Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Phlébologie ANNALES VASCULAIRES 2021, 74, 1, p. 49-58

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLEBOLOGIE

Sclérothérapie et thrombophilie connue ou inconnue.

Sclerotherapy and known or unknown thrombophilia.

Magnette A., Hébrant J.

Résumé

La prévalence des thrombophilies constitutionnelles et acquises dans la population générale est estimée à 10-15 %.

Le risque thrombo-embolique est lié à plusieurs facteurs acquis, environnementaux et génétiques.

Les accidents thrombo-emboliques survenant dans le décours d'une séance de sclérothérapie sont rares et probablement sous-diagnostiqués. Dans ces cas, il peut s'agir de la première manifestation d'un état thrombo-embolique latent que seuls un bilan d'hémostase ou des antécédents thrombo-emboliques personnels ou familiaux permettent d'anticiper.

Nous rapportons cinq cas de thromboses veineuses superficielles et profondes survenues dans le décours d'une séance de sclérothérapie.

L'anamnèse des patients n'avait pas permis de mettre en évidence de facteur de risque particulier.

Une recherche de thrombophilie a été réalisée a posteriori chez quatre d'entre eux et s'est avérée positive pour trois d'entre eux. Nos cinq patients ont été traités pour des varices réticulaires. L'agent sclérosant ayant été utilisé est le polidocanol (lauromacrogol 400) à une concentration comprise entre 0.4 et 0.7 %.

Cet article reprend les différentes causes et la prévalence des différents types de thrombophilies, qu'elles soient acquises, héréditaires ou mixtes. L'intérêt du dépistage des thrombophilies les plus fréquentes y est démontré.

Ceci serait non seulement intéressant par rapport aux complications qui pourraient survenir après une séance de sclérothérapie mais permettrait également de limiter l'exposition des patients diagnostiqués thrombophiles ···

Abstract

The prevalence of congenital and acquired thrombophilia in the general population is estimated at 10-15%. Thrombo-embolic risk is linked to a number of acquired, environmental and genetic factors.

Thrombo-embolic events that occur during the course of a session of sclerotherapy are rare and probably under-diagnosed.

In these cases, the event could be the first manifestation of a latent thrombo-embolic condition that only a hemostasis test or a personal or congenital thrombo-embolic history can reveal.

We report cases of superficial and deep vein thrombosis that occurred during a sclerotherapy session. Patient anamnesis meant that the particular risk factor was not highlighted.

A thrombophilia study was then carried out on four of them, the result being positive for three. Our five patients were treated for reticular varicose veins.

The sclerosing agent used was Polidocanol (Lauromacrogol 400) with a concentration between 0.4 and 0.7%.

This article reviews the different causes and prevalence of the different types of thrombophilia, i.e. acquired, congenital or combined. It shows the interest of screening for the most common forms of thrombophilia.

This is not only of interest in terms of complications that may occur after a sclerotherapy session but also would allow a lower exposure of patients diagnosed with thrombophilia to environmental risk factors and enable targeted thromboprophylaxis in high-risk situations.

As things stand, a personal and family medical history of venous thromboembolic disease remains the main ···

Dr Amandine Magnette, Médecin biologiste, esthétique et vasculaire. Centre Médical Miguel Santos Chaussée de Marche 390. 5100 Namur Belgique.
E-mail : amandine.magnette@medecine-esthetique.be
Dr Jean Hébrant, Médecin esthétique, Président de la Société Belge de Médecine Esthétique. Centre Médical Miguel Santos, Chaussée de Marche 390, Jambes, 5100. Belgique.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

à des facteurs de risques environnementaux et d'envisager une thromboprophylaxie ciblée lors de situations à haut risque.

Les antécédents personnels et familiaux de maladie thrombo-embolique veineuse restant, dans l'état actuel des choses, le critère principal en matière de bilan biologique initial, de choix thérapeutique et d'appréciation du rapport bénéfice/risque du traitement proposé.

A défaut de pouvoir faire le bilan avant une séance de sclérothérapie, le patient doit être informé afin de permettre la mise en œuvre précoce de la thérapeutique adéquate en cas de survenue d'accident thrombo-embolique pour en limiter les conséquences.

Mots-clés : *sclérothérapie, thrombophilie, bilan thrombophilique, thromboprophylaxie, accident thrombo-embolique.*

criterion for an initial biological examination, the choice of treatment and the evaluation of the risk/benefit balance of the proposed treatment. If an evaluation cannot be made before a sclerotherapy session, the patient should be informed so that suitable treatment can be implemented at an early stage in the event of a thrombo-embolic event in order to limit the consequences.

Keywords: sclerotherapy, thrombophilia, thrombophilia testing, thromboprophylaxis, thrombo-embolic event.

Introduction

La prévalence des thrombophilies constitutionnelles et acquises dans la population générale est estimée à au moins 10-15 % et les risques sont très variables selon l'anomalie considérée [1, 2, 3].

Les accidents thrombo-emboliques (ATE) survenant dans le décours d'une séance de sclérothérapie sont rares et probablement sous-diagnostiqués. La sclérothérapie peut être un facteur déclenchant d'ATE chez des patients porteurs d'une affection les prédisposant aux ATE et évoquant l'existence d'un état d'hypercoagulabilité latent [1]. Il est important de pouvoir reconnaitre ces situations à risque. La plupart peuvent être repérées lors de l'anamnèse (antécédents thrombo-emboliques ou de néoplasie, ...), il n'en est pas de même pour la mise en évidence des thrombophilies acquises ou constitutionnelles qui sont découvertes le plus souvent à l'occasion d'un épisode thrombotique [4].

Une complication thrombo-embolique de la sclérothérapie est l'observation d'un thrombus à un endroit où l'on n'en attendait pas.

