



HAL
open science

Un taux élevé de facteur II est-il un facteur de risque de récidive thromboembolique veineuse ?

Benjamin Ally

► To cite this version:

Benjamin Ally. Un taux élevé de facteur II est-il un facteur de risque de récurrence thromboembolique veineuse?. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01198899

HAL Id: dumas-01198899

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01198899>

Submitted on 14 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

N°68

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le 02 Juin 2015
Par **Benjamin, Patrick ALLY**
Né le 19 Juillet 1986 à Nogent sur Marne (94)

**UN TAUX ELEVE DE FACTEUR II EST-IL UN
FACTEUR DE RISQUE DE RECIDIVE
THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE ?**

Directrice de thèse
Docteur FREYBURGER Geneviève

Jury

Professeur ROUDAUT Raymond
Professeur CONSTANS Joël
Professeur MERCIE Patrick
Docteur BOULON Carine
Docteur FREYBURGER Geneviève

Président
Rapporteur
Juge
Juge
Directrice

REMERCIEMENTS

AU JURY

A mon Président de thèse

Monsieur le Professeur Raymond ROUDAUT
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Chef de Service de l'unité des maladies des valves cardiaques
Chef du pôle Cardio-thoracique
Hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie pour votre collaboration dans la mise en œuvre de ce travail.

Je vous remercie également d'avoir été le premier à accepter d'intégrer ce jury.

Je vous prie de croire en mon plus grand respect.

A mon Juge et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Joël CONSTANS

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Chef de Service de Médecine Interne et Vasculaire, unité 16

Responsable de l'enseignement du DESC de médecine vasculaire

Hôpital Saint André, CHU de Bordeaux

Vous m'avez permis de découvrir la médecine vasculaire, vaste discipline qui repose sur une connaissance solide de la clinique complétée par une approche échographique.

Vous m'avez intégré à l'enseignement du DESC de médecine vasculaire alors que je n'étais qu'un jeune interne.

Vous m'avez proposé ce travail et avez évalué son intérêt scientifique.

Votre regard éclairé m'a permis d'y apporter des améliorations, je vous adresse tous mes remerciements.

Soyez assuré de mon plus profond respect.

A mon Juge

Monsieur le Professeur Patrick MERCIÉ

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Chef de Service de médecine interne et immunologie clinique, unité 28

Hôpital Saint André, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Soyez assuré de ma plus grande reconnaissance.

Je vous prie de croire à mon plus profond respect.

A mon Juge

Madame le Docteur Carine BOULON

Praticien Hospitalier

Service de Médecine Interne et Vasculaire, unité 16

Hôpital Saint André, CHU de Bordeaux

Je suis très honoré que tu fasses partie du jury de ma thèse.

Je te remercie vraiment d'avoir accepté d'intégrer ce jury, un peu en dernière minute.

Je te remercie aussi pour mon semestre à la 16th unit of Saint André, pour ta gentillesse et ta présence.

Je te témoigne ma plus grande considération et tout mon respect.

A ma Juge et Directrice de thèse

Madame le Docteur Geneviève FREYBURGER

Praticien Hospitalier

Service d'Hématologie biologique

Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail, et je vous adresse ma plus grande reconnaissance.

Lorsque vous m'avez parlé de ce projet, je ne comprenais pas encore grand-chose à la thrombophilie, même si je participais régulièrement aux Staff Thrombose où j'ai fait pu vous rencontrer. J'ai pu me rendre compte de votre niveau impressionnant de connaissance à ces occasions ou lors de cours pour le DESC de médecine vasculaire, puis lors de nos entretiens, où je l'avoue, j'avais parfois du mal à suivre... même si votre dynamisme forçait l'admiration. C'est grâce à votre disponibilité et votre implication que je vous ai naturellement demandé de diriger ce travail.

Vous avez su me remotiver dans les moments de doute et vos mots d'encouragement m'ont été précieux pour me replonger dans ce labeur que j'ai à tour de rôle détesté et adoré.

J'espère que nous aurons encore l'occasion de travailler ensemble, ne serait-ce que pour les mardis thrombose.

J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes, et je vous remercie une nouvelle fois pour votre aide, et pour tout ce que vous m'avez apporté.

Soyez assurée de mon plus grand respect.

A CEUX QUI M'ONT ACCOMPAGNE TOUT AU LONG DE MON PARCOURS MEDICAL

Pendant ces longues années d'études, et tout au long de mon parcours, j'ai eu la chance de rencontrer des personnes qui m'ont permis d'avancer sur le chemin long et difficile de l'apprentissage médical.

Parce que celui-ci est basé sur le compagnonnage, nous avons la possibilité de profiter des connaissances et de l'expérience de nos aînés. Cela m'a permis de faire des rencontres hors du commun, et je n'oublierai jamais certains conseils avisés, et paroles rassurantes.

Merci à tous les profs, de la maternelle à la fac, de m'avoir donné le goût d'apprendre, cette soif de connaissance et cette curiosité qui transforme le travail en plaisir.

Merci à toutes celles et ceux qui ont pris le temps de m'apprendre ce beau métier, de m'expliquer une prise en charge ou un geste technique. Ces remerciements s'adressent aux aides-soignants, infirmiers, externes, internes, CCA et PH mais aussi aux patients que j'ai eu la chance côtoyer le temps d'un stage ou d'une garde, depuis la PCEM1 jusqu'à maintenant.

Merci à l'Association des étudiants en médecine de Marseille (AEM2) 2006-2007, cette année reste une de mes plus belles expériences, on a été une super équipe ! Merci aussi aux bureaux d'avant et après qui ont su faire de l'AEM2 ce qu'elle est aujourd'hui !

Merci à toute les équipes du CHU de Marseille, pour les stages planqués et ceux où j'en ai bavé, d'avoir pris le temps de vous occuper du petit externe que j'étais.

Merci à toute l'équipe du service de Cardiologie de Périgueux. Vous avez fait de moi un interne et m'avez accordé la confiance de m'occuper de vos patients. J'ai pu aborder cette belle discipline qu'est la cardiologie d'une manière globale et sans complexe. Une pensée nostalgique pour les petits topos de milieu de garde, le quizz de la contre visite et la classification des dinosaures. Merci pour vos conseils et votre bienveillance, je garde un excellent souvenir de mon passage parmi vous. Merci à mes chefs géniaux, à Marion, Clotilde et Virginie pour votre amitié

Merci à toute l'équipe de l'unité 16, rebaptisée « The 16th unit of Saint André ». Le CHU, un stage dur, très exigeant mais qui m'a donné de solides armes pour affronter des situations difficiles avec rigueur. Merci Marion d'avoir été présente tous les jours pour nous. Merci à Céline, véritable maman pour les internes, merci à Joël (je me permets pour les remerciements...) et Carine, et merci à FX, Maxime et Rishi : on a quand même bien rigolé !

Merci à toute l'équipe des Urgences – SAMU de Pau qui m'a permis de faire mes premiers pas dans la jungle des urgences. Merci aux internes Palois de ce semestre pour les soirées vins et fromages et les week-ends sur les pistes.

Merci aux Docteurs Etcheto, Senne et Daoulas de m'avoir fait découvrir la médecine générale de cabinet dans la belle région Bayonnaise. J'ai vécu de beaux moments avec les patients dans une intimité que ne permet pas la médecine hospitalière. Vos approches différentes mais parfaitement complémentaires ont été idéales pour m'offrir une vision globale de la médecine générale.

Merci à toute l'équipe du service de gynécologie-obstétrique de Périgueux. J'ai vraiment apprécié ce stage avec vous, pour vos personnalités et votre histoire et pour m'avoir encadré à chaque fois que j'en avais besoin. Merci à la Two-fingers team de SOS fufounes pour les interminables pauses – café, votre solidarité et votre amitié. Merci à tous les internes de Périg'land pour votre sympathie, pour les soirées, les parties de billard et laser game, les petits plats partagés et à ceux qui m'ont aidé à mettre tous les courriers sous pli pour cette thèse.

Un grand merci et une attention spéciale pour le service de médecine interne et vasculaire – 6^{ème} EST de l'hôpital de Libourne. Merci aux secrétaires pour leur gentillesse et leurs sourires y compris pour les courriers de dernière minute, merci aux ASH, aux aides-soignantes et aux infirmières (et aux deux mecs de l'équipes) pour leur professionnalisme à toute épreuve. J'ai la chance de travailler avec vous, dans une équipe humaine et soudée, qui se soucie avant tout du bien-être du patient, même lorsque la charge de travail est énorme. Vraiment merci, j'ai énormément d'admiration et de respect pour vous. Vous êtes toutes et tous des personnes d'exception.

Merci à la cardiologue de poche Elpetitp, arrivée si prude et repartie experte et fan d'enquêtes très spéciales.

Merci Pascal pour ta gentillesse à toute épreuve, je suis toujours impressionné par ton savoir et ton expérience que tu partages à chaque occasion.

Merci Hélène, chère colocatrice de bureau, pour ton entrain inépuisable, pour être toujours disponible dès qu'on a une bestiole à exterminer et pour ta gentillesse.

Merci Alexandre, alias Maître Gam's, parce que tu es un super co-assistant, parce que tu es fan d'IAM, parce que tu es aussi là pour m'aiguiller quand j'en ai besoin et me donner des petits conseils bien utiles.

Enfin, merci à toi Damien, d'être un OVNI dans le monde de la médecine hospitalière, pour ta pédagogie permanente, pour ton humanité, pour les caresses mortelles du dos de la main, pour tes coups de gueule et pour les blagues salaces du contre-staff du vendredi. Merci d'avoir été si tolérant pour ce retard dans ma thèse, d'aimer les casquettes Ricard, de m'avoir accueilli comme assistant. J'ai appris et j'apprends encore énormément à tes côtés à être un meilleur médecin en pratiquant une médecine plus humaine, efficace et raisonnée.

Et enfin, un énorme merci à Anji, interne de santé publique, pour les heures que tu as passé à faire et refaire les calculs, souvent en un temps record, et pour avoir essayé de m'expliquer quelques bases de statistique (et vive Starcraft !)

A MES PROCHES

Merci à mon épouse, Sophie. Tant de chemin parcouru ensemble, depuis ce mois de Décembre 2006 où je t'ai rencontré pour la première fois... je serai maintenant incapable de vivre sans toi. Tu es toujours là pour moi, tu sais me dire les bons mots au bon moment et même quand je ne te facilite pas la tâche, tu lis en moi comme dans un livre. Tous ces beaux moments, mais aussi les plus difficiles, nous les avons traversés ensemble, construisant petit à petit de solides fondations pour notre avenir, à deux et bientôt plus... Tu continues de croire en moi quand je n'y crois plus, et tu me permets d'avancer. Bientôt, tu vas m'offrir le plus beau des cadeaux, et j'ai hâte de te voir maman, et moi papa, pour continuer notre belle histoire d'amour et agrandir la famille à notre image : heureux et toujours là pour l'autre. Je t'aime.

Merci à mes parents. Merci de m'avoir encouragé depuis mon enfance, de m'avoir rassuré quand j'avais peur, d'avoir été fiers de moi ce qui me poussait à toujours faire de mon mieux. Merci pour votre amour de chaque instant, de m'avoir offert les meilleures conditions de réussite. Maman, tu sais toujours avoir un mot ou une attention gentille, tu es si protectrice que rien ne peut arriver quand on est avec toi. Papa, tu m'as toujours poussé dans les études et j'espère que tu es fier du résultat. Je vous aime.

Merci à mon frère, Jérémy, parce que je t'adore, parce qu'on est différents mais qu'on se ressemble, parce que tu es drôle, serviable, intelligent, toujours présent pour ta famille. Je t'aime ma gueule.

Merci à mes grands-parents, Roger et Jacqueline, Mamode et Pierrette. Mon regret est de ne pas vous voir assez souvent. Merci pour tous ces moments depuis mon enfance, de m'avoir pourri-gâté, de m'avoir appris la cuisine, de m'avoir parlé de votre jeunesse et de toutes les attentions que vous avez pu avoir à mon égard.

Merci à mes amis marseillais.

Merci à tous mes cousins, cousines, oncles et tantes, proches ou lointains, pour votre gentillesse, votre générosité et pour tous les moments passés ensemble.

Merci à ma belle-famille, qui est ma famille tout court, de m'avoir accueilli avec toute cette générosité et cette belle âme qui vous caractérise. Merci Gérard et Pascale de me traiter comme un fils, je suis vraiment heureux d'agrandir ma famille avec vous. Merci Céline pour ta douceur, tu vas être une super tata, merci mamie Tonie pour ta gentillesse (et les biscuits de Noël), merci Edouard de connaître tout sur tout. Merci à tous les oncles et tantes, les cousins cousines (et un gros bisou pour ma filleule Lisa) de m'avoir adopté. Un merci tout spécial pour Sylvie, qui dès le début m'a appelé son neveu, tu n'as laissé que des bons souvenirs de toi et tu vis toujours à travers nous, nos réunions de famille, nos éclats de rire et de ceux de tes enfants et petits-enfants.

Merci à tous mes co-internes et à tous les internes que j'ai pu rencontrer, et la liste est longue. Vous avez apporté du soutien et du fun dans ces études pas toujours facile. Merci aux copains bordelais, d'avoir adopté des marseillais égarés loin de leur soleil.

Bon allez, c'était une feinte : merci aux potes marseillais. Je sais que si j'oublie quelqu'un vous allez vous vexer alors Manu, Cali, Laurent, Nicole, Pouett, Louis, Quarti, Laz', Aroun, Mag, Cocow, Manue, Léa, Thomas, Jeff, Justine, Minimoi, Cokhott, Hazel, Sokh, Moog, Flo, Sami l'anaconda, JC, Blandine, le duc... Je crois que j'ai tout le monde... Merci à vous tous, je suis toujours heureux lorsqu'on se retrouve, même pour une soirée. Loin des yeux, près du cœur. Et merci Gérald, je sais que tu veilles sur nous tous depuis les étoiles.

