

Les maladies thromboemboliques constitutionnelles

Les maladies thromboemboliques constitutionnelles sont de plus en plus fréquemment rattachées à une anomalie d'une protéine de l'hémostase intervenant en tant qu'inhibiteur de la coagulation ou impliquée dans le système fibrinolytique. Cette nouvelle pathologie est discutée ici.

Catherine Boyer-Neumann

Maître de conférences des universités, praticien hospitalier

Martine Wolf

Attachée pharmacienne

Marie-José Larrieu

Professeur des universités, chef de service à l'hôpital Bicêtre

ADRESSE

C. Boyer-Neumann, M. Wolf, M.J. Larrieu : Inserm U.143 et laboratoire central d'hématologie, hôpital Bicêtre, 94275 Kremlin Bicêtre.

TIRÉS A PART

C. Boyer-Neumann : Inserm U 143 et laboratoire central d'hématologie, hôpital Bicêtre, 94275 Kremlin Bicêtre.

Le terme de maladie thromboembolique (MTE) a longtemps été associé à une entité clinique, en apparence primitive, caractérisée par des thromboses veineuses récidivantes. Grâce aux travaux récents réalisés dans le domaine de l'hémostase, la MTE est entrée dans l'ère des maladies moléculaires.

On trouve de plus en plus fréquemment, à l'origine d'une MTE, des anomalies constitutionnelles de l'hémostase. C'est dire que la survenue d'un accident de thrombose chez un sujet jeune doit impérativement amener à pratiquer un bilan d'hémostase à la recherche d'une affection pouvant induire ce type de maladie. Cette affection peut être : (a) une anomalie des inhibiteurs de la coagulation (antithrombine III, héparine cofacteur II, protéine C, protéine S) liée à une diminution de synthèse ou à la synthèse d'une protéine anormale ; (b) une modification du système fibrinolytique, portant sur le plasminogène (diminution de synthèse ou

synthèse d'une molécule anormale) ou sur la libération de son activateur tissulaire ; (c) une synthèse d'un fibrinogène anormal (dysfibrinogénémie).

Quelle que soit l'anomalie en cause, les manifestations cliniques sont très superposables et se caractérisent essentiellement par des thromboses veineuses. Il s'agit le plus souvent de thrombophlébites profondes, ilio-fémorales, plus rarement mésentériques, mais aussi de thrombophlébites superficielles. Elles sont récidivantes et se compliquent, dans 40 % des cas, d'embolies pulmonaires. Les thromboses artérielles sont plus rares (thromboses cérébrales). Les premiers accidents sont exceptionnels dans l'enfance, ils surviennent le plus souvent entre 15 et 30 ans, à un âge où l'incidence des thromboses est faible dans une population normale. Les accidents peuvent être spontanés ou apparaître à l'occasion de circonstances favorisantes, telles les interventions chirurgicales, les traumatismes majeurs, les infections, la grossesse ou la prise de contracep-

tifs oraux. Dans une même famille, l'incidence des accidents thromboemboliques n'est pas la même chez tous les sujets porteurs de l'anomalie, certains étant asymptomatiques, d'autres atteints de formes sévères et récidivantes.

Inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Le rôle physiologique des inhibiteurs dans le contrôle de la coagulation *in vivo* n'est plus à démontrer, comme en témoigne la fréquence des MTE au cours des déficits constitutionnels en ces inhibiteurs.

Les inhibiteurs sont répartis en deux groupes en fonction de leur mécanisme d'action : le premier est représenté par les inhibiteurs des sérines protéases, ou antiprotéases, qui agissent en formant un complexe équimoléculaire avec les enzymes générées au cours du processus d'activation de la coagulation. Ce sont l'antithrombine III (AT III), le cofacteur II de l'héparine (HC II), l' α_2 -macroglobuline, l' α_1 -antitrypsine. Nous ne parlerons ici que de l'AT III et de l'HC II.

Le deuxième groupe comprend le système de la protéine C, incluant deux protéines plasmatiques (la protéine C et la protéine S) et une protéine membranaire (la thrombomoduline) qui agissent en dégradant deux cofacteurs de la coagulation sous leur forme activée, les facteurs Va et VIIIa. Seuls les déficits constitutionnels en protéine C (PC) ou en protéine S (PS) ont été décrits comme cause de MTE.

