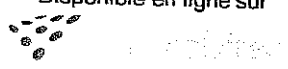
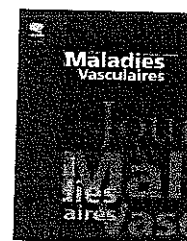




Disponible en ligne sur  
  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
EM|consulte  
www.em-consulte.com



## RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES



# Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A French consensus guideline

*Recommandations pour la recherche des facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse*

G. Pernod<sup>a,\*</sup>, C. Biron-Andreani<sup>b</sup>, P.-E. Morange<sup>c</sup>, F. Boehlen<sup>d</sup>, J. Constans<sup>e</sup>, F. Couturaud<sup>f</sup>, L. Drouet<sup>g</sup>, B. Jude<sup>h</sup>, T. Lecompte<sup>i</sup>, G. Le Gal<sup>j</sup>, N. Trillot<sup>h</sup>, D. Wahl<sup>k</sup>, for the French group on haemostasis and thrombosis and the French Society of vascular medicine

<sup>a</sup> Vascular Medicine Department, Grenoble University Hospital, 38043 Grenoble cedex 9, France

<sup>b</sup> Haematology-Haemostasis Laboratory, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

<sup>c</sup> Haematology-Haemostasis Laboratory, Marseille University Hospital, Marseille, France

<sup>d</sup> Angiology-Haemostasis, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

<sup>e</sup> Vascular Medicine Department, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

<sup>f</sup> Pneumology Department, Brest University Hospital, Brest, France

<sup>g</sup> Haematology-Haemostasis Laboratory, Lariboisière University Hospital, Paris, France

<sup>h</sup> Haematology -Transfusion, Lille University Hospital, Lille, France

<sup>i</sup> Medical Haemostasis, Haematology Department, Nancy University Hospital, Nancy, France

<sup>j</sup> Internal Medicine, Brest University Hospital, Brest, France

<sup>k</sup> Vascular Medicine Department, Nancy University Hospital, Nancy, France

\* Corresponding author.

E-mail: GPernod@chu-grenoble.fr.

Critical reading group (*groupe de relecture [nom et appartenance disciplinaire]*):

Intensive care anaesthetists (*anesthésistes réanimateurs*): Gérard Audibert (Nancy), Anne Godier (Paris)

Hospital clinical biologists (*biologistes hospitaliers*): Françoise Braun (Thionville), Isabelle Mazurier (Colmar), Fabienne Pineau-Vincent (Le Mans)

Clinical biologists in private practice (*biologistes libéraux*): Emmanuelle Bodé-Dotto (Nancy), Alexandra Meyer (Nancy)

Cardiologists (*cardiologues*): Jean-Baptiste Doco (Reims), Emile Ferrari (Nice), Dr Philippe Garcia (Draguignan)

Obstetrical gynaecologists (*gynécologues obstétriciens*): Philippe Edelman (Paris), Bassam Haddad (Paris), Jacques Mention (Amiens), Olivier Thiebaugeorges (Nancy)

Haemostasis specialists (*hémostasiens*): Élisabeth André (Nancy), Nadine Aszenberg (Paris), Anne Bauters (Lille), Catherine Boinot (Poitiers), Delphine Borgel (Paris), Yves Dargaud (Lyon), Luc Darnige (Paris), Emmanuel de Maistre (Dijon), Philippe de Moerloose (Genève), Émmanuelle de

Raucourt (Paris), Isabelle Thibaut Gouin (Paris), Jean-Christophe Gris (Nîmes), Yves Gruel (Tours), Lélia Grunebaum (Strasbourg), Marie-Hélène Horellou (Paris), Irène Juhan Vague (Marseille), Jean-Jacques Lefrère (Amiens), Laurent

Macchi (Angers), Philippe Nguyen (Reims), Benoît Potack (Grenoble), Évelyne Racadot (Besançon), Jean-François Schved (Montpellier), Pierre Sié (Toulouse), Catherine Ternisien (Nantes), Christine Vergnes (Bordeaux)

General practitioner (*médecin généraliste*): Élisabeth Steyer (Metz)

Vascular medicine specialists (*médecins vasculaires*): Marie-Thérèse Barrellier (Caen), Dominique Bravetti (Nancy), Dominique Brisot (Montpellier), Alessandra Bura-Rivière (Toulouse), Antoine Élias (Toulon), Joseph Emmerich (Paris), Nicolas Falvo (Dijon), Christophe Griffon (Strasbourg), Jean-Louis Guilmot (Tours), Jean-Pierre Laroche (Avignon), Georges Leftheriotis (Angers), Serge Motte (Bruxelles), Isabelle Quéré (Montpellier), Marc Righini (Genève), Marie-Antoinette Sevestre (Amiens), Dominique Stephan (Strasbourg), Béatrice Terriat (Dijon)

Methodologist (*méthodologiste*): Jean-Luc Bosson (Grenoble)

Neurologist (*neurologue*): Jean-Christophe Lacour (CHU Nancy)

Pneumologist (*pneumologue*): Florence Parent (Paris)

Psychologist (*psychologue*): Hélène Mention (Amiens)

HR	hazard ratio
VTE	venous thromboembolic disease
PC	protein C
PS	protein S
TE	thromboembolic event or thromboembolism
HRT	hormonal replacement therapy for menopause
DVT	deep vein thrombosis
SVT	superficial vein thrombosis
RR	relative risk
OR	odds-ratio
APS	antiphospholipid syndrome

## Methodology

### Objectives

The aim of this work is to tempt to define the best indications for thrombophilia testing in VTE in clinical practice.

On behalf of the French Group for Haemostasis and Thrombosis (GEHT) and the French Society of Vascular Medicine (SFMV), a multidisciplinary group of medical professionals was set up. Using an analysis and review of the literature, their brief was to propose answers to the following five questions:

- can the detection of thrombophilia help in explaining the occurrence of an episode of VTE?
- can the detection of thrombophilia help in better assessing the risk of recurrence after a venous TE?
- does knowledge of the presence of thrombophilia in a patient who has already had VTE influence the future clinical management of exposure to circumstances with venous thromboembolic risk?
- should tests for thrombophilia be proposed in cases of SVT or of distal DVT?
- is there any value in testing for thrombophilia in asymptomatic patients with a family history of TE?

### Methods

Our methodology was based on a critical analysis of the available scientific data and the reasoned opinion of a panel of experts within the working group.

The bibliographic research strategy consisted of a systematic search of Medline over the period 1990 to 2007, as well as prospective follow-up of the literature published between January 2007 and January 2009.

The search terms used were: venous thrombosis, PE, SVT, distal vein thrombosis, thrombophlebitis, thrombophilia: AT deficiency, PC deficiency, PS deficiency, inhibitors deficiency, FV Leiden, prothrombin mutation, homocysteinaemia, FVIII, idiopathic, family study, family members, familial thrombophilia, asymptomatic carriers, thrombophilia carriers, family history, recurrence, oral contraceptive, contraception, pregnancy, pregnancy-related TE, hormonal replacement therapy, oestrogen replacement therapy, surgery, orthopaedic surgery, major surgery, abdominal surgery.

We excluded articles describing the methodology of laboratory analyses, case reports and studies that did not address any of the five questions we posed:

## Version anglaise

### Abbreviations

APL	antiphospholipids antibodies
AT	antithrombin
OC	oral contraception
PE	pulmonary embolism
FIG20210A	polymorphism G20210A of the prothrombin gene
FVL	polymorphism G1691A of factor V gene (factor V Leiden)
hcy	homocysteine
Hhcy	hyperhomocysteinaemia (plasmatic)

## Version française

### Abréviations

APL	antiphospholipides
AT	antithrombine
CO	contraception orale
EP	embolie pulmonaire
FBR	facteur biologiquement identifiable de risque (« thrombophilie biologique »)
FIIG20210A	polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine
FVL	polymorphisme G1691A du gène du facteur V (Facteur V Leiden)
hcy	homocystéine
Hhcy	hyperhomocystéinémie (plasmatique)
MTEV	maladie thromboembolique veineuse
PC	protéine C
PS	protéine S
TE	thromboembolique
THS	traitement hormonal substitutif de la ménopause
TVP	thrombose veineuse profonde
TVS	thrombose veineuse superficielle
RR	risque relatif
SAPL	syndrome des antiphospholipides

### Méthodologie

#### Objectifs

L'objectif principal de ce travail, proposé par le groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT), est de définir au mieux les indications de recherche par test de laboratoire - biologie clinique - de facteurs biologiquement identifiables de risque (FBR) de MTEV.

Sous l'égide du GEHT et de la Société française de médecine vasculaire (SFMV), un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations a ainsi été constitué. Celui-ci a eu à répondre à cinq questions à partir de l'analyse et de la synthèse de la littérature :

- l'identification d'un FBR peut-elle contribuer à expliquer la survenue d'un épisode de MTEV ?
- l'identification d'un FBR contribue-t-elle à mieux évaluer le risque de récurrence après un événement TE veineux ?
- la connaissance de FBR chez un patient ayant déjà présenté une MTEV modifie-t-elle l'attitude à adopter en cas d'exposition future à une circonstance à risque TE ?
- faut-il proposer une recherche de FBR en cas de TVP distale ou de TVS ?
- quel est l'intérêt du dépistage de FBR chez les sujets asymptomatiques (étude familiale) ?

#### Méthodes d'élaboration

La méthode d'élaboration repose sur l'analyse critique des données scientifiques disponibles et le jugement argumenté des experts au sein du groupe de travail.

La recherche bibliographique a été basée sur :

- l'interrogation (janvier 2007) de la base de données Medline sur la période 1990 à 2007, ainsi que le suivi prospectif de la littérature entre janvier 2007 et janvier 2009.

L'interrogation a croisé les items suivants : venous thrombosis, PE SVT, distal vein thrombosis, thrombophlebitis, thrombophilia AT deficiency, PC deficiency, PS deficiency, inhibitors deficiency, FV Leiden, prothrombin mutation, homocysteinemia, FVIII, idiopathic, family study, family members, familial thrombophilia, asymptomatic carriers, thrombophilia carriers, family history, recurrence, oral contraceptive, contraception, pregnancy, pregnancy-related TE, hormonal replacement therapy, oestrogen replacement therapy, surgery, orthopaedic surgery, major surgery, abdominal surgery.

Ont été exclus de l'analyse les articles liés à la méthodologie des examens biologiques, ainsi que les case-reports et les articles ne permettant pas de répondre aux questions soulevées ;

- la prise en compte des données analysées par les groupes de consensus déjà existants et leurs recommandations : Sfar 2005 : « Prévention de la MTEV périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique (RPC) » ; 8<sup>e</sup> Conférence d'experts de l'ACCP juin 2008 : « Antithrombotic and Thrombolytic Therapy Guideline » ; American College of Obstetrics and Gynecology novembre 2007 : « Antithrombotic therapy and pregnancy : consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous TE and adverse pregnancy outcomes ».

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de littérature et un niveau de preuve scientifique a été affecté selon les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS). Les recommandations ont également été cotées selon les grilles de la HAS.

En l'absence d'étude, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

La première version des recommandations est soumise à un groupe d'experts indépendants à l'aide d'une grille de lecture basée sur la grille AGREE. Les commentaires sont compilés et analysés par le groupe de lecture avant leur intégration dans le document final.

L'élaboration de ce travail a bénéficié du soutien financier du GEHT, à l'exclusion notamment de toute firme commerciale.

#### Préambule

Ces recommandations concernent les explorations par tests de laboratoire (biologie clinique) de la MTEV (thromboses veineuses profondes et superficielles, embolies pulmonaires).

Elles n'abordent pas le problème des thromboses veineuses dites de sites « inhabituels » (système nerveux central, thrombose porte ou hépatique...).

Le terme de FBR, parfois encore appelé « thrombophilie biologique », regroupe les anomalies ou particularités constitutionnelles ou acquises de la coagulation qui

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<b>Niveau 1</b>	Preuve scientifique établie
Essais comparatifs randomisés de forte puissance	A
Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
Analyse de décision basée sur des études bien menées	
<b>Niveau 2</b>	Présomption scientifique
Essais comparatifs randomisés de faible puissance	B
Études comparatives non randomisées bien menées	
Études de cohorte	
<b>Niveau 3</b>	
Études cas-témoins	
<b>Niveau 4</b>	Faible niveau de preuve
Études comparatives comportant des biais importants	C
Études rétrospectives	
Séries de cas	

En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel

prédisposent à la MTEV. Seuls ont été envisagés dans ce travail les FBR ayant été les plus étudiés dans la littérature et étant les plus couramment investigués : déficit en inhibiteur, AT, PC, PS, FVL (polymorphisme G1691A du gène du facteur V), polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine - FIIG20210A, anticorps APL, élévation du FVIII, Hhcy. Ont été exclus du champ de l'analyse d'autres paramètres, soit parce que les données à disposition sont trop peu nombreuses ou trop hétérogènes (tels que les augmentations de FIX, FXI, polymorphisme Val34Leu du FXIII, polymorphisme 4G/5G du PAI1, Lp(a)...), soit parce qu'elles s'adressent à des pathologies thrombogènes particulières qui sortent du cadre de la présente analyse (mutation JAK2 caractéristique de certains syndromes myéloprolifératifs, recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, etc.). Au sein de chaque anomalie ou particularité ne sont retenues, pour les éventuelles formes variantes, que celles dont le risque thrombotique est avéré (exemple des variants d'AT).

Les considérations médicoéconomiques ne sont pas abordées.

Les opinions et préférences des patients ne sont pas intégrées.

## Introduction

La MTEV, TVP et EP, est une affection complexe, résultant de l'interaction de nombreux facteurs de risque génétiques et environnementaux, qui isolés ou associés, vont constituer une prédisposition individuelle aux événements thrombotiques.

De nombreuses études ont démontré une association entre certains FBR (déficit en AT, PC, PS, FVL, FIIG20210A,

SAPL, élévation du FVIII, Hhcy) et la MTEV. Elles ont permis d'identifier des situations cliniques dans lesquelles ces explorations peuvent être proposées [1-4].