Merci à tous.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEE	16
INTRODUCTION GENERALE	18

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

1. La maladie thromboembolique veineuse.....	21
1.1. Définition	21
1.2. Épidémiologie générale	22
1.3. Prise en charge et devenir des patients	24
1.3.1. Le traitement anticoagulant	24
1.3.2. Les complications.....	25
2. Hémostase et MTEV	27
2.1. Physiologie de l'hémostase	27
2.1.1. Hémostase primaire.....	27
2.1.2. Hémostase secondaire.....	30
2.1.3. Fibrinolyse.....	32
2.2. Physiopathologie de la MTEV	34
2.2.1. La stase sanguine	34
2.2.2. L'hypercoagulabilité locale	35
2.2.3. Lésion de l'endothélium veineux.	35
3. La thrombophilie et les facteurs de risque de thrombose veineuse	36
3.1. Circonstances de survenue.....	36
3.1.1. MTEV idiopathique	37
3.1.2. Facteur de risque persistant majeur	37
3.1.3. Facteurs déclenchants majeurs transitoires	41
3.1.4. Facteurs déclenchants mineurs	43
3.1.5. Autres facteurs acquis	47
3.2. Facteurs biogénétiques	49
3.2.1. Groupe sanguin ABO.....	49
3.2.2. Déficit en inhibiteur (AT, protéines C et S)	50
3.2.3. Mutation des facteurs de coagulation (FV L et FII G20210A)	53

3.3.	Facteurs démographiques	54
3.3.1.	Age	54
3.3.2.	Sexe.....	54
3.3.3.	Origine ethnique	55
4.	Le bilan de thrombophilie	56
5.	La récurrence thromboembolique	57
5.1.	Définition	57
5.2.	Épidémiologie générale	57
5.3.	Facteurs de risque de récurrence	58
5.3.1.	Épisode idiopathique	58
5.3.2.	Facteur de risque clinique.....	59
5.3.3.	Facteur de risque biologique	60
6.	La prothrombine	62
6.1.	Un rôle central dans la cascade de la coagulation.....	62
6.2.	Variations du taux de facteur II	63
6.2.1.	Hypoprothrombinémie	63
6.2.2.	Hyperprothrombinémie.....	64
6.3.	Mutation G20210A du gène de la prothrombine	64
6.4.	Facteur II et risque de thrombose	65

DEUXIEME PARTIE : REALISATION DE L'ETUDE

1.	INTRODUCTION	69
2.	MATERIEL ET METHODE	70
2.1.	Constitution de la population	70
2.2.	Variable d'intérêt et données disponibles.....	71
2.3.	Modalités pratiques.....	73
2.4.	Méthode de recueil des variables manquantes	74
2.4.1.	Le courrier :.....	74
2.4.2.	Le questionnaire :	74
2.4.3.	Le retour :	75
2.5.	Conception et compilation des questionnaires :.....	76
3.	RESULTATS.....	78
3.1.	Inclusion puis randomisation par strate des patients :	78
3.2.	Description de la population sélectionnée et de celle randomisée par strate.....	79
3.3.	Le recueil des données cliniques	82
3.3.1.	Collecte des données	82

3.3.2.	Compilation des données	83
3.4.	Réponses au questionnaire	84
3.4.1.	Description de la population des réponders.....	84
3.4.2.	Description des réponses.....	87
3.5.	Analyse des données	91
3.5.1.	Modèle statistique	91
3.5.2.	Analyse univariable	92
3.5.3.	Analyse multivariée	93
4.	DISCUSSION	95

ANNEXES

Annexe 1 : Lignes de commande SAS pour l'échantillonnage	104
Annexe 2 : Courrier d'accompagnement pour les patients	105
Annexe 3 : Questionnaire AMC	106
Annexe 4 : Questionnaire AMC au format LaTeX	107
Annexe 5 : Flow chart détaillé	110

BIBLIOGRAPHIE	111
----------------------------	------------

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

ACC	Anticoagulant circulant
ACOD	anticoagulant oraux directs
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMC	Auto Multiple Choice
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
aPL	Anti phospholipides
AT	Antithrombine
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anti vitamine K
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CIVD	Coagulation intra vasculaire disséminée
COP	Contraception orale oestroprogestative
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
EP	Embolie pulmonaire
EDEV	Evènement thromboembolique veineux
FT	Facteur tissulaire
GEHT	Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IDM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle
ISPED	Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement
kDA	Kilo Dalton
LA	Anticoagulant de type lupique
MI	Membre inférieur
MS	Membre supérieur
MDEV	Maladie thromboembolique veineuse
NPAI	N'habite pas à l'adresse indiquée
NSPP	Ne souhaite pas participer
OR	Odd ratio
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor type 1
PC	Protéine C

PCA	Protéine C activée
PS	Protéine S
QCM	Question à choix multiples
RCPA	Résistance à la protéine C activée
RR	Risque relatif
SAPL	Syndrome des antiphospholipides
SFMV	Société française de médecine vasculaire
TCA	Temps de céphaline plus activateur
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TGT	Temps de generation de thrombine
THS	Traitement hormonal substitutif
TP	Taux d'activité prothrombinique vraie
t-PA	Activateur tissulaire du plasminogène
TQ	Temps de Quick
TVP	Thrombose veineuse profonde
TVS	Thrombose veineuse superficielle
TxA2	Thromboxane A2
UI	Unité internationale
u-PA	Urokinase
vWF	Facteur de von Willebrand

INTRODUCTION GENERALE

La MTEV est une pathologie fréquente, entraînant avec des séquelles, avec un risque de récurrence et une mortalité non-négligeables. Tout l'enjeu, en dehors de la prévention primaire, consiste à identifier les patients les plus à risque de récurrence en se basant sur la connaissance de facteurs de risque cliniques et biologiques chez chacun des patients concernés.

L'étude des facteurs de risque thromboembolique pour évaluer le risque de survenue d'un événement ou d'une récurrence peut être vue comme la recherche de la meilleure estimation possible de la balance bénéfice risque entre ETEV et risque hémorragique induit par un traitement anticoagulant préventif. En effet, si certains aspects rendent un traitement anticoagulant indispensable, d'autres ont moins de poids dans la décision et ne l'indiquent pas à eux seul. En revanche, l'association de plusieurs de ces facteurs de susceptibilité peut devenir significative avec une potentialisation des facteurs de risque entre eux. La susceptibilité à la thrombose dépend des circonstances de survenue et d'un état thrombophilique sous-jacent. Cette thrombophilie peut être une anomalie qualitative, comme une mutation, et/ou quantitative avec des variations de taux très pathologiques de facteurs pro ou anticoagulants (ex : déficit en protéine C ou S ou en AT).

Après un rappel sur la maladie thromboembolique veineuse et l'hémostase, nous avons souhaité faire une revue de la littérature pour les principaux facteurs de risque cliniques ou biologiques connus de survenue d'un premier épisode thromboembolique veineux ou d'une récurrence, en insistant finalement sur la prothrombine aussi appelée facteur II. Cet ensemble constituera la première partie de ce travail.

Concernant le taux de prothrombine, comme nous le verrons, la principale cause d'hyperprothrombinémie est la mutation G20210A de son gène. Cependant, on retrouve des taux élevés de facteur II chez des patients non mutés, et à l'inverse, certains patients mutés ont des taux normaux ou bas. Alors qu'il a été établi par Poort et al. (1) qu'un taux élevé de prothrombine était un facteur de risque de premier ETEV, aucune étude à notre connaissance n'a recherché de lien entre ce taux et la récurrence, indépendamment du caractère muté ou non du gène, alors que des données existent pour d'autres facteurs. A contrario, il ne semble pas

y avoir de sur-risque de récurrence thrombotique en cas de mutation isolée du gène du facteur II, malgré des études contradictoires.

Nous avons posé l'hypothèse que le taux de facteur II est plus important que la présence de la mutation G20210A de son gène comme facteur de thrombose, ce qui pourrait expliquer les résultats peu probants des études qui n'ont pris en compte que l'existence de la mutation au détriment du taux de ce facteur, central dans la cascade de la coagulation. Si c'était le cas, on disposerait d'un nouveau marqueur de risque afin de mieux appréhender la susceptibilité d'un patient à la récurrence thromboembolique et de décider de la prolongation d'un traitement anticoagulant, non sans conséquences.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons consacré la seconde partie de notre travail à évaluer la valeur pronostique du taux de prothrombine sur la récurrence d'évènement thromboembolique veineux, au travers d'une étude de cohorte de patients ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie toutes causes confondues.

PREMIERE PARTIE :

REVUE DE LA LITTERATURE

1. LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

1.1. DEFINITION

La Maladie Thrombo-Embolique Veineuse (MTEV) est une entité nosologique qui regroupe la thrombose veineuse profonde (TVP aussi appelée phlébite) et l'embolie pulmonaire (EP), sa principale complication (2,3). Il s'agit de la 3ème maladie cardiovasculaire la plus fréquente après l'infarctus du myocarde (IDM) et l'accident vasculaire cérébral (AVC) (4).

La TVP est l'occlusion partielle ou totale, radiologiquement confirmée, du système veineux profond par un thrombus. Le plus souvent, elle concerne les membres inférieurs mais toutes les veines peuvent être atteintes (membres supérieurs, veines digestives, troncs, cou, tête...). Ce thrombus est susceptible de se détacher, en totalité ou en partie, puis de migrer vers la circulation artérielle pulmonaire en suivant le flux sanguin, réalisant un tableau d'embolie pulmonaire.

La TVP des membres inférieurs est dite proximale quand elle affecte les veines au-dessus du genou (veines poplités, fémorales et iliaques) et distale pour les veines sous le genou.

La thrombose veineuse superficielle (TVS) concerne, par définition, les veines superficielles, en particulier les veines saphènes aux membres inférieurs. Leur diagnostic clinique est plus aisé, mais elles sont dans 10% des cas associées à une TVP (5).

1.2. ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉRALE

La MTEV est un vrai problème de santé publique en raison de sa fréquence et de sa morbi-mortalité, mais également en raison des coûts qu'elle entraîne.

Une étude britannique sur 10 ans (6), publiée en 2014, retrouve une incidence d'un premier épisode de MTEV de 1,315‰ personnes (IC95% : 1,302–1,329) par an et de 1,070 ‰ (IC95% : 1,058–1,082) après exclusion des patients atteints d'un cancer. Ces chiffres sont concordants avec des articles plus anciens qui retrouvent une incidence annuelle d'un premier événement thromboembolique veineux (ETEVE) estimée entre 0,5 et 2‰ dans les populations caucasiennes (2,3,7,8). Cette incidence augmente exponentiellement avec l'âge et le *sex-ratio* oscille autour de la valeur 1 selon la tranche d'âge. Environ 33 à 45% des patients concernés par un ETEVE symptomatique le seront par une embolie pulmonaire (avec ou sans TVP) et 55 à 65% par une TVP seule (6,9). L'incidence semble stable depuis 25 ans (10). La proportion d'EP est également élevée dans les séries incluant des données d'autopsies dans lesquelles elle est retrouvée dans 7 à 30% des cas selon les études (5 à 15% le plus souvent). Dans ces séries, seules un tiers à la moitié des EP étaient diagnostiquées ante mortem (6,9).

Le taux de mortalité globale est élevé dans la MTEV même s'il est difficile de l'appréhender précisément du fait des méthodologies différentes des études :

Dans une étude de cohorte britannique entre 2001 et 2011, incluant 35 373 patients après un premier ETEVE, Martinez et al. (6) estimaient la mortalité toutes causes confondues à 21,6% après un an, 25,5% après 2 ans, 28,9% après 3 ans, 34,5% après 5 ans et 47,1% à 10 ans selon une courbe de Kaplan-Meier.

Le risque de décès pour les patients présentant une EP symptomatique est 18 fois plus important qu'en cas de TVP seule, d'autant que dans un quart des cas, la présentation initiale de l'EP est la mort subite (10). Pour la TVP non traitée, le risque de décès par EP est de 5 à 15% (3).

Le pronostic à court terme est sévère. L'étude LITE (8) a suivi deux cohortes d'adultes américains, de plus de 45 ans, dont 366 ont présenté au moins un ETEVE. Dans cette population, le taux de mortalité à 28 jours d'un ETEVE était de 10% (IC95% : 7% - 13%), avec une variation

de 5 à 25% selon le type : 11% après un premier épisode (9,4% après une première TVP et 15,1% après une première EP) et 25% si associé à un cancer. Le cancer était le seul facteur de risque indépendant de mortalité (RR=5,2; IC95% : 1,4 - 19,9). Une autre étude sur 72 858 patients hospitalisés après un ETEV retrouvait un taux de mortalité à 6 mois de 10,5% et 14,7% pour la TVP et l'EP respectivement (11).

Dans l'étude norvégienne de Naess et al. (7) qui incluait 740 patients après un premier ETEV confirmé, la mortalité à 30 jours était de 9,7% et 4,6% pour l'EP et la TVP respectivement, et jusqu'à 19,1% chez les patients cancéreux. Le taux de mortalité chez les femmes était abaissé de 20% par rapport aux hommes. Il s'agissait d'une étude en population générale chez les plus de 20 ans entre 1995 et 2001.

La MTEV est responsable de plus d'un million de décès par an en Europe, dans trois quarts des cas lors d'une hospitalisation : 34% de mort subite par EP et 59% après une EP non diagnostiquée (12). En France, dans une série autopsique ancienne, la fréquence de l'EP a été estimée à 100 000 cas par an avec 10 000 décès liés uniquement à l'EP, soit 3% de la mortalité générale (13).

Dans le registre ICOPER de 1999, incluant 2454 patients européens et nord-américains, la mortalité toutes causes, 3 mois après un événement thromboembolique, était de 17%, et dans la moitié des cas secondaire à une EP (14).

1.3. PRISE EN CHARGE ET DEVENIR DES PATIENTS

1.3.1. LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Le premier anticoagulant, l'héparine, a été découvert en 1916 puis utilisé à des fins thérapeutiques à partir des années 1940-50. Progressivement, des nouvelles molécules sont apparues : les anti-vitamine K (AVK) dans les années 40, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) à la fin des années 1980, puis le Fondaparinux en 2004. Puis à partir de 2004, les anticoagulants oraux directs (AOD), aussi appelés nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ou non-AVK anticoagulant oraux, ont fait leur apparition avec le ximelagatran, rapidement suivi d'autres molécules (dabigatran, rivaroxaban, apixaban). D'autres AOD sont en cours de développement.

Tous les médicaments anticoagulants sont associés à un risque hémorragique élevé inhérent à leur effet pharmacologique et sont les plus forts pourvoyeurs de iatrogénie médicamenteuse.

Dans son rapport de 2014 (15), l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) fait une synthèse sur les anticoagulants en France : les AVK sont au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves puisqu'ils représentaient 37% d'entre eux en 2004 et 31% en 2009, avec 12,3% des hospitalisations pour effets indésirables. On estime à environ 5 000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an en France.

Pour Guerrouij et al. (16), le risque annuel de saignement majeur sous AVK variait entre 1 et 6% par an selon les critères d'inclusions. Dans une méta-analyse incluant 4374 patients-année (17), le taux de décès était de 9.1% (IC, 2.5% à 21.7%) en cas d'hémorragie majeure chez les patients anticoagulés par AVK depuis plus de 3 mois. Ces chiffres sont à moduler en fonction des facteurs de risque d'hémorragie propres à chaque situation et chaque patient, mais en général, on retient un risque de saignement majeur de l'ordre de 3% par an et par patient.

1.3.2. LES COMPLICATIONS

Les principales complications de la MTEV sont le syndrome post-thrombotique et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

1.3.2.1. L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE

Il s'agit d'une complication peu fréquente mais grave, qui survient chez 2 à 4% des patients après une embolie pulmonaire aiguë ou récidivante (4,18), généralement dans les 2 ans (19). Aux États-Unis, l'incidence annuelle de l'HTAP est de 6,5 par million d'habitants (10).

