

Découverte fortuite d'une triple thrombophilie, suite à un arrêt cardiaque chez une patiente de 20 ans

Incidental finding of triple thrombophilia, following cardiac arrest in a 20-year-old patient

WILMIN S. et PRESEAU T.

Service des Urgences-SMUR, CHU Brugmann, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les thrombophilies peuvent avoir des conséquences parfois sévères, même chez des jeunes patients. Nous décrivons un arrêt cardiaque secondaire à une embolie pulmonaire massive, survenu brutalement devant témoin chez une patiente de 20 ans sans antécédents connus. Après une réanimation immédiate et prolongée, elle survivra et pourra mener une vie normale par la suite. Suite à cet événement, un bilan de thrombophilie a montré une triple thrombophilie associant un déficit sévère en protéine S (13 %, norme 55-124), une hyperhomocystéinémie (48,7 $\mu\text{Mol/l}$, norme 5-15) et une mutation hétérozygote du gène de la prothrombine 20210A. La mère de la patiente avait déjà présenté une thrombose veineuse profonde. On avait alors mis en évidence un déficit en protéine S (12 %, norme 55-124), sans toutefois réaliser de dépistage familial systématique. Le bilan familial a révélé que la sœur de la patiente était porteuse de la même anomalie génétique que sa mère.

Ce cas nous fait reposer la question du dépistage systématique des thrombophilies en cas d'épisode thromboembolique sévère, ainsi que de l'extension du bilan chez les autres membres d'une famille d'un sujet atteint. Le rapport coût/bénéfice d'une telle pratique reste cependant dans certains cas désavantageux.

Rev Med Brux 2023; 44 : 221-224

Doi : 10.30637/2023.22-006

Mots-clés : arrêt cardiaque, embolie pulmonaire, thrombophilie

ABSTRACT

Thrombophilias can sometimes have severe consequences, even in young patients. We describe a cardiac arrest secondary to a massive pulmonary embolism, which occurred suddenly in front of a witness in a 20-year-old patient with no known history. After immediate and prolonged resuscitation, she will survive and be able to lead a normal life. Following this event, a thrombophilia assessment showed a triple thrombophilia associating a severe deficiency in protein S (13 %, normal range 55-124), hyperhomocysteinemia (48.7 $\mu\text{Mol/l}$, normal range 5-15) and a heterozygous mutation of the prothrombin 20210A gene. The patient's mother previously presented with deep vein thrombosis. A protein S deficiency (12 %) was revealed, without however carrying out systematic family screening. The familial work-up revealed that the patient's sister was carrier of the same genetic anomaly as her mother.

This case raises the question of systematic screening for thrombophilia in the event of a severe thromboembolic episode, as well as the extension of the assessment to other family members of an affected subject. However, the cost/benefit ratio of such a practice remains disadvantageous in some cases.

Rev Med Brux 2023; 44: 221-224

Doi : 10.30637/2023.22-006

Key word : cardiac arrest, pulmonary embolism, thrombophilia

INTRODUCTION

Virchow a décrit en 1858 les 3 facteurs prédisposant à une thromboembolie : une stase sanguine, une lésion de la paroi vasculaire et une anomalie thrombogène de la coagulation (autrement dit une thrombophilie)¹. Il existe plusieurs types de thromboses :

- Les thromboses artérielles : elles sont souvent liées à une rupture de la monocouche endothéliale, mettant en contact le sang (contenant des facteurs d'hémostase) avec une plaque d'athérome qui active ces facteurs. Dans ce processus, la génétique n'a que peu d'influence² ;
- Les thromboses veineuses : elles sont liées à l'accumulation et l'activation de facteurs de la coagulation, favorisées par la stase. Ces thromboses sont plus souvent associées à des thrombophilies d'origine génétique³.

Nous décrivons un arrêt cardiaque au décours d'une embolie pulmonaire chez une jeune patiente sans antécédents, chez qui le bilan mettra en évidence une triple thrombophilie.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 20 ans, en surcharge pondérale (IMC [indice de masse corporelle] 26,5), présente depuis un mois une asthénie croissante et plusieurs malaises lipothymiques avec hyperventilation. Sans antécédent, elle ne prend aucun traitement et pas de contraception orale. Elle est porteuse d'un stérilet au lévonorgestrel.