L'antithrombine III. L'antithrombine III (AT III) est l'inhibiteur principal de la thrombine (IIa) et du facteur X activé (F.Xa), mais aussi des autres protéases de la coagulation, à l'exception du F. VIIa (figure 1). Le mécanisme d'inhibition est le même pour chaque enzyme et consiste en la formation d'un complexe équimoléculaire, enzyme-inhibiteur, dans lequel l'enzyme est inactivée. La formation de ces complexes implique une liaison covalente entre le site

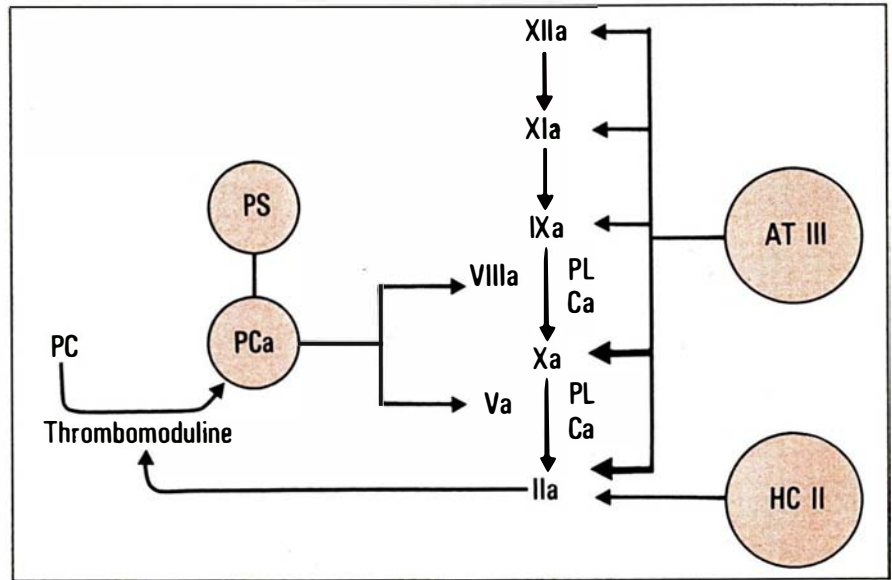


Figure 1. Représentation schématique des sites d'action des inhibiteurs physiologiques de la coagulation. PC = protéine C ; PCa = protéine C activée ; PS = protéine S ; AT III = antithrombine III ; HC II = héparine cofacteur II ; PL = phospholipides. Les flèches renforcées indiquent une activité inhibitrice de l'AT III plus importante *in vivo* vis-à-vis de deux enzymes, les facteurs Xa et IIa.

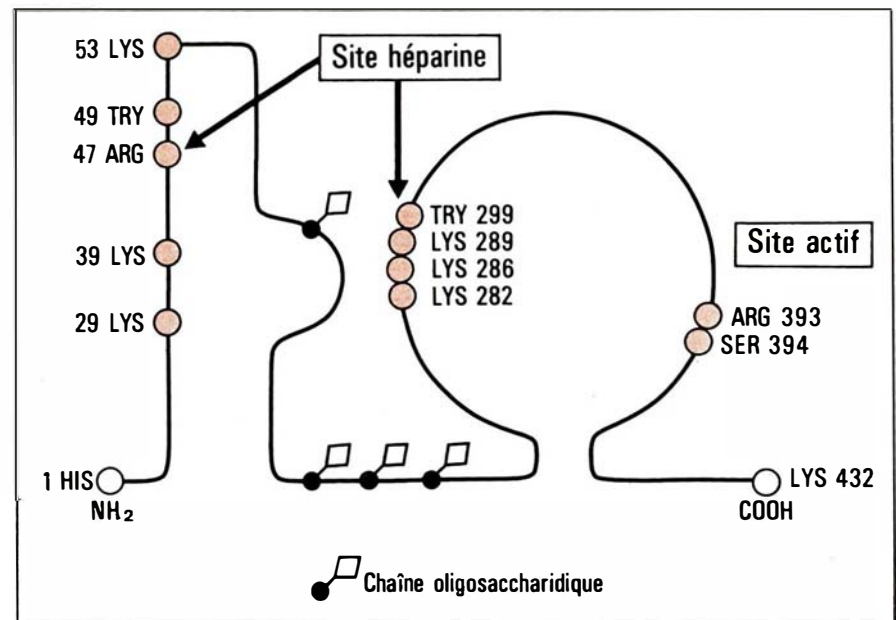


Figure 2. Localisations du site héparine et du site actif sur la molécule d'AT III. La liaison de l'héparine à l'AT III implique plusieurs groupements fonctionnels, formés de deux ou trois lysines, d'une arginine et d'un tryptophane. Ces groupements sont réunis dans deux portions différentes de la molécule, la portion N-terminale pour l'un et la partie centrale de la boucle pour l'autre.

