

THROMBOSES AU COURS DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN : MECANISMES ET FACTEURS DE RISQUE

Leila Mouelhi, Haïfa Mekki, Radhouane Debbeche, Mohamed Salem, Taoufik Najjar.

Service de Gastro-entérologie. Hôpital Charles Nicolle. Tunis.

L. Mouelhi, H. Mekki, R. Debbeche, M. Salem, T. Najjar.

THROMBOSES AU COURS DES MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN :
MECANISMES ET FACTEURS DE RISQUE

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°05) : 307 -310

RÉSUMÉ

Prérequis : Les thromboses sont fréquentes au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Buts : Préciser les différents mécanismes impliqués dans la survenue des complications thrombo-emboliques chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Méthodes : Revue de la littérature.

Résultats : Les facteurs de risque de thromboses au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin peuvent être acquis ou génétiques. Les facteurs les plus importants sont représentés par la thrombocytose, l'augmentation de l'activation des plaquettes et l'hyperhomocystéinémie. D'autres facteurs tels que le facteur V leiden, l'antithrombine III et les antiphospholipides peuvent être retrouvés au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, mais sans corrélation établie avec les épisodes thrombotiques.

Conclusion : Les mécanismes de thrombogénèse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont complexes et souvent intriqués.

L. Mouelhi, H. Mekki, R. Debbeche, M. Salem, T. Najjar.

THROMBOSIS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE:
MECHANISMS AND RISK FACTORS

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°05) : 307 -310

SUMMARY

Background : Thromboembolic manifestations are frequent in patients with inflammatory bowel disease.

Aims: To explain the mechanisms of thromboembolic manifestations in inflammatory bowel disease.

Methods: Literature review.

Results: Risk factors of thrombosis in inflammatory bowel disease are acquired or genetic. The most important factors are thrombocytosis, increased of activation of platelets and hyperhomocysteinemia. Other factors such factor V leiden, antithrombin III and antiphospholipid antibodies are observed in inflammatory bowel disease patients but not always correlated with thromboembolic manifestations.

Conclusion: The mechanisms of thrombosis in inflammatory bowel disease are complex and intricate.

MOTS - CLÉS

Thromboses – Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

KEY - WORDS

Thrombosis – Inflammatory bowel disease.

التخثر أثناء الأمراض الالتهابية المزمنة في الأمعاء

الباحثون : مولهي. ل. مكي. ه. - ديبش. ر. - سالم. م. - نجار. ت.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد الآليات المختلفة المسؤولة على المضاعفات التخثرية عند المرضى المصابين بأمراض التهابية مزمنة في الأمعاء. نستنتج أن أهم العوامل المسؤولة عن التخثر هي كثرة الصفيحات وارتفاع تنشيط الصفيحات وفرط الهرموسيشية الدموي وأن آليات تكون التخثر أثناء الأمراض الالتهابية المزمنة في الأمعاء معقدة.

الكلمات الأساسية : تخثر أمراض التهابية مزمنة في الأمعاء

Les complications thrombo-emboliques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ont une prévalence de 1 à 8% ; atteignant 40% dans les séries autopsiques (1). Ce risque thrombo-embolique est trois fois supérieur à la population générale (2,3). L'incidence des thromboses au cours des MICI est estimée à 40 / 100.000 habitants et par an en cas de maladie de Crohn et à 50 / 100.000 habitants et par an en cas de rectocolite hémorragique. Le risque de thrombose est corrélé à l'activité de la maladie (4,5). Ce risque est également corrélé à l'atteinte colique et l'extension des lésions en cas de rectocolite hémorragique, tout en sachant qu'environ le tiers des accidents thrombo-emboliques survient en cas de maladie quiescente. Les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire sont les complications thrombo-emboliques les plus fréquentes. D'autres localisations plus rares ont été décrites telles que les thromboses de la veine centrale de la rétine, les thromboses mésentériques, aortiques, rénales, portales, cérébrales et brachio-céphaliques (6,7,8). Le but de cette mise au point est de préciser les différents facteurs de risque et les mécanismes de survenue des thromboses au cours des MICI.