Les indications de recherche de ces FBR demandent cependant à être précisées. En effet, ces explorations ne tiennent bien souvent pas compte de la part de facteurs de risques acquis, souvent prépondérante dans la survenue de la pathologie [5] et mal renseignée. L'évolution des connaissances et les moyens d'investigation actuels ont considérablement bouleversé le champ même de la MTEV. Il en est ainsi des thromboses veineuses profondes distales, qui représentent actuellement près de la moitié des cas de MTEV investiguées et traitées et qui ont été antérieurement exclues de la réflexion des thrombophilies. Enfin, en dehors du SAPL, l'impact de la connaissance d'un FBR sur la prise en charge des patients est très incertain et les données disponibles souvent contradictoires. Ainsi, dans une étude rétrospective multicentrique menée en 1994 et concernant des individus porteurs d'un déficit phénotypique en AT, PC ou PS, la prophylaxie réduisait significativement l'incidence de récurrence (OR : passant de 4,8 à 1,3) [6]. En revanche, dans une récente étude rétrospective de pratique menée entre 2003 et 2004 aux Pays-Bas, les explorations de FBR (déficits en inhibiteurs, polymorphismes génétiques) n'ont donné lieu à aucune prise en charge spécifique chez 77 % des patients investigués [7]. D'ailleurs, il n'y a actuellement aucune donnée qui permette d'identifier réellement, par la biologie clinique, les patients à très haut risque TE et de comparer différents schémas de prise en charge thérapeutique des patients en fonction des facteurs biologiques de risque diagnostiqués. Ainsi, dans sa 8<sup>e</sup> conférence de consensus, l'ACCP n'intègre pas les paramètres de laboratoire dans la décision de durée de traitement anticoagulant [8]. L'intérêt de la recherche

de FBR en pratique quotidienne reste donc incertain et discuté et explique les avis parfois opposés concernant sa réalisation [9].

L'une des difficultés à l'interprétation des données réside dans la rareté des anomalies. Les données les plus fiables concernent les FBR fréquents, polymorphismes génétiques tels que le FVL ou FIIG20210A hétérozygote, à risque thrombotique modéré. Pour les déficits en AT, PC, PS, à risque plus élevé, les analyses de prévalence sont beaucoup plus limitées pour deux raisons :

- leur rareté, ce qui implique que les séries sont petites et très sélectionnées ;
- l'absence générale de diagnostic génétique, obligeant à recourir à l'analyse phénotypique de variables « discrètes », dont le dosage est parfois délicat (typiquement le dosage de la PS), par des méthodes différentes en fonction des études et dont le cut-off entre sujets atteints ou non est discutable.

Enfin, pour un même déficit, le risque est fonction du type caractérisé. Le risque thrombotique des déficits en AT de type IIHBS hétérozygote apparaît ainsi beaucoup plus faible que celui des déficits quantitatifs et ne devrait pas donner lieu à une prise en charge particulière.

Sans remettre en cause l'intérêt de l'évaluation des individus dans des études de recherche clinique afin d'améliorer les connaissances dans le domaine de la MTEV, nous avons délibérément focalisé ce travail sur l'intérêt de la connaissance des FBR dans la prise en charge des patients avec MTEV en pratique clinique courante.

### L'identification d'un FBR peut-elle contribuer à expliquer la survenue d'un épisode de MTEV ?

En pratique clinique, l'une des raisons fréquemment invoquée pour justifier une recherche de facteur biologique de risque est d'apporter une explication à la survenue d'un événement TE. En fait, la MTEV est une pathologie multifactorielle [5] et résulte généralement de la conjonction simultanée de plusieurs facteurs de risque, génétiques et acquis [10]. De plus, le débat est parfois faussé par la notion même de risque TE, relatif ou absolu. Ainsi, le RR, en l'absence d'autres facteurs de risque concomitants, est estimé à 3,7 à 7,9 pour le FVL et 1,9 à 2,8 pour le FIIG20210A [11] (niveau 3). En fait, si l'on prend en compte la forte prévalence de ces polymorphismes dans la population et l'incidence même de la MTEV, ces risques en terme absolu restent modestes. Pour un risque global de MTEV estimé de 1/1000, et un risque moyen multiplié par cinq pour le FVL et par deux pour le FIIG20210A, le risque absolu de MTEV devient de 5/1000 pour le FVL et de 2/1000 pour le FIIG20210A. Si l'on accepte une fréquence moyenne de 3 % du FVL et du FIIG20210A, pour une population française de 60 millions d'habitants, l'incidence des événements thrombotiques associée à ces polymorphismes reste faible, 500 épisodes attendus pour 100 000 avec un allèle FVL (0,5 %) et 200 pour 100 000 avec un allèle FIIG20210A (0,2 %). Ainsi la plupart des sujets présentant ces polymorphismes génétiques ne présenteront jamais de MTEV et l'épisode TE survient la plupart du temps chez les porteurs de ces

polymorphismes en présence d'autres facteurs de risque [5]. Ces estimations théoriques sont d'ailleurs confirmées en pratique. Ainsi, dans un essai prospectif danois portant sur la population générale, l'incidence annuelle de MTEV chez les sujets FVL hétérozygotes est de 2,9/1000 adultes comparée à 1,1/1000 adultes chez les non-porteurs [12] (niveau 2).

Le risque conféré par les déficits en inhibiteurs semble plus important, mais les données reposent sur de petites études dans lesquelles les individus ont été hautement sélectionnés. Ainsi, l'incidence de premier événement chez les apparentés d'un cas index et déficitaires en inhibiteurs a été rapportée entre 0,4 et 1,7 % par an [13,14] (Tableau 1).

Ces observations suggèrent que le risque de MTEV est augmenté par la combinaison chez un même individu de plusieurs facteurs de risque et que la présence d'un (voire plusieurs) FBR (en dehors du SAPL) n'est pas une explication suffisante par elle-même pour le développement d'une MTEV [9,15,16] (niveau 2).

### L'identification d'un FBR contribue-t-elle à mieux évaluer le risque de récurrence après un événement TE veineux ?

Cette question aborde avant tout l'estimation du risque de récurrence. Sur cette estimation et sur la base des données de la littérature, lorsque celles-ci sont disponibles, sera également envisagé l'intérêt des facteurs biologiques de risque dans l'ajustement éventuel de la durée du traitement anticoagulant.

Le déterminant principal du risque de récurrence TE, après arrêt du traitement anticoagulant, est la présence ou non, au moment de l'épisode initial, d'un facteur de risque clinique déclenchant majeur réversible (Tableau 2). Le risque de récurrence est ainsi faible si la MTEV est provoquée par un tel facteur de risque réversible comme la chirurgie (environ 2 à 3 % par an) et élevé en l'absence d'un tel facteur provoquant (environ 9 à 10 % par an). Ce constat est observé de façon constante dans les essais randomisés contrôlés ayant évalué différentes durées de traitement anticoagulant. La conséquence majeure d'une telle distinction réside dans la durée du traitement anticoagulant : le traitement d'une MTEV provoquée est court (3 mois) tandis que le traitement d'une MTEV non provoquée ou idiopathique doit être prolongé [8]. En dehors du caractère réversible ou non des facteurs de risque majeurs impliqués dans la survenue de la MTEV, les autres facteurs de risque, notamment biologiques, ont été principalement évalués dans des études prospectives de cohorte. Toutefois, le poids relatif de ces facteurs biologiques sur le risque de récurrence de MTEV, comparé au poids du caractère réversible ou non du facteur de risque initial, est incertain pour la majorité de ces facteurs.

### Estimation du risque de récurrence de MTEV

Dans cette synthèse sera analysé spécifiquement le rôle de certains facteurs de risque cliniques : caractère provoqué ou non de la MTEV, existence d'antécédents familiaux, âge, dans l'estimation du risque de récurrence. Les autres facteurs cliniques « classiques » (localisation proximale ou distale

de la thrombose veineuse, sexe, nombre d'épisodes...), ainsi que l'impact du cancer ne seront volontairement pas envisagés, mais doivent bien entendu faire partie intégrante de l'estimation du risque.

### Caractère « non provoqué » de la MTEV

La définition du caractère « non provoqué ou idiopathique » est malheureusement variable selon les études.

Certaines études considèrent que les thromboses idiopathiques sont celles qui surviennent hors cancer ou contexte chirurgical [17], alors que d'autres restreignent la notion d'idiopathique à l'absence de tout facteur déclenchant connu (y compris prise d'estroprogestatifs par exemple). Enfin, la notion de facteur favorisante est elle-même imprécise dans la plupart des études [18].

Il est proposé dans ce texte de définir les circonstances déclenchantes (MTEV provoquées) de la manière suivante

- (a) Circonstances déclenchantes majeures  
Immobilisation plâtrée ou fracture d'un membre inférieur ou chirurgie sous anesthésie générale supérieure à 30 minutes ou alitement pour plus de trois jours, survenu dans les trois mois précédents ou cancer actif dans les deux ans précédents [19-22] (niveau 2)\*
- (b) Circonstances déclenchantes modérées ou mineures  
Grossesse ou post-partum, contraception estroprogestative ou THS pris dans l'année ayant précédé la MTEV, voyage plus de six heures [20-23] (niveau 2)\*
- (c) Le caractère strictement « non provoqué » (idiopathique) est retenu en dehors de ces situations.

\*Le niveau de preuve donné repose sur la prise en compte des essais portant non pas sur la définition du caractère provoqué ou non, mais sur l'utilisation de cette classification dans la détermination de la durée du traitement.

En ce qui concerne le risque de récurrence, toutes ces études s'accordent cependant sur le risque conféré par le caractère non provoqué de la MTEV.

Dans l'étude de Schulman comparant six semaines versus six mois de traitement après un premier épisode de MTEV et suivi pendant deux ans [24], une analyse de sous-groupes avait révélé que le risque de récurrence était plus faible dans le groupe de patients ayant présenté un épisode de MTEV au cours d'une circonstance déclenchante identifiée et réversible (4,8 %) que dans le groupe ayant présenté une MTEV idiopathique (12,1 % après 6 mois de traitement) (niveau 1). Plusieurs études prospectives ont confirmé ces données, en identifiant clairement le caractère non provoqué de la MTEV comme facteur de risque de récurrence (RR : 2,8, [1,5-5] [21] ; RR : 2,75, [1,24-6,12] [25]) (niveau 2).

Dans une étude prospective de cohorte de patients non sélectionnés ( $n = 570$ ) traités en moyenne six mois et suivi pendant deux ans [23], le taux de récurrence de MTEV après un premier épisode postchirurgical était de 0 %. Ce risque était de 8,8 % dans le cas de MTEV survenue dans un contexte favorisant non chirurgical (CO, plâtre, immobilisation, voyage...) et de 19,4 % en cas de MTEV idiopathique ( $p < 0,001$ ) (niveau 2).

Vossen et al. [26] à partir de l'étude EPCOT ( $n = 180$ ) confirme aussi un risque de récurrence supérieur lorsque l'épisode initial est non provoqué (79 %) (niveau 2).

### Antécédents familiaux

La définition des antécédents familiaux est variable selon les études : présence d'un accident thrombotique veineux chez un parent du premier degré ou un parent du premier ou second degré ou deux membres de la famille quel que soit le degré de parenté. De plus, la confirmation de la réalité de l'accident chez les apparentés n'est quasiment jamais obtenue et repose généralement sur de simples données d'interrogatoire. La sensibilité de l'interrogatoire pour la recherche des antécédents familiaux serait faible, estimée à 49 % [27]. D'ailleurs, de nombreuses cohortes ne signalent pas cette notion dans leur descriptif.

La prise en compte des antécédents familiaux de MTEV dans l'appréciation du risque de récurrence reste débattue. Hron et al. [28], à partir de 826 patients ayant eu un premier épisode idiopathique et suivis 36 mois après arrêt du traitement anticoagulant (exclusion des déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation, AT, PC, PS et du SAPL), rapportent un taux de récurrence de 12,1 % chez les patients ayant une histoire familiale de MTEV (au moins 1 apparenté du premier degré) et 12,4 % chez les individus sans histoire familiale (RR : 1 [0,7-1,6],  $p = 0,9$ ) (niveau 2). van Sluis et al. [29], dans une cohorte de 314 patients ayant présenté une MTEV, rapportent un antécédent personnel de thrombose chez 45 % des patients à histoire familiale positive ( $\geq 1$  apparenté de 1er degré) versus 27 % dans le groupe à histoire familiale négative (RR : 1,7 [1,2-2,3]) (niveau 2) (Tableau 3).

En l'absence de définition consensuelle de l'histoire familiale de MTEV, il est proposé dans ce texte de ne prendre en compte que les antécédents familiaux de premier degré (enfants, parents, fratrie) et de définir comme informatives sur le plan TE les familles dans lesquelles au moins deux apparentés de premier degré ont présenté une MTEV objectivée [29] (niveau 4).

### Âge

L'incidence globale de la MTEV est d'environ une à deux pour 1000 personnes par an [30-34]. La MTEV est une pathologie multifactorielle, mais l'un des plus importants facteurs de risque indépendant est l'âge. Dans l'étude épidémiologique de Heit et al. [35] analysant 2218 cas de premier épisode de MTEV, seuls quatre événements sont survenus avant l'âge de 15 ans sur une période de suivi de 25 ans. Au contraire, l'incidence de la MTEV augmente exponentiellement après 50 à 60 ans, pour atteindre 1/100 par an au-delà de 75 ans [32,35-37]. Environ 70 % des patients présentant un premier épisode de MTEV sont ainsi âgés de plus de 60 ans et 25 % de plus de 80 ans [34]. En ce qui concerne l'interaction avec les facteurs biologiques de risque, la rareté des déficits en inhibiteurs biologiques que les informations parcellaires à notre disposition dérivent d'études familiales et non de population et sont donc difficilement extrapolables. Dans l'étude EPCOT qui s'est intéressée à l'incidence des événements TE chez des sujets

asymptomatiques issus de familles « thrombophiliques » [14], l'âge moyen de survenue d'évènements TE était de 40 ans pour les déficits en inhibiteur versus 63 ans pour le FVL. Dans une approche méthodologique similaire, la présence d'un FVL ne semble pas avoir d'impact sur le risque d'évènement TE au-delà de 60 ans [38] (niveau 2).

Le risque de récurrence est également augmenté de manière indépendante par l'âge. Dans le suivi à dix ans de la cohorte DURAC [39], le taux de récurrence est plus important lorsque le premier épisode de MTEV est survenu après l'âge de 60 ans (31 %) que chez les individus les plus jeunes (25 %) (RR : 1,4 [1,0-1,8]). Le risque de récurrence est ainsi estimé à environ 15 à 20 % par décennie après le premier épisode [35,40] (niveau 2). Dans une population d'âge supérieur à 70 ans, la présence de facteurs biologiques de risque ne semble pas influencer le risque de récurrence conféré par l'âge, notamment en ce qui concerne les polymorphismes FVL et FIIG20210A [41,42].