Depuis une semaine, elle se plaint d'une douleur au niveau de la jambe gauche, traitée par anti-inflammatoires. Brutalement, la patiente présente une dyspnée avec des diarrhées et des épigastralgies, suivie d'une syncope, qui motive ses parents à appeler le 112. À l'arrivée des secours, la patiente est consciente, anxieuse et pâle, avec une polypnée (fréquence respiratoire entre 40 et 50/min) et présente un signe de Trousseau. Elle décrit un stress lié à ses examens scolaires.

L'agitation rendant difficile la mesure des paramètres, il est décidé d'administrer une anxiolyse par lorazepam, en lui faisant réinhaler le dioxyde de carbone expiré. Une fois assise, la patiente se calme. Un électrocardiogramme révèle une fibrillation auriculaire rapide, méconnue. Rapidement, la patiente perd conscience. Le diagnostic d'arrêt cardiaque avec activité électrique sans pouls est posé, et une réanimation cardiopulmonaire est entamée. Au bout de 46 minutes et 3 reprises d'activité cardiaque spontanée non maintenues, une activité circulatoire stable est restaurée. La mesure du dioxyde de carbone expiré après réanimation ne dépasse pas les 13 mm de Hg. La patiente est alors transférée aux Urgences.

L'électrocardiogramme montre un aspect S1Q3 compatible avec une embolie pulmonaire et l'échographie cardiaque montre une dilatation du ventricule droit avec un mouvement paradoxal du septum interventriculaire. La gazométrie artérielle met en

évidence un pH à 6,73 avec une hyperlactatémie à 18 mmol/l. Devant la haute suspicion clinique d'embolie pulmonaire, une thrombolyse est débutée (14000 unités de ténecteplase).

Aux soins intensifs, on diagnostique une thrombose de la veine poplitée gauche. Une anticoagulation par héparine non fractionnée à dose thérapeutique est instaurée pendant 48 h, relayée ensuite par de l'héparine de bas poids moléculaire, également à dose thérapeutique (nadroparine 0,8 ml). Après trois jours, la patiente est transférée en cardiologie. Quatre jours après l'arrêt cardiaque, un relai par une anticoagulation orale est instauré. La patiente prend durant 3 semaines du rivaroxaban (antiXa) à la dose de 15 mg 2x/j ; par la suite, la posologie est adaptée à 20 mg 1x/j. L'évolution est favorable au niveau de la clinique et de l'imagerie. La patiente quitte l'hôpital 5 jours après son admission, avec une autonomie normale.

Après 4 semaines, un bilan de thrombophilie est réalisé. On note chez la mère de la patiente un épisode de thrombose veineuse profonde du membre inférieur, sous contraceptif œstroprogestatif, à l'âge de 39 ans. Le bilan réalisé à l'époque avait révélé un déficit en protéine S (12 %, norme 55-124). Chez la patiente, le bilan révèle également un déficit en protéine S (13 %) associé à une hyperhomocystéinémie (48,7 µMol/l, norme 5-15) ainsi qu'une mutation hétérozygote du gène de la prothrombine A20210. Il est alors décidé de poursuivre l'anticoagulation au long court ainsi qu'une supplémentation en acide folique, vitamine B6 et B12 dans le cadre de l'hyperhomocystéinémie. Le bilan familial permet d'identifier un déficit en protéine S chez la sœur de la patiente.

La patiente est revue en consultation 3 mois plus tard. À ce moment, le taux de protéine S est remonté à 15 %. L'hyperhomocystéinémie s'est normalisée à 12,20 µMol/l. L'anticoagulation de longue durée a été poursuivie de la façon suivante : 3 à 6 mois de rivaroxaban à 20 mg, puis réduction de la dose à 10 mg, associé à la supplémentation vitaminique déjà prescrite. L'évolution de la patiente est, par la suite, favorable. Elle pratique depuis une activité physique régulière, sans dyspnée.

DISCUSSION

Notre patiente était porteuse de 3 mutations génétiques : un déficit en protéine S (13 %, norme 55-124), une hyperhomocystéinémie (48,7 µMol/l, norme 5-15) et une mutation hétérozygote du gène de la prothrombine 20210A. Elle ne prend pas de contraception orale à base d'œstroprogestatifs (connus pour réduire le taux de protéine S), mais portait un stérilet au lévonorgestrel qui n'est selon la littérature pas source de thrombose. Cette patiente n'avait présenté aucun événement thromboembolique auparavant. Seul un déficit en protéine S (12 %) était déjà connu chez la mère.