RÉFÉRENCES

1. Pecon JM, Blackburn MN. Pyridoxylation of essential lysines in the heparin binding site of antithrombin III. *J Biol Chem* 1984 ; 259 : 935-8.
2. Choay J, Petitou M, Lormeau JL, Sinay P, Casu B, Gatti G. Structure activity relationship in heparin : a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti-factor Xa activity. *Biochem Biophys Res Comm* 1983 ; 116 : 492-9.
3. Marcum JA, McKenney JB, Rosenberg RD. Acceleration of thrombin-antithrombin complex formation in rat hindquarters via heparinlike molecules bound to the endothelium. *J Clin Invest* 1984 ; 74 : 341-50.
4. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965 ; 13 : 516-30.
5. Koide T, Odani S, Takahashi K, Ono T, Sajuragawan. Antithrombin III Toyama : replacement of Arginine-47 by Cysteine in hereditary abnormal anti-thrombin III that lacks heparin ability. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 289-93.
6. Wolf M, Boyer C, Tripodi A, Meyer D, Larrieu MJ, Mannucci PM. Antithrombin Milano : a new variant with monomeric and dimeric inactive anti-thrombin III. *Blood* 1985 ; 65 : 496-500.
7. Chandra T, Stackhouse R, Kidd VJ, Woo SLC. Isolation and sequence characterization of a cDNA clone of human antithrombin III. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 1845-8.
8. Duchange N, Chasse JF, Cohen GN, Zakin MM. Antithrombin III Tours gene : identification of a point mutation leading to an arginine-cysteine replacement in a silent deficiency. *Nucl Acids Res* 1986 ; 14 : 2408.
9. Chang JY, Tran TH. Antithrombin III Basel : identification of a pro-leu substitution in a hereditary abnormal antithrombin with impaired heparin cofactor activity. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 1174-6.
10. Sembrano JE, Jacobson JL, Basil Reeve E, Manco-Johnson MJ, Hathaway WE. Abnormal antithrombin III with defective serine-protease binding (Antithrombin III « Denver »). *J Clin Invest* 1986 ; 77 : 887-93.
11. Boyer C, Wolf M, Vedrenne J, Meyer D, Larrieu MJ. Homozygous variant of Antithrombin III : AT III Fontainebleau. *Thromb Haemost* 1986 ; 56 : 18-22.

sérine des protéases et le site actif de l'AT III (arginine 393-sérine 394) situé dans la partie C-terminale de la molécule. Cette inhibition, relativement lente, est considérablement accélérée par l'héparine agissant en tant que catalyseur. Le site de liaison de l'AT III à l'héparine reste encore discuté et pourrait être localisé dans la portion N-terminale de la molécule ou dans sa partie centrale [1] (figure 2). Le site de liaison de l'héparine à l'AT III est mieux connu, porté par une séquence pentasaccharidique critique [2]. In vivo, des glycosaminoglycans, entrant dans la constitution de la paroi vasculaire, possèdent une activité analogue à celle de l'héparine et représentent certainement par leur liaison à l'AT III un important mécanisme du contrôle de la coagulation [3]. Depuis 1965 [4], de nombreux déficits familiaux ont été décrits. La fréquence de cette affection, de transmission autosomique dominante, est de 2 à 3 % chez les malades ayant présenté une MTE (Tableau I). Dans la majorité des cas, le déficit est quantitatif et partiel, avec un taux voisin de 50 % de la normale, dû à la diminution de synthèse d'une protéine normale (type I). Plus rarement, le déficit est qualitatif, dû à la synthèse d'une protéine anormale, présente en concentration variable et biologiquement inactive (type II). Ces variants moléculaires peuvent être classés en deux groupes, selon que la mutation fonctionnelle affecte le site de liaison à l'héparine [5] ou le site actif impliqué dans la liaison enzyme-AT III [6]. Plus récemment, l'établissement de la séquence de l'AT III normale et de son ADN complémentaire [7] a permis la caractérisation des mutations de quatre variants moléculaires. Chez les trois malades dont l'AT III présentait une affinité diminuée pour l'héparine, la mutation était localisée au niveau N-terminal avec remplacement de l'arginine 47 par une cystéine (AT III Toyama et AT III Tours) [5,8], ou de la proline 41 par une leucine

(AT III Bâle) [9]. L'étude de ces variants confirme donc le rôle essentiel de la région N-terminale dans la liaison de l'AT-III à l'héparine. Dans le dernier variant (AT III Denver) [10], caractérisé par une anomalie de liaison à la thrombine, la sérine 394 du site actif de l'AT III (figure 2) est remplacée par une leucine.