Enfin, l'âge, au-delà de 60 ans, doit rendre prudente l'interprétation des résultats d'APL dont beaucoup, dans cette population, ne relèvent pas du SAPL [43].

### Facteurs biologiquement identifiables de risque (FBR)

Aucune étude (essais randomisés ou non contrôlés) comparant le risque de récurrence après un évènement TE selon que les patients aient été investigués par rapport aux FBR n'est actuellement disponible [44]. La plupart des études se sont focalisées sur la prévalence des différents FBR. Un seul essai évaluant le bénéfice potentiel de détection des FBR sur la récurrence de MTEV a dû être interrompu compte tenu du faible taux d'inclusion [45].

Dans ce texte, les différentes études prises en compte, soit en raison de résultats contradictoires, soit en raison d'un niveau de preuve insuffisant, ne suggèrent pas que les FBR constituent un facteur de risque majeur de récurrence [17,40,46-61] (niveau 1). Ainsi, dans l'étude de Baglin et al. [23], 85 % des patients ont été explorés sur le plan des FBR. La présence d'un FBR n'affecte pas dans cette étude le taux de récurrence (HR : 1,5 [0,8-2,8],  $p = 0,18$ ), y compris dans le groupe idiopathique ou sans facteur déclenchant chirurgical (HR : 1,3 [0,7-2,5],  $p = 0,35$ ) (niveau 2).

En outre, dans les larges études randomisées contrôlées comparant différentes durées de traitement anticoagulant, aucun de ces facteurs, à l'exception du SAPL, n'a été identifié comme facteur indépendant du risque de récurrence TE. De plus, le RR conféré par ces FBR est souvent inférieur à 1,5, nettement inférieur au risque lié à l'âge ou au caractère idiopathique de la MTEV (Tableau 4).

Enfin, en dehors de l'interaction classique gène-gène des déficits ou polymorphismes connus, d'autres caractéristiques, par exemple le groupe sanguin érythrocytaire ABO, ont un rôle important pour pondérer ou augmenter le risque. Cela explique en partie la pénétrance variable de ces anomalies entre les familles et au sein d'une même famille et la limite d'une interprétation simple des résultats d'une recherche de FBR.

### Polymorphismes FVL et FIIG20210A

Toutes les études randomisées contrôlées ainsi que la majorité des études de cohortes prospectives et rétro-

spectives portant sur de larges effectifs ne mettent pas en évidence d'association entre les polymorphismes FVL et FIIG20210A hétérozygotes isolés et un risque accru de récurrence TE [17,19,46,47,49-51,53-57,62] (niveau 1). Dans la Leiden Thrombophilia Study (LETS) [57], étude prospective de cohorte, le risque de récurrence conféré par le FVL est de 1,3 [0,8-2,1] et par le FIIG20210A de 0,7 [0,3-2]. Dans une méta-analyse récente [60], l'impact de ces polymorphismes sur le risque de récurrence a en revanche été rapporté (RR : 1,4 [1,1-1,8] pour le FVL et de 1,7 [1,3-2,3] pour le FIIG20210A). Néanmoins, ce travail repose sur des études hétérogènes, ne porte pas sur des données individuelles et ne prend pas en compte le rôle d'autres facteurs potentiels de récurrence. Dans un essai randomisé contrôlé, Ridker et al. [46] se sont intéressés au suivi des patients ayant une MTEV « idiopathique », qu'il s'agisse de premiers épisodes ou de récurrences. Après une première phase de traitement (médiane de 6,5 mois) par AVK à doses thérapeutiques conventionnelles (INR entre 2 et 3), les patients ont ensuite reçu soit un placebo soit un traitement par AVK à dose réduite (INR entre 1,5 et 2). Sur une moyenne de suivi de 4,3 ans, la réduction du risque de récurrence dans le groupe de traitement actif est de 60 % dans le groupe sans, et 75 % dans le groupe avec facteur biologique de risque (NS) (niveau 1).

En revanche, lorsqu'il existe plusieurs FBR, FVL hétérozygote plus autre (polymorphisme ou déficit) ou double hétérozygotie FVL ou FIIG20210A ou homozygote FVL ou FIIG20210A, le risque de récurrence TE veineux est significatif [48,50,51,53,55,57] (RR pour plus d'un facteur biologique de risque 1,6 [1-2,7]) (niveau 2) et peut faire envisager une adaptation de la durée du traitement anticoagulant [63].

### Déficit en antithrombine, protéine C et protéine S

S'agissant de facteurs biologiques héréditaires rares tels que les déficits en AT, PC ou PS, plusieurs études prospectives sont disponibles, rapportant des risques relatifs de récurrence entre 1,4 et 1,8 [23,26,40,57]. Dans la cohorte prospective de Baglin et al. [23], le RR de récurrence était de 1,8 [0,3-10,8] en présence d'un déficit en PC, 1 [0,3-3] en cas de déficit en PS, tandis que le risque de récurrence était de 2,6 [0,8-8,8] en présence d'un déficit en AT (niveau 2). Dans la LETS [57], le risque est à la limite de la significativité pour les déficits en inhibiteurs (HR : 1,8 [0,9-3,8]) (niveau 2).

Ces études ont cependant des limites importantes. En raison de la faible prévalence des déficits et par conséquent d'un nombre très limité d'évènements au cours du suivi, il est difficile de conclure à l'absence d'effet de tels déficits sur le risque de récurrence. Ainsi les deux cohortes [23,57], de 570 et 474 patients, ne comportaient respectivement que 40 et 25 cas de déficit en inhibiteur AT, PC, PS. L'étude EPCOT a spécifiquement étudié le risque de récurrence chez 180 patients issus d'un contexte familial avec facteurs biologiques de risque connus et sans traitement anticoagulant au long cours. Après six ans de suivi, l'incidence annuelle de récurrence globale a été de 5 % [26]. Le risque de MTEV le plus élevé est retrouvé chez les hommes porteurs d'un déficit en inhibiteurs (incidence de 10,5 % par an [3,9-22,9 %] pour les déficits en PS, 10,8 % par an [4-23,4 %] pour les déficits en PC, 11,6 % par an [2,4-33,9 %] pour les déficits en AT) et chez les femmes uniquement en présence de déficit en AT (incidence 9,5 %

par an [2-27,8 %]) (niveau 2). Des résultats identiques ont été retrouvés dans la cohorte rétrospective de Brouwer et al. [64] (niveau 4). Sur une période de suivi de 4,6 ans, l'incidence annuelle de récurrence après premier événement est de 8,4 % [5,8-11,7 %] pour les déficits en PS, 6 % [3,9-8,7 %] pour PC et 10 % [6,1-15,4 %] pour AT par rapport à un taux de récurrence estimé à 1 % [0,03-5,5 %] parmi des patients sans déficits. Dans cette cohorte, le risque de récurrence est augmenté en cas des autres FBR associés, ainsi qu'en cas de premier épisode non provoqué (Tableau 4). Cela pourrait inciter à rechercher ces FBR en cas de MTEV non provoquée pour individualiser au mieux les différentes stratégies thérapeutiques [65].

Enfin, la caractéristique des déficits en inhibiteurs n'est jamais précisée. Les différents types de déficit, par exemple déficit quantitatif en AT et déficit de type IIHBS, qui confèrent un risque très différent, sont amalgamés et rendent difficile l'appréciation du risque.

Ainsi le risque de récurrence lié aux déficits en inhibiteur est augmenté et ces déficits peuvent être des facteurs de risque de récurrence importants, qui peuvent faire envisager une adaptation de la durée du traitement anticoagulant [8,63].

### Élévation du FVIII et hyperhomocystéinémie

Une augmentation importante de la concentration plasmatique de facteur VIII, en général définie au-delà du 90<sup>e</sup> percentile, a été associée à un risque accru de MTEV récidivante (Tableau 5). Dans l'étude cas-témoin de Kraaijenhagen et al. [66], la prévalence d'une concentration de FVIII supérieure à 175 % est respectivement de 10 % [4-21 %], 19 % [10-30 %] et 33 % [22-47 %] dans le groupe témoin, 1<sup>er</sup> épisode de MTEV et MTEV récidivante (niveau 3). Dans cette même étude, l'augmentation du risque de récurrence a également été estimée à 24 % [11-38 %] pour chaque augmentation de 10 % de la concentration de FVIII. Dans l'étude de Tirado et al. [67], une concentration de FVIII au-delà du 90<sup>e</sup> percentile confère également un risque élevé de récurrence (RR : 2,3 [1,3-4,1] (niveau 3). Quatre études se sont plus spécifiquement intéressées à la relation entre les concentrations de FVIII et le risque de récurrence à l'arrêt du traitement [57,68-70] (niveau 2). Dans l'étude de Kyrle et al. [68], les patients ayant récidivé ont des concentrations de FVIII significativement plus élevées (182 ± 66 % versus 157 ± 54 % ; p < 0,01). Parmi ceux ayant des concentrations supérieures à la 90<sup>e</sup> percentile, le RR de récurrence, après ajustement, est de 6,7 [3,0-14,8]. Des résultats identiques ont été rapportés par Cristina et al. [69], RR : 5,4 [1,8-16,8]. Cosmi et al. [70] ont également étudié la récurrence de MTEV à l'arrêt du traitement anticoagulant. Une concentration de FVIII supérieure à 242 % 30 jours après l'arrêt est associée à un RR de récurrence de 4,5 [1,7-12,2]. À l'inverse, Christiansen et al. [57], pour un seuil différent (> 166 %) ne détectent pas une telle association (1,3 [0,8-2,1]). Au travers de ces études observationnelles, il semble donc exister une relation entre la concentration plasmatique de FVIII et le risque de récurrence. En revanche, il n'existe aucun essai randomisé contrôlé comparant différentes durées de traitement anticoagulant sur la base des concentrations de FVIII. De plus, le seuil de FVIII induisant un risque est variable en fonction des

études. Au vu de ces résultats, l'intérêt de la mesure de la concentration plasmatique de FVIII dans la gestion du risque de récurrence, notamment l'estimation de la durée du traitement, est incertain.

S'agissant de l'Hhcy, son rôle sur le risque TE repose au départ sur la description des homocystinuries, pathologies sévères dues à des déficits enzymatiques affectant le métabolisme de l'hcy. Outre un retard mental observé dès l'enfance, plus de 50 % des patients font une thrombose artérielle ou veineuse avant 30 ans en l'absence de traitement [71]. Ces tableaux d'homocystinurie constitutionnelle s'accompagnent d'une Hhcy sévère (supérieure à 100 µmol/L). À partir de ces observations, il a été envisagé qu'une augmentation modérée des taux plasmatiques d'hcy pouvait être un facteur de risque de thrombose. Dans une étude cas-témoin, une concentration plasmatique d'hcy supérieure au 95<sup>e</sup> percentile (18,5 µmol/L) confère un RR de MTEV de 2,5 [1,2-5,2] [72] (niveau 3). Ce risque a été confirmé par une première méta-analyse de dix études cas-témoins (RR : 2,5 [1,8-3,5] [73]). Ces données ont été confortées par une seconde méta-analyse de la même équipe, incluant 24 études cas-témoins rétrospectives et trois prospectives et rapportant, pour les études prospectives, un RR : 1,3 [1-1,6] pour une augmentation de 5 µmol/L d'hcy plasmatique totale [74] (niveau 3). Néanmoins, l'interprétation des résultats est parfois délicate. Les différentes études incluses dans la méta-analyse rapportent des RR sur la base de différentes définitions de cut-off (comparaison de quartiles, estimation de risque sur une augmentation relative de concentration...). Il existe une hétérogénéité significative des résultats des études rétrospectives, qui n'est pas retrouvée dans les études prospectives mais dont la puissance reste néanmoins faible. D'ailleurs, dans la récente étude prospective cas-témoin HUNT 2 [75] qui s'est intéressée au risque thrombotique conféré par l'Hhcy (> 95<sup>e</sup> percentile) dans la population générale (cohorte suivi sur 7 ans), le risque est faible (RR : 1,5 [0,9-2,3], prédictif d'un premier événement unique-ment chez les hommes (RR : 2,2 [1,2-3,9]).

En ce qui concerne le risque de récurrence TE lié à l'Hhcy (Hhcy), les résultats sont contradictoires (Tableau 5). Dans l'étude prospective de cohorte AUREC, Eichinger et al. [76] rapportent un risque significatif de récurrence sur une période de 24 mois après arrêt du traitement anticoagulant (RR : 2,7 [1,3-5,8]) pour des concentrations supérieures au 95<sup>e</sup> percentile (niveau 2). Cette étude a été étendue à une population plus large de 602 patients victimes d'un premier épisode idiopathique. Les patients ont été stratifiés par rapport au 75<sup>e</sup> percentile (les cut-off étant différents chez les hommes : 10,9 µmol/L et les femmes : 9,5 µmol/L). Deux ans après arrêt du traitement anticoagulant, la probabilité de récurrence est plus importante parmi les patients ayant une Hhcy (17,7 % [11,1-24,2 %] versus 7,6 % [5,1-10,1 %] (RR : 1,6 [1-2,4]). Ce RR reste significatif après ajustement sur les autres FBR dont le FVIII [77] (niveau 2). Au contraire, la LETS ne détecte pas d'effet de l'Hhcy sur le taux de récurrence (RR : 0,9 [0,5-1,6] [57] (niveau 2). Cette étude n'est cependant pas homogène car les seuils d'hcy des différents centres participants sont variables (16,7, 19,8 et 20,3 µmol/L).

La correction de l'Hhcy modérée par l'administration d'une vitaminothérapie pour réduire le risque de récurrence



TE a fait l'objet de deux essais randomisés contrôlés versus placebo. Dans l'étude VITRO [78] (niveau 1), le seuil d'hcy était fixé au 75<sup>e</sup> percentile ( $> 12,6 \mu\text{mol/L}$ ). L'étude de Ray et al. [79] est nichée dans l'étude HOPE 2, la concentration moyenne d'hcy est de  $11,5 \mu\text{mol/L}$ . Dans les deux études, l'administration de cocktails vitaminiques B9, B6, B12 permet une réduction des concentrations plasmatiques d'hcy (de 20 à 40 %), mais est sans effet sur la récurrence des événements TE (1 [0,7-1,5] [79] ; 0,8 [0,6-1,3] [78]).