METHODOLOGIE

Nous avons consulté les bases de données PubMed et Cochrane Database sur internet en utilisant les mots clés suivants : Thrombosis – Inflammatory bowel disease – Thromboembolism – Crohn's disease – Ulcerative colitis, avec différentes combinaisons possibles. Nous avons sélectionné les revues récentes de la littérature, les études prospectives cas-témoins et les larges études rétrospectives portant sur le sujet. Une analyse critique des articles a été effectuée, dans le sens de la précision si le lien entre la survenue des épisodes thrombo-emboliques et la maladie était précisé ou non ; et si les chiffres de prévalence des anomalies des facteurs de la coagulation ont été comparés à ceux retrouvés dans la population générale ou non.

SYSTEME DE COAGULATION / ANTICOAGULATION

L'hémostase comporte trois étapes : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

1- L'hémostase primaire :

Elle correspond à l'ensemble des interactions entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines d'adhésion. L'adhésion entre les plaquettes et le sous endothélium fait intervenir le facteur de Willebrand. Les plaquettes activées présentent une activité pro-coagulante avec l'expression de molécules d'adhésion (ICAM1, VCAM1) et libération des médiateurs solubles tels que l'interleukine 1 et le CD40L.

2- La coagulation :

La mise à nu du sous endothélium a pour conséquence une interaction entre le facteur tissulaire (FT) et le facteur VIIa. Cette interaction permet l'initiation de la coagulation avec une activation du facteur IX et X. Le facteur X, en présence du facteur Va va permettre l'activation du facteur II (prothrombine)

et du facteur IIa (thrombine). La thrombine est l'enzyme clé de la coagulation, permettant la fibrinofomation et l'activation des facteurs V, VIII et XI. Les inhibiteurs de la coagulation sont représentés par l'antithrombine III (ATIII), par le système protéine S, protéine C et l'inhibiteur du FT. L'ATIII neutralise les facteurs VIIa, XIa, IXa, Xa et la thrombine. La protéine C est activée par la thrombine en présence de la thrombomoduline. La protéine C activée, en présence de la protéine S va dégrader les facteurs Va et VIII et limite ainsi la génération de la thrombine.

3- La fibrinolyse :

Elle permet de limiter la formation du caillot par la dégradation de la fibrine insoluble en produit soluble. Elle permet également l'angiogénèse et la création des néo-vaisseaux.

ETATS PRE-THROMBOTIQUES ET MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

Il a été démontré que les patients ayant une MICI présentaient un état pré-thrombotique bien défini (4), avec le plus souvent une association de plusieurs anomalies (9). Ces facteurs de risque thrombotiques sont soit acquis, en rapport avec l'inflammation, l'immobilisation prolongée, le traitement chirurgical ou un déficit vitaminiqque associé, soit d'ordre génétique. Ces facteurs sont responsables d'anomalies de l'hémostase primaire (altération des plaquettes, anomalies endothéliales), de la coagulation (augmentation des facteurs pro-coagulants et diminution des facteurs anti-coagulants), d'une hyperfibrinolyse ou d'une hyper-homocystéinémie. L'ensemble de ces anomalies peut être en rapport avec une poussée ou survenir lors des périodes quiescentes de la maladie. Les principales anomalies retrouvées chez les patients atteints de MICI sont les suivantes:

1- Thrombocytose:

L'association thrombocytose et MICI a été démontrée (10). La thrombocytose est la conséquence d'une augmentation de la thrombopoïèse secondaire à une augmentation de la thrombopoïétine au niveau du foie sous l'action de l'IL6 (11).

