

IN MEMORIAM

Chers collègues, chers amis

Une bien triste nouvelle.

*Le **Professeur Pierre Godeau** vient de nous quitter*



Professeur Pierre Godeau

1930-2018

Thrombose veineuse bilatérale par déficit en Protéine C activée et hyperhomocysteinémie due à une Maladie de Biermer

Bilateral venous thrombosis by deficit of activated Protein C and hyperhomocysteinemy due to Biermer disease.

Dia K¹, Diedhiou I¹, Sall A², Mboup M C¹, Fall P D¹

1. Service Cardiologie Hôpital Principal Dakar

2. Service Hématologie Hôpital Aristide Le Dantec

Auteur correspondant : Dia Khadidiatou.

Résumé

Nous rapportons le cas d'un patient de 42 ans de sexe masculin, sans antécédent particulier, reçu pour une douleur spontanée des mollets évoluant depuis 2 semaines. Le membre inférieur gauche n'était pas gros, mais légèrement chaud avec une douleur à la dorsiflexion du pied. Le mollet était souple. L'Echodoppler veineux des membres inférieurs objectivait une Thrombose veineuse (TV) poplitéo-fémorale superficielle droite semi-récente, une TV poplitée et surale gauche récente. Le bilan montrait un déficit en Protéine C activée, une anémie macrocytaire. La vitamine B12 était effondrée. Les anticorps anticellules pariétales et anti-Facteur Intrinsèque étaient élevés. L'homocysteinémie était aussi augmentée. La fibroscopie digestive retrouvait une atrophie gastrique et l'histologie montrait une métaplasie gastrique évoquant une maladie de Biermer. L'évolution était favorable sous acénocoumarol et vitaminothérapie B12.

Mots clés : Thrombose veineuse, déficit protéine C activée, hyperhomocysteinémie, maladie de Biermer.

Summary

We report the case of a male 42-year-old patient, without particular history, received for a spontaneous pain of calves that began 2 weeks earlier. The left lower limb was not bigger than the right one, but slightly hot with a pain in the dorsiflexion of the foot. The calf was supple. The venous EchoDoppler of lower limbs showed a semi-recent thrombosis of the superficial popliteo-femoral vein at the right side, a recent thrombosis of the popliteal and sural vein at the left side. Blood analysis showed a deficit of activated Protein C and a macrocytic anaemia. Vitamin B12 was collapsed. Parietal anticells antibodies and Intrinsic anti-factor were raised. Homocysteineémy was raised too. Digestive fibroscopy found a gastric atrophy and histology showed a gastric metaplasia that call to mind a disease of Biermer. Evolution under acenocoumarol and B 12 vitaminothérapie was uneventful.

Key words: Veinous thrombosis, activated protein C deficit, hyperhomocysteinemy, Biermer disease.

Introduction

Les thromboses veineuses peuvent être d'étiologie multifactorielle. Un bilan exhaustif doit être réalisé, en l'absence de cause évidente, à la recherche d'une ou de plusieurs causes associées. Nous rapportons le cas d'une thrombose veineuse bilatérale, due à un déficit en protéine C et à une hyperhomocysteinémie secondaire à un déficit en vitamine B12. Cette complication thromboembolique a été le mode de révélation d'une maladie de Biermer.

Observation

Un patient de 42 ans de sexe masculin, sans antécédent ni terrain particulier connu, a été reçu pour une douleur spontanée des mollets évoluant depuis 2 semaines. Le patient signalait un épisode similaire, quelques mois auparavant, spontanément résolutif.

L'interrogatoire ne retrouvait pas de notion de long voyage, d'alitement prolongé, d'intervention chirurgicale récente, de traumatisme récent ou de prise de médicament. Aucun épisode similaire familial n'était rapporté.

Le membre inférieur gauche n'était pas augmenté de volume, mais légèrement chaud. Le mollet était souple. On notait une légère douleur à la dorsiflexion du pied. L'examen du membre controlatéral était normal.

Il n'y avait pas de mélanodermie ou de glossite, pas de symptomatologie neurologique ou psychiatrique.

L'Echodoppler veineux des membres inférieurs a mis en évidence une thrombose veineuse poplitéo-fémorale superficielle droite semi-récente, une thrombose poplitée et surale gauche récente.

Le bilan de thrombophilie montrait un déficit en Protéine C activé à 52% (normes 64-128). Les anticorps Anti cardiolipides ; la protéine S et l'Antithrombine III étaient normaux. Il n'y avait pas de mutation du facteur V Leiden. Les anticorps anti DNA natifs étaient négatifs. La sérologie HIV était négative.

L'hémogramme montrait une anémie macrocytaire à 7,3 g/dl, un VGM à 114 fl. La vitaminémie B12 était très effondrée à 79 ng/L (normes 250-750 ng/L). Les folates étaient normaux à 12,4ng/mL (supérieure à 3,5 ng/mL). Les anticorps anticellules pariétales et anti-Facteur Intrinsèque étaient très élevés, respectivement à 80 AU/mL (normale inférieure à 40) et 45,32 AU/mL (normale inférieure à 1,53)

L'homocystéine était fortement élevée à 63,3 micromol/L (normes inférieures à 15).