Comme pour le FVIII, il n'existe aucun essai randomisé contrôlé comparant différentes durées de traitement anticoagulant sur la base des concentrations d'hcy. Au vu de ces résultats, l'intérêt de la détermination du taux plasmatique d'hcy dans la gestion du risque de récurrence, notamment l'estimation de la durée du traitement, est incertain. Une mesure de l'homocystéinémie plasmatique, en vue de la détection d'Hhcy sévère ou éventuellement d'homocystinurie, peut être envisagée dans les formes graves de maladie TE chez l'enfant et l'adulte jeune, en particulier lorsque celle-ci s'accompagne d'un tableau neurologique.

### Syndrome des anticorps antiphospholipides

Trois études, basées sur l'analyse rétrospective de cohortes, laissent supposer que le risque de récurrence TE, tant artériel que veineux, est majeur en présence d'anticorps APL chez un sujet symptomatique (c'est-à-dire ayant un SAPL) et nécessite une anticoagulation au long cours [80-82] (niveau 4). Deux études randomisées et une étude de cohorte prospective indiquent que la persistance de la présence d'anticorps anticardiolipide (aCL) [19,83] ou d'anticoagulant lupique [50] est associée à un risque deux fois plus élevé de récurrence TE, ainsi qu'à une mortalité plus importante, après arrêt du traitement anticoagulant (niveau 1). Ainsi, sur une période de suivi de quatre ans, la persistance à six mois après le premier événement TE d'aCL confère un taux de récurrence de 29 % versus 14 % en l'absence ( $p < 0,01$ ) [78] (niveau 1), ainsi qu'une mortalité accrue (15 % versus 6 %) chez ces patients. De plus, parmi les patients ayant des aCL et une récurrence TE, aucun n'a présenté de nouvel épisode de MTEV pendant le traitement AVK versus 20 % parmi ceux traités uniquement sur une période de six mois [83]. Cet effet n'a cependant pas été retrouvé à dix ans de suivi [39].

Les bénéfices et les risques d'un traitement anticoagulant d'intensité augmentée ont été évalués dans une étude randomisée contrôlée incluant uniquement des patients ayant présenté au moins un épisode de MTEV ou de thrombose artérielle, en association avec un SAPL [84]. Sur 2,7 ans de suivi moyen, le risque d'une récurrence thrombotique artérielle ou veineuse n'est pas statistiquement différent selon que les patients ont reçu un traitement par AVK avec un INR entre 3,1 et 4 ou avec un INR conventionnel entre 2 et 3 (niveau 1). Aucune différence en termes de complication hémorragique n'a été mise en évidence non plus. Cette étude, confortée par les résultats de l'étude européenne WAPS [85], confirme qu'un INR entre 2 et 3 constitue la zone thérapeutique de choix pour le traitement par AVK au long cours d'un premier épisode de MTEV dans le contexte de SAPL (niveau 1) (Tableau 6).

### Synthèse et recommandations

1. Le paramètre déterminant et indépendant du risque de récurrence TE veineux est l'existence ou non d'un facteur de risque initial (niveau 1). Le caractère non provoqué de la MTEV induit une majoration du risque supérieure à celle des FBR (niveau 2).

*Recommandations : la détermination du caractère provoqué ou non d'une MTEV est une démarche fondamentale dans l'appréciation du risque de récurrence, en dehors de toute connaissance d'éventuels FBR (grade A).*

2. L'incidence de la MTEV, ainsi que le risque de récurrence, augmente de manière indépendante avec l'âge (niveau 2). La présence de FBR ne semble pas avoir d'impact sur le risque d'événement TE au-delà de 60 ans (niveau 2).

*Recommandations : en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP survenant après 60 ans, il est recommandé de ne pas effectuer de recherche de FBR (grade B).*

3. Le risque de récurrence conféré par les facteurs biologiques de risque est modéré comparé au caractère idiopathique de la MTEV (niveau 2). Ce risque de récurrence semble nul pour les FVL et FIIG20210A hétérozygotes isolés (niveau 1), réel en cas de SAPL et mal défini mais probable pour les déficits en inhibiteurs, FVL ou FIIG20210A homozygotes ou FBR combinés (niveau 2).

*Recommandations : en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP survenant avant 60 ans :*

- en cas de MTEV non provoquée, il est recommandé d'effectuer une recherche de FBR (grade C),
- en cas de MTEV survenue après circonstances déclenchantes majeures (grade B) et en l'absence de famille informative (grade C), la recherche de FBR ne doit pas être systématiquement effectuée.

4. En l'état actuel des connaissances, il est recommandé de restreindre, en pratique clinique, les explorations de laboratoire au diagnostic de déficits en inhibiteurs, AT, PC, PS, aux polymorphismes génétiques FVL et FIIG20210A pour mettre en évidence des formes homozygotes et doubles hétérozygotes et au diagnostic du SAPL (grade C). Dans ce contexte, la présence de ces FBR peut renforcer la décision d'un traitement de longue durée dès le premier épisode de MTEV idiopathique.

L'intérêt de la détermination du taux plasmatique d'hcy dans la gestion du risque de récurrence, notamment l'estimation de la durée du traitement, est incertain. Une mesure de l'homocystéinémie plasmatique, en vue de la détection d'Hhcy sévère ou éventuellement d'homocystinurie, peut être envisagée dans les formes graves de maladie TE chez l'enfant et l'adulte jeune, en particulier lorsque celle-ci s'accompagne d'un tableau neurologique (grade C).

L'intérêt de la détermination de la concentration plasmatique du FVIII dans la gestion du risque de récurrence, notamment l'estimation de la durée du traitement, est incertain.

5. En dehors des mesures des concentrations des PC et PS, l'exploration de première intention sera envisagée même pendant le traitement par AVK, si les résultats de

celle-ci sont susceptibles d'influencer la durée du traitement (accord professionnel). Une attention particulière devra être portée à l'interprétation des résultats.

- La grande hétérogénéité du phénotype clinique de ces FBR, et donc du risque de récurrence, doit être prise en compte dans la décision d'arrêt ou de poursuite du traitement anticoagulant. Cette décision nécessite une évaluation par un centre spécialisé et un avis pluridisciplinaire dans le cas des FBR majeurs ou complexes (accord professionnel).

### La connaissance de FBR chez un patient ayant déjà présenté une MTEV modifie-t-elle l'attitude à adopter en cas d'exposition future à une circonstance à risque TE ?

#### Contraception

La CO estroprogestative est un facteur de risque établi de MTEV. Il existe une interaction démontrée entre facteur biologique de risque et CO estroprogestative pour le risque TE veineux [86].

La prise d'une CO estroprogestative, quelle que soit sa galénique, est contre-indiquée chez les femmes ayant un antécédent personnel de MTEV, quel que soit leur statut vis-à-vis des principaux facteurs biologiques de risque connus (niveau 1).

Chez une femme ayant un antécédent de MTEV, les données limitées issues d'études observationnelles [87,88] suggèrent qu'une contraception par progestatif seul puisse être utilisée, y compris en présence de facteur biologique de risque (niveau 3).

Ainsi, l'existence (ou non) de facteur biologique de risque ne change en rien l'attitude clinique à adopter dans le cadre de la prescription d'une CO chez une patiente ayant un antécédent de MTEV.

#### Traitement hormonal substitutif de la ménopause

Comme pour la contraception estroprogestative, la prise d'un THS utilisant des estrogènes par voie orale est contre-indiquée chez les femmes ayant un antécédent de MTEV, quel que soit leur statut vis-à-vis des facteurs biologiques de risque connus.

L'essai randomisé de Hoibraaten et al. [89] a montré un risque très important de récurrence TE chez des femmes ayant un antécédent de MTEV et traitées par THS avec estradiol par voie orale : l'incidence de la récurrence TE était de 8,5/100 patients-années sous THS contre 1,1 sous placebo (niveau 1). Dans cet essai, une recherche systématique de facteur biologique de risque était réalisée (FVL, FIIG20210A, anticorps anticardiolipides, AT, PS, PC) [90]. Toutes anomalies confondues, la présence de facteur biologique était associée à un risque significativement accru de récurrence (sur 8 récurrences : 5 avaient un facteur biologique de risque, majeur pour 3 d'entre elles ; 2 patientes avec anticorps anticardiolipides et 1 avec un FVL homozygote). Tout au plus, l'existence de facteur biologique de risque pourrait constituer, sous réserve du caractère limité des données disponibles, un facteur de risque supplémentaire de récurrence en cas de THS (œstrogène

per os) chez une patiente ayant un antécédent de MTEV (niveau 4).

#### Grossesse

Trois études ont principalement étudié ce problème (Tableau 7). Dans l'étude de Brill-Edwards et al. [91], le risque de récurrence TE au cours de la grossesse et durant le post-partum a été étudié au sein d'une cohorte de 125 femmes enceintes ayant un antécédent de MTEV. Dans cette étude, les femmes ayant un facteur biologique de risque déjà connu ont été exclues. Trois femmes ont présenté une récurrence au cours de la grossesse, soit un risque de récurrence de 2,4 % (niveau 2). Le risque de récurrence a été estimé chez les patientes avec un antécédent provoqué et sans thrombophilie à 0 % [0-8 %], par rapport aux femmes avec un antécédent idiopathique ou une thrombophilie (5,9 % [1,2-16,2 %]). Dans l'étude rétrospective de Pabinger et al. [92], 159 femmes ayant eu une grossesse ou plus après un antécédent TE veineux ont été étudiées. Parmi elles, 109 n'ont pas reçu de prophylaxie au cours de leurs grossesses ultérieures. Chez ces 109 femmes, l'antécédent TE était expliqué par un facteur de risque majeur transitoire pour 22 d'entre elles. Soixante-douze d'entre elles prenaient une contraception au moment de cet épisode et 15 d'entre elles n'avaient aucun facteur de risque identifié. Huit des 197 grossesses chez les 109 femmes n'ayant pas reçu de prophylaxie se sont compliquées d'événements TE veineux (risque cumulé à 9 mois de 6,2 %). La présence de facteur biologique de risque n'était pas associée à un risque accru de thrombose (niveau 4). En revanche, la prise d'une contraception au moment de l'épisode antérieur semblait associée au risque. Elle était retrouvée chez sept des huit femmes ayant récurrence, soit un risque de récurrence de 9,7 % (7/72) parmi les femmes qui utilisaient une contraception au moment de leur antécédent TE contre 1/37 (2,7 %) pour le reste du collectif. Dans une autre étude du même type [93], portant sur 155 grossesses chez 88 femmes ayant un antécédent de thrombose, le risque de récurrence au cours de la grossesse était similaire, 5,8 % [3-10,6 %]. À nouveau, il n'y avait pas d'association entre la présence de facteur biologique de risque et le risque de récurrence, alors que ce risque variait en fonction des caractéristiques du premier épisode : le risque de récurrence était nul quand l'antécédent était provoqué (0/36) et de 7,5 % [4-13,7 %] quand l'antécédent était idiopathique ou survenu au cours d'une précédente grossesse ou de la prise d'une contraception estroprogestative (niveau 4). Les mêmes conclusions sont apportées par le registre « Anglo-Irlandais » prospectif de suivi de MTEV durant la grossesse publié en 2007. Parmi les 126 femmes incluses, 16 femmes (13 %) avaient un antécédent TE : 15 avaient précédemment thrombosé sous CO ou lors d'une grossesse, une avait un antécédent idiopathique [94].

Le risque de MTEV conféré par les FBR au cours de la grossesse est ainsi mal connu. Néanmoins, les consensus les plus récents, l'American College of Obstetrics and Gynecology [95] et l'ACCP [96] intègrent dans la classification du risque et donc la conduite thérapeutique, ces FBR. Il en est de même de la conférence de consensus française, et les recommandations de la Sfar/Anaes 2005 [97] (que nous reproduisons ici) :

« Le statut de thrombophilie permet de classer les femmes en niveau de risque, duquel découlera l'attitude préventive ou thérapeutique adaptée :

- Risque majeur**
- Antécédent de MTEV multiples
  - Malades traitées au long cours par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie
- Risque élevé**
- Antécédent de MTEV, sans facteur de risque retrouvé
  - Antécédent de MTEV associé à l'un des facteurs biologiques de risque suivants :
    - déficit en AT, SAPL
    - FVL ou FIIG20210A homozygote
    - anomalies hétérozygotes combinées (surtout FIIG20210A + FVL)
  - Antécédent de MTEV lors d'une grossesse antérieure ou au cours d'un traitement estrogénique
- Risque modéré**
- Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant temporaire lors de l'épisode antérieur
  - Antécédent de MTEV avec facteur biologique de risque (autre que ceux cités ci-dessus)
  - Présence d'un des facteurs biologiques de risque, asymptomatique et dépisté dans le cadre d'une MTEV familiale, surtout si :
    - déficit en AT, SAPL
    - FVL ou FIIG20210A homozygote
    - anomalies hétérozygotes combinées (surtout FIIG20210A + FVL)
  - Césarienne en urgence
  - Césarienne et chirurgie pelvienne majeure associée
  - Présence de  $\geq 3$  facteurs de risque faible
- Risque faible**
- Aucun facteur de risque
  - ou présence de  $< 3$  facteurs suivants :
    - âge supérieur à 35 ans, obésité (IMC  $> 30$  ou poids  $> 80$  kg), varices, HTA
    - facteurs obstétricaux : césarienne, multiparité supérieure à quatre, pré-éclampsie, allègement strict prolongé, hémorragie du post-partum, etc.)
    - maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI en poussée, infection intercurrente systémique, etc.)

Dans ces trois consensus, la mise en évidence d'un FBR au décours d'une MTEV définit au moins un risque modéré. La présence d'un FBR « majeur » (déficit en AT, SAPL, FVL ou FIIG20210A homozygote ou FBR combinées, notamment FVL + FIIG20210A hétérozygotes) définit un risque élevé à majeur.

### Chirurgie

Même en l'absence d'étude récente, un antécédent de MTEV semble constituer un facteur de risque de thrombose

postopératoire. Dans les recommandations Sfar 2005 et ACCP [98], l'antécédent de MTEV fait progresser en général d'une catégorie de risque :

- de « faible » à « modéré » pour les moins de 40 ans ;
- de « modéré » à « élevé » pour les patients de 40 à 60 ans ;
- de « élevé » à « très élevé » si d'autres facteurs de risque sont présents (cancer) ;
- pas de modification pour les prothèses de hanche ou de genou, pour la fracture de hanche ou pour les traumatismes majeurs qui sont de toute façon classés en risque très élevé.