L'incidence de survenue d'accidents thrombosants semble généralement comparable dans les déficits hétérozygotes quantitatifs ou qualitatifs mais pourrait être moindre chez les sujets atteints de déficits qualitatifs par anomalie de

protéine	fréquence (%)
antithrombine III	2-3
héparine cofacteur II	?
protéine C	7
protéine S	5-10
plasminogène	1-2
activateur du plasminogène	?
inhibiteur de l'activateur	?
fibrinogène	1

liaison à l'héparine. En revanche, l'existence d'une modification homozygote de l'AT III est toujours associée à des thromboses pouvant être mortelles [5,11].

L'héparine cofacteur II. L'héparine cofacteur II (HC II) est une protéine plasmatique dont le rôle dans la coagulation est de décou-

verte récente. Il inhibe spécifiquement l'action enzymatique de la thrombine par formation d'un complexe équimoléculaire et cette réaction n'est accélérée par la présence d'héparine qu'à des concentrations fortes et non physiologiques (figure 1). Son activité est spécifiquement potentialisée par de faibles concentrations de dermatane sulfate et cette propriété a été utilisée pour la mise au point du dosage biologique. L'HC II n'inhibe pas les autres sérines protéases de la coagulation. Son action in vivo est encore peu connue, mais pourrait s'exercer par l'intermédiaire des glycosaminoglycans endothéliaux, et tout particulièrement du dermatane sulfate présent en concentration importante à la surface endothéliale.

Deux familles ayant une histoire de thromboses récidivantes et un déficit modéré en HC II voisin de 50 %, ont été décrites [12,13]. La relation entre la survenue de thromboses et l'anomalie biologique n'est cependant pas prouvée, et d'autres déficits devront être rapportés avant de mieux comprendre le rôle exact de cet inhibiteur dans la régulation de la coagulation.

La protéine C. Cette protéine plasmatique, synthétisée par le foie en présence de vitamine K, est le zymogène d'une sérine-protéase et n'acquiert d'activité enzymatique qu'après l'activation par la thrombine qui s'effectue par clivage, libérant ainsi un peptide d'activation. Cette activation est considérablement accélérée par la thrombomoduline, protéine présente à la surface de l'endothélium vasculaire. Sous sa forme activée, la protéine C (PC) possède à la fois une activité anticoagulante et profibrinolytique, nécessitant la présence d'ions calcium, de phospholipides et de la protéine S [14]. La protéine C activée (PCa), elle-même régulée par un inhibiteur spécifique, exerce son activité anticoagulante en inactivant par protéolyse sélective deux cofacteurs de la coagulation sous leurs formes activées, les facteurs Va et VIIIa, les rendant de ce fait

