- Protéine S < 55%
- Prévalence population: 0,03 - 0,13%
- Prévalence AIC < 50 ans : 0 - 6,1%
- TVP et EP x 10
- Infarctus OR
 - 0.9 (95%CI,0.1 à 6.7) Hankey (66 ans)
 - 2.00 (95%CI,0.36 à 11.1) Jerrard-Dunne (55 ans)

Hankey et al, Stroke 2001;32:1793-1799

Jerrard-Dunne et al, Stroke 2003;34:1821-1827

Weber et al, Der Nervenarzt 2005;76:193-201

Antithrombine III

- Chromosome 1, nombreuses mutations
- Prévalence population: 0,02 - 0,20%
- Prévalence AIC < 50 ans : 0 %
- TVP et EP x 25
- Infarctus OR
 - 1.3 (95%CI,0.3 à 3.3) Hankey (66 ans)

Douay et al, Acta Neurol Scand 1998;98:124-7

Hankey et al, Stroke 2001;32:1793-1799

Weber et al, Der Nervenarzt 2005;76:193-201

Facteur V Leiden

- Résistance Protéine C activée
 - Acquis OP
 - Congénitale mutation nucléotide G en A en position 1691 du gène

=>facteur V Arg506Gln = Facteur Leiden
- Prévalence population 4,8 - 5%
- Prévalence AIC < 50 ans : 5,3 - 11 %
- Prévalence AIC cryptogénique < 50 ans : 7,3 - 16,1 %
- TVP et EP x 3 - 5 (x 80 si homozygote)

Facteur V Leiden

Artère	N Études	N Patients	N Contrôles	OR	95% CI	p
AIC	15	3039	12 200	1.27	0.86-1.87	.22
< 55	14	2033	3663	1.37	0.96-1.97	.084
Tous	33	8437	17 066	1.21	0.99-1.49	.068

Kim et al. Am Heart J 2003;146:948-57

Mutation facteur II

- Mutation G en A en position 20210
- Prévalence population 0,7 - 4%
- Prévalence AIC < 50 ans : 2,5 - 7,6%
- Rare en Asie,
- Homozygotes exceptionnels
- TVP x 3 - 5

Mutation G20210A prothrombine

Artère	N Études	N Patients	N Contrôles	OR	95% CI	p
AIC	10	1625	5050	1.30	0.91-1.87	.15
< 55	11	1666	3806	1.66	1.13-2.46	.011
Tous	23	6597	10 348	1.32	1.03-1.69	.029

HyperHomocystéinémie tHcy

- Rôle Prothrombotique
- Athérosclérose + dysfonction endothéliale.
- Etudes rétrospectives: association tHcy et AVC
- Prévalence population tHcy : 5%
- Prévalence AIC < 50 ans : 13,8%
- tHcy facteur de risque indépendant de récurrence AVC (Boysen, Stroke 2003)
- Risque AVC
 - OR 1,87 (95%CI; 1.5-2.4)(Li,Stroke 2003)
 - OR 1,79 (95%CI; 1,61-2)(Kelly, Neurology 2002)

Polymorphisme MTHFR

- MTHFR transforme folate en cofacteur actif pour le catabolisme de Hcy
- Mutation C→T gène MTHFR (MTHFR C677T) prédispose à Hcy
- Prévalence population
CT 30-50% TT 3-15%
- Prévalence AIC < 50 ans : 19 - 24,8%

