

Antithrombine

Gène et structure

L'antithrombine (AT) est une glycoprotéine d'environ 58 kDa. Elle est synthétisée par les hépatocytes et les cellules endothéliales et sa demi-vie est de 2,8 jours.

Elle est constituée d'une seule chaîne polypeptidique (432 AA) contenant trois ponts disulfures.

La molécule d'AT comporte deux sites importants :

- le site de liaison à l'héparine (*heparin binding site* [HBS]). Il est situé sur la moitié N-terminale qui comporte plusieurs résidus lysine (à forte charge positive) et qui présente une forte affinité pour les héparines (chargées négativement) ;
- le site de liaison à la thrombine situé à l'extrémité C-terminale (*reactive site*[RS]).

Le gène codant pour l'AT est situé sur le chromosome 1. Il est composé de 7 exons et s'étend sur environ 13 kb.

Rôle

L'AT a d'abord été décrite comme la 3^e molécule à activité anti-thrombine, d'où sa dénomination initiale d'ATIII, désormais définitivement abandonnée au profit d'AT.

L'AT est l'inhibiteur physiologique majeur de la coagulation. Elle appartient à la famille des serpines (pour *serine-protease inhibitors*) qui regroupe les inhibiteurs des sérine-protéases. C'est le principal inhibiteur plasmatique de la thrombine, mais elle inhibe également les facteurs IXa, Xa et XIa. Le site réactif de la thrombine (RS) est localisé au niveau d'une boucle. Il est formé d'un dipeptide Arg393-Ser394 qui joue le rôle de pseudo-substrat pour la thrombine. La thrombine clive la liaison Arg 393-Ser394, ce qui induit un changement de conformation important et irréversible de l'AT qui forme alors un complexe stable thrombine-AT qui est rapidement éliminé de la circulation plasmatique.

L'héparine augmente d'environ 2 000 fois la vitesse d'inhibition de la thrombine. *In vivo*, ce sont les sulfates d'héparane, situés sur la paroi vasculaire, qui jouent ce rôle d'activateur.

Déficits

— Déficits constitutionnels

Bien qu'ayant été la première thrombophilie biologique décrite en 1965, les déficits constitutionnels en AT sont

rares. Leur transmission se fait selon le mode autosomique dominant. Les mutations en cause sont très nombreuses, regroupées sur une base de données de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis).

La prévalence des déficits hétérozygotes en AT dans la population générale est estimée entre 1/2 000 et 1/5 000. Selon les études, on retrouve un déficit en AT chez 0,5 à 4,9 % des sujets présentant des antécédents de thrombose veineuse. Le déficit hétérozygote en AT serait associé à un risque thromboembolique veineux 20 à 50 fois plus élevé.

Les déficits en AT sont les plus thrombogènes des thrombophilies constitutionnelles. Les études familiales montrent que seulement 50 % des sujets sont asymptomatiques à l'âge adulte. Les thromboses veineuses surviennent parfois dès l'adolescence et de façon spontanée dans la moitié des cas. L'expression clinique est très variable au sein d'une même famille, soulignant l'importance des facteurs favorisants ou déclenchants (*post-partum*, intervention chirurgicale, contraception orale, etc.). Les thromboses sont parfois remarquables par leur site (membre supérieur, par exemple), par la précocité de leur survenue (avant 35 ans), par leur étendue ou par leur caractère récidivant. Il s'agit le plus souvent de thromboses veineuses et plus rarement de thromboses artérielles.

Il existe 2 types de déficits constitutionnels :

- les déficits de type I : quantitatifs, ce sont les plus fréquents (80 % des cas). Ils correspondent à une synthèse réduite d'une protéine normale. Les mutations à l'origine de ce déficit se traduisent par l'absence d'expression de l'allèle muté, conduisant chez les hétérozygotes à une diminution de 50 % de la concentration d'AT dans le plasma ;
- les déficits de type II : qualitatifs, ils sont caractérisés par la synthèse d'une protéine anormale incapable de neutraliser la thrombine (type II *reactive site* ou RS) ou incapable de fixer l'héparine (type II *heparin binding site* ou HBS). La distinction est importante, le risque thrombotique étant faible chez les types II HBS hétérozygotes voire comparable à celui des sujets non déficitaires, alors que ce risque est comparable à celui observé chez les sujets de type I pour les sujets de type II RS. Le type II HBS est parfois observé à l'état homozygote avec des complications artérielles fréquentes. Un cas particulier est représenté par les mutations qui ont un effet pléiotropique et conduisent à une synthèse réduite d'une protéine anormale (type II PE pour *pleiotropic effect*).