La fibroscopie digestive retrouvait une atrophie gastrique et l'histologie montrait une métaplasie gastrique en faveur d'une maladie de Biermer.

Le diagnostic de thrombophlébite bilatérale des membres inférieurs, probablement récidivante, due à un déficit en protéine C et à une hyperhomocysteinémie secondaire à un déficit sévère en vitamine B12 par maladie de Biermer a été retenu. L'évolution a été favorable sous acenocoumarol et vitaminothérapie B12. Après 4 mois de vitaminothérapie, les taux de vitamines B12 se sont normalisés à 286 ng/L de même que l'homocysteinémie à 12 µmol/L.

Discussion

Un taux plasmatique élevé de l'homocystéine a tout d'abord été impliqué dans la pathogénie de l'athérosclérose et de la thrombose artérielle [1, 2]. Aujourd'hui, il est aussi bien établi qu'une hyperhomocysteinémie, même modérée, est associée à un risque thrombotique veineux accru avec un Odds ratio de 2,5 [3-10].

Le mode d'action de l'homocystéine dans la genèse de la thrombose demeure imprécis. L'homocystéine, acide amine, est un métabolite intermédiaire qui disparaît presque totalement de l'organisme chez le sujet sain étant transformée en d'autres acides aminés : méthionine et la cystéine. La transformation de l'homocystéine se fait en plusieurs étapes métaboliques et requiert la présence de vitamine B12 et B9. En cas de déficit en ces vitamines, l'homocystéine ne peut être reconvertie et s'accumule dans l'organisme [6]. Lorsqu'elle est présente à un taux plasmatique élevé, elle entraîne un certain nombre de perturbations fonctionnelles au niveau de la cellule endothéliale qui vont dans le sens de la thrombose : inhibition de l'action de la protéine C [10], inhibition de l'expression de la thrombomoduline par la cellule endothéliale [4], augmentation de l'activité du facteur V et du facteur tissulaire, diminution de la synthèse de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) [11]. Les hyperhomocysteinémies peuvent être d'origine génétique ou bien acquises. Les premières consistent en un déficit enzymatique (homozygote ou hétérozygote) en cystathionine b synthase (CBS), en méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR), en méthionine synthase (MBS) ou en homocystéine méthyltransférase (HMT) [12]. Les hyperhomocysteinémies acquises peuvent être secondaires à une carence

vitaminique (vitamines B12, B6, acide folique) d'origine nutritionnelle ou par le fait de médicaments interférant avec le métabolisme de ces vitamines (méthotrexate, phénytoïne, carbamazépine, théophylline, oestroprogestatifs, fibrates) , elles peuvent également être secondaires à certains états pathologiques : insuffisance rénale, hypothyroïdie [11], néoplasies (notamment leucémie aiguë lymphoblastique), psoriasis sévère ou anémie de Biermer [13] (comme le cas de notre patient). Chez notre patient, la normalisation de l'homocystéinémie après correction du déficit en vitamine B12 suggère qu'elle est secondaire à la maladie de Biermer.

En cas d'hyperhomocystéinémie par déficit en vitamine B12, il est indiqué, chez les patients avec accident thromboembolique veineux, d'introduire une supplémentation multivitaminée [acide folique (1 mg/jour), vitamine B6 (10 mg/jour) et vitamine B12 (0.4 mg/jour) per os] et de contrôler l'effet sur le taux d'homocystéine après 6-8 semaines de traitement [4].

Signalons qu'un traitement oral par vitamine B12 à forte dose (1 000 à 2 000 µg par jour) a montré une efficacité équivalente à un traitement par voie parentérale chez les patients avec déficit en vitamine B12 [11] ; cela est d'un grand intérêt chez les patients qui ont une contre-indication au traitement intramusculaire du fait de leur traitement par antivitamines K.

Un autre facteur thrombotique, cette fois constitutionnel, irréversible, a été également retrouvé chez notre patient : il s'agit d'un déficit en protéine C activé qui implique un traitement antivitamine K au long cours. L'association chez le même patient de différents facteurs de risque de TV a été observée dans de nombreux cas rapportés dans la littérature [14, 15], en particulier hyperhomocystéinémie et RPCa (résistance à la Protéine C activée) par mutation du facteur V Leiden [15, 16]. De telles associations augmentent le risque de thrombose. L'origine multifactorielle de la thrombose est de plus en plus fréquemment évoquée [17, 18]. Rosendaal [15] rapporte que sur sept facteurs de risque thrombogènes congénitaux ou acquis sélectionnés, la coexistence de deux facteurs fait multiplier le risque de thrombose par un facteur de 7,7. Ce risque est 20 fois plus important, quant au moins trois facteurs sont associés. De Stefano et al. [19] rapportent que le risque relatif de TV pourrait être augmenté de 10 à 50 fois chez les sujets porteurs d'hyperhomocystéinémie et d'un

état thrombophilique constitutionnel en comparaison avec des contrôles normaux. Plusieurs auteurs [18, 20] classent l'association de plus d'un facteur de risque thrombotique comme étant une situation à haut risque, pour laquelle une prophylaxie secondaire par traitement anticoagulant au long cours est recommandée. Cependant, pour Caldera et al. [14], la durée de ce traitement dépend des facteurs en cause associés. La détermination du taux plasmatique d'homocystéine peut être justifiée lors d'accidents thrombotiques veineux après exclusion de toute autre explication sous-jacente. Ce cas est original car la complication thromboembolique a été le mode de découverte de la Maladie de Biermer chez ce patient qui ne présentait sur le plan clinique aucun signe d'orientation vers cette pathologie. De plus cette association avec un déficit en Protéine C est rare, à notre connaissance, et n'a pas été décrite au Sénégal.