L'HTAP résulte le plus souvent d'une obstruction du lit vasculaire pulmonaire par des embolies persistantes (19) et elle est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25mmHg persistant 6 mois après le diagnostic d'EP. L'intolérance à l'effort, l'asthénie, et la dyspnée sont les symptômes les plus fréquents. Les autres symptômes peuvent être la gêne thoracique, les syncopes et lipothymies, l'hémoptysie et les œdèmes des membres inférieurs (18). Sans traitement, le pronostic de ces patients est mauvais : l'augmentation des résistances pulmonaires conduit à une augmentation progressive des pressions pulmonaires jusqu'à la défaillance cardiaque droite puis au décès (19).

1.3.2.2. LE SYNDROME POST-THROMBOTIQUE

Le syndrome post-thrombotique, caractérisé par une insuffisance veineuse chronique, est retrouvé chez 20 à 50% des patients après une TVP, même avec un traitement anticoagulant bien conduit (4). C'est la complication la plus fréquente de la MTEV et 5 à 10% des patients développeront un syndrome post-thrombotique sévère, pouvant aller jusqu'à l'ulcère veineux. En règle générale, cette complication apparaît 1 à 2 ans après la TVP. L'incidence cumulée à 20 ans du syndrome post-thrombotique après un épisode thromboembolique veineux est d'environ 25%, et jusqu'à 40% après une TVP proximale. L'incidence cumulée à 20 ans de l'ulcère veineux après MTEV est de 3,7%.

Les principaux facteurs de risque de développer une maladie post-thrombotique sont l'obésité, la persistance des symptômes au niveau des jambes un mois après la TVP, la TVP extensive ou la récurrence homolatérale et l'âge avancé. L'utilisation d'une compression élastique quotidienne pendant 2 ans après une TVP proximale semble en diminuer la fréquence.

Les symptômes du syndrome post-thrombotique sont des douleurs chroniques des membres inférieurs, l'œdème et les troubles trophiques. L'intensité des symptômes est variable, et ils peuvent entraîner une diminution de l'activité et de la capacité à travailler des patients, ce qui entraîne des coûts directs et indirects, avec un recours plus fréquent au système de santé (20,21).

2. HEMOSTASE ET MTEV

2.1. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

L'hémostase est un phénomène physiologique qui entre en jeu de façon quasi immédiate en cas de brèche vasculaire, afin d'éviter une hémorragie. Elle met en jeu de nombreux acteurs et certains mécanismes demeurent encore incompris. L'hémostase physiologique comprend 3 phases : l'hémostase primaire (avec un temps vasculaire et plaquettaire), la coagulation (ou hémostase secondaire) et la fibrinolyse. Ces 3 phases sont très intriquées et leur prépondérance respective dépend du type de lésion. En pratique, même si elles débutent de manière séquentielle, leurs déroulements sont simultanés. En absence de lésion, l'endothélium vasculaire, à l'interface du sang et des vaisseaux, agit comme un isolant entre le milieu sanguin contenant les principaux acteurs de la coagulation, et les éléments du sous-endothélium et de la media. La mise en contact du sang avec le facteur tissulaire, normalement inaccessible aux facteurs présents dans le plasma, est le phénomène déclenchant de la cascade de la coagulation.

2.1.1. HEMOSTASE PRIMAIRE

Réf (22–25)

C'est la première réponse à une brèche vasculaire. Classiquement, on distingue deux temps : le temps vasculaire et le temps plaquettaire.

Le temps vasculaire correspond à la vasoconstriction immédiate mais transitoire du vaisseau lésé et à l'exposition des éléments contenus dans la paroi : fibrinectine et micro-fibrilles du sous-endothélium et facteur tissulaire de la media. La vasoconstriction est étroitement liée à la fixation des plaquettes au sous-endothélium qui, en plus de colmater la brèche, vont relarguer très vite de puissants vasoconstricteurs (TxA2 et sérotonine).

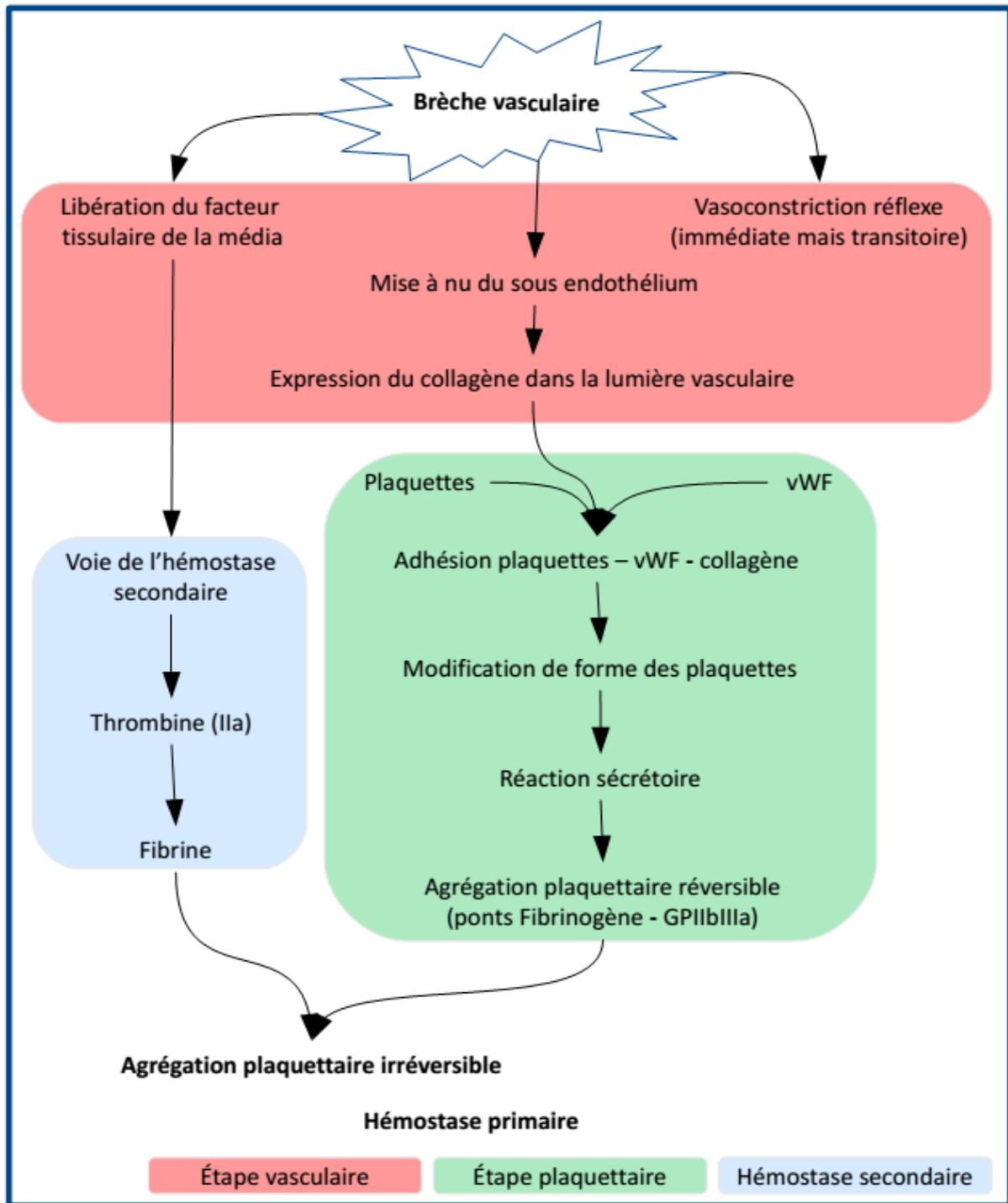
Le temps plaquettaire se déroule en plusieurs étapes et nécessite l'intégrité des fonctions des plaquettes (voir *Figure 1*)

- La mise à nu du sous-endothélium expose les fibres de collagène, permettant son adhésion aux plaquettes. Cette adhésion est possible par la formation de ponts entre

le fibrinogène et les sites de liaison de la membrane plaquettaire (complexe GPIbIX), par l'intermédiaire de facteur von Willebrand. Ce dernier est présent dans le plasma circulant, mais également dans les corps de Weibel-Palade endothéliaux et les granules α plaquettaires.

- Les plaquettes changent de forme, de discoïde à sphérique, et émettent des pseudopodes permettant un plus grand contact intercellulaire.
- La sécrétion granulaire permet de recruter d'avantage de plaquettes et de consolider le clou plaquettaire.
- L'agrégation réversible des plaquettes correspond à la formation de ponts inter-plaquettaires grâce au fibrinogène et à sa liaison au complexe GPIIbIIIa.

Enfin, la dernière étape est l'émission de microparticules capables de fixer les facteurs Va et Xa, conduisant à la formation de thrombine. Cette enzyme-clé change le fibrinogène soluble en fibrine insoluble, transformant le clou plaquettaire en thrombus rouge enserré dans les mailles solides de la fibrine. La richesse en phospholipides de l'agrégat plaquettaire permet la focalisation de la coagulation.



VWF : Facteur de VonWillebrand

Figure 1 : L'hémostase primaire

2.1.2. HEMOSTASE SECONDAIRE

Réf (22,24–26)

L'hémostase secondaire est le processus aboutissant à la formation de thrombine. C'est un phénomène complexe qui suit de nombreuses étapes et implique de nombreux intervenants. La plupart d'entre eux sont synthétisés par le foie, avec un rôle indispensable de la vitamine K dans la synthèse de facteurs activateurs de la coagulation (II – VII – IX – X) et de deux inhibiteurs (protéine C et protéine S). La thrombine, dérivée de la prothrombine (facteur II), a un rôle central ; elle est capable de se s'auto-réguler par des rétrocontrôles positifs ou négatifs.

Elle est classiquement séparée en deux voies : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque (voir *Figure 2*). Ces deux voies sont plus historiques qu'une réalité biologique mais elles sont importantes en pratique puisqu'elles peuvent être explorées par le temps de Quick (TQ) ou Taux d'activité Prothrombinique vraie (TP) et le Temps de Céphaline plus Activateur (TCA) respectivement.

La voie dite extrinsèque est le « starter » de la coagulation. Après une brèche vasculaire, la mise à nu du facteur tissulaire (FT) agit comme un détonateur. Il se lie avec le facteur VII activé (VIIa), qui est seul facteur plasmatique circulant à l'état activé. Le complexe FT-VIIa ainsi formé va permettre l'activation du facteur X, qui va lui-même entraîner la transformation de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Ainsi, cette voie permet la fabrication très rapide et quasi directe d'un taux faible mais croissant de thrombine. Parallèlement, le complexe FT-VIIa va activer de manière plus lente le facteur IX, qui aboutit également à la transformation de la prothrombine en thrombine via l'activation du facteur X. Le facteur XIII, activé par la fibrine, crée des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine et stabilise le thrombus ainsi formé.

Cette première étape est régulée par la diminution de l'accessibilité du facteur tissulaire par sa séquestration derrière un écran de fibrine, et par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor). Le TFPI va inhiber le facteur Xa en formant un complexe TFPI-Xa. Cette étape semble être favorisée par la présence de la protéine S. A son tour, le complexe TFPI-Xa permet de limiter la durée et l'amplitude de la phase d'initiation de la coagulation, en formant un complexe quaternaire inactif avec le FT-VIIa.

Après l'initiation de la coagulation grâce au complexe FT – VIIa, le taux de thrombine va augmenter doucement, permettant l'apparition des premières traces de thrombine. La thrombine produite va permettre une activation plaquettaire puis, à des taux un peu plus élevés, une activation des facteurs V et VIII jusque-là inactifs. Les facteurs Va et VIIIa vont agir comme cofacteurs des facteurs Xa et IXa respectivement, en multipliant leur activité par 100, augmentant très fortement la formation de thrombine (phase d'amplification). Cette nouvelle augmentation conduit à l'activation du facteur XI à la surface des plaquettes activées. Le facteur XIa va entraîner une double activation du facteur X, par une action directe et par l'activation du facteur IX. Il est à noter que le rôle réel du facteur XI est discuté car il pourrait constituer un artefact dans les études in-vitro.

La phase d'arrêt est permise par des systèmes de régulation qui permettent de freiner puis d'arrêter le processus de production de thrombine. Ces mécanismes interviennent tout au long des étapes décrites pour aboutir, in fine, à l'arrêt physiologique de la coagulation. Une déficience d'un de ces mécanismes peut être à l'origine de phénomènes de thrombose pathologique. Les principales actrices de cette dernière étape sont l'antithrombine et la protéine C activée.

L'antithrombine (AT) freine le processus tout au long de la cascade (phase d'initiation, de propagation et d'arrêt), en agissant sur la thrombine libre (II) directement mais aussi sur les facteurs Xa, IXa et XIa (diminution de leurs concentrations par formation de complexes inactifs). Son rôle majeur est bien souligné en cas de déficit par un risque important de thromboses, veineuses ou artérielles.

L'activation de la protéine C (PC) se fait après un clivage protéolytique par la thrombine. La liaison de la thrombine au récepteur endothélial membranaire de la thrombomoduline améliore grandement l'efficacité catalytique de la réaction. La protéine C activée (PCA) va inactiver de manière très efficace les facteurs Va et VIIIa en les clivant sur différents sites. Certains de ces clivages sont inhibés par le facteur Xa et la prothrombine ou favorisés par le cofacteur de la PCA, la protéine S (PS). A noter que le facteur V joue un rôle de cofacteur important dans l'inactivation du facteur VIIIa par la PCA. En cas de mutation Leiden du facteur V, le clivage de l'arginine 506 du facteur Va par la PCA est impossible. La résistance à la PCA (dont la mutation V Leiden est la principale cause) entraîne un sur-risque thrombotique.