Parmi les 629 patients de la cohorte de Lindhal et al. [99] ayant un antécédent de MTEV et soumis à une prothèse de hanche ou de genou, l'existence chez ces patients d'une résistance à la PC activée ne constitue pas un facteur de risque de récurrence de MTEV symptomatique postopératoire (RR : 1,5 [0,8-2,7]). Ces données ont été confirmées dans deux autres études [61,100] (niveau 2) (Tableau 8).

### Synthèse

En dehors de la grossesse (situation dans laquelle les données restent cependant contradictoires), la connaissance d'un FBR ne semble pas avoir d'impact spécifique sur la prise en charge lors d'une exposition à une situation à risque des patients ayant déjà eu un épisode de MTEV (niveau 2).

### Faut-il proposer une recherche de FBR en cas de TVS ou de TVP distale ?

#### Thromboses veineuses superficielles

Deux questions sont abordées (Tableau 9) :

- les facteurs biologiques de risque sont-ils fréquents dans les TVS ?
- la mise en évidence d'un facteur biologique de risque a-t-elle un impact sur le traitement des TVS ?

Engesser et al. [101] ont étudié 136 membres de 12 familles avec déficit en PS, dont 71 personnes présentaient un déficit. Des thromboses veineuses ont été trouvées chez 39 patients (55 %), récurrentes dans 77 % des cas. Les événements étaient une TVP dans 74 %, une TVS dans 72 % et une EP dans 38 %. Ce travail suggère que dans les déficits en PS, les TVS sont aussi fréquentes que les TVP (niveau 4).

Pabinger et al. [102] ont rétrospectivement étudié 237 patients issus de 71 familles avec déficits en inhibiteurs recensés dans huit laboratoires d'hémostase. Soixante-neuf patients issus de familles déficitaires en AT, 86 de familles déficitaires en PC et 75 de familles déficitaires en PS ont ainsi été étudiés. Les TVS étaient aussi fréquentes que les TVP dans les déficits en PC (59 % versus 54 %) et S (68 % versus 63 %) et moins fréquentes que les TVP dans les déficits en AT (44 % versus 89 %). La survenue d'au moins deux épisodes de TVS a été enregistrée chez 10 % des patients avec déficit en AT, 21 % des déficitaires en PC et 32 % des déficitaires en PS (niveau 4).

À partir d'une série hospitalière de 3714 examens par échodoppler des veines des membres inférieurs, Hanson et al. [103] ont étudié 32 patients consécutifs avec TVS. Les

patients avec TVP associée ou avec cancer ont été exclus et 17 patients ont été retenus. Le bilan biologique à la recherche de facteur biologique de risque a été effectué au moment du diagnostic de l'épisode TE et répété au moins cinq mois après l'évènement. Dix patients (59 %) avaient un facteur biologique de risque, dont seulement 6 (35 %) avaient toujours un bilan anormal à cinq mois (2 déficits en AT, 1 déficit en AT et PS, 1 déficit en PS associé à une résistance à la PC activée et 1 déficit isolé en PS) (niveau 4).

Dans ces études, aucune information n'est disponible sur l'existence ou non de varices chez les patients ayant présenté une TVS.

De Moerloose et al. [104] ont effectué une étude cas-témoin (non appariés) chez 112 patients consécutifs avec TVS et 180 donneurs de sang. Les polymorphismes FVL et FIIG20210A ont été trouvés dans 14 et 3,6 % des cas respectivement (OR : 2,5 et 3,3), non significatif après ajustement au poids. Le surpoids était aussi associé au risque de TVS (OR : 2,8) (niveau 3). Dans cette étude, la prévalence du FVL était plus importante chez les patients ayant présenté une TVS sur veine saine que sur veine variqueuse (RR : 3,7 [1,1-13,1],  $p = 0,03$ ).

Martinelli et al. [105] ont étudié 63 patients avec un premier épisode de TVS en excluant ceux qui avaient une TVS sur veines variqueuses, ceux qui étaient atteints de cancer ou de maladie auto-immune. Cinq cent trente-sept témoins sains ont été inclus. Les facteurs biologiques de risque étaient plus fréquents chez les patients, RR pour les TVS de 6,1 [2,6-14,2] pour le FVL, 4,3 [1,5-12,6] pour le FIIG20210A et de 12,9 [3,6-46,2] pour les déficits en inhibiteurs. Les OR ne changeaient pas significativement lorsque seuls les 43 patients avec TVS comme unique manifestation de thrombose étaient considérés (niveau 3).

De Godoy et al. [106] ont inclus 45 patients avec au moins deux épisodes de TVS comparés à 100 donneurs de sang sains. Il a trouvé des anticorps anticardiolipides chez 33 % des patients et 7 % des témoins ( $p < 0,05$ ) (niveau 3). Cette étude a des limites méthodologiques : les seuils de positivité sont bas (12,5 UMPL pour les IgM), la positivité est trouvée en IgM essentiellement (15 patients/18) et il n'y a pas de répétition du test à distance. Dans son second travail, De Godoy et al. [107] ont mesuré l'activité de la PS chez 36 patients ayant présenté au moins deux épisodes de TVS et trouvé 5,5 % de déficits en PS chez ces patients (niveau 4). Là encore, la répartition veine variqueuse ou non n'est pas connue.

Schonauer et al. [108] ont étudié le devenir de 615 patients ayant eu un premier épisode de MTEV suivi pendant 30 mois en moyenne. Il a noté 45 TVS (7,3 %) dont 12 (27 %) ont eu aussi une récurrence de TVP. Parmi les 570 patients qui n'ont pas eu de TVS, 67 (12 %) ont eu une récurrence de MTEV. L'élévation du facteur VIII était un facteur prédictif indépendant de TVS (RR : 2) et la survenue d'une TVS était un facteur prédictif du risque de MTEV (RR : 2,1) (niveau 2).

Caprini et al. [109] ont étudié 166 patients avec TVP ou TVS. Une TVS était présente chez 39 patients dont 14 (36 %) présentaient un FBR (versus 42 % pour les TVP distales et 61 % pour les TVP globalement). Ces 14 patients présentaient soit un FVL ( $n = 5$ ), un FIIG20210A ( $n = 3$ ), un déficit en PC ( $n = 1$ ), un déficit en PS ( $n = 1$ ), un anticoagulant circulant lupique ( $n = 1$ ) et des anticorps anticardiolipides IgA ( $n = 1$ ) (niveau 4).

## Synthèse

Il est très difficile de donner des valeurs de prévalence pour les FBR dans les TVS. En effet, les études sont pour la plupart rétrospectives, portent sur de petits effectifs, comprennent des explorations biologiques très variables dans leur ampleur et leur interprétation. De plus, les patients sont inclus soit après un premier épisode de TVS soit après des TVS récidivantes. Certaines séries excluent les patients avec TVS de veines variqueuses ou chez les cancéreux. Il est probable que la nature des TVS (veines saines ou variqueuses, tronc saphène ou petite branche) influence la probabilité de trouver un FBR.

Aucune donnée n'est disponible à ce jour permettant d'adapter une éventuelle thérapeutique spécifique des TVS à la connaissance de FBR.

## Recommandations

*Compte tenu de l'absence de données probantes, la recherche d'un FBR n'est pas recommandée chez les patients présentant une TVS (grade C).*

### *Thromboses veineuses profondes (TVP) distales*

Deux questions sont abordées (Tableau 9) :

- les FBR sont-ils fréquents dans les TVP distales ?
- la mise en évidence d'un FBR a-t-elle un impact sur le traitement des TVP distales ?

L'étude rétrospective de pratique de Caprini et al. [109] s'est intéressée aux résultats des explorations biologiques effectuées au cours d'une consultation d'hémostase. Sur 166 bilans recensés, 44 patients avaient une TVP dont 27 (61 %) avaient un FBR. Curieusement, les 11 patients avec TVP « provoquée » avaient tous un FBR. Sur 12 TVP sous-poplitées, 5 patients (42 %) avaient un FBR, dont FVL ( $n = 1$ ), Hhcy ( $n = 2$ ) et anticoagulant circulant de type lupique ( $n = 2$ ) (niveau 4). En revanche, l'auteur ne précise pas si cet anticoagulant circulant était stable dans le temps et répondait à la définition du SAPL.

Récemment, Martinelli et al. [110] ont rapporté une série rétrospective de 402 patients avec MTEV dont 115 avec FVL, 87 avec mutation FIIG20210A et 200 sans FBR. En comparant ces trois populations de patients, cette étude a trouvé 6 % de TVP distales chez les patients avec FVL, 7 % de TVP distales chez les sujets avec FIIG20210A et 16 % chez les sujets sans FBR. Cette étude suggère une moindre fréquence des FBR dans les TVP distales (niveau 4). Huisman et al. [111] rapportent des résultats contradictoires puisqu'il note une fréquence augmentée du FVL lors de TVP distales par rapport aux TVP proximales (niveau 4).

Ces études rétrospectives, portant sur des populations sélectionnées, n'amènent que des preuves limitées mais sont en faveur d'une moindre prévalence des FBR en cas de TVP distale par rapport aux TVP proximales. Enfin, le problème de la nécessité du traitement par anticoagulants des TVP distales reste entier [112].

## Synthèse

Comme pour les TVS, il est difficile d'estimer la prévalence des FBR en cas de TVP distale.

Aucune donnée n'est disponible à ce jour permettant d'adapter une éventuelle thérapeutique spécifique aux TVP distales à la connaissance d'un FBR.

### Recommandations

*En l'absence de donnée claire sur la nécessité de traitement anticoagulant dans cette localisation (et donc de son ajustement éventuel), la recherche d'un FBR n'est pas recommandée chez les patients présentant un premier épisode de TVP distale (grade C). Toutefois, cette recherche pourra être réalisée dans certains cas particuliers, notamment si une forte prévalence de FBR à fort risque de récurrence est attendue (exemple des patients lupiques où la fréquence des anticorps APL est élevée) ou en cas de thromboses récidivantes non provoquées ( $\geq 2$ ) dont le premier épisode est survenu avant 60 ans (accord professionnel).*

### Quel est l'intérêt du dépistage de facteur biologique de risque chez les sujets asymptomatiques (étude familiale)

La recherche de FBR est envisagée chez les apparentés asymptomatiques d'un parent de premier degré ayant présenté une MTEV (cas index), premièrement, avec FBR connu, mise en évidence chez le cas index ; deuxièmement, sans facteur biologique de risque familial connu, soit parce que la recherche n'a pas été effectuée chez le parent ayant thrombosé (décès, refus, indication non retenue, etc.), soit parce que cette exploration s'est avérée normale.

La connaissance du statut des apparentés n'a de réel intérêt que si la prise en compte des FBR modifie la prise en charge de l'individu asymptomatique par rapport au risque de MTEV. L'analyse suivante est limitée au risque de MTEV et non aux complications obstétricales. Seuls les déficits en AT, PC et PS ainsi que le FVL et FIIG20210A seront pris en compte dans cette discussion (Tableau 10).

On rappelle que la recherche de mutations génétiques répond à des règles précises du code de santé publique (J.O. du 23 juin 2000).

### Risque thrombotique des apparentés

L'appréciation du risque thrombotique des apparentés est souvent difficile et ne peut reposer que sur la seule connaissance des facteurs biologiques de risque éventuellement mis en évidence dans une famille. En effet, la pénétrance des déficits est variable d'une famille à l'autre et l'expression clinique d'un même déficit ou polymorphisme au sein d'une même famille est également variable.

L'appréciation du risque thrombotique chez les apparentés soulève deux questions :

- lorsqu'un FBR héréditaire est identifié chez le cas index, le risque de MTEV chez les apparentés asymptomatiques porteurs du même FBR est-il supérieur à celui des apparentés sans FBR décelable ?
- lorsqu'aucun FBR n'est décelable chez le cas index, quel est le risque de MTEV chez les apparentés de premier degré ?

Au sein d'une famille, lorsqu'un FBR génétique est détecté chez le cas index, le risque de MTEV chez les apparentés au premier degré porteurs du même FBR est trois fois plus élevé (déficits AT, PC, PS et double hétérozygotie) que chez les apparentés non porteurs de ce FBR [113,114]. Cela semble également vrai pour les polymorphismes FVL et FIIG20210A.

Dans l'étude de Couturaud et al. [115], portant sur 1916 membres de famille au premier degré de patients ayant un premier épisode de MTEV idiopathique, la prévalence de MTEV chez les apparentés est similaire que les cas index soient porteurs du polymorphisme FVL ou FIIG20210A ou non (OR ajusté 1,5,  $p = 0,09$ ). En revanche, dans cette étude, le facteur majeur prédictif du risque familial de MTEV est l'âge de survenue de la MTEV idiopathique chez les cas index : chez les apparentés de cas index ayant une MTEV idiopathique avant 45 ans, le risque de MTEV est trois fois plus élevé que chez les apparentés de cas index ayant une MTEV idiopathique après 71 ans (OR : 3,3  $p < 0,001$ ) (niveau 2). Enfin, au sein des familles présentant un FVL ou FIIG20210A, les apparentés n'ayant pas le polymorphisme ont un risque de MTEV supérieur à la population générale [113,114,116].

Finalement, lorsqu'un FBR est identifié chez le cas index, il est possible de dépister par la biologie les apparentés « à risque » porteurs du même facteur de risque. Toutefois, l'efficacité des éventuelles mesures préventives qui pourraient être proposées est incertaine. De plus, l'absence de FBR chez le cas index n'élimine pas un risque accru chez les apparentés, en particulier lorsque l'épisode de MTEV du cas index est idiopathique. Le rôle de certains paramètres, comme l'âge, apparaît déterminant.

Il est rappelé que dans le cadre des études familiales, l'appréciation du risque chez les apparentés doit prendre en compte le caractère informatif de la famille, définie comme deux apparentés de premier degré avec MTEV. Celui-ci confère déjà un risque augmenté de MTEV aux individus asymptomatiques en dehors de toute mise en évidence d'un FBR (niveau 2).

### Étude familiale lorsqu'un facteur biologique de risque est identifié chez le cas index

#### *Évaluation du risque associé à un polymorphisme ou à un déficit en inhibiteur chez un sujet apparenté direct*

Deux études prospectives se sont intéressées à l'incidence des événements chez des apparentés au premier degré en cas de déficit en inhibiteur.