De ce fait, une petite thrombose veineuse superficielle (TVS) de voisinage ne peut pas vraiment être considérée comme une complication, mais plutôt comme un surdosage, une maladresse, une réaction excessive.

De même l'extension à une perforante au voisinage d'un « paquet » variqueux injecté.

Alors que toutes les thromboses veineuses profondes (TVP) sont des évènements indésirables, de même que les TVS extensives à un ou 2 segments complets. Le cas des veines musculaires n'est toujours pas clair.

Parsi évoque par ailleurs des s*cléroses profondes*, concept qui reste à vérifier.

Parmi les facteurs incriminés dans la survenue d'une thrombose veineuse profonde (TVP) après sclérothérapie, l'erreur technique est le plus souvent retenue (mauvais choix de la concentration du sclérosant ou du volume injecté, ...). Néanmoins, ces complications surviennent plus fréquemment chez des patients thrombophiles le plus souvent non identifiés [5].

Nous rapportons cinq cas de thromboses veineuses superficielles (TVS) et profondes survenues dans le décours d'une séance de sclérothérapie. L'anamnèse de ces cinq patients n'avait pas permis de mettre en évidence de facteur de risque particulier. Une recherche de thrombophilie a été réalisée a posteriori chez quatre de ces patients et le bilan s'est avéré positif pour trois d'entre eux. Nos cinq patients ont été traités pour des varices réticulaires. L'agent sclérosant ayant été utilisé est le polidocanol (lauromacrogol 400). Celui-ci a été injecté pur et non pas sous forme de mousse à une concentration comprise entre 0.4 et 0.7 %. La quantité totale de produit injectée lors de chaque consultation était de maximum 4 mL et le volume injecté par site d'injection ne dépassait pas 0,5 ml.

Observations

Le premier cas : remonte à l'année 2011. Il s'agit d'une patiente, alors âgée de 47 ans, chez qui une décompensation réticulaire de stade II est mise en évidence en transillumination.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Le lendemain de sa troisième séance de sclérothérapie où une concentration de 0.5 % de polidocanol a été utilisée, elle se plaint d'une rougeur et d'une douleur importante au niveau de la jambe gauche.

Une TVS touchant la grande veine saphène jambière ainsi que d'une branche qui en dépend, située en regard du tiers moyen du muscle gastrocnémien est diagnostiquée par écho-doppler et un traitement médicamenteux par aspirine est débuté, associé à un traitement mécanique par des bas de compression.

L'anamnèse n'avait pas permis de mettre en évidence un facteur de risque particulier.

Cette patiente n'a pas d'enfant, ne prend pas de contraception orale et n'est pas fumeuse. Elle est de taille et de corpulence normale. Concernant l'anamnèse familiale, sa mère présentait des varices. Aucun antécédent de problème thrombo-embolique n'a été rapporté.

Aucun bilan de thrombophilie n'a été demandé chez cette patiente qui a poursuivi ses séances de sclérothérapie sans plus aucun problème. Elle a d'ailleurs subi une phlébectomie en 2012 qui s'est parfaitement déroulée.

Le deuxième cas : est bien plus grave. Il s'agit d'un patient âgé de 42 ans qui consulte pour ses varices et qui ne se plaint d'aucun symptôme. Il s'agit d'un patient non-fumeur, de corpulence forte et qui travaille essentiellement en position debout.

Parmi ses antécédents médicaux, il rapporte une hypothyroïdie substituée ainsi qu'une hémorragie cérébrale temporale gauche sur malformation artério-veineuse. L'anamnèse familiale est non contributive.

Une décompensation réticulaire de stade II B est mise en évidence en transillumination.

La première séance de sclérothérapie a lieu le 27/10/2018, une concentration de polidocanol de 0.6 % (dilution avec NaCl 0.9 %) est utilisée au niveau des deux jambes.

Dans le décours de cette séance, le patient se plaint d'une douleur au mollet.

Le 19/11/2018, il est admis dans un service de soins intensifs pour embolie pulmonaire (EP) massive.

Un traitement par enoxaprine (Clexane® 100 mg 2x/jour) est initié.

Un écho-doppler est réalisé. Celui-ci met en évidence un caillot flottant au niveau de la veine fémorale commune gauche sans extension iliaque. Celui-ci débute au niveau du mollet à hauteur des veines gastrocnémiennes internes.

Selon les intensivistes, cette embolie pulmonaire est très probablement survenue dans un contexte de **syndrome des anticorps antiphospholipides** (SAPL) puisqu'un anticoagulant lupique a été mis en évidence à la biologie.

Ce patient a bien évolué et un traitement par xarelto a été mis en place le 29/11/2018.

La troisième patiente : est âgée de 29 ans. Elle se plaint de rétention d'eau. Cette patiente n'a pas d'enfant, ne prend pas de contraception orale, est non fumeuse, travaille en position debout et est de corpulence normale. Elle pratique du sport en salle de manière occasionnelle. Elle ne rapporte aucun antécédent médical. Sa mère présentait des varices.

La transillumination met en évidence une décompensation réticulaire au stade II localisée à l'arrière des cuisses et au niveau jambier interne droit.

Le 04/02/2019, la patiente en est à sa troisième séance de sclérothérapie.

Des concentrations de 0.5 et 0.6 % de polidocanol (dilution avec NaCl 0.9 %) sont utilisées au niveau des deux jambes.

Le lendemain, la patiente se plaint d'une gêne douloureuse au niveau de la jambe gauche.

L'écho-doppler confirme la présence d'une thrombose complète de la petite veine saphène et d'un segment paragonal de la grande veine saphène. Il s'agit de thromboses occlusives.