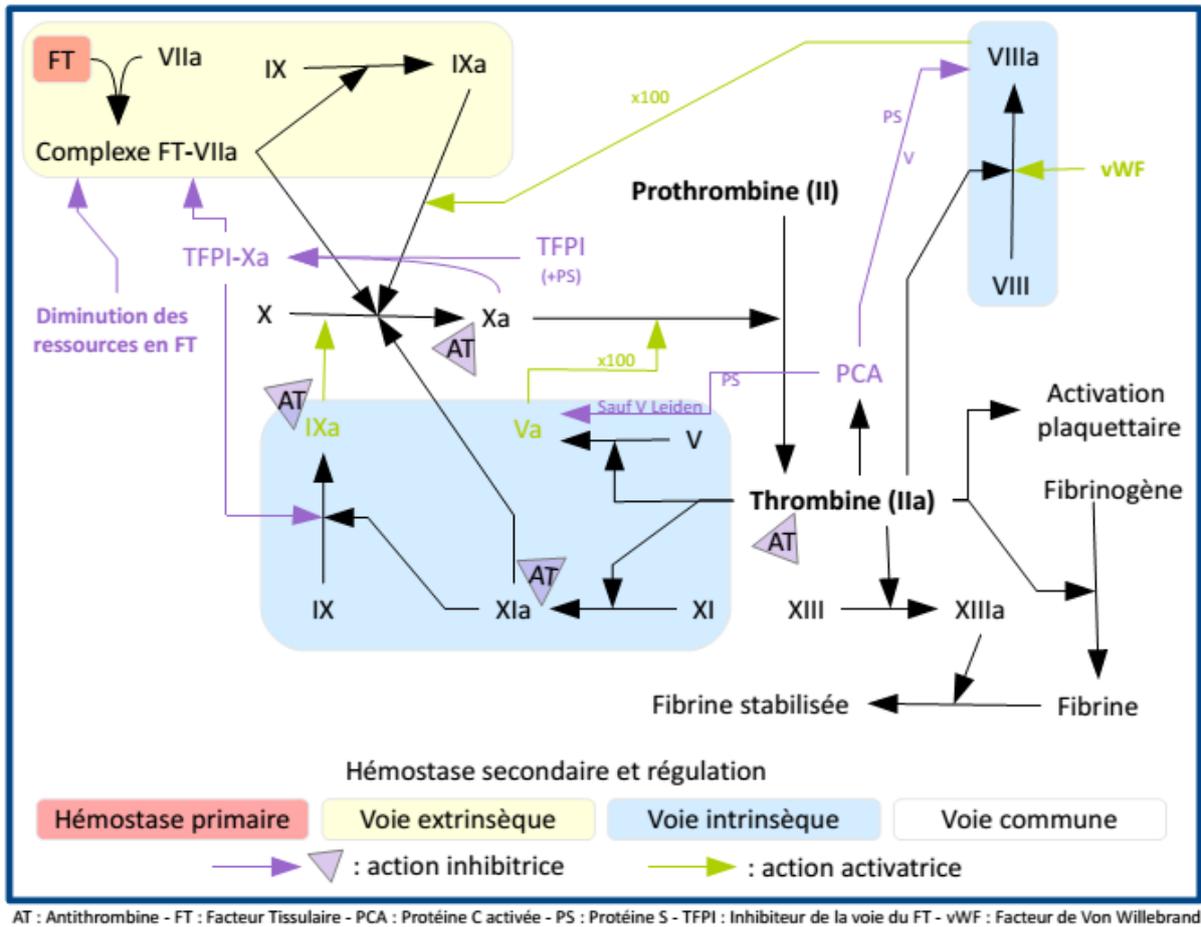


Figure 2: Hémostase secondaire

2.1.3. FIBRINOLYSE

La fibrinolyse est la réponse physiologique pour dissoudre les caillots de fibrine (voir Figure 3). Elle est initiée au contact du caillot par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), celui étant synthétisé par l'endothélium, en réponse à sa stimulation par la présence de thrombine, par une hypoxie ou une inflammation locale. Le t-PA se lie avec la fibrine formant un complexe ternaire avec le plasminogène, ce qui permet la formation de plasmine. Celle-ci peut également être synthétisée directement au niveau de l'endothélium par le t-PA. L'urokinase (u-PA), issue des leucocytes emprisonnés dans le caillot, peut également permettre la formation de plasmine, en synergie avec le t-PA. En plus de l'apport d'origine plasmatique prédominant, les plaquettes apportent du plasminogène au sein du thrombus, jouant ainsi un rôle pro-fibrinolytique. La libération de plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) plaquettaire inhibe les activateurs du plasminogène. Au final, la présence de plasmine a pour

conséquences la lyse des mailles de fibrine constituant le caillot et la libération des produits de dégradation de la fibrine exprimant le motif D-dimère.

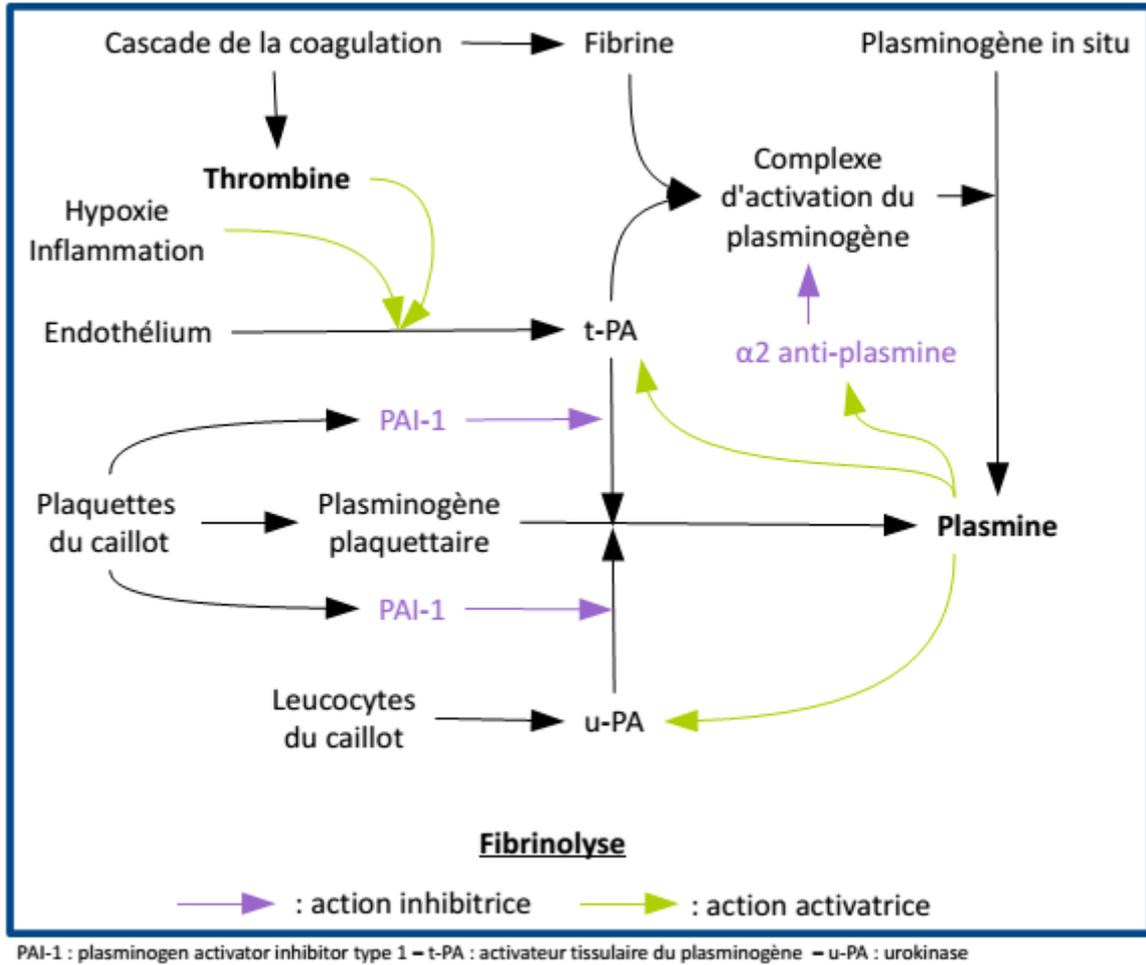


Figure 3 : Fibrinolyse

2.2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MTEV

Réf (27–29)

La physiopathologie de la MTEV est complexe et ne peut être approchée que de manière dynamique : elle est le résultat d'une conjonction de nombreux facteurs. Les principaux éléments favorisant la thrombose ont été décrits par Rudolf Virchow, médecin anatomopathologiste allemand (1821-1902) au milieu du XIX^{ème} siècle (1856), sous forme d'une triade de conditions interdépendantes. Cette triade de Virchow, bien connue, associe la stase sanguine, un état d'hypercoagulabilité et la présence d'une lésion de l'endothélium. Il est reconnu que la thrombose veineuse survient lorsque que ces 3 éléments sont présents de manière simultanée.

2.2.1. LA STASE SANGUINE

C'est un élément majeur de la formation pathologique d'une thrombose. La plupart des études ont montré que les thrombi sont le plus souvent formés dans les zones de diminution du flux sanguin, comme au niveau des pochettes valvulaires veineuses, dans les sinus veineux du mollet ou de la cuisse ou encore dans les zones de bifurcation veineuse. Ceci est particulièrement vrai en cas de mise en défaut de la pompe musculaire veineuse soit par une immobilisation prolongée soit par une incontinence des valves. Il en résulte un état d'hypercoagulabilité local par une activation de la coagulation et des plaquettes secondaire à l'hypoxie et l'acidose, aggravée par la consommation des facteurs anticoagulants (AT et PC) et l'épuisement du système fibrinolytique (u-PA). L'agrégation érythrocytaire qui en résulte aggrave encore cette stase. Il est également suggéré que la distension des vaisseaux secondaire à l'augmentation de pression de la colonne sanguine et le début d'activation de la coagulation pourraient être responsable de lésions de l'endothélium. Enfin, la stase ne favorise pas le déploiement du facteur von Willebrand, le rendant peu accessible à sa protéine de clivage ADAMTS13.

Les principales causes de stase ou de diminution du flux sanguin sont l'immobilisation, l'hyperviscosité sanguine (syndrome myéloprolifératifs, polyglobulie...), l'insuffisance

cardiaque et les obstacles à l'écoulement sanguin (compression veineuse extrinsèque, corps étranger intravasculaire...).

2.2.2. L'HYPERCOAGULABILITE LOCALE

L'hypercoagulabilité correspond à un déséquilibre entre les éléments pro et anticoagulants du sang. La cause de ce déséquilibre peut être soit acquise, de manière permanente ou temporaire, soit congénitale, soit mixte. L'addition des anomalies multiplie le risque de thrombose. Un facteur de risque congénital sévère ayant donné lieu à des événements thrombotiques spontanés implique une thromboprophylaxie adaptée à vie, alors que s'il est acquis, cette prévention ne devra durer que le temps que ce risque existe. Cependant, la présence d'un ou plusieurs facteurs entraînant un état d'hypercoagulabilité est fréquente, et n'entraîne pas forcément de manifestation clinique à type de thrombose. Nous reverrons les différents facteurs de risque et leurs impacts respectifs dans la partie « *3. La thrombophilie et les facteurs de risque de thrombose veineuse* ».

2.2.3. LESION DE L'ENDOTHELIUM VEINEUX.

La lésion de l'endothélium est le substrat physiologique de la coagulation. La coexistence d'une stase et d'un état d'hypercoagulabilité peut expliquer un dérèglement pathologique de la coagulation devant des lésions mêmes minimales de l'endothélium, aboutissant à la thrombose. Ces lésions endothéliales peuvent être d'origines différentes : chirurgie (surtout de hanche), traumatismes externes, produits intraveineux (chimiothérapies, analgésiques, stupéfiants...), hypoxie locale de toute cause (insuffisance cardiaque, tabac, anesthésie), corps étranger intravasculaire (cathéter), syndrome inflammatoire.

3. LA THROMBOPHILIE ET LES FACTEURS DE RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE

Les facteurs de risque de thromboses sont nombreux et ils augmentent d'autant plus le risque qu'ils se cumulent. Ces facteurs de risque n'ont pas tous le même poids dans l'augmentation du risque de survenue de la thrombose. Certains sont acquis, d'autres innés, et ils peuvent être temporaires ou permanents. Enfin, il arrive qu'on ne retrouve aucun facteur de risque, même après une enquête minutieuse. Quand ils existent, ces facteurs de risque sont primordiaux car ils permettent de discuter de la prise en charge du patient mais aussi de celle son entourage : durée du traitement après un premier événement ou une récurrence, dépistage familial des facteurs de risque génétiques, thromboprophylaxie future.

3.1. CIRCONSTANCES DE SURVENUE

L'identification du caractère provoqué ou non d'un ETEV est majeure dans la démarche diagnostique et étiologique. En effet, le caractère idiopathique d'un ETEV induit un risque de récurrence bien supérieur aux facteurs de risque biologiques. Cependant, il n'existe pas de définition consensuelle du caractère provoqué ou non de la MTEV. Des recommandations ont été proposées en 2009 sous l'égide de la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV) et le Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) et proposent de définir les circonstances déclenchantes de la manière suivante (30):

- Circonstances déclenchantes majeures : immobilisation plâtrée ou fracture d'un membre inférieur, ou chirurgie sous anesthésie générale supérieure à 30 minutes, ou alitement supérieur à trois jours survenu dans les trois mois précédents, ou cancer actif dans les deux ans précédents.
- Circonstances déclenchantes mineures ou modérées : grossesse ou post-partum, contraception œstroprogestative (COP) ou traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause pris dans l'année ayant précédé la MTEV, voyage supérieur à 6 heures.
- Caractère idiopathique : aucune de ces situations

Dans les recommandations éditées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS (31)), le contexte clinique de survenue d'un ETEV est défini différemment. Ces situations sont associées à un risque annuel de récurrence après arrêt d'un traitement de 3 mois de 3%, 9% et 9% respectivement.

- Facteurs déclenchants majeurs transitoires : chirurgie, immobilisation prolongée ≥ 3 jours, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois.
- Facteurs de risque persistants majeurs : cancer en cours de traitement et syndrome des anti phospholipides (SAPL).
- Caractère idiopathique : aucune de ces situations.

3.1.1. MTEV IDIOPATHIQUE

La MTEV idiopathique correspond au cas où aucun facteur déclenchant majeur ni aucun facteur de risque persistant majeur n'est retrouvé (31). En pratique, c'est une situation fréquente puisqu'elle concerne presque un patient sur deux : 48% des 366 cas dans l'étude LITE (8) et 47,2% des 35 373 cas dans l'étude de Martinez et al. (6). Ces patients ont deux fois plus de risque de récurrence que ceux chez qui un facteur déclenchant est retrouvé (32), sauf pour le SAPL et le déficit en antithrombine(4,30)(3,29) qui sont à haut risque (4).

3.1.2. FACTEUR DE RISQUE PERSISTANT MAJEUR

3.1.2.1. CANCER

L'association entre cancer et thrombose a été observée la première fois par Bouillard en 1823, mais c'est Trousseau qui, en 1865, en a fait la première description précise.

Environ 20% des cas de thrombose veineuse surviennent dans le cadre d'un cancer dont 50% pour lesquels on ne retrouve aucun autre facteur favorisant (6,33). La thrombose peut être le premier signe d'une néoplasie et près de 10% des patients développeront un cancer dans les

2 ans après un ETEV idiopathique, ce qui correspond à un risque relatif de 1,3. Il faudra être particulièrement vigilant en cas de thrombose de site inhabituel : TVP des membres supérieurs (MS), intra-abdominale ou bilatérale aux membres inférieurs (MI) (4).

Parallèlement, environ 10% des patients atteints de cancer seront concernés par une thrombose veineuse (34) soit un risque 4 à 7 fois plus élevé que les patients non atteints (33,35). Ce risque est variable selon le type et le stade du cancer, l'incidence variant de 0,5 à 20% (36).

La plupart des études (4,33,35,36) s'accordent à dire que l'existence de métastases augmente le risque (OR = 19,8; IC95% : 2,6-149,1), de même que les cancers hématologiques (OR = 28,0; IC95% : 4,0-199,7) ; ce risque étant maximal la première année après la découverte de la néoplasie. Parmi les néoplasies solides, les plus à risque sont les cancers du pancréas, de l'estomac et des poumons, suivies par les atteintes urologiques (rein – vessie) et gynécologiques (ovaires – utérus). Les chimiothérapies, notamment les agents anti-angiogéniques, sont associées à un risque 2 à 6 fois plus élevée de thrombose veineuse (33).