2- Augmentation de l'activation des plaquettes:

Il existe une augmentation de l'agrégation des plaquettes in vivo et in vitro chez les patients atteints de MICI par rapport aux sujets contrôles sains ou les patients ayant une arthropathie inflammatoire (12,13). De même, il a été retrouvé une augmentation de l'expression de la P sélectine indépendante de l'activité de la maladie, par l'interaction leucocyte-endothélium (1) et une augmentation de l'expression du CD40 ligand (14), qui a une activité pro-thrombotique et pro-inflammatoire et qui joue un rôle dans la stabilisation du thrombus (15,16).

3- Activation de l'agrégation leucocytes-plaquettes:

L'agrégat plaquettes-leucocytes activés est plus importante en cas de MICI par rapport aux groupes contrôles (14). Cet agrégat joue aussi un rôle dans la formation du thrombus.

4- Augmentation du taux de l'expression endothéliale de la thrombomoduline et de l'EPCR:

Ces anomalies sont responsables d'une diminution de l'activation de la protéine C et par conséquent une augmentation du risque de thrombose (18,19). Une augmentation des taux circulants du facteur de Willebrand, secondaire à la production accrue de TNF alpha, a été décrite au cours des MICI de même que la positivité d'anticorps anti-cellules endothéliales, qui majoreraient aussi le risque de thrombose (20,21,22).

5- Hyperhomocystéinémie et mutation homozygote C677T du gène Méthylène-Tetrahydrofolate Reductase:

L'homocystéinémie est produite par le métabolisme de la méthionine par l'intermédiaire de deux voies, sous l'action d'enzymes et de cofacteurs dont les vitamines B12 et B6 et l'acide folique (23). L'hyperhomocystéinémie est soit héréditaire, secondaire à un déficit enzymatique, soit acquise, par déficit en un ou plusieurs cofacteurs. Il s'agit d'un facteur de risque indépendant de thromboses artérielles et veineuses (24). L'hyperhomocystéinémie acquise peut être en rapport avec un déficit en vitamine B12 ou en folates. Le déficit en vitamine B12 est secondaire à une atteinte iléale terminale ou une résection iléale étendue (25). Le déficit en folates peut faire suite à un traitement par sulfasalazine ou méthotrexate (26,27). Le déficit enzymatique est secondaire à une mutation au niveau du nucléotide 677 du gène Tétra-hydrofolate réductase. Le rôle de l'hyperhomocystéinémie héréditaire dans les thromboses en cas de MICI est controversé, sans qu'il n'y ait de différences entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique (28,29). En effet, il existe une variation ethnique et géographique dans cette mutation expliquant l'hétérogénéité des résultats (30).

6- Facteur V Leiden:

Le facteur V Leiden est un désordre génétique responsable d'une altération de la réponse anticoagulante de la protéine C. Cette résistance à la protéine C est la cause la plus fréquente de thrombophilie génétique (31). Elle correspond à une mutation A506G du gène du facteur V (32). Cette mutation donne naissance à un facteur V résistant à la dégradation par la protéine C activée. Les formes hétérozygotes augmentent de 4 à 8 fois le risque de thrombose, alors que les formes homozygotes multiplient ce risque par un facteur 10 à 80 (33). Cependant, la prévalence du facteur V Leiden est similaire entre les patients atteints de MICI et les sujets sains d'une part; et entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique d'autre part (34).

7- Mutation G202 10A du gène de la prothrombine:

La prévalence de cette mutation est de 2% chez les sujets contrôlés alors qu'elle est retrouvée dans 6% des cas en cas de thromboses profondes (35). L'association entre MICI et cette mutation a été rapportée par plusieurs séries, mais avec une prévalence similaire entre les MICI et les témoins (28,29). De même, la prévalence de la mutation n'était pas significativement élevée en cas de MICI avec thromboses par rapport à un groupe de MICI sans thromboses (28).

8- Anti-thrombine III:

Le taux circulant d'anti-thrombine III est abaissé en phase d'activité chez 75% des malades. Cette baisse peut résulter d'une fuite protéique intestinale ou d'une hyperconsommation liée à la formation de thrombine (36,37,38).