Sanson et al. [13] ont mené une étude prospective d'une cohorte de 208 individus asymptomatiques présentant un déficit en inhibiteurs, AT (excepté les variants IHHBS), PC et PS. Sur la période d'observation, l'incidence globale de MTEV est de 1,5 % par an [0,7-2,8 %] (niveau 2). L'incidence des épisodes spontanés était plus importante que celle de la population générale, 0,8 % par an [0,3-1,9 %], mais reste relativement faible en valeur absolue (déficit en AT,  $n = 5$  ; déficit PC,  $n = 2$  ; déficit PS,  $n = 2$ ). En revanche, 10 % des situations à risques se compliquent d'un épisode de MTEV. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude EPCOT [13] où l'incidence annuelle de première TVP la plus

importante était observée chez les déficitaires en AT (1,7 % par an) et la plus faible chez les porteurs du FVL (0,1 % par an) (niveau 2).

L'étude rétrospective de Brouwer et al. [10] retrouve, sur une période de suivi de 16 ans, une fréquence d'événements MTEV de 29, 31 et 33 % pour des apparentés déficitaires respectivement en PS, PC et AT comparé à 6, 2 et 0 % pour des apparentés non déficitaires. Cinquante-deux pour cent des événements chez les apparentés surviennent lors d'exposition à des facteurs de risque identifiés, donc potentiellement évitables (incidence annuelle : 1,32 [0,7-2,3]) en cas de facteurs surajoutés versus 0,5 [0,01-2,8] pour 100 patients-an). La combinaison chez un même apparenté asymptomatique de plusieurs FBR augmente l'incidence des événements de plus de huit fois (Tableau 10).

Enfin, le FVL homozygote est associé à une augmentation du risque de MTEV de 13 fois [5,2-32,8] chez les apparentés du premier degré [38].

### Recommandations

*Le risque thrombotique souvent considéré comme particulièrement élevé d'un déficit en AT incite à la recherche de ce déficit chez les apparentés asymptomatiques (grade B). Cela doit être modulé par le type même de déficit en AT (le risque faible conféré notamment par le type IIbHBS rend dans ce cas discutable l'étude familiale).*

*Dans le doute et en l'absence d'études, le même raisonnement peut être appliqué pour les facteurs de risque, tels que les déficits en PC et PS, les polymorphismes multiples de type homozygotie pour le FVL ou FIIG20210A, ainsi que chez les doubles hétérozygotes (grade C).*

*Il n'existe aucune donnée sur la conduite même des explorations chez les apparentés directs. En cas d'étude familiale, il est proposé de rechercher en première intention, chez les apparentés, le FBR mis en évidence chez le cas index. En cas de négativité de cette première investigation, il est proposé de stopper l'étude familiale. Au contraire, si un FBR est identifié chez l'apparenté, il est recommandé de compléter les investigations afin de rechercher d'éventuels déficits combinés (accord professionnel).*

En revanche, les avis sont divergents concernant l'utilité d'une étude familiale en cas de FVL ou FIIG20210A hétérozygote. En effet, de nombreuses études cas-témoins ont été effectuées pour déterminer le risque annuel de MTEV chez les apparentés de cas index porteurs du FVL [38,114,117-120] (niveau 3). Les résultats sont variables d'une étude à l'autre. Simioni et al. [120] montrent une incidence annuelle de MTEV de 0,1 % [0,003-0,6 %] chez les apparentés sans FVL et de 0,7 % [0,3-1,3 %] chez les apparentés avec FVL (niveau 2). Dans l'étude de Martinelli et al. [121] (niveau 3) le RR de MTEV est ainsi de 2,9 [1,5-5,7] chez les apparentés avec FVL hétérozygote, 2 [0,8-4,8] chez les apparentés avec FIIG20210A hétérozygote, 6,6 [2,4-17,3] chez les apparentés avec FVL et FIIG20210A hétérozygote. Dans cette étude, l'incidence annuelle absolue de MTEV reste faible, de 0,066 % chez les apparentés sans FVL ni FIIG20210A [0,03-0,1 %], 0,19 % chez les apparentés FVL hétérozygote [0,1-0,2 %], 0,13 % chez les apparentés avec FIIG20210A hétérozygote [0,06-0,2 %], 0,42 % chez

les apparentés avec les deux mutations hétérozygotes [0,1-0,8 %]. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par Couturaud et al. [38]. L'impact de la mise en évidence de ces facteurs biologiques de risque apparaît incertain en termes de prévention primaire de la MTEV chez les apparentés. Aussi, certains auteurs estiment que l'étude familiale est inutile en cas de facteur de risque modéré de forte prévalence (FVL et FIIG20210A hétérozygote), car il n'y aurait pas lieu d'appliquer à un sujet asymptomatique ainsi identifié des mesures particulières qui ne seraient pas imposées au porteur du même facteur de risque issu de la population générale [122].

L'étude familiale pourrait donc être envisagée en cas de situation à risque thrombotique veineux (cf. ci-dessous) et du risque potentiel de double hétérozygotie ou d'homozygotie.

### *Étude familiale avant prescription d'une contraception orale*

La tableau 11 résume le risque annuel de MTEV chez une femme jeune dont un parent du premier degré a présenté une MTEV et associé à un facteur biologique de risque [123]. La tableau 11bis résume l'incidence annuelle de MTEV chez cette même catégorie de femmes [14,114,119,121,124,125], en fonction de la prise ou non d'une CO estroprogestative (niveau 2).

Dans l'étude de van Vlijmen et al. [126], le risque absolu de MTEV sous CO est multiplié par dix chez des femmes avec déficit en inhibiteurs comparé aux apparentées sans déficit (4,6 % versus 0,5 %). Ce risque est 115 à 230 fois supérieur à celui d'une femme sous CO dans la population générale (niveau 4).

Dans l'étude de Morange et al. [114], le risque conféré par la prise d'une CO chez les apparentées est non significatif pour le FVL ou FIIG20210A (OR : 2,9 [0,6-14,7]). En revanche, en cas de déficit familial en inhibiteur, le RR est 7 fois supérieur et 24 fois supérieur chez les doubles hétérozygotes FVL et FIIG20210A.

Dans l'étude de Couturaud et al. [127], le risque de MTEV chez les apparentés FVL hétérozygotes recouvrait essentiellement des épisodes provoqués chez les femmes en rapport avec la grossesse et la prise d'une contraception estroprogestative (niveau 2). Cela suggérerait que ces femmes asymptomatiques pourraient bénéficier d'un screening FVL dans le cadre d'étude familiale en vue du choix de contraception et du suivi des grossesses.

### Recommandations

*En cas d'antécédents familiaux de MTEV chez un parent du premier degré, la recherche de FBR, identifié au préalable chez le cas index, sera envisagée avant la prescription d'une CO estroprogestative, selon les modalités suivantes :*

- *en cas de déficit en AT chez le cas index (hors variant à faible risque thrombotique), une étude familiale est recommandée (cf. supra), notamment avant la prescription d'une CO (grade B) et un traitement par estroprogestatif chez les apparentées est contre-indiqué en cas de mise en évidence d'un déficit en AT chez l'apparentée ;*

- la recommandation est généralement la même en cas de déficit en PC ou en PS même si le consensus est moins clair, notamment en cas de déficit en PS [128] (grade C) ;
- la recherche d'un polymorphisme FVL et FIIG20210A peut également être envisagée dans les familles doubles hétérozygotes ou homozygotes. Si un polymorphisme est ainsi mis en évidence, il semble légitime, comme dans les autres cas, de discuter des risques et des alternatives possibles à la prescription d'estroprogestatifs (grade C). Cette recommandation est discutable en cas d'exposition préalable à des estroprogestatifs pendant de nombreuses années si on admet que la plupart des MTEV surviennent dans les 6 à 12 mois après l'introduction de la CO [129] ;
- l'étude familiale en cas de polymorphisme simple FVL ou FIIG20210A hétérozygote chez le cas index est plus discutable et envisagée au cas par cas.

Dans tous les cas, si un FBR génétique est mis en évidence chez le cas index et que la recherche est négative chez l'apparentée asymptomatique, la décision thérapeutique d'utilisation d'une CO estroprogestative doit être modulée par le caractère informatif de la famille décrit plus haut et donc le risque conféré par les antécédents familiaux seuls (grade B).

#### *Étude familiale avant prescription d'un traitement hormonal substitutif*

La réflexion est globalement la même avant la prescription d'un THS qu'avant celle d'une CO, mais le risque de MTEV est multiplié par dix dans cette catégorie de la population par rapport au risque de MTEV dans la population de femmes en âge de procréer. Il n'y a toutefois que très peu de données dans la littérature [113]. De plus, les alternatives à la voie orale peuvent être envisagées. Dans l'étude ESTHER, la présence du FVL ou du FIIG20210A associé à un THS par voie orale multiplie le risque de MTEV par 25 (niveau 3). En revanche, le risque est non significatif en cas de prescription d'un THS par voie transdermique par rapport à l'absence de THS [130-132] (niveau 3).

Peu de données justifient la recherche de FBR avant la prescription d'un THS, chez une femme asymptomatique avec un antécédent familial de MTEV, et celle-ci n'est pas recommandée (accord professionnel).

#### *Étude familiale en prévision d'une grossesse*

Le tableau 12 résume le risque annuel de MTEV associé à la grossesse chez une femme asymptomatique dont un parent de premier degré a présenté une MTEV associée à un facteur biologique de risque. Le tableau 12bis résume l'incidence annuelle de MTEV chez cette même catégorie de femmes [14,121,124,125,133-139] (niveau 2).

Le risque de MTEV pendant la grossesse pour les déficits en AT est d'en moyenne 28 % (soit 1 grossesse/4 [133,140,141]), 7 % pour les déficits en PC et 6 % chez les déficitaires en PS [114,133,140] soit largement supérieur à celui de la population générale (1 grossesse/1000 se compliquant de MTEV) (Tableau 13).

Dans l'étude EPCOT [14], 575 femmes asymptomatiques ayant un facteur biologique de risque (déficit AT, n = 96 ;

déficit PC, n = 143 ; déficit PS, n = 107 ; FVL, n = 173 ; déficit combiné; n = 56) et 118 témoins ont été étudiées. Parmi les 24 femmes ayant un facteur biologique de risque et ayant eu 28 grossesses, 2 (7 %) ont thrombosé alors qu'aucune des 61 femmes sans facteur biologique de risque et ayant eu 75 grossesses n'a eu de MTEV durant la grossesse (niveau 2). Folkeringa et al. [142] ont récemment rapporté un travail concernant les apparentées asymptomatiques issues de familles déficitaires en inhibiteurs. La fréquence des MTEV durant la grossesse est de 7 % chez les déficitaires versus 0,4 % chez les non-déficitaires (18 % versus 0 %, 5 % versus 0 % et 2 % versus 1 % respectivement pour les déficits en AT, PC et PS) (niveau 2).

Le risque de MTEV pendant la grossesse chez les femmes asymptomatiques avec FVL ou FIIG20210A hétérozygote n'est pas supérieur à celui de leurs apparentés sans le polymorphisme [114,143] (niveau 2). À l'inverse, dans la méta-analyse de Robertson et al. [138], ainsi que dans l'étude cas-témoins MEGA-Study [144], le risque durant la grossesse et le post-partum est multiplié par cinq à huit pour les femmes ayant un FVL, et deux à sept pour celles ayant le FIIG20210A, comparé aux femmes sans mutation menant une grossesse (niveau 3).

Le Gruppo Italiano Trombophilia a récemment comparé rétrospectivement 52 femmes doubles hétérozygotes FVL/FIIG20210A à des femmes hétérozygotes « simples » ou à des femmes non porteuses de polymorphisme quant à l'incidence d'un premier événement de MTEV pendant la grossesse [145]. Ce risque a été montré faible (1,8 %, [0,5-6,3]) comparé aux hétérozygotes simples, l'ensemble des événements étant survenu dans le post-partum (niveau 4).

La Société française d'anesthésie réanimation, dans son consensus 2005 [97], recommande une prophylaxie médicamenteuse du post-partum pendant six à huit semaines pour les patientes classées à risque modéré, comprenant notamment les femmes asymptomatiques porteuses d'un déficit en AT, d'un polymorphisme homozygote du FVL ou FIIG20210A ou d'un double polymorphisme hétérozygote FV/FIIG20210A, détecté dans le cadre d'une MTEV familiale. Dans ces recommandations, le statut hétérozygote simple FVL ou FIIG20210A, ainsi que les déficits en PC ou PS des femmes asymptomatiques n'est pas pris en compte. À l'inverse, l'American College of Obstetrics and Gynecology [95] classe en risque modéré les femmes asymptomatiques avec antécédents familiaux et facteur biologique de risque quel qu'il soit, justifiant selon leur classification une prophylaxie du post-partum. Le 8<sup>e</sup> consensus ACCP [96] propose également pour les femmes avec facteur biologique de risque (hors déficit en AT) asymptomatiques, l'utilisation d'une prophylaxie anticoagulante dans le post-partum.

#### **Synthèse**

Ainsi, comme pour la prescription d'une CO ou d'un THS, les données sont contradictoires concernant l'intérêt de la recherche d'un FBR avant une grossesse chez une femme apparentée au premier degré à un cas index.

Là encore, il existe un consensus pour mener cette recherche en cas d'antécédent familial de MTEV associé à un déficit en AT, mais aussi généralement en cas de déficit en PC et PS ou dans le cadre de familles FVL ou FIIG20210A homozygotes ou doubles hétérozygotes.

Une telle exploration est discutable en cas de polymorphisme du FVL ou FIIG20210A hétérozygote en l'absence de données claires justifiant une prophylaxie médicamenteuse durant toute la grossesse et le post-partum.