Sur la plan physiopathologique, les changements favorisant la thrombose semblent être une activation plaquettaire, l'activation directe du facteur X, la diminution de la synthèse hépatique des facteurs anticoagulants et à l'inverse, une diminution de la clairance hépatique des facteurs procoagulants ainsi que des phénomènes auto-immuns comme l'apparition d'anticorps anti-phospholipides. Le taux élevé de D-dimères chez les patients cancéreux est un témoignage de cette activation de la coagulation (37).

3.1.2.2. SAPL

Depuis plus de 50 ans, des cas de thromboses ont été décrits par différents auteurs, associés à la présence chez les patients d'anticoagulant de type lupique ou d'anticorps anticardioline. Ces anticorps font partie de la famille des anti-phospholipides (aPL), qui regroupent de nombreux anticorps. La première conférence sur les aPL a eu lieu à Londres en 1984 mais c'est en 1987 que le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) a été défini par Harris et al. comme étant l'association d'une manifestation clinique et d'une anomalie biologique. Les années qui

ont suivi ont vu de nombreuses recherches sur le SAPL, aboutissant en 2006 à la définition toujours en vigueur, reposant sur les critères dits de Sydney (38). Ceux-ci imposent la présence d'au moins un critère clinique et d'au moins un critère biologique :

- Au moins un critère clinique :
 - Un épisode thrombotique : thrombose artérielle ou veineuse confirmée, quelle que soit la localisation.
 - Un des critères obstétricaux :
 - 3 morts fœtales consécutives, avant 10 semaines de grossesse, en absence d'anomalie chromosomique parentale
 - 1 mort fœtale à partir de la 10ème semaine de grossesse, d'un fœtus morphologiquement normal
 - 1 naissance prématurée avant 34 semaines de grossesse pour pré-éclampsie sévère, éclampsie ou insuffisance placentaire
- Au moins un critère biologique, reconstrôlé après 12 semaines et avant 5 ans :
 - Anticoagulants circulants lupiques ou lupus anticoagulants (LA)
 - Anticorps anticardiolipine (aCL), IgG ou IgM, à taux moyen ou élevé (>40 GPL ou MPL ou >99ème percentile), par ELISA
 - Anticorps anti- β 2-glycoprotéine I (β 2GPI), IgG ou IgM, par ELISA

La prévalence du SAPL n'est pas bien connue mais il semble exister une prédisposition génétique, et il concerne les femmes dans 80% des cas. Chez les patients ayant eu un AVC avant 50 ans, les aPL sont retrouvés chez un patient sur 5 et chez 24% des patients ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie après un ETEV (39). Le SAPL peut être primaire dans un cas sur deux ou associé à une autre maladie auto-immune (lupus, Gougerot-Sjogrèn, polyarthrite rhumatoïde...) (40). Le syndrome des anti-phospholipides représente donc un état thrombophilique acquis dû à la présence d'auto-anticorps anti phospholipides (aPL). Les thromboses observées au cours du SAPL surviennent sur une paroi vasculaire saine et touchent tous les territoires vasculaires quelques soient leurs types ou leurs calibres. Les principales manifestations sont les AVC et les thromboses veineuses, plus fréquentes que les

thromboses artérielles, et volontiers emboligènes. Elles concernent préférentiellement les veines profondes des membres inférieurs (40–42).

Le terme d'aPL regroupe une famille très hétérogène d'anticorps circulants qui reconnaissent comme antigène soit directement les phospholipides, soit des protéines se fixant sur les phospholipides comme la bêta-2-glycoprotéine I (β 2GPI) ou la prothrombine. Ces anticorps ne sont pas spécifiques du SAPL mais peuvent être rencontrés au cours de nombreuses autres situations cliniques telles que des infections diverses, certains traitements médicamenteux, des néoplasies, voire chez des individus sains. Dans ces situations, ces aPL sont généralement transitoires et ne prédisposent pas à un risque thrombotique, contrairement à ceux détectés chez les patients avec SAPL (41,42). De plus, les tests disponibles actuellement ne sont pas standardisés, ce qui a pour conséquence une grande variabilité des résultats entre les différents laboratoires. Il est donc indispensable d'effectuer le diagnostic biologique des syndromes des anti phospholipides dans un même laboratoire, et si possible, avec les mêmes réactifs (42,43). Des recommandations sont parues en 2009 à ce sujet (44).

L'effet procoagulant des aPL est dû à une diminution de l'activité des inhibiteurs physiologiques de l'hémostase (inhibition du système PS / PC, du TFPI-1...), à une inhibition de la fibrinolyse et à une activation cellulaire (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes) (41,42).

Dans une étude multicentrique prospective incluant 1000 patients entre 1999 et 2004 répondants aux critères du SAPL (Sapporo), Cervera et al. (45) retrouvaient une récurrence thrombotique chez 16,6%, principalement des AVC. Parmi les 1000 patients suivis, 2,1% avaient une TVP et 2,1% une EP, malgré une anticoagulation ou anti-agrégation selon les cas. Plus tard, une revue de la littérature par Bazzan et al. (46) retrouvait une incidence annuelle de récurrence d'ETEVC entre 3,3 et 9,6%. Cependant, il s'agissait de schémas d'études différents, avec ou sans anticoagulant, avec des suivis variant de 1 à 5 ans, et utilisant soit les critères de Sapporo, soit les critères de Sydney, il était donc difficile de conclure formellement. Ce taux de récurrence est maximal la première année. Dans ces mêmes études, le taux d'hémorragie majeure était compris entre 0,8% et 6%.

Cependant, tous les aPL n'ont pas le même pouvoir procoagulant. La plupart des études s'accordent à dire que le risque est maximal en cas de triple positivité des aPL et que plus le taux d'aPL est haut, plus le risque augmente (39). En cas de triple positivité, le taux de récurrence d'ETEVE était de 12,2% (IC95% : 9,6 – 14,8) à un an, de 26,1% (IC95% : 22,3 – 29,9) après 5 ans et de 44,2% (IC95% : 38,6 – 49,8) après 10 ans, y compris sous traitement anticoagulant efficace (46,47). Dans une étude prospective Pengo et al. (48) ont suivi 104 patients triple positifs aux aPL n'ayant jamais thrombosé. L'incidence annuelle de première thrombose était de 5,3% et de 37,1% à 10 ans. Cette triple positivité était associée à un risque relatif de thrombose de 33,3.

Devant la présence d'un seul aPL, c'est l'anticoagulant de type lupique (« lupus anticoagulant », LA) qui est le plus à risque (OR : 6,14 à 16,2 d'après (49,50)). Le LA a la particularité d'avoir une action anticoagulante in vitro (allongement du TCA par compétition avec les sites de liaisons des facteurs vitamine K dépendant) et une action procoagulante in vivo. L'impact de l'anticardiolipine seul est discuté, avec des résultats discordants (OR : 1,46 à 3,66 d'après (49,50)) et assez peu d'études sur le sujet. C'est surtout la présence d'IgG qui serait thrombogène. Dans une revue de la littérature, il n'y aurait pas d'association significative entre la présence d'un aCL isolé et la survenue d'un ETEVE, alors que cette relation existe pour les événements artériels. De même, il n'y a aucune certitude sur le poids de l'anticorps anti- β 2GPI isolément dans la survenue de la thrombose. Il serait un facteur de risque de survenue d'une première thrombose, et ce, surtout en présence d'un LA (44).

3.1.3. FACTEURS DECLENCHANTS MAJEURS TRANSITOIRES

3.1.3.1. IMMOBILISATION PROLONGÉE

En 1940 pendant la seconde guerre mondiale, Simpson a décrit pour la première fois un lien entre événement thromboembolique et l'immobilisation (51). Il avait en effet remarqué une augmentation des décès par embolie pulmonaire et en cherchant la cause, avait mis en relation l'immobilisation assise prolongée dans les abris anti-bombes et la survenue de mort subite, secondaires à une EP à l'autopsie. Dans les années 1950, Homans (52) à son tour a établi un lien entre l'immobilisation prolongée, en avion, en voiture ou au théâtre et la

survenue d'événements thromboemboliques. Plus récemment, Beasley et al. (53) ont décrit ce qui, selon eux, serait l'illustration du 21^{ème} siècle du lien entre immobilisation et thrombose : la « eThrombosis ». Celle-ci affecterait les personnes assises derrière un ordinateur pendant plusieurs heures d'affilée. Cependant, il est difficile de mesurer la force de ce lien et une immobilisation peut survenir dans de nombreuses situations thrombogènes comme la chirurgie ou les traumatismes.

3.1.3.2. CHIRURGIE ET TRAUMATISMES

La chirurgie et les traumatismes sont des facteurs de risque bien connus et ils dépendent également des autres facteurs de risques liés au patient mais également au type de chirurgie ou de traumatisme. Historiquement, la chirurgie orthopédique était une grande pourvoyeuse d'ETEV puisque en l'absence de prévention, près de la moitié des patients développaient une thrombose phlébographique, et parfois fatale après la pose d'une prothèse totale de genou ou de hanche (54). En 1973 après une chirurgie de genou sous garrot, Cohen et al. (55) retrouvaient 57% de TVP post-opératoires et 11% d'EP après phlébographie systématique sur 35 patients consécutifs. En 1994, Geerts et al. (56) publiaient une étude prospective de recherche de thrombose après traumatisme majeur sur 349 patients : 76% des patients ont présenté une TVP tous traumatismes confondus et jusqu'à 80% des patients en cas de fracture fémorale. Dans le contexte traumatique, aucun de ces patients n'avaient reçu d'anticoagulation préventive. Dans une étude canadienne plus récente sur 1200 patients après fracture de jambe ou de cheville (traités non chirurgicalement) ou fracture de pied ou de rotule (traitée chirurgicalement ou non), seulement 0,6% (IC95% : 0,2 – 1,2%) ont présenté dans les 3 mois une thrombose symptomatique : 5 TVP et 2 EP non fatale. Aucun des patients n'avait reçu d'anticoagulation (57).

Le risque d'ETEV post-opératoire est maintenant bien connu et la Société Française d'Anesthésie Réanimation a publié des recommandations, en fonction du niveau de risque de chaque chirurgie et des facteurs de risque liés au terrain (58). Cependant, malgré cela, le risque n'est pas réduit à néant puisque environ 5% des patients hospitalisés pour prothèse

totale de hanche auront une TVP asymptomatique, 0,5% une TVP symptomatique et 0,5% une embolie pulmonaire (54).

Dans une méta-analyse de 2014 par Sun et al. (59), l'incidence de la TVP variait de 1,8% à 41,2%, avec une moyenne de 6,8% après une chirurgie du genou sous arthroscopie, en l'absence de thromboprophylaxie, avec un risque absolu de 1,5%. Celui-ci était ramené à 0,3% chez les patients sous HBPM. Cette équipe a également mis en évidence dans une étude prospective (60) avec réalisation systématique d'une phlébographie à J3 d'une arthroscopie du genou, une incidence de TVP de 14,9% dont les trois quarts étaient asymptomatiques. Sur 1080 patients opérés pour arthroplastie de hanche ou de genou, Samama et al. (61) ont mis en évidence une incidence d'ETE de 1,8% (IC95% : 1,0 – 2,6%) alors que 99% des patients recevaient une thromboprophylaxie pharmacologique. Chez les patients subissant une chirurgie orthopédique majeure (fracture fémorale ou arthroplastie de hanche ou genou), Akpınar et al. (62) ont retrouvé une incidence d'EP et de TVP de 1,99% et 2,22% respectivement, parmi les 1306 patients inclus, malgré un protocole de prévention thromboembolique incluant des HBPM.

Ainsi, les cas de MTEV postopératoires ne représenteraient plus que 15% des cas de MTEV. Plus étonnant encore, la chirurgie ne serait plus un facteur de risque d'EP mais seulement de TVP. Dans Optimev (63), ceci est vrai pour tous les types de chirurgie et le principal facteur de risque de MTEV postopératoire était, en 2008, l'inadéquation de la thromboprophylaxie ... non appliquée en France dans 25% des cas où elle serait recommandée (54).

3.1.4. FACTEURS DECLENCHANTS MINEURS

3.1.4.1. GROSSESSE ET POST-PARTUM

La MTEV est une des principales causes de décès maternel dans les pays industrialisés, pendant ou juste après la grossesse (4,64). Son incidence est estimée selon les études entre 0,3 et 2,2 pour 1000 grossesses soit 4 à 10 fois plus que le reste des femmes du même âge (64–70) et elle survient de façon à peu près égale au cours des 3 trimestres, avec une

augmentation importante durant le post-partum (64,65). Il s'agit dans 3 cas sur 4 d'une TVP (66,69).

L'EP reste une des principales causes de décès. Le nombre de décès qui lui est attribué en Europe ou aux États-Unis est estimé à 1,1 à 1,5 pour 100 000 grossesses, avec jusqu'à un tiers des décès maternels en Grande-Bretagne. En France, elle représente la 3ème cause de décès maternel avec un taux d'environ 0,95 décès pour 100 000 grossesses, soit 10% de l'ensemble des morts maternelles (65,68,70). Celle-ci survient préférentiellement durant le post-partum, avec un risque maximal les 3 premières semaines qui diminue ensuite jusqu'à la 6ème semaine (64,66).

Deux composants de la triade de Virchow sont physiologiquement présents lors de la grossesse : stase veineuse par diminution de la mobilité, compression et lésions veineuses (surtout après accouchement) et état d'hypercoagulabilité (64–71) :

- L'hypercoagulabilité se traduit par une augmentation des taux et de l'activité des inhibiteurs de la fibrinolyse, du fibrinogène, du facteur von Willebrand, des facteurs II - VII - VIII - X et de la résistance à la protéine C, ainsi que par une diminution de l'activité de la protéine S. A noter que la sécrétion d'œstrogènes est 100 fois plus importante chez la femme enceinte (71).
- La compression veineuse abdominale explique la localisation à 75-85% gauche et proximale (veines iliaques et fémorales) des TVP obstétricales et s'associe à une diminution de 25 à 50% du flux veineux du 3ème mois de grossesse jusqu'à la 6ème semaine du post-partum.

Outre les facteurs de risque de thromboses classiques, la coexistence d'autres facteurs de risque potentialise le risque de thrombose : le tabagisme, l'obésité, la césarienne (surtout en urgence), les grossesses multiples ou répétées, l'âge > 35 ans, l'HTA ou la pré-éclampsie, les hémorragies et infections et le groupe sanguin A (64,72).

Dans leur étude sur 64 413 973 hospitalisations de femmes américaines de 15 à 44 ans, au cours de la grossesse entre 1994 et 2009, Ghadji et al. (67) ont montré une augmentation de l'incidence des ETEV et des EP de 14 et 128% respectivement entre les périodes 1994-1997 et

2006-2009, passant de 1,74 à 1,99 événements pour 1000 accouchements pour la TVP et 0,32 à 0,73 événements pour 1000 accouchements pour l'EP (avec ou sans TVP associée). Une des hypothèses est l'augmentation de l'incidence de l'obésité et des maladies cardio-vasculaires, avec une majoration du risque d'EVEV estimée de 1,5 à 3,7 et de 1,4 à 3,6 fois respectivement. Les patientes ayant accouché par césarienne ou présentant une anémie avaient deux fois plus de risque de développer un EVEV.