Mutation MTHFR

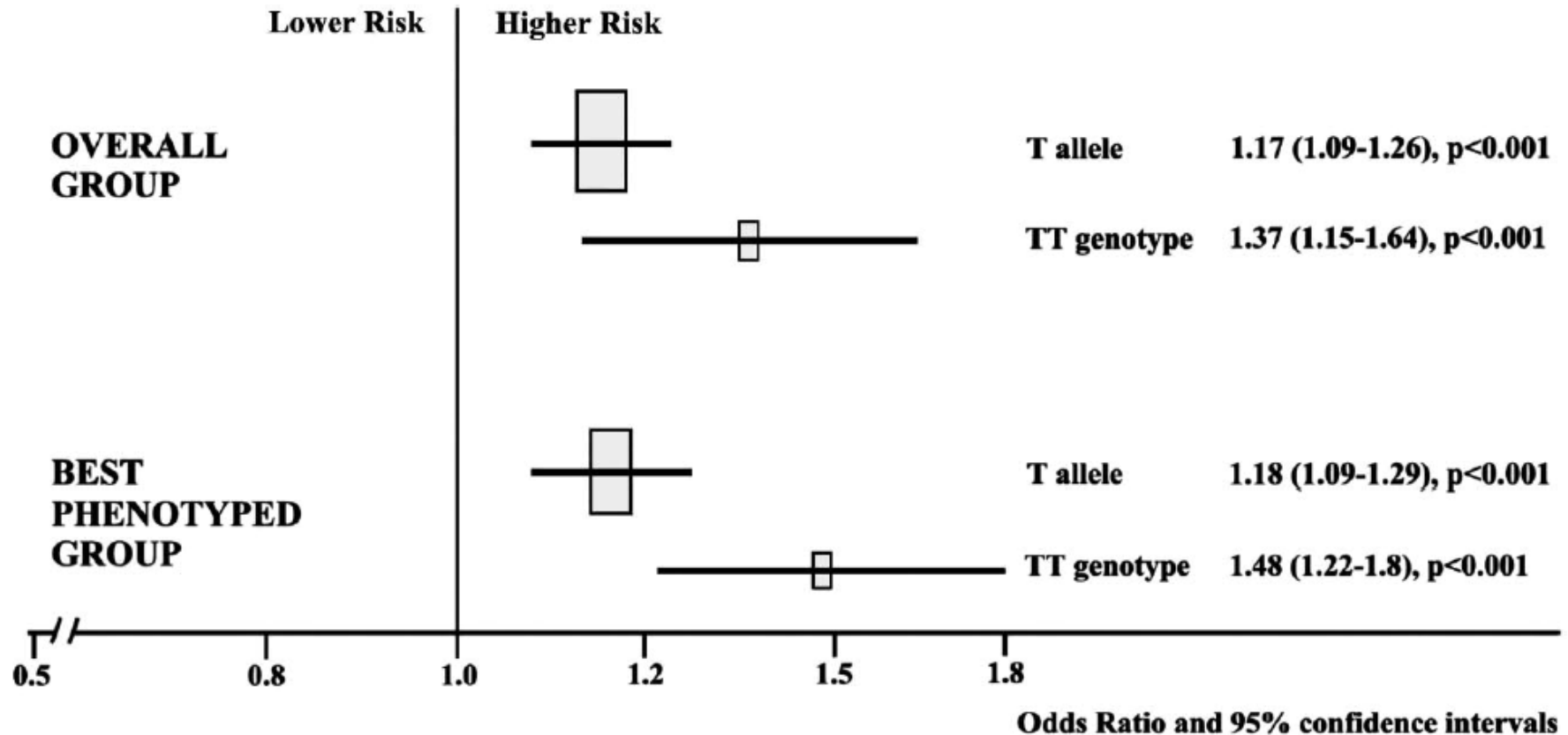
Artère	N Études	N Patients	N Contrôles	OR	95% CI	p
AIC	11	1533	2786	1.46	1.19-1.79	<.001
< 55	12	1386	3004	1.41	1.13-1.76	.0021
Tous	25	4897	7202	1.20	1.02-1.41	.029

Kim et al. Am Heart J 2003;146:948-57

Risque AVC

selon génotype MTHFR (CT; TT / CC)

Cronin et al. Stroke 2005;36:1581-87



Syndrome des Antiphospholipides

- Primaire ou secondaire si maladie auto-immune
- Thromboses veineuses ou artérielles, encéphalopathie, fausses couches à répétition, thrombocytopénie, livédo réticularis.
- Anticorps chez 1-5% jeunes en bonne santé
- Risque de thrombose 0,5-30%
- Pas de consensus thérapeutique,
- Pas anticoagulant prophylaxie si pas de thrombose

