

Susceptibilité génétique aux thromboses veineuses : facteur V Leiden, mutation du gène du facteur II

Dr M. Stalder, Dr P.-Y. Lovey, Dr P. Hutter

INTRODUCTION

La maladie thrombo-embolique veineuse est une cause importante de morbidité et de mortalité. Les facteurs favorisant une thrombose veineuse, notamment responsables d'une hypercoagulabilité, peuvent être héréditaires ou acquis. Les formes les plus fréquentes de susceptibilité génétique résultent de mutations du gène du facteur V et/ou du gène du facteur II (prothrombine).

La thrombine convertit le facteur V en sa forme active, laquelle est inactivée par la protéine C activée. La mutation 1691G>A du gène du facteur V entraîne la synthèse d'un facteur (facteur V Leiden) résistant à l'inactivation par la protéine C activée. Le test fonctionnel évaluant la résistance à la protéine C activée (résistance APC) permet de dépister les cas chez lesquels il est utile de rechercher un facteur V Leiden. Plus de 90 % des patients avec une résistance à la protéine C activée ont un facteur V Leiden.

La mutation 20210G>A du gène du facteur II a pour conséquence une augmentation du taux de prothrombine, qui peut contribuer à une génération augmentée de thrombine.

PRÉVALENCE DES 2 PRINCIPALES MUTATIONS

Le facteur V Leiden résulte d'une substitution G>A en position 1691 du gène du facteur V, dont la conséquence est le remplacement d'une arginine par une glutamine, en position 506 de la protéine.

La mutation du gène du facteur II correspond à une substitution G>A en position 20210 du gène avec, comme résultat, une augmentation du taux plasmatique de prothrombine.

Environ 5 % des individus d'origine caucasienne sont hétérozygotes pour la mutation 1691G>A du gène du facteur V et environ 3 % des individus sont hétérozygotes pour la mutation 20210G>A du gène du facteur II.

RISQUE THROMBOTIQUE VEINEUX

Chez les hétérozygotes pour la mutation 1691G>A du gène du facteur V, le risque d'accident thrombo-embolique veineux augmente de 2 à 8 fois; il est encore plus élevé chez les homozygotes. L'usage d'une contraception orale augmente le risque d'environ 30 fois chez les hétérozygotes pour cette même mutation.



Figure:
Stade aigu d'une thrombose veineuse profonde.

[Koller F, Duckert F: Thrombose und Embolie. F.K.Schatter Verlag Stuttgart - New York 1983]

Le risque de thrombose veineuse est également augmenté de 2 à 6 fois chez les patients hétérozygotes pour la mutation 20210G>A du gène du facteur II et s'accroît très fortement lors d'utilisation de contraceptifs oraux.

INDICATION DES ANALYSES GÉNÉTIQUES

Patients suspects d'une thrombophilie en raison de leur histoire personnelle d'accident thrombo-embolique veineux et/ou d'une anamnèse familiale. Pour plus de détails, se reporter à l'article cité en référence. Ces analyses ne constituent qu'une partie du bilan de thrombophilie à envisager, en fonction du contexte, avec notamment l'évaluation d'autres altérations héréditaires plus rares : antithrombine, protéine C, protéine S ou d'autres altérations acquises, comme syndrome des anticorps anti-phospholipides par exemple.

La recherche du facteur V Leiden se justifie si le test fonctionnel de la résistance APC est pathologique (présence d'une résistance à la protéine C activée).

MÉTHODES

À partir d'ADN génomique, des amplifications par PCR d'un fragment de 222 paires bases (pb) du gène du facteur V et d'un fragment de 165 pb du gène de la prothrombine, permettent de détecter les mutations 1691G>A et 20210G>A.

MATÉRIEL

Sang citraté (3 tubes pour analyses de coagulation).

Les tests fonctionnels se font sur le plasma, les analyses moléculaires se font à partir des cellules du culot cellulaire.

DÉLAI

Bilan thrombophilique complet : maximum 3 semaines.

Analyse génétique : 1 semaine.

TARIF

Résistance APC : selon "liste des analyses" du DFI : CHF 40.--

Analyse génétique : selon "liste des analyses" du DFI : CHF 250.--

RÉFÉRENCES

Seligsohn, A. Lubetsky : Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med 2001; 344 : 1222-1231

PERSONNES DE CONTACT

La Dresse M. Stalder, Médecin-Chef et le Dr P.-Y. Lovey, Médecin-Adjoint, Unité d'Hématologie, ou le Dr P. Hutter, Biologiste-Chef, Unité de Génétique, se tiennent à votre entière disposition pour toute information ou question :

Téléphone : 027 603 4810
E-mail : michele.stalder@consilia-sa.ch
pyves.lovey@consilia-sa.ch
pierre.hutter@consilia-sa.ch

DEMANDE D'ANALYSES ET TRANSPORT

Pour les commandes de matériel et le transport de vos échantillons adressez-vous à:

CONSILIA Laboratoires et Conseils Médicaux SA,
Tél. : 027 603 4800