La MTEV est une pathologie potentiellement létale mais accessible à une prévention efficace. L'évaluation du risque d'EVEV doit être faite à chaque moment de la grossesse.

3.1.4.2. TRAITEMENT HORMONAL

Les premiers cas d'événements thromboemboliques veineux chez les utilisatrices d'une contraception orale œstroprogestative ont été décrits peu après leur commercialisation, au début des années 1960, mettant en évidence l'influence des hormones sexuelles sur l'hémostase. Depuis, plus de 100 millions de femmes dans le monde utilisent une contraception hormonale, dont la COP pour 93 millions d'entre elles. Les études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque de thrombose veineuse, passant de 0,8 à 3 pour 10 000 femmes par an pour les utilisatrices d'une COP et un risque 4 fois supérieur chez les utilisatrices d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause. Cependant, même si le risque absolu reste faible, l'utilisation très répandue des traitements hormonaux est responsable de la majorité des événements thromboemboliques de la femme jeune (71,73). L'utilisation d'un traitement hormonal (COP ou THS) est donc associée à une augmentation petite mais significative du risque thromboembolique, à la fois veineux et artériel. Cet effet pro-thrombotique est principalement lié au type et au taux de l'œstrogène utilisé : les pilules dites de 3ème et 4ème génération sont associées à un niveau de risque 1,5 à 3 fois et 2 à 4 fois supérieur respectivement aux pilules dites de 2nde génération contenant du Lévonorgestrel (73). La diminution du taux d'œstrogène paraît diminuer ce risque : le risque de thrombose veineuse est un peu plus faible après la ménopause (diminution du taux d'œstrogènes endogène) et les contraceptifs oraux ne contenant qu'un progestatif seul « micro-dosé » sont associés à un risque très faible voire inexistant. Ils seraient donc plus sûrs,

surtout chez les femmes à plus haut risque (64,71,73). Les risques relatifs d'ETEVE selon le type de contraception hormonale sont présentés dans le *Tableau 1*.

Tableau 1 : Risque relatif d'ETEVE selon la contraception orale par rapport à l'absence de traitement hormonale

Contraception orale oestroprogestative	Risque relatif
Deuxième génération (contenant du lévonorgestrel ou norgestrel)	2,2 – 3,6
Troisième génération (contenant du désogestrel ou gestodène)	3,6 – 7,3
Quatrième génération (contenant du drospirénone)	4,0 – 6,3
COP contenant de l'acétate de ciproterone	6,8
Contraception orale progestative seule micro-dosée	
Contraception contenant du Lévonorgestrel	0,6
Contraception contenant du Désogestrel	1,1

D'après (64)

3.1.4.3. VOYAGE PROLONGÉ

Près de 2 milliards de personnes utilisent des vols commerciaux chaque année, dont 300 millions de long-courriers pour environ 150 000 thromboses en rapport (74). Il est communément admis que les trajets prolongés >6h augmentent le risque de thrombose pendant les 8 semaines après le vol. Le risque de thrombose est d'un pour 4 656 vols, soit environ 3 fois plus que le reste de la population (4,75). Il est maximal pendant 2 semaines puis diminue progressivement jusqu'à la 8ème semaine après le vol (75). Ce risque est temps dépendant, et on estime qu'il augmente de 18% toutes les 2h (4). Dans les recommandations britanniques sur la prise en charge du risque thromboembolique pour les voyageurs, Watson et al (76) rapportent une incidence d'ETEVE de 0,21‰ pour les vols de plus de 4h et de 0,5‰ au-delà de 8h. Les EP sévères symptomatiques sont très rares même pour les très longs vols (5 par million si >12h). La survenue d'une thrombose est favorisée par l'immobilisation assise

prolongée responsable d'une stase veineuse et par l'hypoxie relative dans la cabine pressurisée. La déshydratation a été évoquée mais aucun lien n'a pu être mis en évidence (77).

Si ce risque reste très modéré, il est significatif en cas d'association avec d'autres facteurs de risque. Par exemple, il est multiplié par 60 chez les patients porteurs d'une mutation du facteur II ou V, et par 50 chez les femmes en surpoids prenant une pilule OP (74). Les facteurs majorant ce risque sont, outre la durée du vol et l'existence d'une thrombophilie ou d'un cancer, la répétition des trajets, le surpoids, la COP, l'âge >40 ans, et le sexe féminin (4,74–77). Dans cette population à plus haut risque, des mesures préventives telles que le port de bas de contention ou une anticoagulation préventive ponctuelle doivent être envisagés au cas par cas (76).

3.1.5. AUTRES FACTEURS ACQUIS

3.1.5.1. TABAGISME

Le tabagisme concerne environ 1,1 milliard de personnes dans le monde et est responsable d'une très importante morbi-mortalité. Si son rôle dans les pathologies artérielles est majeur et bien connu, son implication dans la survenue d'événements thromboemboliques veineux est moins claire. Certaines études ont mis en évidence un lien significatif entre tabagisme et thrombose veineuse alors que d'autres n'ont pas trouvé de relation. C'est grâce aux méta-analyses qu'une relation significative a pu être mise en évidence. Dans celle de Cheng et al. (78), comprenant 32 études internationales de 1966 à 2013, les auteurs ont trouvé un risque absolu de thrombose lié au tabac de 24,3 cas pour 100 000 personnes-année (IC95% : 15,4 – 26,7). Dans la littérature, le risque relatif de thrombose veineuse était d'environ 1,23 à 1,42 pour les fumeurs actifs et 1,05 à 1,23 pour les anciens fumeurs (78–80). Cette relation est dose-dépendante. Dans l'étude de Zhang et al. (80), le risque relatif passe de 1,20 (IC95% : 1,08 – 1,34) pour moins de 15 cigarettes par jour à 1,63 (IC95% : 1,37 – 1,95) au-delà de 25 cigarettes par jour. D'après Cheng et al. (78), il existe une augmentation de 10,2% (IC95% : 8,6 – 11,8) du risque toutes les 10 cigarettes fumées par jour. Selon ces auteurs, le tabac serait responsable de 5,8% (IC95% : 3,6 – 8,2) des thromboses veineuses.

La physiopathologie est mal connue mais il semblerait que le tabac entraîne des lésions vasculaires et une hypercoagulabilité. Les lésions endothéliales sont secondaires au stress oxydatif des toxiques contenus dans la fumée. Ceux-ci entraînent une vasoconstriction et une inflammation des vaisseaux, responsables d'une augmentation des catécholamines et des médiateurs inflammatoires qui à leur tour, favorisent les microlésions endothéliales (79).

De plus chez les fumeurs, il existe une moindre capacité de fibrinolyse par diminution de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et par une augmentation de son inhibiteur de type 1 (PAI-1) (cf. *Figure 3 : Fibrinolyse*). Des taux plus élevés de thrombine et de fibrinogène et des taux bas de protéine C, à l'état activé ou non, ont également été décrits. Il existe aussi une action sur les plaquettes par une majoration de leur activation et de leur agrégation. L'ensemble de ces modifications des facteurs de la coagulation est dose-dépendante, dès la première cigarette, avec un effet lentement résolutif à l'arrêt (81).

3.1.5.2. OBESITE

Dès les années 1920, on a suspecté l'obésité d'être un facteur de risque de thrombose veineuse en période post-opératoire. Ce n'est que récemment que son rôle de facteur de risque indépendant de thrombose a été mis en évidence. L'obésité, définie comme un indice de masse corporel (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$, concerne 33,8% des adultes aux États-Unis et 5,7% de cette population sont en obésité morbide (IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$). Son incidence est en augmentation dans tous les pays industrialisés (82).

Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires sont deux à trois fois plus fréquentes en cas d'obésité, indépendamment des autres facteurs de risque habituels (chirurgie, traumatisme, immobilisation, cancer) (83), avec une relation linéaire entre ce risque et l'IMC (82). Dans leur étude en 2005, Stein et al. (84) ont mis en évidence chez les patients obèses un risque relatif de TVP de 2,50 (IC95% : 2,49 – 2,51) et d'EP de 2,21 (IC95% : 2,20 – 2,23). Ce risque d'événement thrombotique était plus marqué avant 40 ans : risque relatif pour la TVP de 5,2 (IC95% : 5,15 – 5,25) et risque relatif pour l'EP de 5,19 (IC95% : 5,11 – 5,28). Ce risque était plus marqué chez les femmes.

L'obésité est aussi un cofacteur de risque très important, notamment en cas de chirurgie (83). Chez les porteurs de la mutation Leiden du facteur V, elle double le Hazard Ratio et elle le quadruple en présence de la mutation du gène de la prothrombine (82).

Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus mais sembleraient liés préférentiellement à une stase veineuse et un état d'hypercoagulabilité (82,83). La stase veineuse est en rapport avec une moindre mobilité chez ces patients mais surtout par le retentissement de l'hyperpression abdominale sur la colonne sanguine des membres inférieurs. Les modifications biologiques prothrombotiques sont bien illustrées par l'augmentation du temps de génération de thrombine qui est réversible après une perte de poids. Les taux de facteurs VII, de fibrinogène, des inhibiteurs de l'activateur de plasminogène (PAI-1) et l'état d'inflammation de bas grade sont aussi augmentés.

Chez ces patients, le diagnostic est rendu plus difficile par des signes cliniques pauvres, une mauvaise échogénicité à l'échographie-Doppler veineux et des D-dimères souvent élevés à l'état de base (83).

3.2. FACTEURS BIOGENETIQUES

3.2.1. GROUPE SANGUIN ABO

Réf (85,86)

Après sa première description par le prix Nobel autrichien Karl Landsteiner en 1901, le système ABO du groupe sanguin a été largement étudié. Ce système repose sur la présence de différents antigènes présents à la surface des hématies. La variabilité de ces antigènes d'un individu à l'autre est induite par la présence de polymorphismes dans le gène ABO. Dès la fin des années 60, Jick et al ont observé, dans le cadre d'un programme nord-américain de surveillance pharmacologique, une sous-représentation de patients du groupe O parmi ceux traités pour une MTEV par un anticoagulant. S'en est suivie une étude internationale (États-Unis, Suède, Royaume-Uni) qui a mis en évidence un risque relatif de thrombose de 1,6 chez les patients des groupes A, B ou AB par rapport au groupe O. Ce risque était encore plus élevé chez les femmes, surtout pendant la grossesse ou sous traitement hormonal. Les données plus récentes, revues par Franchini et al, confirment que le fait d'appartenir à un groupe sanguin

non-O double le risque thrombose veineuse. L'influence du groupe sanguin sur l'hémostase est illustrée par son influence sur le facteur Von Willebrand : chez les patients O, le taux de vWF est diminué de 25% par rapport aux non-O et sa protéine de régulation ADAMTS13 a une activité diminuée. De même, le taux de facteur VIII est diminué chez ces patients. Cependant, des études ont montré que le risque lié au groupe sanguin était indépendant du taux de vWF ou de Facteur VIII, et les mécanismes précis ne sont pas encore élucidés.

3.2.2. DEFICIT EN INHIBITEUR (AT, PROTEINES C ET S)

3.2.2.1. DEFICIT EN ANTITHROMBINE

Réf (44,87-89)

Le déficit en antithrombine, défini par un taux <70%, a été pour la première fois en 1965 par Olav Egeberg, à partir d'une famille scandinave dont beaucoup de membres présentaient des thromboses veineuses. Du fait d'une transmission mendélienne, Egeberg a pu établir qu'il s'agissait d'une pathologie génétique, autosomique dominante : si un des parents est concerné, il a 50% de chance de transmettre l'anomalie à ses enfants. Cette anomalie biologique concerne autant les hommes que les femmes. Ce n'est qu'en 1983 que la première mutation a été détectée et depuis, plus de 127 mutations ont été découvertes, expliquant l'existence de plusieurs types de déficit, avec une expression phénotypique différente. Les formes homozygotes sont rares puisqu'elles conduisent le plus souvent à une mort fœtale in utero. La prévalence de ce déficit est estimée entre 0,02 et 0,2% dans la population générale et entre 1 et 3% en cas de thrombose, avec pénétrance variable. En plus de la forme congénitale, le déficit en antithrombine peut aussi être acquis et est, dans ce cas, en général moins sévère. Les principales situations de déficit acquis en antithrombine sont les excès de consommation (CIVD, micro-angiopathie thrombotique, pré-éclampsie...), une synthèse hépatique insuffisante (insuffisance hépatocellulaire, malnutrition..) et les excès d'élimination (syndrome néphrotique, entéropathie exsudative). Il peut aussi être secondaire à certains traitements comme l'héparine ou les œstrogènes exogènes.

L'antithrombine est une glycoprotéine plasmatique monocaténaire de 58 kD appartenant à la famille des inhibiteurs des sérine-protéases (ou serpins). Elle est synthétisée dans les hépatocytes, sa concentration plasmatique est de 180 à 300 mg/L (ou 80-120%). En conditions

normales, sa demi-vie est de 2-3 jours. Elle agit de nombreuses manières sur la régulation de la coagulation avec une action principale sur la thrombine et le facteur Xa.

En cas de déficit en AT, la thrombose est veineuse, plus rarement artérielle. Parmi les facteurs congénitaux de risque de thrombose, c'est le plus important avec un risque multiplié par 10 à 20 fois par rapport au reste de la population. La thrombose a pour particularité d'affecter des sujets jeunes, d'être récidivante et/ou de concerner des sites inhabituels (membres supérieurs, veines digestives ou cérébrales). A l'exception de la période néonatale, le risque est faible avant l'âge de 15 ans et la moitié des patients auront été concernés par une thrombose à 50 ans. Même si dans 60% des cas, on ne retrouve pas de facteur favorisant, ces patients sont à très haut risque de thrombose en présence d'autres facteurs favorisants (chirurgie, grossesse...)

3.2.2.2. DEFICIT EN PROTEINE C

Réf (44,89,90)

La protéine C est une protéine vitamine K dépendante de 461 acides aminés découverte en 1975. Elle a une demi-courbe de l'ordre de 6 à 8 heures. A l'électrophorèse, on retrouvait un pic C, qui lui a valu son nom. Ce n'est que quelques années plus tard, en 1981 que Griffin et al, en observant plusieurs cas de thromboses chez les membres d'une même famille ayant en commun un déficit en cette protéine, ont compris sa fonction. Dans sa forme congénitale, la transmission de la mutation est autosomique dominante, avec une pénétrance variable. Le gène de cette protéine est situé sur le chromosome 2. En dehors des formes génétiques et du traitement par AVK, la thrombose aiguë, les pathologies hépatiques ou rénales et le tabagisme important sont les principales causes de déficit.