Un traitement par héparine de bas poids moléculaire a dose thérapeutique est débuté (Fraxiparine® 0,6 ml 2x/jour pendant 10 jours) associé à un traitement mécanique par des bas de compression.

Un bilan thrombophilique est demandé et documente **un déficit en protéine S**.

La quatrième patiente : est âgée de 42 ans. Elle consulte dans un but esthétique et se plaint de douleurs au niveau de la face interne de la jambe gauche. Elle a eu deux grossesses sans complication thrombo-embolique, ne prend pas de contraception orale, est non fumeuse, travaille en position debout, est de corpulence normale et fait du jogging. Elle a déjà subi deux petites interventions chirurgicales et deux phlébectomies en 2011 et 2019. Concernant l'anamnèse familiale, sa mère et sa grand-mère maternelle présentaient des varices.

Plusieurs séances de sclérothérapie ont été réalisées en 2011 et 2012. En 2018, elle revient en consultation et la transillumination met en évidence une décompensation réticulaire au stade II B ubiquitaire et III à gauche.

Le lendemain de la séance de sclérothérapie du 02/04/2019 (utilisation d'une concentration de 0.5 % de polidocanol), une thrombose de la grande veine saphène gauche sous gonale et de la grande veine saphène droite distale sont mises en évidence.

Un traitement par Fraxodi® 0,6 ml 2x/jour pendant 10 jours associé à un traitement mécanique par des bas de compression est débuté. **Le bilan thrombophilique demandé s'est révélé normal.**

La cinquième patiente : a 53 ans et consulte dans un but esthétique. Elle a deux enfants et porte un stérilet Mirena®. Elle ne rapporte aucun antécédent particulier.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

La transillumination met en évidence une décompensation réticulaire au stade II B.

Le 25/02/2020, elle se présente pour une séance de sclérose et des concentrations de 0.4 à 0.7 % de polidocanol sont utilisées.

Le lendemain, elle se plaint d'une douleur au niveau du mollet droit.

Un bilan thrombophilique est demandé et met en évidence une **élévation du taux de FVIII** à 187 %.

Définitions

Sclérothérapie

La sclérothérapie est l'ablation chimique ciblée des varices par une injection intraveineuse d'un agent sclérosant sous forme liquide ou mousse. L'objectif est d'entrainer la disparition des veines traitées qui peuvent être aussi bien superficielles que profondes. Si l'endothélium veineux est bien détruit, les veines se transforment en un cordon fibreux. Le résultat fonctionnel est équivalent à l'ablation chirurgicale d'une varice [6].

Outre la sclérose, d'autres techniques comme l'ablation endoveineuse thermique par laser, radiofréquence ou vapeur d'eau permettent de détruire les varices grâce à l'échauffement de la paroi veineuse. Une prise en charge chirurgicale est également possible dans certains cas. La phlébectomie consiste en un traitement chirurgical des varices superficielles. Le stripping (ou crossectomie-éveinage) quant à lui, est une ancienne technique consistant à traiter les veines saphènes incontinentes et remplacée petit à petit par les techniques endoveineuses. La chirurgie des varices n'est plus le gold standard.

Thrombophilie

La thrombophilie est le terme utilisé pour désigner une prédisposition à la thrombo-embolie veineuse (TVP et EP). C'est un état qui crée une hypercoagulabilité veineuse. Elle peut être congénitale, et le plus souvent alors familiale et héréditaire, ou bien liée à des troubles de l'hémostase d'origine acquise [7, 8]. La présence d'une thrombophilie peut être dépistée par réalisation de tests sanguins pour dépister une carence en anticoagulants naturels ou bien une mutation spécifique. Le bénéfice le plus important de ces tests serait une réduction du risque de développement d'un ATE par la prise de mesures préventives [9].

Il y encore bien des anomalies humorales qui ne sont pas dépistables. Une thrombophilie biologique, qui regroupe les anomalies constitutionnelles ou acquises, est une anomalie biologiquement identifiable par des tests de laboratoire. Actuellement, un certain nombre de thrombophilies échappent à la possibilité d'un diagnostic biologique. Les thrombophilies cliniques sont dès lors à considérer au moins autant à risque que les thrombophilies biologiques [9].

Discussion

Le nombre de séances de sclérothérapie est estimé à 5 à 6 millions par année en France [1]. Les épisodes thrombo-emboliques secondaires à la sclérothérapie sont rares, inférieurs à 1 % des cas. Le taux de TVP était inférieur à 1 % dans la méta-analyse de *Jia et al.*, la plupart étant distales et/ou asymptomatiques, ainsi que dans une étude de *Gillet et al.*

Dans une étude de *Guex et al.*, une thrombose veineuse fémorale s'est avérée être la seule complication grave rapportée à la suite de 12173 séances de sclérothérapie [10].

Dans les guidelines européennes pour la sclérothérapie (Rabe et al. Phlebology 2014), les EP sont des cas isolés (< 0,01 %), les TVP proximales très rares (< 0,01 %) et les TVP distales peu fréquentes (< 1 %) [11].

Trois facteurs principaux, dont l'importance respective varie selon les situations pathologiques, interviennent dans la formation d'un thrombus.

La triade de Virchow est un moyen simple de mémoriser les facteurs favorisant la maladie thrombo-embolique : stase veineuse (liée à la présence de varices, à une immobilisation prolongée, ...), lésion pariétale endothéliale (liée à un traumatisme, des turbulences circulatoires, une inflammation ou à l'athérosclérose) et hypercoagulabilité (liée à une anomalie de la coagulation, à un état d'hyperviscosité sanguine ou à la prise de contraceptifs oraux, ...) [12].

La maladie variqueuse constitue donc elle-même un facteur de risque thrombo-embolique qui peut augmenter le risque relatif de thrombose chez les thrombophiles [1, 13].