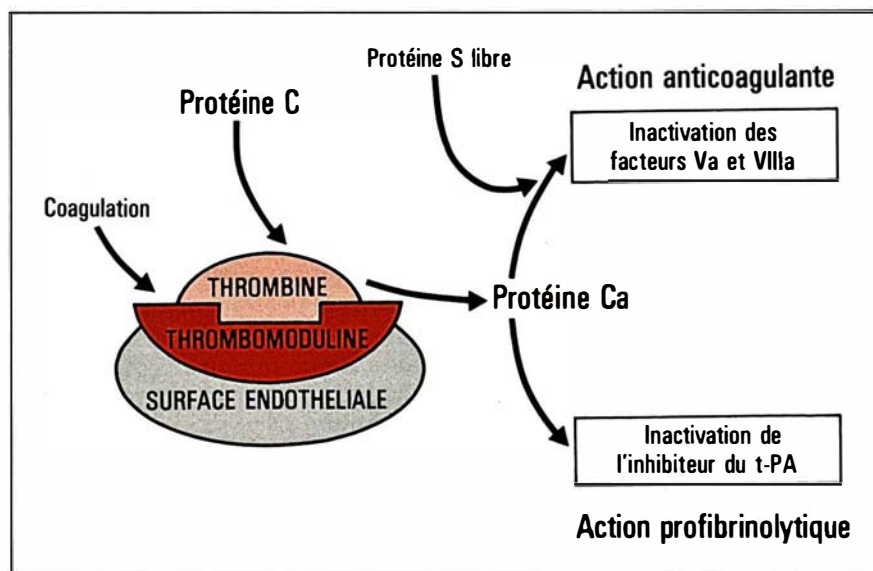


Figure 3. **Mécanisme de l'activation de la protéine C et de son action anticoagulante et profibrinolytique.** A la surface endothéliale, la thrombine se lie à la thrombomoduline, formant un complexe activant rapidement la protéine C (PC). L'activité anticoagulante de la PC, potentialisée par son cofacteur la protéine S, s'exerce en inactivant les facteurs Va et VIIIa. L'activité profibrinolytique est liée à l'inactivation de l'inhibiteur du t-PA. D'après [14].

inaptes à participer à l'activation de la prothrombine et du facteur X (figure 3).

Le développement de méthodes de dosages immunologiques de la PC a permis d'estimer à 7 % l'incidence des anomalies constitutionnelles en PC dans la MTE (Tableau I). De nombreux déficits quantitatifs en PC ont été décrits depuis 1982 [15]. Comme pour l'AT III, la transmission est autosomique dominante, la fréquence des accidents thrombosants est élevée, même chez les hétérozygotes, avec un taux de PC voisin de 50 %. Exceptionnellement, cette affection a été décrite à l'état homozygote avec un taux de PC en dessous des limites de détection [16]. Dans ce cas, les manifestations thrombosantes sont gravissimes, à type de *purpura fulminans*, mettant en jeu le pronostic vital. Le dosage, plus récent, de l'activité biologique de la PC a mis en évidence des déficits qualitatifs [15] s'accompagnant, avec la même fréquence, de manifestations thromboemboliques.

La protéine S. La PS, tout comme la PC, est synthétisée par le foie en présence de vitamine K. Une de ses caractéristiques est d'exister dans le plasma sous deux formes [17], l'une libre et l'autre liée (60 % environ) à une protéine appartenant au système du complément, la protéine C4B, comme on peut le montrer par immunoelectrophorèse bidimensionnelle. La forme libre, seule active dans la régulation de la coagulation, intervient en tant que cofacteur de la PC activée (PCa), en potentialisant la vitesse d'inactivation du facteur Va par la PCa (figure 3). Cette action s'exerce uniquement à la surface des micelles phospholipidiques et est elle-même régulée par la thrombine, capable à son tour de l'inactiver par protéolyse.

Le dépistage des déficits en PS pose un problème méthodologique, les techniques immunologiques classiques mesurant la protéine sous ses deux formes. Le recours à d'autres méthodes, telles les techniques de dosage de

RÉFÉRENCES

12. Tran TH, Marbet GA, Duckert TF. Association of hereditary heparin cofactor II deficiency with thrombosis. *Lancet* 1985 ; ii : 413-6.
13. Sie P, Dupouy D, Pichon J, Boneu B. Constitutional heparin cofactor II. Deficiency associated with recurrent thrombosis. *Lancet* 1985 ; ii : 414-5.
14. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis : the protein C system. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1298-304.
15. Bertina RM, Broeckmans AW, Van es Krommenbock T, Van Wijngaarde A. The use of a functional and immunologic assay for plasma protein C in the study of the heterogeneity of congenital protein C deficiency. *Thromb Haemost* 1984 ; 51 : 1-5.
16. Seligsohn U, Berger A, Abend M, et al. Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 559-62.
17. Comp PC, Doray D, Patton D, Esmon CT. An abnormal plasma distribution of protein S occurs in functional protein S deficiency. *Blood* 1986 ; 67 : 504-8.
18. Lottenberg R, Dolly FR, Kitchens CS. Recurring thromboembolic disease and pulmonary hypertension associated with severe hypoplasminogenemia. *Am J Hematol* 1985 ; 19 : 181-93.
19. Aoki N, Moroi M, Sakata Y, Yochida N, Matsuda M. Abnormal plasminogen. A hereditary molecular abnormality found in a patient with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1978 ; 61 : 1186-95.
20. Miyata T, Iwanaga S, Sakata Y, Aoki N. Plasminogen Tochigi : inactive plasmin resulting from replacement of alanine-600 by threonine in the active site. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982 ; 79 : 6132-6.
21. Wohl RC, Summaria L, Robbins KC. Physiological activation of human fibrinolytic system. Isolation and characterization of human plasminogen variants Chicago I and Chicago II. *J Biol Chem* 1979 ; 254 : 9063-9.
22. Wohl RC, Summaria L, Chediak J, Rosenfeld S, Robbins KC. Human plasminogen variant Chicago III. *Thromb Haemost* 1982 ; 48 : 146-52.
23. Manabe SI, Matsuda M. Homozygous protein C deficiency combined with heterozygous dysplasminogenemia found in a 21 year old thrombophilic male. *Thromb Res* 1985 ; 39 : 333-41.
24. Bauer KA, Ashenhurst JB, Chedian J, Rosenberg RD. Antithrombin Chicago : a functionally abnormal molecule with increased heparin affinity causing familial thrombophilia. *Blood* 1983 ; 62 : 1242-50.