La protéine C est une glycoprotéine synthétisée dans le foie avec une demi-vie de 6 à 8 heures. Après activation par la thrombine, elle joue un rôle anticoagulant puissant sur les facteurs VIIIa et Va en présence de son cofacteur, la protéine S. Son activité se déroule principalement à la surface des plaquettes ou de l'endothélium, d'où son rôle majeur au niveau de la microcirculation. Sa concentration plasmatique est de 3 à 5 mg/L et son dosage, exprimé le plus souvent en UI/mL ou pourcentage est normal entre 0,80 et 1,20 UI/mL (soit 80% - 120%)

chez l'adulte et entre 0,90 et 1,30 UI/mL chez la femme enceinte. Une diminution du taux ou de l'activité de la protéine C est responsable d'une augmentation du risque de thrombose. La clinique est celle d'épisodes thrombotiques récidivants, souvent avant 45 ans, et les patients homozygotes ou double hétérozygotes ont des symptômes plus sévères. Le risque de thrombose est multiplié par 10 chez les hétérozygotes. La prévalence de la mutation d'environ 1/700 à 1/200 dans la population générale, même si rarement symptomatique, et d'environ 3 à 5% chez les patients avec un antécédent de thrombose veineuse. Les formes homozygotes sont très rares et responsables d'un purpura fulminans à la naissance.

3.2.2.3. DEFICIT EN PROTEINE S

Réf (44,89,91)

Seulement un an après la découverte de la protéine C, une autre protéine vitamine K dépendante a été mise en évidence. Son nom, qui devait être temporaire, vient du fait qu'elle a été découverte à Seattle : protéine S. C'est depuis le début des années 1980 que l'on connaît son rôle anticoagulant comme cofacteur de la protéine C, et que l'on a pu associer le déficit congénital en protéine S avec la thrombophilie.

La protéine S est synthétisée dans le foie, l'endothélium vasculaire et d'autres tissus, avec une demi-vie de 42 heures. Son gène est situé sur le chromosome 3. Elle circule dans le plasma dans une forme libre (40%) et dans une forme liée à une protéine régulatrice (60%). Seule la fraction libre a une activité anticoagulante. Son taux plasmatique est normalement d'environ 20-25 mg/L et son dosage chez l'adulte est normal entre 0,60 et 1,20 UI/mL (soit 60 à 120%). Son taux peut s'effondrer jusqu'à 10% pendant la grossesse.

Comme pour la protéine C, une diminution du taux ou de l'activité majore le risque de thrombose veineuse. Dans sa forme congénitale, le déficit en protéine S est de transmission autosomique dominante, avec une pénétrance de 50% à l'âge de 45 ans. Le risque relatif de thrombose veineuse était estimé initialement à 10 dans les familles « thrombophiliques ». Dans les études épidémiologiques plus récentes, ce risque n'est significatif que pour des taux très bas (PS libre <40%) et moins important que prévu : risque de première thrombose de 5,6 et de récurrence de 3. Sa prévalence dans la population générale est de 0,03 à 0,13%, et de 1 à

5% dans la population avec un événement thromboembolique veineux. Sur le plan clinique, la présentation est très proche de celle du déficit en protéine C.

3.2.3. MUTATION DES FACTEURS DE COAGULATION (FV L ET FII G20210A)

3.2.3.1. RESISTANCE A LA PROTEINE C ACTIVEE ET FACTEUR V LEIDEN

Réf (42,44,68,89,92-94)

La première description d'une résistance à la protéine C activée (RCPA) a été réalisée par Dahlback et al en 1993. La PCA inactive les facteurs VIIIa et Va. Dans 95% des cas, l'étiologie de la RCPA est la mutation du facteur V qui a été découverte quelques années plus tard. Cette mutation porte le nom de la ville de sa découverte aux Pays-Bas, à Leyden selon l'orthographe française, mais l'usage a consacré l'orthographe anglaise de Leiden. La mutation Leiden du facteur V, par la simple substitution d'un acide aminé, rend ce facteur résistant au clivage par la protéine C activée, ce qui entraîne une augmentation du taux de thrombine et favorise la thrombose, la TVP plus que l'EP. Il s'agit d'une mutation très fréquente puisque, selon leur origine géographique, 10 à 50% des patients ayant thrombosé en sont porteurs et en moyenne 3% de la population générale en France (0,02% des caucasiens dans sa forme homozygote). Sa répartition géographique n'est pas uniforme : elle touche principalement les caucasiens, avec un gradient de fréquence qui diminue du Nord au Sud de l'Europe. Elle est rare (<1%) dans les populations noires et asiatiques. Les patients hétérozygotes ont un risque de première thrombose multiplié par 3 à 5, et par 80 pour les porteurs homozygotes mais seulement 20 à 50% des patients porteurs présenteront un ETEV. Du fait de sa fréquence, il n'est pas rare que le facteur V Leiden soit retrouvé en plus d'un autre facteur de thrombophilie, ce qui augmente encore le risque de thrombose veineuse. Dans les cas de RCPA indépendantes du facteur V, le risque relatif de thrombose est de l'ordre de 1,5.

D'autres mutations du gène du facteur V entraînant une résistance à la protéine C activée ont été décrites, bien que beaucoup plus rares : la mutation Cambridge (R306T) et la mutation Hong-Kong (R306C).

3.2.3.2. MUTATION G20210A DU GENE DE LA PROTHROMBINE

Nous aborderons ce point dans la partie « 6.La Prothrombine ».

3.3. FACTEURS DEMOGRAPHIQUES

3.3.1. AGE

Il existe une très forte augmentation de l'incidence avec l'âge : alors qu'elle est très rare chez l'enfant et le sujet jeune (<0,05‰ par an avant 15 ans), l'incidence de la MTEV atteint 0,5 à 1% par an chez les plus de 75 ans : l'incidence est 500 fois plus élevée après 75 ans qu'avant 20 ans (9,54). Cette augmentation est exponentielle avec l'âge, surtout après 60 ans quels que soient le sexe et le type d'événement (9,10). Cependant, aucune étude ne parvient à expliquer ce phénomène et on peut supposer que ce risque majoré est lié à une moindre mobilité, une augmentation de la prévalence des pathologies, à une hypercoagulation et à un système veineux détérioré.

3.3.2. SEXE

Dans leur étude, White et al (9) ne retrouvent pas de différence significative entre homme et femme pour la survenue d'un ETEV. Les autres études sont assez discordantes mais en général, on retrouve un risque ajusté à l'âge plus élevé chez les hommes (4,8,10) (sex-ratio H/F : 1,2 à 2). Cette différence est plus marquée avec l'avancée en âge (8,10,95). Avant la ménopause, ce risque serait plus élevé chez les femmes peut-être du fait de l'association à d'autres facteurs de risque comme la grossesse ou les traitements hormonaux (4,95). A l'inverse, dans une série plus récente (2014), Martinez et al (6) montrent une incidence significativement augmentée chez les femmes, indépendamment de l'âge : 117,9 pour 100 000 personnes par an (IC95%, 116,0–119,7) chez les femmes versus 95,9 (IC95%, 94,3–97,6) chez les hommes. Devant la discordance des différentes études sur le sujet et un risque relatif toujours faible quand il existe, on peut supposer que le risque est poché entre les deux sexes (9).

3.3.3. ORIGINE ETHNIQUE

L'incidence de la MTEV varie de façon importante suivant l'origine ethnique. D'après une étude californienne incluant des sujets de différentes origines, les personnes d'origine hispanique et asiatique ont une incidence de MTEV respectivement 1.67 et 3.70 fois moindre que les personnes d'origine caucasienne, tandis qu'elle est 1.27 fois plus élevée chez les personnes d'origine africaine (9).

Dans une population d'origine africaine, Goldhaber et al retrouvaient 40% plus de TVP et 3 fois plus d'EP fatales que dans les autres populations, alors que les mutations des facteurs II et V Leiden y sont plus rares (4).

Dans une étude germano-britannique de grande envergure, Martinez et al retrouvaient une incidence annuelle de 121,7 - 190,8 et 203,0 pour 100 000 habitants respectivement dans les populations asiatiques, caucasiennes et africaines, après standardisation par l'âge (6).

4. LE BILAN DE THROMBOPHILIE

Réf (4,30,44)

L'existence d'un facteur de risque biologique doit être recherché dans certaines situations car elle peut moduler la durée du traitement anticoagulant ou la recherche de ces facteurs chez les apparentés. Cette recherche passe par la réalisation d'un bilan de thrombophilie qui est recommandé en cas de :

- premier épisode de TVP proximale et/ou EP avant 60 ans (pour adapter la durée du traitement et définir la conduite à tenir pour les apparentés),
- premier épisode de TVP proximale et/ou EP chez la femme en âge de procréer, même en présence de circonstances favorisantes, compte tenu de l'impact sur la prise en charge des grossesses,
- récurrence de TVP proximale et/ou EP, provoqué ou non, dont le premier événement est survenu avant 60 ans,
- récurrence de TVP distale non provoquée dont le premier épisode est survenu avant 60 ans.

A l'inverse, il existe des situations où il est recommandé de NE PAS réaliser de bilan de thrombophilie :

- premier épisode de TVP proximale et/ou EP après 60 ans,
- premier épisode de TVP proximale et/ou EP avant 60 ans après circonstances, déclenchantes et en l'absence de famille informative,
- TVS,
- premier épisode de TVP distale (sauf recherche d'aPL chez les patients lupiques).

Lorsqu'il est indiqué, le bilan de thrombophilie en pratique clinique doit comporter la recherche de déficit en inhibiteurs (protéine C, protéine S, Antithrombine), les mutations génétiques G20210A du facteur II et la mutation Leiden du facteur V, et la recherche du SAPL (LA, aCL, β 2GPI). Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas lieu de rechercher d'autres facteurs biologiques de risque.

5. LA RÉCIDIVE THROMBOEMBOLIQUE

5.1. DÉFINITION

La récurrence se réfère à une nouvelle thrombose radiologiquement confirmée après une amélioration partielle ou totale initiale (3) qu'il ne faut pas confondre avec une séquelle.

5.2. ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉRALE

La MTEV est une pathologie chronique ponctuée d'épisodes de récurrence concernant jusqu'à un quart des patients dans les 5 années suivant le premier événement, et jusqu'à un tiers d'entre eux après 10 ans. Ce risque est maximal dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement anticoagulant puis diminue lentement sans jamais revenir à zéro, et ce quel que soit la durée de l'anticoagulation (10,32,96). De nombreuses études ont voulu identifier des facteurs de risque de récurrence et même si certains de ces facteurs sont établis, d'autres restent controversés. À l'inverse, certains éléments favorisant un premier événement ne sont pas associés à un risque de récurrence augmenté. Le type de récurrence dépend de la nature du premier épisode : environ 85% des patients récidivant après une TVP le feront sur le même mode, et 65% des patients récidivant après une EP referont une EP (9). Le taux de récurrence semble être un peu plus élevé après une TVP proximale qu'après une EP (32,97) et il est assez faible après une TVP distale (98). Les facteurs prédictifs indépendants de récurrence peuvent être des éléments cliniques, biologiques ou radiologiques. Le caractère idiopathique est un facteur de risque important (32,98).

L'enjeu majeur de la MTEV est donc d'identifier les patients chez lesquels il est licite d'allonger la durée du traitement anticoagulant qui les expose à un risque d'hémorragie majeure de 3% par an, tout en gardant une balance bénéfice risque favorable.

Prandoni et al. (32) ont suivi 1626 patients après un premier ETEV, sur une durée allant jusqu'à 10 ans, pour identifier les facteurs de risque et le taux de récurrence thromboembolique. Après une médiane de suivi de 50 mois, 22,9% des patients avaient récidivé, avec une issue fatale dans 11,5% des cas. L'incidence cumulée était de 7,2% les 6 premiers mois, 11,0% la première

année, 29,1% après 5 ans et 39,9% après 10 ans. Les éléments prédictifs de récurrence identifiés dans cette cohorte étaient un ETEV non provoqué, une thrombophilie, une durée d'anticoagulation inférieure à 6 mois, l'âge, et la présentation initiale par une TVP. Le taux de récurrence était semblable que les patients aient bénéficié ou non d'un bilan de thrombophilie. Heit et al. (96) retrouvaient des taux de récurrence similaires : 13%, 17%, 23% et 30% à un, deux, cinq et dix ans respectivement. En termes d'incidence par période, Martinez et al. (6) retrouvaient un pic à 11,1 personnes-année les 6 premiers mois, diminuant à 8,1 entre le 6ème et le 12ème mois et à 4,6 la deuxième année.

5.3. FACTEURS DE RISQUE DE RECURRENCE

5.3.1. ÉPISODE IDIOPATHIQUE

Le caractère idiopathique doit être soigneusement recherché par élimination des autres causes car il constitue un facteur de risque indépendant de récurrence. Ce risque est particulièrement élevé chez ces patients car il concerne plus d'un quart d'entre eux après 5 ans de suivi (98). A l'inverse, la survenue d'un premier ETEV avec circonstances déclenchantes mineures(chirurgie, immobilisation...) n'a pas d'effet sur la survenue de récurrence (96–98).

Dans une étude prospective, Eichinger et al. (97) ont inclus 929 patients après un premier ETEV idiopathique entre 1992 et 2008. Dans cette série, la probabilité cumulée de récurrence était de 13,8% après 2 ans, 24,6% après 5 ans et de 31,8% après 10 ans. Le taux de récurrence annuel était de 8,9% la première année, puis plus bas les années suivantes.

5.3.2. FACTEUR DE RISQUE CLINIQUE

Concernant les facteurs démographiques, l'âge et le sexe ont une influence sur le risque de récurrence.

Un âge plus élevé au premier épisode est parfois retrouvé comme facteur de risque, sauf pour les ETEV idiopathiques (96,98). Dans l'étude LITE (8), le taux de récurrence annuel était plus élevé chez les plus de 65 ans au premier épisode (9,3% /an vs 6,5% /an).

Les hommes ont un taux de récurrence supérieur aux femmes. Pour Cushman et al. (8) le taux annuel de récurrence était de 8,1% pour les hommes vs 7,3% chez les femmes. Des études portant spécifiquement sur le risque de récurrence lié au sexe sont concordantes. Dans une méta-analyse incluant 4516 individus (99), le risque relatif de récurrence à l'arrêt du traitement était de 1,6 (IC95% : 1,2 – 2,0), indépendamment de la prise d'œstrogène ou de la grossesse. Si l'on exclut la grossesse, les déficits en inhibiteurs (PS, PC, AT), le cancer et la présence d'aPL, le sur-risque lié au sexe masculin augmente encore avec un risque relatif de 3,6 (IC95% : 2,3 – 5,5) : à 5ans, on retrouve 30,7% de récurrence chez les hommes vs 8,5% pour les femmes ($p < 0,001$) (100). Cette augmentation de récurrence est retrouvée dans une cohorte britannique de 484 patients (101) : HR=2,66 (IC95% : 1,49 – 4,77).

Les femmes qui continuent la prise d'une pilule œstroprogestative après un premier ETEV sont à haut risque de récurrence. Ce risque devient faible après l'arrêt de cette contraception (96,98) mais reste supérieur à celui de la population en cas de grossesse ultérieure. Un premier ETEV survenue en période gravidique ne constitue pas une majoration du risque pour la suite, en dehors d'une nouvelle grossesse pour laquelle le risque relatif est estimé à 3,5 (IC95% : 1,6 – 7,8). Chez ces patientes, le risque de récurrence passe de 2,4-12,2% à 0-2,4% sous traitement anticoagulant. Pour les patientes ayant thrombosé dans un contexte favorisant (post-opératoire, immobilisation...), on considère une majoration du risque dans le post-partum uniquement (68).