La survenue d'un événement thrombotique chez un patient porteur d'une mutation source de thrombo-

philie est souvent liée à la coexistence de causes génétiques et acquises⁴. Cette combinaison de facteurs de thrombose n'est pas rare dans la population générale¹. Dans notre cas, la patiente étant en révision pour ses examens, elle était assez sédentaire, ce qui aurait pu favoriser une stase veineuse probablement responsable de la thrombo-embolie en association avec la prédisposition génétique. Elle présentait également une légère surcharge pondérale (IMC 26,5) qui est, tout comme l'inflammation, un facteur acquis de thrombose⁵.

Certains patients présentant des mutations thrombophiliques ne font jamais de thromboses, ou uniquement à un âge avancé. D'autres peuvent présenter des thromboses graves, dès le jeune âge⁶. Le risque d'événement thrombotique est très variable selon les thrombophilies. Il est cependant faible pour les thrombophilies les plus courantes comme la mutation de la prothrombine.

Les présentations classiques d'une thrombophilie sont la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire⁷. Pour rappel, l'embolie pulmonaire n'est pas si exceptionnelle. Il faut y songer chez un patient jeune se plaignant de dyspnée aiguë, paraissant « anxieux », avec une hypoxie, une pâleur marquée, une tachycardie, une fibrillation auriculaire ou de l'agitation. En dehors de ces présentations classiques, la thrombophilie est parfois responsable de thromboses dans des localisations inhabituelles. Ceci entraîne alors des manifestations atypiques et un diagnostic difficile⁶.

Dans tous les cas, il faut bien étudier l'histoire du patient et de sa famille, à la recherche de thromboses inaperçues. Ceci permettra peut-être de soupçonner une thrombophilie. Seule une analyse génétique permet cependant d'établir le diagnostic avec certitude et d'évaluer le risque de récurrence². Celle-ci devrait être faite seulement après 3 mois d'anticoagulation pour les thromboses aiguës (grade 2B)⁵. Le dépistage systématique des thrombophilies reste source de discussions, en raison d'un rapport coût/bénéfice défavorable⁸. En effet, la fréquence des maladies thromboemboliques de l'adulte reste très faible (1 cas pour 1.000 habitants par an)². Toutefois, ce screening permettrait de prévenir des accidents thrombotiques parfois graves chez des patients jeunes dans une famille à risque. Les experts s'accordent sur le fait qu'un dépistage de thrombophilie chez chaque sujet présentant une thrombose veineuse isolé (TVP) n'a que peu d'intérêt⁷. Pour les patients victimes d'un accident thromboembolique sans histoire familiale de thrombose, le screening est indiqué en cas de thrombose avant l'âge de 45 ans ainsi qu'en cas de thromboses récurrentes, multiples ou dans des sites inhabituels ou bien encore en cas de nécrose cutanée induite par la warfarine⁷. Une fois les mutations identifiées, la question se pose du dépistage chez les membres de la famille du patient, afin d'identifier les porteurs asymptomatiques⁶.

Dans notre exemple, outre la mère qui était déjà connue avec un déficit en protéine S, la sœur a pu être dépistée comme porteuse du même déficit.

Dans les familles dont plusieurs sujets ont présenté un accident thromboembolique, l'indication du bilan de thrombophilie reste sujette à caution. Un argument en défaveur est le fait que la thrombo-prophylaxie n'a pas prouvé de bénéfice supérieur aux risques⁹. Le bénéfice du screening est cependant significatif chez les membres asymptomatiques de familles, où de multiples parents (au 1^{er} degré) ont présenté une thrombose avant l'âge de 45 à 50 ans^{7,10}. Ces tests doivent chercher les thrombophilies les plus courantes : déficit en protéine S, protéine C et en antithrombine III, de même que le facteur V de Leiden et la mutation du gène de la prothrombine⁷. Par contre, pour les patients avec une thrombophilie qui ont eu un accident thromboembolique sans histoire familiale, le bénéfice du screening chez les parents au 1^{er} degré n'est pas établi. Il faut alors évaluer le rapport risques/bénéfices au cas par cas¹⁰.

La recherche systématique et généralisée des thrombophilies n'a que peu d'intérêt avant l'instauration d'une contraception orale. Toutefois, un bénéfice au dépistage a été mis en évidence chez les patientes dont un parent du 1^{er} degré est connu pour avoir eu un accident thromboembolique associé à une thrombophilie, ou si plusieurs parents du 1^{er} degré ont eu une thrombose surtout à un jeune âge¹⁰.