l'activité fonctionnelle, encore peu répandues, permettent de quantifier sélectivement la seule forme libre. Le dépistage de cette maladie est cependant d'autant plus justifié que l'incidence des MTE est élevée, semblable à celle trouvée pour la PC (Tableau I). Une classification a été récemment proposée par Comp [17], individualisant un type I, à transmission autosomique dominante, caractérisé par l'absence de protéine S libre et un type II, beaucoup plus rare, avec diminution de la PS libre et de sa forme liée, dont le mode de transmission reste à définir.

Le système fibrinolytique

La fibrinolyse est un phénomène physiologique aboutissant à la dissolution spécifique du thrombus. Une diminution de la réponse fibrinolytique relevant de différents mécanismes peut être à l'origine d'une MTE.

Le processus fibrinolytique fait intervenir une proenzyme, le plasminogène, transformé en plasmine, par différents types d'activateurs (urokinase, activateur tissulaire ou tPA). Au contact d'un caillot, la plasmine formée in situ est protégée des inhibiteurs circulants et joue un rôle essentiellement fibrinolytique. Dans le plasma, l'activité fibrinolytique est modulée par l'action des inhibiteurs spécifiques de la plasmine (α_2 -antiplasmine) et d'un inhibiteur du tPa (PAI-1) (figure 4).

Le plasminogène est une glycoprotéine monocaténaire, constituée de 790 acides aminés. Une de ses caractéristiques est l'existence de cinq structures homologues ou *kringles*, contenant en particulier des sites de liaison de haute affinité pour l' α_2 -antiplasmine et pour la fibrine. La forme native du plasminogène, synthétisée par le foie, est connue sous le nom de Glu-plasminogène et donne naissance à la Glu-plasmine instable. Les activateurs physiologiques transforment le Glu-plasminogène en Glu-plasmine par clivage de la liaison peptidique Arg. 560 - Val. 561. L'activateur tissulaire

du plasminogène (tPA) est une glycoprotéine monocaténaire, composée de 527 acides aminés, synthétisée par les cellules endothéliales. Dans le plasma, le tPA est complexé à son inhibiteur, le PAI-1 (figure 4), également synthétisé par les cellules endothéliales. Sa capacité d'activation du plasminogène est renforcée par sa liaison à la fibrine, formant un complexe ternaire tPA-fibrine-plasminogène. Le tPA est, in vivo, le principal activateur du plasminogène au contact du caillot de fibrine.

Nous allons envisager successivement la pathologie du plasminogène, puis celle de son activateur. **Le plasminogène.** Des déficits quantitatifs en plasminogène (50 % de la normale) ont été rapportés [18]. Cependant la fréquence des MTE dans ces affections paraît inférieure à celle observée lors des déficits en inhibiteurs de la coagulation (Tableau I).

Une anomalie qualitative du plasminogène a été décrite dans six familles à l'état hétérozygote et homozygote [19], avec une incidence de thromboses très variable d'une famille à l'autre (Tableau I). L'affection est caractérisée par une concentration normale de la protéine, alors que la quantité de plasmine formée en présence de différents activateurs est diminuée à 50 % de la normale chez les sujets hétérozygotes et qu'il n'apparaît aucune activité protéolytique chez les homozygotes en présence d'urokinase. Dans un cas (plasminogène Tochigi), l'anomalie a pu être caractérisée, le résidu alanine en position 600 (Ala 600) étant remplacé par une thréonine [20]. La mutation s'étant produite au voisinage du site actif constitué de la triade His 602, Asp 645 et Ser 740, elle paraît responsable de la perte d'activité enzymatique. Dans d'autres cas (Chicago I, II, III), il pourrait exister une anomalie de liaison de l'activateur ou l'absence de clivage de la liaison peptidique Arg 560-Val 561 entraînant la transformation du plasminogène [21,22].