Connaissant ces trois facteurs et sachant que les sclérosants utilisés agressent l'endothélium, il semble évident que le volume et la concentration utilisés doivent être contrôlés. Les sclérosants activent également les facteurs humoraux de la coagulation. Chez les patients en état d'hypercoagulabilité, la sclérothérapie peut donc être un facteur déclenchant de complication thrombo-embolique. Une thromboprophylaxie pourrait être indiquée dans ces cas. Enfin, la déambulation est recommandée après tout traitement par sclérothérapie [12].

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Causes des thrombophilies [5, 14]

Thrombophilies acquises
- Âge
- Néoplasie
- Intervention chirurgicale
- Antécédents thrombo-emboliques
- Immobilisation
- Hormonothérapie
- Grossesse et post partum (1 mois)
- Obésité
- Tabagisme
- Syndromes myéloprolifératifs
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL)
- Dysfibrinogénémie, ...

TABLEAU 1 : Causes de thrombophilie [13-14]

Pour le dépistage d'une thrombophilie acquise, l'anamnèse personnelle et familiale est capitale. La thrombo-embolie veineuse est souvent multifactorielle. Les facteurs de risque associés, qu'ils soient réversibles ou non, doivent être pris en compte (contraceptifs oraux oestro-progestatifs, grossesse, immobilisation, chirurgie récente, néoplasie, ...) [1, 3, 5].

Le SAPL est une affection acquise et auto-immune. Il peut être sévère lorsque la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL) est associée à certaines manifestations cliniques [1, 5, 14].

Il se caractérise par une triade associant des thromboses veineuses et/ou artérielles, des fausses couches à répétition et la présence d'aPL [15, 16].

Les aPL sont dirigés contre certains phospholipides ou contre des protéines liant ces derniers. Ils sont retrouvés chez 20 à 40 % des sujets atteints de lupus érythémateux disséminé (on parle de SAPL secondaire), mais également chez 0.5 % à 5 % de la population générale [16].

Les patients chez qui de tels anticorps sont découverts de manière fortuite sont généralement peu symptomatiques [1].

Thrombophilies héréditaires
- Déficit en antithrombine (AT)
- Déficit en protéine C (PC)
- Déficit en protéine S (PS)
- Résistance à la protéine C activée (mutation du facteur V de Leiden)
- Mutation du gène de la prothrombine (facteur II)

La thrombophilie familiale définit une prédisposition aux ATE qui est déterminée génétiquement.

Deux catégories sont distinguées :
- *Anomalies associées à une perte de fonction* : il s'agit des déficits en inhibiteurs de la coagulation.
- *Anomalies associées à un gain de fonction :* résistance à la protéine C activée (RPCa) et mutation du facteur II [4].

Les anticoagulants naturels permettent de réguler la production de thrombine par inhibition de certaines protéines de la coagulation.

L'AT présente une action inhibitrice irréversible envers les facteurs activés de la coagulation (surtout FXa et FIIa).

Sa concentration plasmatique est de 180 à 300 mg/l [17].

Le système de **la PC** joue un rôle majeur dans la régulation du processus thrombogène.

La PC et son cofacteur, **la PS** inactivent deux cofacteurs de la coagulation, le Va et le VIIIa. Elles sont vitamine K dépendantes.

Leurs concentrations plasmatiques sont comprises entre 3 à 5 mg/L pour la PC et d'environ 25 mg/L pour la PS [17]. En cas de déficit de ces anticoagulants naturels, la thrombine est produite en plus grande quantité et le risque de thrombose augmente.

Les déficits en AT, en PC ou en PS sont rares (moins de 1 %) et sont généralement transmis par voie autosomique dominante.

La mutation du facteur V de Leiden (avec mutation R506Q du gène du facteur V Leiden) est la plus fréquente et est présente chez 2 à 5 % de la population caucasienne pour la forme hétérozygote (0,02 % pour la forme homozygote). À l'état hétérozygote, c'est une des anomalies constitutionnelles la moins thrombogène. Cette mutation engendre une « résistance plasmatique à l'action de la PCa » (RPCa) qui peut être mise en évidence dans des tests de coagulation.

Le FV possède des fonctions pro- et anticoagulantes : il est procoagulant en tant que cofacteur de l'action du FXa sur la prothrombine et anticoagulant en tant que cofacteur de la PCa vis-à-vis de la dégradation du FVIIIa.

Le facteur Va n'étant pas inhibé, la thrombine est produite en plus grande quantité. Cette mutation est insensible à l'action de la PCa. Cette mutation serait quasi inexistante en Afrique et en Asie. Sa transmission est autosomique dominante [5, 8, 14, 17].

La mutation du gène de la prothrombine (mutation 20210G/A du gène de la prothrombine) est la seconde en fréquence et engendre une augmentation du taux de prothrombine (précurseur de la thrombine).

Elle touche 2 à 4 % de la population de race blanche. Sa transmission est autosomique dominante [5, 8, 14].

Thrombophilies mixtes
- Élévation du taux de Facteur VIII
- Hyperhomocystéinémie

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Une élévation du taux de FVIII supérieure à 150 % est associée à un risque de thrombose. La prévalence de cette anomalie est de 11 % dans la population générale. L'élévation de ce facteur est à la frontière entre anomalie acquise et constitutionnelle. Les dernières études sont en faveur d'un trouble acquis car dans les études familiales réalisées, on ne retrouve pas de risque thrombotique chez les apparentés [1].

L'hyperhomocystéinémie est caractérisée par l'élévation plasmatique de l'homocystéine, un acide aminé. Ceci constitue un facteur de risque d'accidents vasculaires telles que les thromboses veineuses et artérielles. Le déficit en folates intraérythrocytaires serait l'élément déterminant.

