

ANTITHROMBINE

DEFINITION

L'antithrombine est une glycoprotéine de la famille des Serpines (*Serine proteases inhibitors*). Elle est synthétisée par le foie et sa demi-vie est voisine de 3 jours.

Synonyme : antithrombine III (ancienne dénomination).

RÔLE PHYSIOLOGIQUE

L'antithrombine (AT) est le plus puissant des inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Elle inhibe essentiellement la thrombine (facteur II activé) et, à un moindre degré, d'autres facteurs de la coagulation (IXa, Xa, XIa). Son action, lente, est amplifiée en présence de glycosaminoglycanes (héparine et héparan sulfates). La liaison de l'antithrombine à une structure pentasaccharidique de l'héparine (ou sulfates d'héparane des cellules endothéliales vasculaires) entraîne une modification de conformation de l'antithrombine qui la rend environ 3000 fois plus efficace.

Ce dosage fait partie du bilan de thrombophilie. Il est indiqué dans les situations suivantes :

- Chez un sujet (cas index) âgé de moins de 60 ans ayant fait un premier épisode thrombo-embolique veineux spontané (thrombose veineuse profonde proximale et/ou embolie pulmonaire), ou chez une femme en âge de procréer, que l'épisode soit spontané ou provoqué ;
- en cas de récurrence de TVP proximale et/ou d'EP, provoquée ou non, après un premier épisode survenu avant l'âge de 60 ans et en cas de récurrence de TVP distale non provoquée dont le premier épisode est survenu avant 60 ans.
- Dans le cadre d'études familiales, ce dosage est indiqué en cas de déficit en PC homozygote ou double hétérozygote, mis en évidence chez le cas index. Il est aussi indiqué avant prescription d'une contraception orale oestroprogestative chez une jeune fille, ou avant une grossesse, si un déficit en PC est mis en évidence chez le cas index.

Le dosage de la PC doit être effectué à distance de l'événement thrombo-embolique, au moins 2 à 3 semaines après l'arrêt d'un traitement par anti-vitamine K.

Le dosage de l'AT peut être effectué à la phase aiguë de la thrombose, avant le début du traitement anticoagulant oral. Cela permet de détecter un éventuel déficit en antithrombine qui pourrait nécessiter l'administration de concentrés d'AT conjointement à

l'héparinothérapie. Il peut également être effectué dans le cadre d'un « bilan étiologique de thrombose » à distance de l'événement (en dehors de tout traitement anticoagulant de type héparinique).

Sa prescription avant une contraception orale oestro-progestative ou un traitement hormonal substitutif de la ménopause n'est justifiée que s'il existe des antécédents thrombo-emboliques veineux bien documentés chez un parent du premier degré.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Traitements en cours ? Médicaments entraînant une diminution importante de l'AT (environ 30 %) :

- Tamoxifène (Kessar[®], Nolvadex[®], Oncotam[®], Tamofène[®]).

- L-asparaginase (Kidrolase[®]) : traitement de leucémies aiguës lymphoblastiques, de lymphomes non hodgkiniens...

Médicaments entraînant une diminution modérée de l'AT (environ 10 %) :

- oestro-progestatifs,

- héparine non fractionnée (Calciparine[®], Héparine Choay[®]), héparines de bas poids moléculaire (diminution très modérée avec ces dernières : Fraxiparine[®], Fraxodi[®], Fragmine[®], Lovenox[®], Innohep[®])

Inversement, les androgènes et le cortisol augmentent la synthèse d'AT.

Le dosage de l'AT activité peut être faussé par un traitement par dabigatran (Pradaxa[®]), rivaroxaban (Xarelto[®]) ou apixaban (Eliquis[®]) : l'AT est surestimée (pouvant donc masquer un déficit) en cas de dosage fondé sur l'inhibition de la thrombine chez les sujets sous dabigatran et en cas de dosage fondé sur l'inhibition du facteur Xa chez les sujets sous rivaroxaban/apixaban.

METHODES DE DOSAGE

■ **Dosage de l'AT antigène** : dosage pondéral par méthode immunochimique.

■ **Dosage de l'AT activité**

- Le dosage de l'activité cofacteur de l'héparine est le premier dosage effectué à la recherche d'un déficit car il permet d'en détecter tous les types (types I et II, cf. *tableau*). Il s'agit le plus souvent d'un dosage chromogénique (technique amidolytique).

- Lorsque l'activité cofacteur de l'héparine est basse (≤ 80 %), il convient d'associer le dosage de l'AT

antigène (ou pondéral) pour différencier un déficit de type I où la concentration en antigène est diminuée, d'un déficit de type II (taux d'antigène normal et activité basse).