En cas de situations à hauts risques de thrombose (chirurgie majeure, traumatisme, grossesse et post-partum), une anticoagulation prophylactique est en général recommandée chez les patients qui ont été découverts (après dépistage) comme étant porteur d'une thrombophilie¹⁰.

Une thrombose aiguë et la prise d'anticoagulant (héparine, warfarine, inhibiteur direct de la thrombine, inhibiteur facteur Xa) affectent la mesure des facteurs anticoagulants. Il est recommandé, si possible, de réaliser ces mesures 2 semaines après l'arrêt du traitement anticoagulant et à distance de l'événement thrombotique. L'arrêt du traitement pour faire ces tests n'est toutefois pas recommandé s'il y a un risque élevé de récurrence de thrombose potentiellement grave, comme pour notre patiente. Les taux de protéine S et d'homocystéine doivent être contrôlés à 3 semaines puis à 3 mois de l'événement aigu, afin d'évaluer le bénéfice du traitement instauré⁷. La durée du traitement est à évaluer au cas par cas, sans déterminer une durée de traitement ou modifier le traitement sur base d'un simple résultat de bilan de thrombophilie. Pour notre patiente, compte tenu du caractère idiopathique (pas de facteur favorisant réellement identifié) et sublétalement de l'embolie pulmonaire associée à une triple thrombophilie sévère, un traitement anticoagulant (à base d'un anticoagulant oral direct) a été instauré à vie et sans interruption¹¹.

CONCLUSION

Nous avons présenté le cas d'une embolie pulmonaire massive ayant entraîné un arrêt cardio-respiratoire, secondaire à une thrombose veineuse profonde, survenant chez une jeune patiente présentant une triple thrombophilie méconnue. Une mutation (déficit en protéine S) responsable de thrombophilie était toutefois connue chez la mère et découverte ensuite chez la sœur.

Ce cas clinique rappelle l'intérêt de réaliser un bilan de thrombophilie au décours d'un événement thromboembolique, chez certains patients présélectionnés. Le risque d'événement thrombotique est très variable selon les thrombophilies. La question du dépistage systématique des autres membres de la famille d'un patient thrombophile devrait être évaluée en fonction du cas. Le rapport coût/bénéfice d'une telle pratique reste cependant désavantageux s'il est réalisé systématiquement pour chaque événement thrombotique.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J*. 2006;4:15.
2. Aiach M, Alhenc-Gelas M, Borgel D, Emmerich J, Gandrille S, Picard V. Mutations des protéines de la coagulation et thromboses [Coagulation factor mutations and thrombosis]. *Med Sci (Paris)*. 2006;22(11):985-9.
3. Wautrecht JC. La maladie veineuse thrombo-embolique: quel bilan de coagulation, pour qui, quand? [Venous thromboembolic disease: which coagulation screening, for whom, when?]. *Rev Med Brux*. 2005;26(4):S315-9.
4. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999;353(9159):1167-73.
5. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022;198(3):443-458.
6. Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F et al. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed*. 2019;90(10-S):44-6.
7. UpToDate (consulté le 19/06/2022). Evidence-based clinical resource [internet]. <https://www.uptodate.com/contents/evaluating-adult-patients-with-established-venous-thromboembolism-for-acquired-and-inherited-risk-factors>
8. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):1-9.
9. Schambeck CM, Schwender S, Haubitz I, Geisen UE, Grossmann RE, Keller F. Selective screening for the Factor V Leiden mutation: is it advisable prior to the prescription of oral contraceptives? *Thromb Haemost*. 1997;78(6):1480-3.
10. UpToDate (consulté le 19/06/2022). Evidence-based clinical resource [internet]. <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-inherited-thrombophilia-in-asymptomatic-adults>
11. UpToDate (consulté le 19/06/2022). Evidence-based clinical resource [internet]. <https://www.uptodate.com/contents/selecting-adult-patients-with-lower-extremity-deep-venous-thrombosis-and-pulmonary-embolism-for-indefinite-anticoagulation>

Travail reçu le 8 janvier 2022 ; accepté dans sa version définitive le 28 juin 2022.

AUTEUR CORRESPONDANT :

S. WILMIN

CHU Brugmann

Service des Urgences - Site Paul Brien

Rue du Foyer schaarbeekois, 36 - 1030 Schaarbeek

E-mail : stephan.wilmin@chu-brugmann.be