Cette hyperhomocystéinémie peut être :

- Secondaire à une insuffisance rénale chronique par accumulation,
- D'origine acquise par carence vitaminique en acide folique, B6 ou B12,
- D'origine génétique via le polymorphisme du gène du métabolisme de l'homocystéine et liée à un déficit enzymatique en cystathionine bêta-synthase (CBS) ou en méthylène tétra hydrofolate réductase (MTHFR).
  La MTHFR fait partie des enzymes intervenant dans le métabolisme de l'homocystéine.
  La mutation ponctuelle c.677C > T sur le gène MTHFR génère un variant dont l'activité est réduite ; il en résulte une hyperhomocystéinémie qui participe au développement de pathologies thrombotiques. Cette maladie est également associée à une atteinte neurologique.
  La prévalence de cette mutation à l'état homozygote est estimée à 10 % de la population générale [1, 15].

Explorations des thrombophilies

En parallèle de tout dépistage de thrombophilie, un hémogramme complet ainsi qu'un bilan de coagulation de base doivent être demandés.

Bilan de thrombophilie [5, 9, 14]

- Antithrombine (AT)
- Protéine C (PC)
- Protéine S (PS)
- Résistance à la protéine C activée (RPCa) (si le test est positif, une recherche de mutation Facteur V Leiden par biologie moléculaire sera réalisée)
- Mutation du gène 20210G > A de la prothrombine (facteur II)
- Recherche d'anticorps anti phospholipides (aPL) : anticardiolipines, anticoagulant circulant ou lupique, anti-β2-glycoproteine-1 (anti-β2GPI).
- Facteur VIII
- Homocystéine
- Folate intraérythrocytaire
- Mutation MTHFR

Compte tenu des causes d'anomalies acquises (cfr point 4.3.), peuvent être demandés, le temps de Quick qui permet d'estimer l'état de la fonction hépatique et la concentration plasmatique du fibrinogène qui témoigne d'un syndrome inflammatoire en cas d'élévation [17].

Plusieurs mutations ont été découvertes pour chacun des déficits. Les mutations homozygotes sont très rares et associées à un syndrome clinique grave survenant peu de temps après la naissance. Chez les sujets hétérozygotes, le risque relatif d'ATE varie selon le type de mutation. Étant donné que les mutations sont nombreuses pour chaque type de déficit, le diagnostic est basé non pas sur des tests génétiques mais sur l'activité de la protéine et son antigène [14, 18, 19].

Le FV Leiden est la principale cause reconnue de RPCa, facteur de risque de thrombose. La mesure plasmatique peut être réalisée dans la plupart des laboratoires contrairement au test génétique. Le test RPCa est donc un test de dépistage. Il ne permet en aucun cas d'affirmer la présence d'une anomalie génétique ni son statut (hétérozygote ou homozygote) [17].

Les aPL représentent un ensemble complexe d'autoanticorps qui définissent le SAPL. Ces anticorps reconnaissent des phospholipides anioniques (comme la cardiolipine) ou neutres (vrais aPL) et/ou des protéines qui leur sont associées [16]. Les phospholipides sont des cofacteurs de coagulation [8].

Pour évaluer la présence de ces aPL, il est important de réaliser trois tests. Certains patients peuvent avoir un résultat positif à un seul de ces tests. Le premier utilise une méthode ELISA pour le dosage des IgG ou IgM dirigées contre les complexes cardiolipines-anti-β2GPI. Le deuxième consiste à détecter par méthode ELISA, les IgG ou les IgM dirigées contre la β2GPI, une protéine liant les phospholipides.

Biologiquement on retrouve la présence persistante d'un anticoagulant circulant de type lupique, associé ou non aux aPL [8, 16].

S'il un anticoagulant circulant est présent, les phospholipides sont inhibés. Il existe une compétition entre ces anticorps et les facteurs vitamine K dépendants vis-à-vis des sites de liaison mis en jeu dans la cascade de la coagulation, localisés sur les phospholipides anioniques.

Les anticoagulants circulants sont donc susceptibles d'engendrer des allongements des temps de coagulation dépendants des phospholipides.

Les tests de dépistage les plus utilisés sont le temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT), le temps de céphaline activé (TCA) et le temps de thromboplastine diluée (TTD). Ces tests permettent donc de révéler l'effet inhibiteur phospholipide-dépendant des anticorps.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

La recherche des anticorps pathogènes du SAPL doit impérativement comporter les trois types de tests compte tenu du recouvrement partiel des catégories d'anticorps [16, 17].

La présence d'aPL doit être confirmée sur deux dosages espacés de 12 semaines au moins [1] puisque le diagnostic biologique du SAPL repose sur la mise en évidence d'anticorps permanents.

Compte tenu de l'hétérogénéité des méthodologies et de leurs performances, il est important de réaliser le dépistage et les contrôles dans un même laboratoire, avec les mêmes méthodologies [17].

Facteurs influençant les résultats des tests

Le prélèvement doit être réalisé à jeun et son traitement doit être effectué en respectant scrupuleusement les recommandations nationales et internationales en matière de pré-analytique [17].

Un déficit acquis en AT peut être observé dans les situations suivantes : insuffisance hépatique, syndrome néphrotique, thrombose étendue, CIVD, traitement par héparine, contraceptifs oraux. Un déficit mis en évidence au cours de ces traitements doit conduire à un contrôle, après cinq à dix jours d'arrêt pour les traitements par héparine, après au moins deux cycles d'arrêt pour les contraceptifs oraux.

Au cours de la grossesse normale, la concentration plasmatique de PC n'est pas modifiée. Un déficit acquis peut-être également observé en cas d'hépatopathie, thrombose étendue et CIVD, de carence en vitamine K. Un traitement par anti vitamines K (AVK) engendre également un déficit acquis en PC. Un délai de 2 semaines après arrêt des AVK est recommandé pour le bilan.