9- Protéine S et protéine C:

La baisse acquise ou héréditaire de la protéine C n'a pas été décrite. Cependant, la production de TNF alpha est responsable d'une diminution de l'activation de la protéine C. L'IL1 est responsable d'une baisse de l'activation de la protéine S et C (21). Une baisse du taux plasmatique de la protéine S a été décrite au cours des MICI, sans corrélations avec l'activité de la maladie ou le risque de recours à la chirurgie (39,40). De même, la production d'anticorps anti-protéine S était plus fréquemment décrite en cas de MICI par rapport aux sujets sains (39).

10- Autres anomalies des facteurs de la coagulation:

D'autres anomalies ont été rapportées au cours des MICI, telles qu'une augmentation des facteurs à activité pro-coagulante (facteurs V, VIII, IX); et une baisse du facteur XIII qui possède une activité hypocoagulante.

11- Hypofibrinolyse:

Une diminution de la fibrinolyse a été décrite au cours des MICI; dont les mécanismes semblent être intriqués. Ces mécanismes mettent en jeu une augmentation du facteur inhibiteur du plasminogène et une production des anticorps anti-tPA (41).

12- Anti-phospholipides:

Une augmentation de la fréquence des anticorps anti-cardiolipines a été rapportée chez les patients atteints de MICI (42,43,44). Cependant, le rôle des anticardiolipines et des anticorps anti-bêta2-glycoprotéine I dans l'apparition des thromboses au cours des MICI n'a pas été retenu par tous les auteurs.

CONCLUSION

Les complications thrombo-emboliques peuvent émailler l'évolution d'une maladie inflammatoire de l'intestin; le plus souvent en cas de poussée, mais aussi en période quiescente de la maladie. Des facteurs génétiques et acquis sont incriminés dans la genèse des thromboses. Ces facteurs entraînent des anomalies de l'hémostase primaire, une augmentation des facteurs procoagulants et une baisse des facteurs anticoagulants, une hyperhomocystéinémie et une hypofibrinolyse. En pratique, la connaissance de ces différents mécanismes est importante à connaître : En effet, le bilan étiologique d'une thrombose survenant chez un malade atteint de MICI doit être exhaustif, incluant la recherche d'un état d'hypercoagulabilité par les tests précédemment exposés, mais qui doit aussi tenir compte du statut de la maladie proprement dite et du contexte clinique. Par ailleurs, le traitement prophylactique des thromboses devra être proposé dans plusieurs situations au cours des MICI, tels que chez les malades hospitalisés pour une poussée grave à sévère et les malades ayant des résections gréliques étendues.