Conclusion

L'identification des facteurs de risque constitutionnels et/ou acquis est une étape importante de la prise en charge de la maladie thromboembolique du sujet jeune. Le caractère typiquement multifactoriel de la maladie thromboembolique incite à rechercher autant que possible les facteurs de risque de cette pathologie. Dans ce cadre, le dosage de l'homocystéine devrait faire partie du bilan systématique réalisé chez un patient ayant une thrombose veineuse. La combinaison de deux facteurs de risque de thrombophilie chez ce patient montre la nécessité de faire un bilan de thrombophilie complet pour mieux évaluer le risque de récurrence. Des études plus poussées et randomisées portant sur l'association des différents facteurs de risque thrombotiques et sur leur interaction réciproque sont nécessaires afin d'évaluer le risque relatif de survenue de la MTE et de proposer des conduites thérapeutiques plus adaptées.

Conflit d'intérêt : aucun.

REFERENCES

1. Lellouche F, Dorval I, Corvisier J M et al. **Thromboses artérielles du sujet jeune : Ne pas oublier de doser l'homocystéinémie.** Rev Med Int 2006 ; 27(1):77-78

2. Tazi Mezalek Z, Ammouri W, Hammouch H et al. Analyse de quatre observations de thromboses veineuses révélant une maladie de Biermer. *J Mal Vasc* 2014 ; 39 (5) : 351
3. Belakhal S, Hamzaoui A, Mersni A et al. Hyperhomocystéinémie et thromboses veineuses : étude de 806 cas de thromboses. *Rev Med Int* 2012 ; 33 (1) : 76
4. Stalder M, Lovey P-Y, Danger E et al. Homocystéine et maladie thromboembolique. *Cad Exp* 2007 ; 9 (3) : 1
5. Khammassi N, Chrifi J, Hamza M et al. Hyperhomocystéinémie, maladie veineuse thromboembolique et schizophrénie. *Ann Med Psy* 2013 ; 71 : 378-381
6. Baili L, Aydi Z, Dridi M et al. Les thromboses veineuses du sujet jeune à propos de 105 cas. *Rev Med Int* 2013 ; 34 (S1) : 170
7. Medaoud S, Hakem D, Bendjelida A et al. Thromboses veineuses profondes et carences en vitamines B12 : Binôme non fortuit. *J Mal Vasc* 2013 ; 38 (2) : 126-127
8. Berthoux E, Fabien N, Chayvialle J A et al. Maladie cœliaque de l'adulte et thromboses : à propos de sept cas. Rôle des facteurs thrombophiliques. *Rev Med Int* 2011 ; 32 (10) : 600-604
9. Boucelma M, Saadi M, Boukrara H et al. Association maladie cœliaque et thrombose veineuse cérébrale. Revue de deux observations. *J Mal Vasc* 2013 ; 38 : 47-51
10. Rodgers G M, Conn M T. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activator by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990; 75 (4): 895-901
11. Kharchafi A, Oualim Z, Amezyane T et al. Maladie de Biermer et thrombose veineuse. A propos de deux observations. *Rev Med Int* 2002 ; 23 (6) : 563-566
12. Conri C, Constans J, Parrot F et al. Homocystéinémie : Rôle en pathologie vasculaire. *Press Med* 2000 ; 29 : 737-41
13. Boucelma M. Une maladie de Biermer révélée par une thrombose veineuse cérébrale. *Rev Med Int* 2012 ; 33 (1) : S108-S109
14. Caldera A, Mora J, Kotler M et al. Pulmonary embolism in a patient with pernicious anemia and hyperhomocysteinemia. *Chest* 2002 ; 122(4) : 1487-8
15. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multi causal disease. *Lancet* 1999 ; 353(9159) : 1167-73
16. Suarez Garcia I, Gomez Cerezo J F, Rios Blanco J J et al. Homocysteine. The cardiovascular risk factor of the next millenium? *Ann Med Int* 2001; 18: 211-7
17. Altinbas A, Aytemur K, Ozturk M et al. Hyperhomocysteinemia and activated protein C resistance in Behcet's disease. *J Intern Med* 2000 ; 248 : 267-8
18. Caprini J, Glase C, Anderson C et al. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004; 109 (12 suppl I) I4-I8
19. Stefano V De, Casorelli I, Rossi E et al. Interaction between hyperhomocysteinemia and inherited thrombophilic factors in veinous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2000 ; 26 : 305-11
20. Martineli I. Risk factors in veinous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 395-403