### Recommandations

*Il est recommandé de proposer une exploration de FBR chez les femmes asymptomatiques en âge de procréer en cas de déficit familial en AT, PC, PS, homozygotie FVL ou FIIG20210A ou double hétérozygotie FVL/FIIG20210A (grade B). En l'absence d'impact dans la prise en charge des grossesses, l'étude familiale chez les femmes asymptomatiques en cas de FVL ou FIIG20210A hétérozygote chez le cas index est plus discutable (grade C).*

### Étude familiale avant une chirurgie à risque thrombotique élevé

Une étude a montré que chez un tiers des adolescents (> 14 ans) et adultes avec un déficit en AT, PC ou PS, la MTEV se manifeste après une chirurgie abdominale (y compris appendicectomie) ou un traumatisme du membre inférieur (avec ou sans immobilisation plâtrée) [102] (niveau 4). Cela est retrouvé dans l'étude de De Stefano et al. [6]. Cependant, il existe trop peu de données justifiant la modulation des recommandations actuelles de prophylaxie en situation chirurgicale à risque élevé. Dès lors, la recherche d'un facteur biologique de risque chez les apparentés asymptomatiques avant une chirurgie à risque thrombotique élevé ne semble actuellement pas justifiée. On rappelle cependant, pour modérer ce propos, que plus de 50 % des accidents thrombotiques survenant notamment chez des apparentés déficitaires en inhibiteurs surviennent lors de circonstances déclenchantes en inhibiteurs surviennent lors de circonstances déclenchantes [10]. Néanmoins, en cas de chirurgie à risque thrombotique élevé aucune attitude thérapeutique spécifique n'est proposée dans ces cas particuliers.

### Étude familiale en l'absence de facteur biologique de risque identifié chez le cas index

Dans certaines situations, une recherche de facteur biologique de risque a été effectuée chez le cas index et s'est avérée négative. Dans d'autres situations, cette recherche n'a pas été effectuée chez le cas index (décès, refus, indication non retenue, etc.).

Si la présence d'un facteur biologique de risque doit modifier la prise en charge des apparentés, il faut effectuer cette recherche en premier lieu chez le cas index :

- si la recherche de facteur biologique de risque est possible chez le cas index, la discussion précédente est donc applicable, en sachant qu'il faut évaluer avec précaution le risque thrombotique que l'anomalie soit présente (par exemple une mutation hétérozygote du FVL qui n'augmente que peu le risque thrombotique) ou absente chez l'apparenté (le risque thrombotique étant augmenté chez les membres de la famille d'un patient ayant présenté une MTEV, même sans anomalie facteur biologique de risque) [113,114] ;
- si la recherche de facteur biologique de risque n'est pas possible chez le cas index, la situation est encore plus

complexe. Il n'y a pas d'étude à ce sujet dans la littérature. Il peut y avoir un intérêt à faire tout de même une exploration biologique chez l'apparenté dans des cas bien sélectionnés (décès chez un membre de la famille dû à une EP idiopathique avant 50 ans par exemple) en expliquant bien là encore les limites de l'interprétation des résultats, qu'un facteur biologique de risque soit trouvé ou non [146].

### Recommandations

*Lorsque le statut biologique du cas index n'est pas connu, l'exploration des sujets asymptomatiques de premier degré n'est pas recommandée. Cette attitude peut se discuter lorsque le cas index est décédé ou perdu de vue (accord professionnel).*

### Synthèse des recommandations

Ces recommandations concernent les explorations dédiées à la MTEV (thromboses veineuses profondes et superficielles, embolies pulmonaires). Elles n'abordent pas le problème des thromboses veineuses de sites « inhabituels » (système nerveux central, thrombose porte ou hépatique...).

Le terme de facteur biologiquement identifiable de risque (FBR), recherché par test de laboratoire, encore appelé « thrombophilie biologique », regroupe les anomalies et particularités constitutionnelles (génétiques) ou acquises de la coagulation qui prédisposent à la TVP.

### Explorations des maladies TE veineuses

#### Préambule

Il est proposé dans ce texte de définir les circonstances déclenchantes (MTEV provoquée) de la manière suivante

- (a) Circonstances déclenchantes majeures  
Immobilisation plâtrée ou fracture d'un membre inférieur ou chirurgie sous anesthésie générale supérieure à 30 minutes ou alitement de plus de trois jours, survenu dans les trois mois précédents, ou cancer actif dans les deux ans précédents (niveau 2)\*
- (b) Circonstances déclenchantes modérées ou mineures  
grossesse ou post-partum, contraception estroprogestative ou THS pris dans l'année ayant précédé la MTEV, voyage de plus de six heures (niveau 2)\*
- (c) Le caractère strictement non provoqué (idiopathique) est retenu en dehors de ces situations

En l'absence de définition consensuelle de l'histoire familiale de MTEV, il est proposé dans ce texte de ne prendre en compte que les antécédents familiaux de premier degré (enfants, parents, fratrie) et de définir comme informatives sur le plan TE les familles dans lesquelles au moins deux apparentés de premier degré ont présenté une MTEV objectivée.

1. La détermination du caractère provoqué ou non d'une MTEV est une démarche fondamentale dans l'appréciation



du risque de récurrence, en dehors de toute connaissance d'éventuels facteurs biologiques de risque (grade A).

2. Il est recommandé de ne pas effectuer de recherche de facteur biologique de risque :

- en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP survenant après 60 ans (grade B),
- en cas de TVS (grade C),
- en cas de premier épisode de TVP distale (grade C), sauf la détection d'APL/anticoagulant circulants chez les patients lupiques (accord professionnel).

3. Il est recommandé de ne pas systématiquement effectuer de recherche de facteur biologique de risque en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP survenant chez un homme avant 60 ans après circonstances déclenchantes (grade B) et en l'absence de famille informative (grade C).

4. En cas d'évènement TE, il est recommandé d'effectuer une recherche de facteurs biologiques de risque

4.1 En cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP

- en cas de 1<sup>er</sup> épisode de MTEV non provoquée survenu avant l'âge de 60 ans, dans le but d'adapter éventuellement la durée de traitement et de définir les conduites à tenir pour les apparentés (grade C),
- chez les femmes en âge de procréer, que l'épisode soit provoqué ou non, compte tenu de l'impact sur la prise en charge des grossesses (grade C).

4.2 En cas de récurrence

- toute récurrence de TVP proximale et/ou EP provoquée ou non, dont le premier épisode est survenu avant 60 ans. Cependant, en cas de récurrence non provoquée, justifiant une anticoagulation au long cours, cette exploration peut être réalisée chez le patient si la découverte d'un facteur biologique de risque est susceptible d'entraîner dans sa famille, une prise en charge particulière d'un apparenté. Elle peut ainsi être restreinte uniquement aux patients ayant une descendance et fratrie de moins de 60 ans (accord professionnel),
- toute récurrence de TVP distale non provoquée dont le premier épisode est survenue avant 60 ans (accord professionnel).

5. En l'état actuel des connaissances, il est recommandé de restreindre, en pratique clinique, les explorations de laboratoire au diagnostic de déficits en inhibiteurs, AT, PC, PS, aux polymorphismes génétiques FVL et FIIIG20210A pour mettre en évidence des formes homozygotes et doubles hétérozygotes et au diagnostic du SAPL (grade C). Dans ce contexte, la présence de ces facteurs biologiques de risque peut renforcer la décision d'un traitement de longue durée dès le premier épisode de MTEV idiopathique.

L'intérêt de la mesure de la concentration plasmatique d'hcy dans la gestion du risque de récurrence, notamment l'estimation de la durée du traitement, est incertain.

Une mesure de l'homocystéinémie plasmatique, en vue de la détection d'hcy sévère ou éventuellement d'homocystinurie, peut être envisagée dans les formes graves de maladie TE chez l'enfant et l'adulte jeune, en particulier lorsque celle-ci s'accompagne d'un tableau neurologique (grade C).

L'intérêt de la mesure de la concentration plasmatique de FVIII dans la gestion du risque de récurrence, notamment l'estimation de la durée du traitement, est incertain.

6. En dehors des mesures des concentrations de PC et PS, l'exploration de première intention sera envisagée même pendant le traitement par AVK, si les résultats de celle-ci sont susceptibles d'influencer la durée du traitement (accord professionnel). Une attention particulière devra être portée à l'interprétation des résultats.

7. La grande hétérogénéité du phénotype clinique de ces facteurs biologiques de risque, et donc du risque de récurrence, doit être prise en compte dans la décision d'arrêt ou de poursuite du traitement anticoagulant. Cette décision nécessite une évaluation par un centre spécialisé et un avis pluridisciplinaire dans le cas des facteurs biologiques de risque majeurs ou complexes (accord professionnel).

### Étude familiale

#### Préambule

Il est rappelé que dans le cadre des études familiales, l'appréciation du risque chez les apparentés doit prendre en compte le caractère informatif de la famille, définie comme deux apparentés de premier degré avec MTEV. Celui-ci confère déjà un risque augmenté de MTEV aux individus asymptomatiques en dehors de toute mise en évidence d'un facteur biologique de risque.

Il n'existe aucune donnée actuelle sur la conduite même des explorations chez les apparentés directs. En cas d'étude familiale, il est proposé de rechercher en première intention, chez les apparentés, le FBR mis en évidence chez le cas index. En cas de négativité de cette première investigation, il est proposé de stopper l'étude familiale. Au contraire, si un facteur biologique de risque est identifié chez l'apparenté, il est recommandé de compléter les investigations afin de rechercher d'éventuels déficits combinés (accord professionnel).

8. Il est recommandé de ne pratiquer d'étude familiale que chez les asymptomatiques de premier degré de moins de 60 ans (grade C).

9. Il est recommandé de proposer l'étude familiale (homme ou femme) en cas de déficit en AT (hors type IIBHBS) (grade B). Dans le doute et en l'absence d'étude, le même raisonnement peut être appliqué en cas de déficit en PC ou PS, polymorphismes multiples de type homozygotie pour le FVL ou FIIIG20210A, ainsi que chez les doubles hétérozygotes (grade C).

10. En cas de diagnostic de FVL ou polymorphisme FIIG20210A à l'état hétérozygote, il est recommandé de n'envisager l'étude familiale qu'aux femmes en âge de procréer et après information claire sur les conséquences éventuelles (contraception, grossesse...) (grade C).
11. Plus spécifiquement chez la femme
- 11.1 Avant prescription d'une CO estroprogestative, l'étude familiale, en cas de polymorphisme simple FVL ou FIIG20210A hétérozygote chez le cas index, est discutable et envisagée au cas par cas (accord professionnel).
- 11.2 Dans tous les cas, si un facteur biologique génétique de risque héréditaire est mis en évidence chez le cas index et que la recherche est négative chez l'apparentée asymptomatique, la décision thérapeutique d'utilisation d'une CO estroprogestative doit être modulée par le caractère informatif de la famille décrit plus haut et donc le risque conféré par les antécédents familiaux seuls (grade B).
- 11.3 En l'absence d'impact dans la prise en charge des grossesses, l'étude familiale, avant une grossesse, chez les femmes asymptomatiques, en cas de FVL ou FIIG20210A hétérozygote chez le cas index, est discutable (grade C) et envisagée au cas par cas (accord professionnel).
- 11.4 Avant la prescription d'un THS, peu de données justifient la recherche de facteur biologique de risque chez une femme asymptomatique avec un antécédent familial de MTEV et celle-ci n'est pas recommandée (accord professionnel).
12. Lorsque le statut du cas index n'est pas connu, l'exploration des sujets asymptomatiques de premier degré n'est pas recommandée. Cette attitude peut se discuter lorsque le cas index est décédé ou perdu de vue (accord professionnel).

La médecine fondée sur les preuves ou *evidence-based medicine*, concept canadien proposé depuis plus de 20 ans, a été universellement acceptée. Le premier fruit a été la création du Collège des American Chest Physicians (ACCP) qui a édité les premières recommandations relatives aux traitements des différentes manifestations de la thrombose.

En a résulté une prolifération de recommandations de différentes Sociétés savantes qui, inévitablement, s'appuient sur les mêmes données de la littérature. Explicitées et rédigées dans la langue nationale, elles ont également l'avantage de tenir compte des spécificités nationales de la présence ou non d'un médicament, par exemple, de la présence d'un accord des autorités de santé propre à chaque pays ou de son absence pour une indication particulière du traitement. Cette évolution a cependant parfois l'inconvénient d'émettre un avis différent d'un pays à un autre, ce qui risque de réduire la force de conviction des recommandations.

C'est dans ce contexte que le Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) a réuni un groupe de spécialistes du terrain pour échanger sur la pratique des explorations de thrombophilie dans les maladies thromboemboliques veineuses.

Un petit nombre de questions quotidiennes ont reçu une réponse avec un niveau d'évidence selon une cotation différente de celle de l'ACCP mais conforme à celle de la Haute Autorité de santé (HAS).

Ce travail important et de qualité a permis de faire des recommandations ou des suggestions professionnelles.

Il faut noter le cas particulier des accidents thromboemboliques chez les femmes enceintes pour lequel les auteurs de ce travail du GEHT n'ont pas rediscuté les précédentes recommandations françaises qui mériteraient d'être réactualisées. Force est de reconnaître l'absence d'études contrôlées permettant de rehausser les niveaux d'évidence, le plus souvent faibles dans ce chapitre, ce qui renforce l'importance du groupement médical au cas par cas.

Au total, les auteurs méritent des félicitations pour ce texte auquel le Journal des Maladies Vasculaires est heureux et honoré d'ouvrir ses colonnes pour le porter à la connaissance des médecins vasculaires intéressés au quotidien par ces questions.

MM Samama

## References

- [1] Grody WA, Griffin JH, Taylor AK, Korf BR, Heit JA, ACMG Factor V Leiden Working Group. American College of Medical Genetics Consensus. Statement on factor V Leiden mutation. Testing. Genet Med 2001;3:139-48.
- [2] Olson JD. College of American Pathologists Consensus Conference XXXVI: Diagnostic. Issues in thrombophilia. Arch Pathol Lab Med. 2002;126:1277-80.
- [3] Press RD, Bauer KA, Kujovich JL, Heit JA. Clinical utility of factor V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. Arch Pathol Lab Med 2002;126:1304-8.
- [4] Emmerich J. À qui faire un bilan de thrombophilie et lequel? Rev Prat 2007;57:711-23.
- [5] Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999;353:1167-73.
- [6] De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. Thromb Haemost 1994;72:352-8.
- [7] Coppens M, van Mourik JA, Eckmann CM, Büller HR, Middeldorp S. Current practise of testing for inherited thrombophilia. J Thromb Haemost 2007;5:1979-81.
- [8] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). Chest 2008;133(Suppl. 6):454S-545.
- [9] Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? Br J Haematol 2008;143:321-35.