Les taux de PS diminuent précocement au cours de la grossesse. Les causes de déficit acquis sont : l'insuffisance hépatique, une thrombose étendue, une CIVD, la prise de contraceptifs oraux ou de traitement hormonal substitutif, une carence en vitamine K et les AVK. Les taux de PS sont influencés par un syndrome inflammatoire. Les contrôles programmés après arrêt des AVK doivent être réalisés au minimum deux semaines après arrêt des AVK car la normalisation de la concentration de PS peut être très lente. Pour les CO et les THS, on attendra, comme pour l'AT, au moins deux cycles après l'arrêt du traitement [5, 17].

Les bilans de thrombophilie pendant la grossesse ne sont pas recommandés compte tenu des anomalies acquises qui touchent de façon constante la PC, la PS, le FVIII et l'AT [20].

Il est également recommandé de réaliser ces bilans à distance des épisodes aigus et des traitements anticoagulants compte tenu de l'interprétation impossible de certains tests dans de telles situations [17].

Néanmoins, la découverte d'un anticorps anti-PL ou d'un déficit héréditaire en AT peut simplifier la prise en charge thérapeutique en évitant une interruption du traitement par AVK, ces anomalies pourraient donc être recherchées au moment du diagnostic de thrombose, le problème étant que les traitements par héparine ou AVK influencent le bilan d'hémostase.

La recherche des mutations du FII et du FV par technique de biologie moléculaire n'est pas influencée par l'état clinique ou les traitements anticoagulants.

Si un premier bilan complet est effectué au moment du diagnostic de thrombose, un contrôle à distance de l'événement et des traitements anticoagulants doit être proposé.

Prévalence des différentes thrombophilies [1, 5, 11]

Toutes les thrombophilies biologiques n'induisent pas le même niveau de risque thrombo-embolique : les mutations hétérozygotes des facteurs II et V sont jugées à risque faible voire modéré de thromboses, alors que le déficit en antithrombine ou la mutation homozygote du facteur V sont pourvoyeuses d'un risque élevé [8].

Le tableau suivant reprend la prévalence des différentes thrombophilies dans la population générale ainsi que le risque relatif (RR) de thrombose.

	Prévalence population générale	RR
Thrombophilies constitutionnelles		
Mutation du Facteur V Leiden – hétérozygote	3-7 %	4 – 6
Mutation du gène 20210G > A du gène de la prothrombine - hétérozygote	1-5 %	2 – 5
Anticoagulant lupique	1-8 %	2 – 10
Déficit en protéine S	1.5 %	2
Déficit en protéine C	0.2 – 0.7 %	15
Déficit en antithrombine	0.02 %	50
Mutation du Facteur V Leiden – homozygote	0.002 – 0.005 %	10 – 80
Thrombophilies acquises ou mixtes (avec ou sans mutation génétique)		
Elévation du taux de FVIII (>150 %)	11 %	10
Hyperhomocystéinémie	5 – 10 %	2 – 4
Déficit en folates intraérythrocytaires	18 %	4

Rappelons que le risque de thrombo-embolie veineuse est majoré chez les patientes porteuses de ce type d'anomalie biologique en cas d'association avec un traitement hormonal contraceptif oestroprogestatif [8].

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Chez qui doit-on chercher une thrombophilie ?

La prescription d'un bilan de thrombophilie suppose un entretien avec le patient lui expliquant la nature de l'examen, la signification du résultat et les conséquences éventuelles de ce résultat sur son suivi thérapeutique et son pronostic [17].

La Haute Autorité de Santé française a établi des recommandations en 2006 basées sur l'avis d'experts. Dans le cas général (en dehors d'une grossesse), un bilan est demandé, en particulier chez un sujet de moins de 50 ans, en cas de survenue :

- d'une TVP inexpliquée ou récidivante,
- d'une EP inexpliquée ou récidivante.

Ainsi que chez la femme enceinte,

- devant la survenue d'une thrombose veineuse,
- en cas d'antécédents familiaux de thrombose veineuse prouvés,
- en cas d'antécédents personnels de thrombose veineuse.

Ces actes présentent un intérêt pour le diagnostic des facteurs de risque de récidive de thrombose et permettent d'adapter la prise en charge préventive et curative (traitement anticoagulant) dans certaines situations.

Selon les recommandations de la Société Française de Médecine Vasculaire et les recommandations Européennes (Rabe et al.), il n'est pas recommandé de rechercher une thrombophilie biologique asymptomatique avant de réaliser un geste de sclérothérapie en routine [3].

Selon une étude de cohorte européenne effectuée chez des patients ayant des antécédents familiaux de thrombophilie, la recherche d'une thrombophilie a un impact positif sur la morbidité et la mortalité et sur l'incidence de la récidive d'événements thrombo-emboliques veineux [8].

Dans le cadre d'une enquête familiale, il est recommandé de ne rechercher en première intention chez les apparentés que le facteur de risque biologique diagnostiqué chez le cas index, de stopper l'étude en cas de négativité ou au contraire de la compléter par la recherche des autres facteurs de risque biologique de thrombose en cas de positivité de cette première investigation [21].

Que faire lorsqu'une thrombophilie est confirmée et que l'on veut scléroser ?

La thrombophilie ne représente pas une contre-indication absolue à la sclérothérapie. A l'exception d'un SAPL avéré ou d'un déficit en AT qui sont des thrombophilies particulièrement sévères. Il est autorisé de traiter les patients porteurs d'une thrombophilie sous couvert d'une prophylaxie antithrombotique adaptée et courte [1, 3, 11, 22]. La sclérothérapie d'un thrombophile identifié doit être réfléchie et doit tenir compte du type de thrombophilie mais également de l'histoire clinique du patient et des facteurs environnementaux, tout aussi importants.