Antiphospholipid syndrome. Gezer S. Dis Mon 2003;49:691-742

Anticorps Antiphospholipides

- Groupe hétérogène immunoglobulines
- Ac contre protéines et phospholipides (cardiolipine, prothrombine, annexine V, β 2GPI)
- Sous-types: Ac Anticardiolipine (ACL), Anticoagulant Lupique (LA), anti β 2GPI
- Certains autoanticorps => événements vasculaires artériels ou veineux (ACL, LA)

Anticoagulant lupique

- Anticoagulant in vitro, thrombotique in vivo
- Prévalence population: 1,2 - 3,8%
- Prévalence AIC < 50 ans : 8%
- Infarctus OR
2.23 (95%CI,0.20 à 24,9) Jerrard-Dunne

ACL ou LA

Thrombotic Risk Factors In Primary Antiphospholipid Syndrome

A 5-Year Prospective Study

Conclusions—A high IgG aCL titer is the strongest predictor of new thrombotic events in PAPS patients. (*Stroke*. 2005; 36:1490-1494.)

Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature

Monica Galli, Davide Luciani, Guido Bertolini, and Tiziano Barbui

Blood 2003;101:1827-1832

Antiphospholipid Antibodies and Subsequent Thrombo-occlusive Events in Patients With Ischemic Stroke

Conclusions The presence of aPL (either LA or aCL) among patients with ischemic stroke does not predict either increased risk for subsequent vascular occlusive events over 2 years or a differential response to aspirin or warfarin therapy. Routine screening for aPL in patients with ischemic stroke does not appear warranted.

JAMA. 2004;291:576-584

The APASS Investigators

www.jama.com

Anticardiolipine

- ELISA, IgG 36%, IgM 17%, IgA 14%, combinaison 36%
- AVC OR: 1,35-6,67

Anticardiolipin Antibodies and Risk of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack

The Framingham Cohort and Offspring Study

Conclusions—Elevated serum concentrations of aCLs, independently of other cardiovascular risk factors, significantly predict the risk of future ischemic stroke and TIA in women but not in men. (*Stroke*. 2004;35:736-741.)

Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke.

Brey RL. J Thromb Thrombolysis 2005;20:105-12

Facteur de risque indépendant d'AVC jeune (5/6 séries)
Série négative seul ACL testés.

Bilan Thrombophilie. Qui ?

- Infarctus prouvé, <50 ans
- Absence athérosclérose
- Récidive malgré prévention bien conduite
- Antécédents familiaux de thrombose veineuse.

Quand ?

- Idéalement après 3 mois
- Traitement:
 - Héparine: ↓ Antithrombine, ☒LA
 - AVK: interfère Prot C et S
 - Estrogènes: ↓ Antithrombine et Prot S
- Contrôle si anormal

Coût du diagnostic de thrombophilie par patient infarctus cryptogénique <50 ans

Weber et al. Der Nervenarzt 2005;76:193-201

Test	Cout + confirmation	Cout 3000 AIC	Prév.	Test +/- an /3000	Cout / test+	NNT AC/test +
ATIII	15,18	45540	0,11	3	15180	?
Prot C	62,10	186300	1,00	30	6210	?
Prot S	62,10	186300	0,31	9	20700	?
RPCA	19,32	57960	12,60	378	153	?
Facteur V	117,30	351900	12,60	378	931	?
Facteur II	117,30	351900	2,80	84	4189	?
LA	29,98	86940	8,00	240	362	?
ACL	124,20	372600	21,00	630	591	?
Hcy	103,50	310500	13,80	414	750	?
MTHFR TT	117,30	351900	11,15	335	1050	?
Total	767,28	2301840				

Editorial Comment

Routine Thrombophilia Testing in Stroke Patients Is Unjustified

Hankey, Stroke 2003;34:1821-1827

-
- Risque attribuable faible ou inexistant
 - Plus élevé thrombophilies acquises (LA,ACL)
 - Plus élevé sous types (FA ou FOP)
 - Coûts élevés 1000\$, 500-750€
 - Impact sur prise en charge
 - 5-15% risque test + coïncidence
 - Pas d'études comparative AP/AC