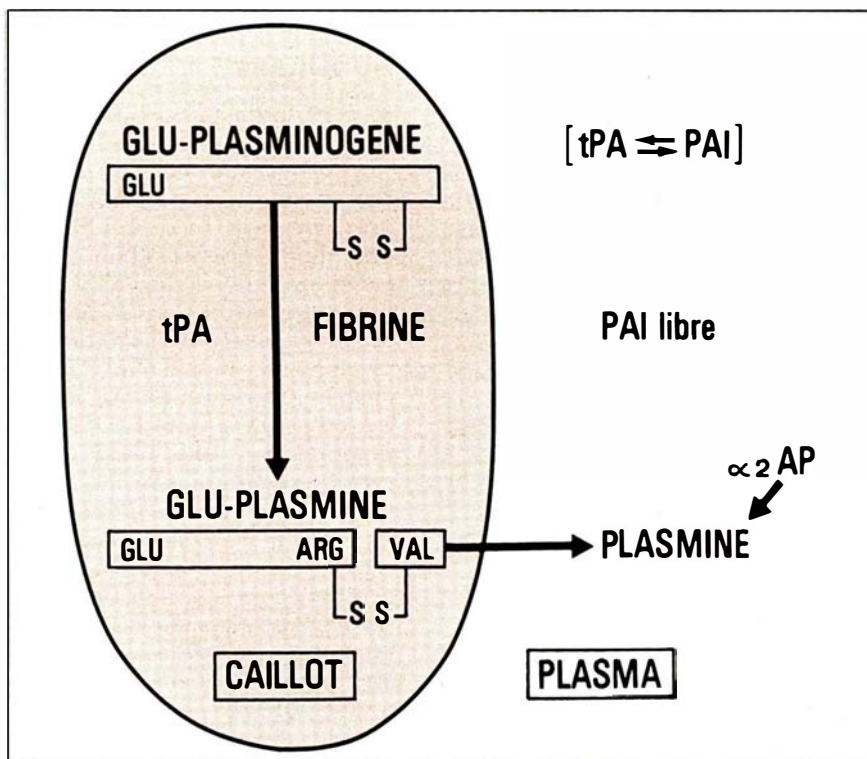


Figure 4. **Système fibrinolytique dans le plasma et à la surface du caillot.** L'activation du plasminogène par l'activateur du plasminogène (t-PA) se fait à la surface du caillot de fibrine. La plasmine néoformée est libérée dans le plasma et son activité est contrôlée par un inhibiteur spécifique, l' α_2 -antiplasmine (α_2 AP). Le t-PA n'existe pas à l'état libre dans le plasma, mais complexé à son inhibiteur, le PAI, et ce complexe instable est réversible. Par contre, le PAI en excès circule à l'état libre.

Ces anomalies peuvent être associées à des déficits constitutionnels en inhibiteur, augmentant ainsi l'incidence de survenue de manifestations thromboemboliques. C'est ainsi que l'on a décrit l'association d'une dysplasminogénémie présente à l'état hétérozygote et d'un déficit homozygote en protéine C avec apparition d'une MTE récidivante chez le propositus dès l'âge de 14 ans [23]. Une autre observation rapporte l'association d'un déficit en plasminogène et d'un variant moléculaire d'AT III (AT III Chicago) caractérisé par une anomalie de liaison à la thrombine et une affinité accrue

à l'héparine [24]. Ce double déficit est responsable de MTE chez le propositus et chez tous les membres atteints de cette famille. **L'activateur tissulaire du plasminogène.** Il est actuellement bien établi que la veinostase par compression entraîne une augmentation de l'activité fibrinolytique globale par libération de l'activateur tissulaire. Une diminution ou une absence de réponse fibrinolytique à la veinostase est trouvée chez 30 % environ des malades présentant une MTE. Chez ces patients, la diminution de l'activité fibrinolytique peut relever de deux mécanismes différents : la diminution du taux du

t-PA (par anomalie de synthèse ou par trouble de libération à partir de la cellule endothéliale), ou bien l'augmentation du taux de l'inhibiteur du t-PA (PAI-1) [25]. Quelques cas familiaux ont été décrits [26] et l'anomalie rapportée semble être due plus à une augmentation importante du PAI-1 qu'à une diminution du taux du t-PA. Il paraît encore difficile d'affirmer le caractère constitutionnel de l'une ou l'autre de ces anomalies, même si elle est retrouvée chez plusieurs membres d'une même famille présentant des thromboses récidivantes. Une augmentation du taux de l'inhibiteur ou un défaut de libération du t-PA peuvent être en effet cause ou conséquence de la MTE. D'autres études utilisant des méthodes plus spécifiques devront être menées afin de mieux définir ces deux entités.