RÉFÉRENCES

1. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:617-628.
2. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85:430-434.
3. Miehsler W, Reinisch W, Valic E et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542-548.
4. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ et al. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:97-101.
5. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR et al. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61:140-145.
6. Torkvist I, Thorlacius H, Sjoqvist U et al. Low molecular weight heparin as adjuvant therapy in active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1325-1328.
7. Hatoum OA, Spinelli KS, Abu-Hajir M et al. Mesenteric venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:27-31.
8. Novacek G, Haumer M, Schima W et al. Aortic mural thrombi in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:430-435.
9. Magro F, Dinis-Ribeiro M, Araujo FM et al. High prevalence of combined thrombophilic abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1157-1163.
10. Collins CE, Rampton DS. Platelets in inflammatory bowel disease - pathogenic role and therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:237-247.
11. Schafer AL. Thrombocytosis. *N Engl J Med* 2004;350:1211-1219.
12. Webberley MJ, Hart MT, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets. *Gut* 1993;34:247-251.
13. Collins CE, Cahill MR, Newland AC et al. Platelets circulate in an activated state in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;106:840-845.
14. Danese S, Katz JA, Saibeni S et al. Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease patients. *Gut* 2003;52:1435-1441.
15. Andre P, Nannizzi-Alaino I, Prased SK, Philips DR. Platelets derived CD40L: The switch hitting player of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:896-899.
16. Andre P, Prased KS, Denis CV et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin-dependent mechanism. *Nat Med* 2002;8:247-252.
17. Irving PM, Macey MG, Webb L et al. Formation of platelet leucocyte aggregates in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:361-372.
18. Boehme M, Autschbach F, Zuna I et al. Elevated serum levels and reduced immunohistochemical expression of thrombomodulin in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;113:107-117.
19. Faioni EM, Ferrero S, Fontana G et al. Expression of endothelial protein C receptor and thrombomodulin in the intestinal tissue of patients with inflammatory bowel disease. *Crit Care Med* 2004;32:S266-S270.
20. Stevens TR, James JP, Simmonds NJ et al. Circulating von Willebrand factor in inflammatory bowel disease. *Gut* 1992;33:502-506.
21. Joseph L, Fink LM, Hauer-Jensen M. Cytokines in coagulation and thrombosis: a preclinical and clinical review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:105-116.
22. Stevens TR, Harley SL, Groom JS et al. Anti-endothelial cell antibodies in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:426-432.
23. Boushey CJ, Beresford SAA, Omen GS et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk for vascular disease. *JAMA* 1995;274:1049-1057.
24. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997;277:1775-1781.
25. Saibeni S, Cattaneo M, Vecchi M et al. Low vitamin B6 plasma levels, a risk factor for thrombosis, in inflammatory bowel disease: role of inflammation and correlation with acute phase reactants. *Am J Gastroenterol* 2003;98:112-117.
26. Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PLCM et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:79-84.
27. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-1050.
28. Cattaneo M, Vecchi M, Zighetti ML et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with inflammatory bowel disease: a pathogenic link with thromboembolic complications? *Thromb Haemost* 1998;80:542-545.
29. Vasilopoulos S, Saiean K, Emmons J et al. Terminal ileum resection is associated with higher plasma homocysteine levels in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:132-136.
30. Stabler SP, Allen RH, Savage DG et al. Clinical diagnosis and spectrum of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871-881.
31. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996;87:3531-3544.
32. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-67.
33. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;86:4700-4702.
34. Papa A, Danese S, Grillo A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1247-1251.
35. Huisman MV, Rosendaal F. Thrombophilia. *Curr Opin Hematol* 1999;6:291-297.
36. Koenigs K, Phedran P, Spiro H. Thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:627-631.
37. Lake AM, Stauffer JQ, Stuart MJ. Hemostatic alterations in inflammatory bowel disease, response to therapy. *Am J Dig Dis* 1978;23:897-902.
38. Sonto JC, Martinez E, Roca M et al. Prothrombotic state and signs of endothelial lesion in plasma of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1995;40:1883-1889.
39. Saibeni S, Vecchi M, Valsecchi C, Faioni EM, Razzari C, de Franchis R. Reduced free protein S levels in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical relevance, and role of anti-protein S antibodies. *Dig Dis Sci* 2001;46:637-643.
40. Vaezi MF, Rustagi PK, Elson CO. Transient protein S deficiency associated with cerebral venous thrombosis in active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:313-315.
41. Saibeni S, Ciscato C, Vecchi M et al. Antibodies to tissue-type plasminogen activator (t-PA) in patients with inflammatory bowel disease: high prevalence, interactions with functional domains of t-PA and possible implications in thrombosis. *J Thromb Haemost* 2006;4:1510-1516.
42. Chamouard P, Grunebaum L, Weisel ML et al. Prevalence and significance of anticardiolipin antibodies in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:1501-1504.
43. Koutroubakis IE, Petritsch E, Anagnostopoulos E et al. Anticardiolipin, and anti-beta-2-glycoprotein I antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1998;43:2507-2512.
44. Aichbichler BW, Petritsch W, Reich GA et al. Anticardiolipin antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1999;44:852-856.