Des formes homozygotes n'ont été décrites que pour le type II HBS. Les autres formes homozygotes sont probablement létales.

– *Déficits acquis*

Ils sont observés dans diverses situations :

- au cours des syndromes néphrotiques, par fuite urinaire. Ils permettent d'individualiser des groupes où les risques de thrombose sont importants, nécessitant parfois un traitement anticoagulant oral ;
- lors de la prise d'estrogènes, qui diminuent la synthèse hépatique d'AT. Il n'est donc pas recommandé de doser l'AT sous traitement contenant des estrogènes. Ce déficit en AT pourrait participer à la survenue des complications thromboemboliques chez les sujets prédisposés (déficits constitutionnels) sous traitement contraceptifs ;
- lors de la grossesse, qui, au-delà de la 13^e semaine, s'accompagne également d'une baisse de l'AT ;
- lors des traitements par la L-asparaginase ;
- au cours des coagulations intravasculaires disséminées (l'AT est en effet consommée par la coagulation) ;
- lors d'accidents de thromboses veineuses profondes où l'AT est consommée ;
- pendant la période postopératoire, avec normalisation au 7^e jour ;
- dans l'insuffisance hépatique, quelle qu'elle soit ;
- au cours des traitements curatifs par l'héparine, qui peuvent induire une baisse de 30 % des taux plasmatiques d'AT.

Dosage

– *Dosage de l'activité*

Il doit être réalisé en première intention. Il s'effectue par mesure de l'activité cofacteur de l'héparine et permet de déceler l'ensemble des déficits. C'est une méthode chromogénique qui consiste à mesurer la vitesse d'inhibition de la thrombine bovine ou du facteur Xa en présence d'héparine.

Les taux normaux sont compris entre 80 et 120 %.

– *Dosage antigénique*

Lorsque le dosage de l'activité est inférieur à 80 %, il est recommandé de contrôler ce résultat sur un second prélèvement en y associant un dosage de la protéine par une méthode immunologique (immunodiffusion radiale, électro-immunodiffusion de Laurell ou néphéléométrie). Ce dosage permet de différencier un déficit quantitatif lorsque la concentration de la protéine est également diminuée, d'un déficit qualitatif.

Le typage du déficit qualitatif (type II RS, HBS, PE) nécessite la mise en œuvre de la technique dite d'activité progressive mesurant l'activité en l'absence d'héparine, ou d'avoir recours à des techniques d'électrophorèse bidimensionnelle (avec et sans héparine), ou encore d'utiliser des techniques de biologie moléculaire pour rechercher les mutations responsables.

S'il est méconnu, le diagnostic de déficit en AT est difficile à porter quand le patient est en phase aiguë de thrombose et sous héparinothérapie à dose curative, car ce sont deux causes de diminution des taux d'AT.

Compte tenu de la baisse fréquemment observée, il est recommandé d'éviter de doser l'AT au cours d'un traitement par héparine, lors de la prise d'estrogènes ou au cours de la grossesse. Il est conseillé d'attendre 10 jours après arrêt de l'héparine, 1 mois après l'arrêt des estrogènes et 1 mois après la grossesse.

En cas de doute sur l'éventualité d'un déficit familial, il faut mesurer l'AT avant la prescription d'un contraceptif estroprogestatif.


Traitement des thromboses veineuses


– *Traitement curatif*

Le traitement curatif classique de la maladie thromboembolique veineuse par héparine puis par AVK est généralement efficace. Néanmoins, les déficits en AT peuvent entraîner, lors d'épisodes thrombotiques, une relative « résistance à l'héparine » ou une progression du processus thrombotique sous héparine. Un traitement substitutif par des concentrés purifiés en AT peut être proposé pour les déficits sévères inférieurs à 50 % associés à une résistance à l'héparine ou si le patient a été préalablement identifié comme porteur d'un déficit constitutionnel.

– *Traitement préventif*

Chez les porteurs asymptomatiques mis en évidence lors de l'enquête familiale, il n'est pas institué de traitement préventif systématique. La prévention est instaurée dans les situations à risque (chirurgie, immobilisation prolongée, grossesse, *post-partum*). Le port d'une contention élastique est souvent conseillé. Les contraceptifs estroprogestatifs et le traitement hormonal substitutif sont contre-indiqués chez les femmes déficitaires. On peut avoir recours aux progestatifs purs.

 *Hémostase (exploration de l'), Thrombose (bilan de)*

 Lane DA, Olds RJ, Boisclair M, Chowdhury V, Thein SL, Cooper DN, et al. Antithrombin III mutation database : first update. *Thromb Haemost* 1993 ; 70 : 361-369.