- [10] Brouwer JLP, Veeger NJGM, Kluin-Nelemans C, van der Meer J. The pathogenesis of venous thromboembolism: evidence for multiple interrelated causes. *Ann Intern Med* 2006;145:807-15.
- [11] van der Meer FJ, Koster T, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1997;78:631-5.
- [12] Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann Intern Med* 2004;140:330-7.
- [13] Sanson BJ, Simioni P, Tormene D, Moia M, Friederich PW, Huisman MV, et al. The incidence of venous thromboembolism in asymptomatic carriers of a deficiency of antithrombin, protein C or protein S: a prospective cohort study. *Blood* 1999;94:3702-6.
- [14] Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJ, Pabinger I, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost* 2005;3:459-64.
- [15] Hille ET, Westendorp RG, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Mortality and causes of death in families with the factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C). *Blood* 1997;89:1963-7.
- [16] Heijmans BT, Westendorp RG, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. The risk of mortality and the factor V Leiden mutation in a population-based cohort. *Thromb Haemost* 1998;80:607-9.
- [17] Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindpaintner K, Hennekens CH. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995;92:2800-2.
- [18] Huerta C, Johansson S, Wallander MA, Garcia Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007;167:935-43.
- [19] Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.
- [20] Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
- [21] Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87:7-12.
- [22] Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2002;137:955-60.
- [23] Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523-6.
- [24] Schulman S, Riiedin AN, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulation after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
- [25] Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdre L, Lunghi B, Bernardi F, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003;108:313-8.
- [26] Vossen CY, Walker ID, Svensson P, Souto JC, Scharrer I, Preston FE, et al. Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1992-7.
- [27] Schambeck CM, Schwender S, Haubitz I, Geisen UE, Grossmann RE, Keller F. Selective screening for the factor V Leiden mutation: is it advisable prior to the prescription of oral contraceptives? *Thromb Haemost* 1997;78:1480-3.
- [28] Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Family history for venous thromboembolism and the risk for recurrence. *Am J Med* 2006;119:50-3.
- [29] van Sluis GL, Söhne M, El Kheir DY, Tanck MW, Gerdes VE, Büller HR. Family history and inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2006;4:2182-7.
- [30] Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
- [31] Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-60.
- [32] Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'étude de la thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657-60.
- [33] Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism aetiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.
- [34] Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerström J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692-9.
- [35] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001;86:452-63.
- [36] Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
- [37] Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
- [38] Couturaud F, Kearon C, Leroyer C, Mercier B, Abgrall JF, Le Gal G, et al. Incidence of venous thromboembolism in first-degree relatives of patients with venous thromboembolism who have factor V Leiden. *Thromb Haemost* 2006;96:744-9.
- [39] Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, Lärfars G, Carlsson A, Nicol P, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006;4:734-42.
- [40] Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
- [41] Ridker PM, Glynn RJ, Miletich JP, Goldhaber SZ, Stampfer MJ, Hennekens CH. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism among heterozygous carriers of FV Leiden mutation. *Ann Intern Med* 1997;126:528-31.
- [42] Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008;6:1474-7.
- [43] Piette JC, Cacoub P. Antiphospholipid syndrome in the elderly: caution. *Circulation* 1998;97:2195-6.

- [44] Cohn D, Vansenne F, de Borgie C, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:CD007069
- [45] Cohn DM, Middeldorp S. Early termination of the multicentre randomised clinical trial to evaluate the benefit of testing for thrombophilia following a first venous thromboembolism: the NOSTRADAMUS study. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008;152:2093-4.
- [46] Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.
- [47] Eichinger S, Pabinger I, Stumpfien A, Hirschl M, Bialonczyk C, Schneider B, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1997;77:624-8.
- [48] van Den Belt AG, Sanson BJ, Simioni P, Prandoni P, Büller HR, Girolami A, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997;157:2227-32.
- [49] Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, Scudeller A, Sardella C, Prins MH, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997;336:399-403.
- [50] Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, D'Andrea G, Cappucci G, Iannaccone L, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin GA20210 gene variant. *Ann Intern Med* 1998;129:89-93.
- [51] De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999;341:801-6.
- [52] De Stefano V, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, Leone G. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica* 2006;91:695-8.
- [53] Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, Wiman B, Egberg N, Johnsson H. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999;81:684-9.
- [54] Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Manfrin D, Tormene D, Gavasso S, et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood* 2000;96:3329-33.
- [55] Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:215-8.
- [56] Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent thrombo-embolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
- [57] Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2351-61.
- [58] Santamaria MG, Agnelli G, Taliani MR, Prandoni P, Moia M, Bazzan M, et al. Thrombophilic abnormalities and recurrence of venous thromboembolism in patients treated with standardized anticoagulant treatment. *Thromb Res* 2005;116:301-6.
- [59] Garcia-Fuster MJ, Forner MJ, Fernandez C, Gil J, Vaya A, Maldonado L. Long-term prospective study of recurrent venous thromboembolism in patients younger than 50 years. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2005;34:6-12.
- [60] Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:729-36.
- [61] Wåhlander K, Eriksson H, Lundström T, Billing Clason S, Wall U, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism or bleeding in relation to thrombophilic risk factors in patients receiving ximelagatran or placebo for long-term secondary prevention of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2006;133:68-77.
- [62] Eichinger S, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Mannhalter C, et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999;81:14-7.
- [63] Schulman S, Ogren M. New concepts in optimal management of anticoagulant therapy for extended treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006;96:258-66.
- [64] Brouwer JLP, Lifering WM, Kate MKT, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJGM, van der Meer J. High long term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost* 2009;101:93-9.
- [65] Dentali F, Gianni M. VTE recurrence in patients with inherited deficiencies of natural anticoagulant. *J Thromb Haemost* 2009, 101:5-6.
- [66] Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5-9.
- [67] Tirado I, Mateo J, Soria JM, Oliver A, Martínez-Sánchez E, Valtvé C, et al. The ABO blood group genotype and factor VIII levels as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2005;93:468-74.
- [68] Kyrle P, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2000;343:457-62.
- [69] Cristina L, Benilde C, Michela C, Mirella F, Giuliana G, Gualtiero P. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2004;24:504-10.
- [70] Cosmi B, Legnani C, Cini M, Favaretto E, Paiareti G. D-dimer and factor VIII are independent risk factors for recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2008;122:610-7.
- [71] Yap S. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:259-65.
- [72] den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.
- [73] den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998;80:874-7.
- [74] den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005 3:292-9.
- [75] Naess IA, Christiansen SC, Romundstad PR, Cannegieter SC, Blom HJ, Rosendaal FR, et al. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population - results from the HUNT 2 study. *Br J Haematol* 2008;141:529-35.
- [76] Eichinger S, Stumpfien A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;80:566-9.
- [77] Eichinger S. Homocysteine, vitamin B6 and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004;33:342-4.

- [78] den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WBJ, Cattaneo M, Eichinger S, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood* 2007;109:139-44.
- [79] Ray JG, Kearon C, Yi Q, Sheridan P, Lonn E, Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE-2) Investigators. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:761-7.
- [80] Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303-8.
- [81] Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
- [82] Krnic-Barrie S, Riestter O'Connor C, Looney SW, Pierangeli S, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. *Arch Intern Med* 1997;157:2101-8.
- [83] Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998;104:332-8.
- [84] Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the anti-phospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-8.
- [85] Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848-53.
- [86] Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7.
- [87] Pelissier C, Basdevant A, Conard J, Eglhoff M, Husson T, Guyenne TT. Progestogen contraception using chlormadinone acetate in women presenting high vascular risk. (A gynecoenocrine, metabolic and vascular study) *Contracept Fertil Sex* 1987;15:45-54.
- [88] Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004;70:437-41.
- [89] Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy - results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000;84:961-7.
- [90] Høibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, Mowinkel MC, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism - results from a randomized, double-blind, clinical trial. *Thromb Haemost* 2001;85:775-81.
- [91] Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1439-44.
- [92] Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:949-54.
- [93] De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio Mannucci P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006;135:386-91.
- [94] Voke J, Keidan J, Pavord S, Spencer NH, Hunt BJ, British Society for Haematology Obstetric Haematology Group. The management of antenatal venous thromboembolism in the UK and Ireland: a prospective multicentre observational survey. *Br J Haematol* 2007;139:545-58.
- [95] Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:457.e1-21.
- [96] Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J, American College of Chest Physicians Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest* 2008;133 (Suppl. 6):844S-86.
- [97] SFAR 2005. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique (RPC) 2005: [http://www.sfar.org/s/IMG/pdf/preventionmte\\_rpc.pdf](http://www.sfar.org/s/IMG/pdf/preventionmte_rpc.pdf).
- [98] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest* 2008;133(Suppl. 6):381S-453.
- [99] Lindahl TL, Lundahl TH, Nilsson L, Andersson CA. APC-resistance is a risk factor for postoperative thromboembolism in elective replacement of the hip or knee - a prospective study. *Thromb Haemost* 1999;81:18-21.
- [100] Bowler DJ, Bale E, O'Byrne J. Factor V Leiden: prevalence and thromboembolic complications after total hip replacement in Ireland. *Ir J Med Sci* 2007;176:273-7.
- [101] Engesser L, Broekmans AW, Briet E, Brommer EJ, Bertina RM. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann Intern Med* 1987;106:677-82.
- [102] Pabinger I, Schneider M. Hereditary deficit in antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH) Study Group in Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:742-8.
- [103] Hanson JN, Ascher E, DePippo P, Lorensen E, Scheinman M, Yorkovich W, et al. Saphenous vein thrombophlebitis (SVT): a deceptively benign disease. *J Vasc Surg* 1998;27:677-80.
- [104] De Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, Perneger T, Reber G, Bounameaux H. Superficial vein thrombosis of the lower limb: influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. *Thromb Haemost* 1998;80:239-41.
- [105] Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E, De Stefano V, Chiusolo, Manucci PM. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;82:1215-7.
- [106] De Godoy JM, Bataglia F, Braile M. Superficial thrombophlebitis and anticardiolipin antibodies - report of association. *Angiology* 2001;52:127-9.
- [107] De Godoy JM, Braite DM. Protein S deficiency in repetitive superficial thrombophlebitis. *Clin Appl Thromb Haemost* 2003;9:61-2.
- [108] Schonauer V, Kyrle PA, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2003;37:834-38.
- [109] Caprini JA, Goldshtein S, Glase CJ, Kataway H. Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:550-5.
- [110] Martinelli I, Battaglioli T, Razzari C, Manucci PM. Type and location of venous thromboembolism in patients with factor V Leiden or prothrombin G20210A and in those with no thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2007;5:98-101.

- [111] Huisman MV, Klok FA, Karami Djurabi R, Tormene D, Simioni P, Prandoni P. Factor V Leiden is associated with more distal location of deep vein thrombosis of the leg. *J Thromb Haemost* 2008;6:544-5.
- [112] Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2006;95:56-64.
- [113] Lensen R, Rosendaal F, Vandenbroucke J, Bertina R. Factor V Leiden: the venous thrombotic risk in thrombophilic families. *Br J Haematol* 2000;110:939-45.
- [114] Morange PE, Aillaud MF, Frère C, Brunet D, Barthelet MC, Morange S, et al. Risk of a first venous or arterial event in carriers of a familial thrombophilic defect. XXI Congress International Society of Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 2007 [abstr O-T-008].
- [115] Couturaud F, Leroyer C, Julian J, Kahn S, Ginsberg J, Wells P, et al. Risk of venous thromboembolism in first degree relatives of patients with unprovoked VTE who do not have factor V Leiden or the G20210A prothrombin gene mutation. XXI Congress International Society of Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 2007 [abstr O-T-010].
- [116] Lensen RP, Bertina RM, de Ronde H, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Venous thrombotic risk in family members of unselected individuals with factor V Leiden. *Thromb Haemost* 2000;83:817-21.
- [117] Middeldorp S, Henkens CM, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, van der Meer J, et al. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:15-20.
- [118] Middeldorp S, Meinardi JR, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, van Der Meer J, et al. A prospective study of asymptomatic carriers of the factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2001;135:322-7.
- [119] Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999;81:198-202.
- [120] Simioni P, Tormene D, Prandoni P, Zerbinati P, Gavasso S, Cefalo P, et al. Incidence of venous thromboembolism in asymptomatic family members who are carriers of factor V Leiden: a prospective cohort study. *Blood* 2002;99:1938-42.
- [121] Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, De Stefano V, Castaman G, Mannucci PM. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol* 2000;111:1223-9.
- [122] Sie P. Bilan biologique de la thrombose veineuse : quelles conditions et quel coût ? *Sang Thromb Vaiss* 2006;18:523-8.
- [123] Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006;10:1-110.
- [124] Creinin MD, Lisman R, Strickler RC. Screening for factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. *Fertil Steril* 1999;72:646-51.
- [125] Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost* 2005;3:305-11.
- [126] van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med* 2007;167:282-9.
- [127] Couturaud F, Leroyer C, Mottier D, groupe d'étude de la thrombose de Bretagne Occidentale (GETBO). Risk factors and clinical presentation of venous thromboembolism according to the age of relatives of patients with factor V Leiden. *Thromb Haemost* 2008;99:793-4.
- [128] Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III-, protein C- and protein S-deficiency taking oral contraceptive medication. The GTH Study Group on natural inhibitors. *Thromb Haemost* 1994;71:548-52.
- [129] Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000;160:49-52.
- [130] Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-32.
- [131] Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495-500.
- [132] Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-5.
- [133] Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996;125:955-60.
- [134] McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183-8.
- [135] Pabinger I, Nemes L, Rintelen C, Koder S, Lechler E, Loreth RM, et al. Pregnancy-associated risk for venous thromboembolism and pregnancy outcome in women homozygous for factor V Leiden. *Hematol J* 2000;1:37-41.
- [136] Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001;86:800-3.
- [137] Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyak K, van der Meer J, Büller HR. The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. *Br J Haematol* 2001;113:553-5.
- [138] Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-96.
- [139] Simioni P. Who should be tested for thrombophilia? *Curr Opin Hematol* 2006;13:337-343.
- [140] Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V, Palareti G, et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1026-33.
- [141] van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1999;94:2590-4.
- [142] Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, van der Meer J. High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. *Br J Haematol* 2007;138:110-6.
- [143] Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, van Pampus ECM, Koopman MMW, Hamulyak K, et al. Prothrombin 20210A

- mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. *Arch Intern Med* 2004; 164:1932–7.
- [144] Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632–7.
- [145] Martinelli I, Battaglioli T, De Stefano V, Tormene D, Valdrè L, Grandone E, et al. The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin G20210A. *J Thromb Haemost* 2008;6:494–8.
- [146] Pernod G, Jouk PS, Bosson JL, Carpentier PH, Polack B. More on: asymptomatic thrombophilia - a family affair. *J Thromb Haemost* 2005;3:1329–30.