L'utilisation de plus grands volumes de sclérosant, en particulier sous forme de mousse sclérosante qui est une variante de la sclérothérapie classique, augmente le risque de thrombose. Ceci s'applique aux patients thrombophiles comme aux patients avec des antécédents thrombo-emboliques. Il convient donc d'être particulièrement prudent chez ces patients à haut risque et de bien évaluer le rapport bénéfice-risque avant toute sclérothérapie qu'elle soit liquide ou mousse. La prudence doit être de mise notamment concernant les doses utilisées en termes de concentrations et volumes [1, 3].

Pour la prévention des accidents thrombo-emboliques, il est conseillé d'instaurer un traitement avec des doses prophylactiques d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à raison d'une injection unique de 4000 UI le jour de la séance de sclérothérapie ou bien de 7 jours d'injections chez les patients ayant des antécédents, personnels ou familiaux, de complications thrombo-emboliques veineuses sévères (EP ou TVP proximale) ou porteurs d'une thrombophilie [1, 11]. Un traitement préventif similaire pourrait être appliqué chez des patients ayant d'autres facteurs de risque, tels que l'obésité et le manque de mobilité.

Une étude prospective, randomisée et multicentrique de *Hamel-Desnos et al.* n'a montré aucun événement thrombo-embolique sévère après sclérothérapie chez 105 patients thrombophiles sous thromboprophylaxie médicamenteuse [1]. Une attitude thérapeutique sur la thromboprophylaxie est proposée dans cet article à titre indicatif en cas de sclérothérapie chez un patient thrombophile. Ce tableau tient compte des différents types de thrombophilie classés en trois niveaux de risque [1].

Malgré le manque de preuves, il est recommandé que les patients portent une compression élastique dans cet objectif de prévention des complications thrombo-emboliques veineuses mais également de réduction de la réaction inflammatoire locale [23].

En cas de survenue d'un accident thrombo-embolique, les mesures habituelles de prise en charge des accidents thrombo-emboliques doivent être adoptées [3].

Sclérose et thrombophilie

Sachant que la population générale comporte 10 à 15 % de patients thrombophiles, les scléroses réalisées chez des thrombophilies connus ou non sont nombreuses.

Le nombre d'événements thrombo-emboliques après sclérose dans une population générale semble très faible d'après la littérature.

Il est estimé entre 0,02 %- 0,6 % [1, 5, 11]. Ce taux est certainement sous-estimé car de nombreuses thromboses sont pauci-symptomatiques, les définitions sont multiples et les médecins ne déclarent pas systématiquement les accidents et le lien n'est pas nécessairement fait avec l'acte sclérosant.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Les données de la littérature concernant le risque de thrombose après sclérothérapie chez les thrombophiles sont limitées. Ce risque reste à déterminer [11].

Le taux d'événements thrombo-emboliques sévères après sclérothérapie est en effet très faible chez les thrombophiles sous thromboprophylaxie.

Mais dans l'article d'*Hamel-Desnos et al*. est mentionnée une étude réalisée en 2003 dans laquelle le taux de TVP après sclérothérapie a été de 9 % chez des thrombophiles non connus donc sans thromboprophylaxie au préalable [11].

La question que nous nous posons ici est de savoir s'il ne vaudrait mieux pas demander systématiquement un bilan de thrombophilie (ou ne fût-ce que les thrombophilies les plus fréquentes) chez tous les patients avant tout traitement et ce même si le patient ne rapporte pas d'antécédents médicaux particuliers.

Ce type de demande doit évidemment être réfléchie par rapport à l'enquête familiale qui pourrait suivre en cas de découverte d'une thrombophilie chez un de nos patients [24].

La deuxième question que nous nous posons est de savoir s'il serait important de mettre en route un traitement prophylactique chez un patient si son histoire familiale est importante et parsemée de complications thrombo-emboliques graves mais sans thrombophilie mise en évidence par une biologie.

L'article de *Hamel-Desnos et al*. semble nous apporter une réponse à cette question puisque de nombreuses thrombophilies échappent encore aujourd'hui à la possibilité d'un diagnostic biologique.

Des précautions identiques doivent donc être prises chez des patients à risque ayant des antécédents thrombo-emboliques très suspects ou chargés et ce, même si aucune anomalie biologique n'a pu être mise en évidence.

Le taux de thrombophilies familiales non identifiées est estimé à 60 % [1].

Il faut alors considérer que le patient est porteur d'un facteur de risque non réversible inconnu.

Les thrombophilies cliniques sont autant à risque que les thrombophilies biologiques.

Conclusion

Le risque thrombo-embolique est lié à plusieurs facteurs acquis, environnementaux et génétiques. La survenue d'un accident thrombo-embolique en post-sclérothérapie peut s'agir de la première manifestation d'un état thrombo-embolique latent que seuls un bilan d'hémostase ou des antécédents thrombo-emboliques personnels ou familiaux permettent d'anticiper.

Pour évaluer le risque thrombo-embolique, l'histoire personnelle et familiale est essentielle mais il est important de penser aux situations à risque de thrombose (alitement, chirurgie, prise de contraceptif oestroprogestatif, grossesse et post-partum).