Le fibrinogène

La transformation du fibrinogène en fibrine, ultime étape de la coagulation, fait intervenir un clivage protéolytique par la thrombine. La thrombine transforme le fibrinogène en monomères de fibrine, par libération de deux peptides d'activation, les fibrinopeptides A et B. Les monomères se polymérisent et la stabilité des polymères est assurée par le facteur XIII, lui-même activé par la thrombine. La haute affinité du polymère de fibrine pour le plasminogène et le t-PA permet sa dégradation protéolytique par la plasminogène néoformée (figure 4).

Les anomalies fonctionnelles du fibrinogène ou dysfibrinogénémies congénitales, de transmission dominante, sont le plus souvent asymptomatiques. Elles s'accompagnent rarement de manifestations hémorragiques et sont le plus souvent de découverte fortuite. Elles peuvent, parfois, s'accompagner de thromboses récidivantes. L'association d'une dysfibrinogénémie et de thromboses de type artériel ou veineux a été rapportée dans 17 familles, et paraît relever de plusieurs mécanismes : défaut de liaison du fibrinogène anormal à la thrombine

RÉFÉRENCES

25. Nilsson IM, Ljungner H, Tengborn L. Two different mechanisms in patients with venous thrombosis and defective fibrinolysis : low concentration of plasminogen activator or increased concentration of plasminogen activator inhibitor. *Brit Med J* 1985 ; 290 : 1453-6.
26. Jorgensen M, Mortensen JZ, Madsen AG, Thorsen S, Jacobsen B. A family with reduced plasminogen activator activity in blood associated with recurrent venous thrombosis. *Scand J Haematol* 1982 ; 29 : 217-23.
27. Liu CY, Nossel HL, Kaplan KL. Defective thrombin binding by abnormal fibrin associated with recurrent thrombosis. *Thromb Haemost* 1979 ; 42 : 79-84.
28. Soria J, Soria C, Hedner U, Nilsson IM, Bergquist D, Samama M. Episodes of increased fibronectin level observed in a patient suffering from recurrent thrombosis related to congenital hypodysfibrinogenemia (fibrinogen Malmö). *Br J Haematol* 1985 ; 61 : 727-38.
29. Soria J, Soria C, Caen JP. A new type of congenital dysfibrinogenemia with defective fibrinolysis. Dusard syndrome : possible relation to thrombosis. *Br J Haematol* 1983 ; 53 : 575-86.

pouvant entraîner un excès de thrombine libre circulante (fibrinogènes New York I et Malmö) [27,28] ; défaut de liaison du lys-plasminogène ou de l'activateur du plasminogène (t-PA) à la fibrine, vraisemblablement du fait d'une polymérisation anormale des monomères rendant inaccessibles les sites de liaison pour les enzymes protéolytiques. Ce mécanisme a été bien étudié dans une famille (syndrome de Dusard) ayant fait des accidents thromboemboliques majeurs, mortels dans deux cas [29].

Conclusion

Les méthodes de biologie moléculaire constituent désormais une nouvelle approche des MTE constitutionnelles et devraient permettre, par la caractérisation de mutations, de préciser les relations entre la structure et la fonction des molécules en cause ■

Summary

Recent findings on the regulation of blood coagulation and fibrinolysis allowed the description of congenital specific defects associated with recurrent thromboembolic disease. The occurrence of venous thrombosis in the young adult may be related to abnormalities of the following proteins : coagulation inhibitors, such as antithrombin III, heparin cofactor II, protein C and protein S ; the fibrinolytic system, including plasminogen, tissue plasminogen activator and its specific inhibitor, but also qualitative defect of the fibrinogen molecule, i.e. dysfibrinogenemia. The physiological importance of these different proteins is supported by the high incidence of recurrent venous thrombosis when only one of these molecules is deficient or functionally abnormal.