■ Dosage de l'activité progressive

Tout déficit qualitatif doit être typé car le risque thrombotique varie selon le type de déficit. Ce typage nécessite la mise en œuvre de la technique dite d'activité progressive mesurant l'activité antithrombine ou anti-facteur Xa, en l'absence d'héparine (réaction lente).

VALEURS DE REFERENCE

- Antithrombine activité : 80 à 120 %.
 - Antithrombine antigène (méthode immunologique) : 0,24 à 0,36 g/l.
- Ces valeurs peuvent varier selon la technique utilisée.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Les taux d'AT sont diminués au cours de la grossesse (diminution d'environ 15 %) et chez le nouveau-né chez qui sont retrouvés des taux voisins de 60 % ne se compliquant pas de thrombose.

Les valeurs de l'adulte sont atteintes à partir de l'âge d'1 an.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

■ Les déficits acquis s'observent dans les cas suivants

- Insuffisance hépato-cellulaire : par défaut de synthèse.
- Syndrome néphrotique : par perte urinaire.
- Coagulation intravasculaire disséminée : par consommation.
- Traitements par tamoxifène, L-asparaginase, œstrogénostatifs contenant plus de 30 µg d'éthinylestradiol, héparine non fractionnée et, héparines de bas poids moléculaire comportant un pourcentage élevé de chaînes longue, à doses « curatives » (diminution moyenne de 20 % de l'AT plasmatique).

■ Les déficits congénitaux

La prévalence des déficits congénitaux en AT est estimée entre 1/2000 et 1/5000 dans la population générale et entre 1 et 2 % chez les sujets ayant fait une TVP.

Il existe deux types de déficits :

- déficits quantitatifs : les plus fréquents (80 % des cas) : antigène et activité diminués de façon parallèle. Il s'agit dans la quasi-totalité des cas de déficits hétérozygotes (taux voisins de 50 %), les homozygotes ne semblant pas compatibles avec la vie.
- déficits qualitatifs (environ 20 % des cas) : il en existe 3 types, décrits dans le tableau ci-dessous.

Tous les déficits en AT sont associés à un risque

multiplié par environ 50 de thrombose veineuse, par rapport à la population générale, sauf les déficits de type II HBS (cf. tableau), associés à un risque faible de thrombose veineuse chez les hétérozygotes et à un risque significatif chez les homozygotes (très rares, une dizaine de cas seulement décrits dans la littérature). Les déficits en AT s'accompagnent également d'un risque accru de thromboses artérielles, à l'âge adulte mais aussi chez les enfants.

Déficits congénitaux en antithrombine

	Activité cofacteur de l'héparine (%)	Activité progressive (%)	Dosage de la protéine (%)	Risque thrombo-embolique
Type I : déficit quantitatif	↓	↓	↓	Élevé
Type II : déficit qualitatif				
- Anomalie du site actif (reactive site) : RS	↓	↓	Normale	Élevé
- Anomalie de la liaison à l'héparine (heparin binding site) : HBS	↓	Normale	Normale	Faible
- Anomalie du site actif et de la liaison à l'héparine (effet pléiotrope) : PE	« limite » 70-80	« limite » 70-80	« limite » 70-80	Élevé

Un diagnostic de déficit constitutionnel en antithrombine doit être complété par une enquête familiale et un certificat est remis par le médecin à tous les membres de la famille porteurs de l'anomalie.

En effet, si une thrombose survient chez un patient déficitaire, le traitement associé de l'héparine et des concentrés d'AT de façon à maintenir le taux d'AT égal ou supérieur à 80 %. Un relais par antivitamines K sera mis en place précocement. Un traitement prophylactique des récurrences de thrombose est discuté chez les patients porteurs d'un déficit encore asymptomatique. Il est recommandé dans certaines situations à risque, notamment la grossesse et le *post-partum*.

Une élévation de la concentration plasmatique d'AT (en dehors de l'injection de concentrés d'AT), n'a pas actuellement de signification clinique connue.

POUR EN SAVOIR PLUS

- *Le Cahier BIOFORMA N° 20, Hémostase et thrombose*, (M.M. Samama, 2000).
- Pernod G., Biron-Andreani C., Morange P.E., et al. *Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thrombo-embolique veineuse: applications cliniques*, Sang Thrombose Vaisseaux 2009;21, n° spécial:5-11.
- Alhenc-Gelas M., Aillaud M.F., Delahousse B. et al. *La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thrombo-embolique veineuse: état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique*. Sang Thrombose Vaisseaux 2009;21, n° spécial:12-39.