La question de l'intérêt d'un bilan de thrombophilie systématique avant le début d'une sclérothérapie a déjà été posée. Le rapport coût/bénéfice d'une telle démarche pourrait être faible. L'intérêt du dépistage des thrombophilies les plus fréquentes serait non seulement intéressant par rapport aux complications qui pourraient survenir après une séance de sclérothérapie mais permettrait également de limiter l'exposition des patients diagnostiqués thrombophiles à des facteurs de risques environnementaux (comme la prise de contraceptifs oraux chez les femmes) et d'envisager une thromboprophylaxie ciblée comme citée précédemment lors de situations à haut risque (sclérothérapie, prise en charge en chirurgie, ...). Tout ceci en n'oubliant évidemment pas que le risque individuel est conditionné par d'autres facteurs environnementaux différents pour chacun.

Si l'on suit les différentes recommandations émises à ce propos, à défaut de pouvoir bilanter avant une séance de sclérothérapie, le patient doit en être informé pour permettre la mise en œuvre précoce de la thérapeutique adéquate en cas de survenue d'ATE pour en limiter les conséquences. Dans ce contexte, il convient de bien peser les indications de la sclérothérapie. Les antécédents personnels et familiaux de maladie thrombo-embolique veineuse devant rester, dans l'état actuel des choses, le critère principal en matière de bilan biologique initial, de choix thérapeutique et d'appréciation du rapport bénéfice/risque du traitement proposé.

Références

1. Hamel-Desnos C., Desnos P., Guias B. Sclérothérapie mousse et thrombophilie. Phlébologie Annales Vasculaires 2005;58 (4),327-337.
2. Traitement des varices par sclérothérapie. Notice d'information à lire attentivement. Document rédigé par la Société Française de Médecine Vasculaire et la Société Française de Phlébologie.
3. Giordana P., Carpentier P., Desnos P., Gérard JL., Hamel-Desnos C., Marabelle B., Miserey G, Quéré P. Recommandations de la Société Française de Médecine Vasculaire concernant la sécurité et l'environnement en médecine vasculaire (partie II). La Lettre du Médecin Vasculaire n° 29 - Décembre 2014.
4. Azoulai C. La maladie veineuse thrombo-embolique chez la femme jeune – étude descriptive des facteurs de risques sur 300 patientes. 2014.
5. Courtin C., Bouffioux B., Dobbelaere F., Vogeleer MN., Saint-Remy A., Coutellier A., Mairesse J. Sclérose de télangiectasies et thrombose veineuse profonde révélant un trouble génétique de Coagulation. Louvain Médical 2016;135(7): 437-445.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

6. Rabe E., Breu FX., Cavezzi A., Coleridge Smith P., Frullini A., Gillet JL., Guex JJ., Hamel-Desnos C., Kern P., Partsch B., Ramelet AA., Tessari L., Pannier F., for the Guideline Group. Recommandations Européennes pour la Sclérothérapie dans le traitement des affections veineuses chroniques. Phlebology 2014;29(6):338-354.
7. Schved JF. Définition de la thrombophilie. Annales de Médecine Interne 2003;154(5-6):279-282.
8. Demers C. Les thrombophilies, comment s'y retrouver. Le médecin du Québec 2007;42(12):61-67.
9. Hamel-Desnos C., Gillet JL., Desnos P., Allaert FA. Sclérothérapie chez le thrombophile identifié. Étude multicentrique prospective de 104 cas. Journal des Maladies Vasculaires 2007;32:60-61.
10. Guex JJ., Allaert FA., Gillet JL., Chleir F. Immediate and Mid-term Complications of Sclerotherapy. Report of a Prospective Multi-Center Registry of 12,173 Sclerotherapy Sessions. J Dermatol Surg 2005;31:123-128.
11. Hamel-Desnos C., Gillet JL., Desnos P., Allaert FA. Sclérothérapie chez le patient thrombophile connu. Etude prospective randomisée contrôlée de 105 cas. Phlébologie 2010;63(1):37-44.
12. Guex JJ. Thromboses après sclérothérapie, hypothèses physiopathologiques. Phlébologie Annales Vasculaires 2020;73(2):11-18.
13. Guex JJ. Les contre-indications de la sclérothérapie. Journal des Maladies Vasculaires 2005;30(3):144-149.
14. Cohn DM., Vansenne F., de Borgie CA., Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12.
15. Méthylène tétrahydrofolate réductase – gène MTHFR – mutation c.677C>T – sang total. www.biomnis.com.
16. Humbel RL., Sibilia J., San Marco M. Anticorps anti-phospholipides. GEAI L'Info 2001;4:1-23.
17. Alhenc-Gelas M., Aillaud MF., Delahousse B., Freyburger G., Le Querrec A., Reber G. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. Sang Thrombose Vaisseaux 2009;21:12-39.
18. Baglin T. Recommandations pour la pratique des explorations de thrombophilies. Journal des Maladies Vasculaires 2011; 36(5):304-306.
19. Bierdermann BC. « Profil génétique de la thrombophilie et de l'artériosclérose » – pas (encore) ça ? Forum Med Suisse 2002;35:801-802.
20. Magnette A., Chatelain M., Chatelain B., Ten Cate H. Mullier F. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. Thrombosis Journal; 2016.
21. Pernod G., Biron-Andreani C., Morange PE, Boehlen F., Constans J., Couturaud F., Drouet L., Jude B., Lecompte T., Le Gal G., Trillot N., Wahl .D. Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse : applications cliniques. Sang Thrombose Vaisseaux 2009;21:5-11.
22. Gillet JL. Complications thrombo-emboliques veineuses de la sclérothérapie à la mousse. Phlébologie 2012;65(2):46-49.
23. Gillet JL. Recherche systématique de thrombose veineuse profonde un mois après une séance de mousse (Agence nationale de sécurité du médicament – ANSM). Journal des Maladies Vasculaires 2016;41(2):97.
24. Haute Autorité de Santé. Test de résistance à la protéine C activée, recherche de la mutation du facteur V Leiden, recherche de la mutation G.20210GA de la prothrombine. Service évaluation des actes professionnels. Sept 2006.