Il semble exister une relation linéaire entre l'IMC et le risque de récurrence d'ETEV. Dans l'étude menée par Eichinger et al. (102) sur 1107 patients, il existait une relation linéaire entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le risque de récurrence avec un hazard ratio de 1,044 (IC95%

[1,013-1,076], $p < 0,001$) pour chaque augmentation de 1 point de l'IMC. Une perte de poids pourrait d'ailleurs permettre de diminuer ce risque.

L'existence d'une néoplasie est un facteur de risque important de récurrence, mais également de risque hémorragique. C'est le seul facteur de risque indépendant de récurrence précoce avec un Hazard ratio à 3. Environ 16% des patients avec un cancer actif récidivent avant 6 mois (96). Chez ces patients, le risque de récurrence existe même sous anticoagulation efficace, avec un fort risque à l'arrêt (98). Il semblerait que le nombre de nouvel ETEV soit majoré en cas de cancer métastatique, d'adénocarcinome ou de cancer bronchique (96). Les auteurs de l'étude LITE (8) retrouvaient un taux de récurrence de 14,2% par an en cas de thrombose associée à une néoplasie. Dans une cohorte de 800 patients (33), l'incidence cumulée de récurrence après 12 mois était 3 fois plus élevée en cas de cancer (20,7% vs 6,8% ; HR=3,2 (IC95% : 1,9 – 5,4)). Cette même augmentation du risque est retrouvée dans l'étude de Piazza et al. (37).

La présence d'un filtre cave augmente le risque de récurrence précoce d'ETEV de 50%. Parmi ces événements, un tiers sont des EP (4,96).

Certaines études suggèrent que l'existence d'une TVP résiduelle à la fin d'un traitement bien conduit serait prédictif de récurrence mais l'intérêt de cette information dans la prise en charge reste incertain (96).

Enfin, de nombreuses études ont démontré que l'existence d'une ou plusieurs récurrences était en soi un facteur de risque de récurrence (98).

5.3.3. FACTEUR DE RISQUE BIOLOGIQUE

La recherche de ces facteurs de risque doit être réalisée selon les recommandations précisées au chapitre « 4 ci-dessus Le bilan de thrombophilie ». Cependant, même si son résultat influe sur la décision de poursuivre ou non un traitement, la réalisation de ce bilan n'a pas démontré d'impact sur le risque de récurrence, pas plus que l'existence d'une histoire familiale de thromboses répétées (96,98).

Dans l'étude prospective de Prandoni et al. (32), la récurrence a concerné 28,6% des patients déficitaires en antithrombine, 43,8% et 28,6% des déficitaires en protéine C et S respectivement, et 39,1% des porteurs d'un anticoagulant de type lupique. D'autres études ont également retrouvé un risque supérieur de récurrence dans ces situations (4,96). La présence d'un SAPL est un facteur de risque important de récurrence tant artérielle que veineuse et peut faire envisager une adaptation de la durée de l'anticoagulation (30).

Le taux de D-dimères a été étudié comme facteur de risque potentiel. Dans l'étude d'Eichinger et al. (97) un taux élevé de D-dimères n'était pas un facteur de risque de récurrence alors que Heit et al. (96) retrouvaient un risque 2,6 fois plus important de récurrence. Dans une étude plus spécifique, Palareti et al. (103) ont analysé les taux de D-dimères de 1010 patients à la fin d'un traitement (de 3 à 12 mois) pour un premier ETEV idiopathique ou survenu dans des circonstances déclenchantes mineures ou modérées. Dans le groupe avec des D-dimères négatifs, il y a eu 3% (IC 95% : 2,0 – 4,4) de récurrences sur 528 patients. Parmi les 482 patients ayant des D-dimères positifs à la fin du traitement, 373 ont repris une anticoagulation et 109 l'ont refusé, avec des taux de récurrence de 0,7% (IC95% : 0,2 – 1,7) et 8,8% (IC95% : 5,0 – 14,1) respectivement. Les auteurs concluent à une bonne valeur prédictive négative des D-dimères en fin d'anticoagulation.

Les études portant sur le facteur II et V ont également trouvé des résultats discordants : facteur de risque pour les uns, non significatif pour les autres (97). Ceci est également le cas lorsqu'on s'intéresse aux patients doubles hétérozygotes ou homozygotes pour les facteurs V et II (4,98). En accord avec les recommandations, on retiendra qu'il n'y a pas de risque accru significatif de récurrence chez les patients hétérozygotes alors qu'il existe en cas d'homozygotie, de double hétérozygotie ou d'association en une hétérozygotie et un autre facteur biologique de risque (30,96,98).

6. LA PROTHROMBINE

6.1. UN ROLE CENTRAL DANS LA CASCADE DE LA COAGULATION

La prothrombine ou facteur II est une protéine vitamine K dépendante de 72 kDA dont le gène de 14 exons est situé sur le chromosome 11 (locus 11p11-q12) (1,104). Elle est synthétisée dans le foie et sa concentration dans le plasma est de 100 à 150 mg/L. Cette concentration est le plus souvent exprimée en UI/mL ou pourcentage, avec pour valeurs de référence chez l'adulte entre 0,70 UI/mL (70%) et 1,40 UI/mL (140%). Lors de la grossesse, son taux est habituellement compris entre 0,70 et 2,00 UI/mL. Chez les patients porteurs de la mutation G20210A de son gène, le taux de facteur II est en moyenne de l'ordre de 1,3 UI/mL chez les hétérozygotes, et de 1,70 UI/mL chez les homozygotes (104). Sa demi-vie plasmatique est longue, de 50 à 120 heures. C'est l'un des facteurs du complexe prothrombinique (avec les facteurs V, VII et X) (105).

Au cours de la cascade de la coagulation, la prothrombine (FII) est activée, après clivage par le facteur Xa au sein du complexe prothrombinase en thrombine (FIIa). La thrombine est une sérine protéase ayant un rôle centrale et majeur dans la régulation de la coagulation par ses propriétés procoagulante, anticoagulante (par l'intermédiaire de la PCA) et antifibrinolytique (par l'intermédiaire du TAFI – Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor). C'est un activateur plaquettaire puissant, elle transforme le fibrinogène en fibrine et permet l'activation de la protéine C et des plaquettes (106): c'est la sérine protéase la plus puissante du système procoagulant (44). La concentration du facteur II et de l'antithrombine sont les deux déterminants majeurs de la génération de thrombine, qui est 7 fois plus importante dans un plasma contenant 150% de prothrombine et 50% d'antithrombine par rapport à un plasma normal (107). La place du facteur II est illustrée dans la *Figure 2: Hémostase secondaire*.

Il a été démontré que des niveaux élevés de prothrombine augmentent la génération de thrombine in vitro, altèrent l'activité anticoagulante de la protéine S, modifient la structure du caillot et inhibent la fibrinolyse. En outre, comme la prothrombine interfère avec la PCA et/ou avec l'activité de la protéine S dans l'inactivation du FVa, des taux de prothrombine élevés sont associés à une résistance plasmatique à la PCA. La prothrombine et la protéine S sont deux protéines vitamino-K dépendantes et synthétisées dans le foie. Leurs

concentrations plasmatiques sont fortement corrélées dans la population générale et leurs effets opposés sur l'équilibre hémostatique ont tendance à s'annuler. Les mutations génétiques qui augmentent de manière sélective les niveaux de prothrombine modifient le rapport de prothrombine / protéine S en faveur de la prothrombine et peuvent donc induire un état d'hypercoagulabilité plus sévère que pour une hyperprothrombinémie d'autre cause. Cet équilibre entre protéine S et prothrombine a été mis en évidence dans l'étude de Castoldi et al. (108) qui a aussi montré une rupture significative de cette balance en cas de mutation du facteur II. Ceci était plus marqué chez les patients mutés ayant présenté au moins un ETEV que chez les patients mutés exempts de thrombose.

6.2. VARIATIONS DU TAUX DE FACTEUR II

6.2.1. HYPOPROTHROMBINEMIE

Le déficit en prothrombine peut être acquis ou constitutionnel. Un taux minimal de 0,20 UI/mL (20%) est suffisant pour assurer l'hémostase et le risque hémorragique est significatif pour des taux inférieurs à 0,05 UI/mL (5%) (105).

Parmi les déficits acquis, on distingue d'une part les déficits isolés dont la principale cause est la présence d'un anticorps dirigé contre le facteur II et d'autre part les déficits combinés dont l'hypovitaminose K, l'insuffisance hépatocellulaire et les coagulopathies de consommation.

En ce qui concerne le déficit constitutionnel, le diagnostic est posé si le déficit persiste sur deux prélèvements espacés après élimination d'un déficit acquis. Une enquête familiale informative est également un argument à rechercher. En fonction du taux retrouvé, le déficit est classé en majeur, mineur, modéré ou limite. En fonction du rapport entre le taux d'antigène et l'activité, on distingue les déficits quantitatifs ou qualitatifs, avec des anomalies variées.

6.2.2. HYPERPROTHROMBINEMIE

Des taux augmentés de prothrombine sont fréquents dans la population générale et peuvent être d'origine secondaire ou génétique. L'étiologie d'hyperprothrombinémie la mieux connue est l'existence de la mutation G20210A sur le gène du facteur II. Par ailleurs, la grossesse entraîne physiologiquement une augmentation du taux jusqu'à 200%.

Il est probable que d'autres éléments, non identifiés à ce jour, aient une influence sur la concentration de ce facteur. Dans une étude de faible effectif (18 patients diabétiques de type 2 et 19 témoins), Sauls et al. (109) trouvaient un taux de prothrombine significativement plus élevé chez les cas (1,8 UI/mL +/- 1,2 vs 1,0 UI/mL +/- 0,3 ; p=0,04). Dans cette étude, le taux de prothrombine était plus important chez les 10 hommes témoins que chez les 9 femmes témoins (1,22 UI/mL +/- 0,48 vs 0,83 UI/mL +/- 0,29 ; p=0,03).

6.3. MUTATION G20210A DU GÈNE DE LA PROTHROMBINE

L'existence de la mutation G20210A dans la région non codante 3'-UTR de son gène a été décrite pour la première fois en 1996 par Poort et al. (1). Cette mutation serait apparue il y a 20 000 à 30 000 ans, et aurait apporté l'avantage d'une diminution de la mortalité par hémorragie suite à un accouchement ou une blessure (110). Sa recherche fait partie du bilan de thrombophilie. La singularité de cette mutation est qu'elle entraîne un gain de fonction alors qu'elle se situe dans une zone non-codante du chromosome 11. La substitution d'une guanine par une adénine (G>A) en position 20210 lui confère une meilleure reconnaissance du site de clivage et une accumulation supérieure d'ARNm mature, aboutissant à une synthèse protéique accrue (94,111-114). Les patients hétérozygotes ont en moyenne un taux de prothrombine augmenté de 25 à 30% (42,108,115). Les patients peuvent être porteurs hétérozygotes ou homozygote et d'autres mutations ont été décrites plus récemment dont la A19911G et la C20209T, qui seraient également associées à des taux augmentés de facteur II (108,116).

La mutation G20210A du gène de la prothrombine est la deuxième cause génétique de thrombophilie la plus fréquente, de transmission autosomique dominante (116). Sa prévalence est d'environ 2% (IC95% : 1,4 – 2,6%) en Europe, plus fréquente dans le Sud (3%) que dans le Nord (1,7%), à l'inverse du FV Leiden. Elle est très rare dans les populations africaines ou asiatiques (0,2%) (106,110,117). Sa fréquence est d'environ 6% à 10% après un ETEV et jusqu'à 20% dans les familles « thrombophiliques » (1,92,112).

La fréquence des mutations Leiden du facteur V et du facteur II entraîne un nombre non négligeable de co-ségrégations des deux anomalies chez un même individu, et est associée à un risque multiplicatif d'ETEV, avec un Hazard ratio de 6 environ (115) et un risque relatif de récurrence de 2,6 (118). La double hétérozygotie est retrouvée dans 8 à 10% des mutations de la prothrombine et dans 4 à 5% en cas de facteur V Leiden (94). Il n'y a que très peu de descriptions de patients homozygotes dans la littérature, avec des données variables (116,119).

6.4. FACTEUR II ET RISQUE DE THROMBOSE

Dans l'étude initiale de Poort et al. (1) la mutation G20210A était retrouvée chez 18% des patients ayant des antécédents personnels et familiaux d'ETEV, chez 6,2% des patients ayant fait un seul ETEV et chez seulement 2,3% des sujets sains. Les patients hétérozygotes avaient un risque relatif d'ETEV de 2,8 (IC95% : 1,4 – 5,6) et des taux de prothrombine plus élevés. Après stratification en quartiles en fonction du taux de prothrombine, il existait une corrélation positive entre les taux plasmatiques et le risque de thrombose.

Dans un modèle in vitro (110), la génération de thrombine était significativement augmentée dans un plasma contenant un taux de prothrombine de 150% de la normale et des taux normaux des autres facteurs. Cet effet n'était pas retrouvé lorsque l'on appliquait ce même test aux autres facteurs (V, VIII, IX ou X).

Depuis Poort et al., plusieurs études aux méthodologies différentes ont tenté de préciser l'association entre la mutation du facteur II et la MTEV, avec le plus souvent un risque relatif compris entre 2 et 3 (110). Par ailleurs, seulement 5 à 19% des patients porteurs de la

mutation présenteront un ETEV (94). La majoration du risque thrombotique est le plus souvent considérée comme mineure en cas de mutation isolée. L'association avec d'autres causes de thrombophilie augmentent ce risque. C'est le cas de l'association avec un facteur V Leiden ; ou de l'association avec la grossesse ou un traitement hormonal qui multiplie le risque d'ETEV par 15 (104).

Dans leur étude type cas-témoins, Cattaneo et al. (120) ont montré une prévalence de la mutation G20210A de la prothrombine plus élevée chez les patients ayant déjà présenté une TVP (15,9%) par rapport aux témoins (2,3%). Le risque relatif de TVP chez les patients mutés était de 8,7 (IC 95% : 3,8 - 21,4). Le taux plasmatique de prothrombine était mesuré (hors patients sous AVK) et les patients mutés avaient des concentrations plasmatiques surtout dans le quartile le plus élevé. Après ajustement sur l'âge et le sexe, les patients ayant des taux de prothrombine dans ce quartile avaient un risque de thrombose plus élevé que ceux avec les plus bas niveaux (OR=1,9 ; IC95% [1,1-3,2]). Ce sur-risque est moins net pour Weischer et al. (115). Dans une étude danoise prospective de type exposés - non exposés, sur 9231 individus, avec une médiane de suivi à 24 ans, les auteurs retrouvaient chez les porteurs un RR = 1,3 (IC95% : 0,6 - 2,9) pour la survenue d'un ETEV (RR = 0,6 ; IC95% [0,2-2,0]) pour la TVP et un RR=1,7 ; IC95% [0,6-4,8]) pour l'EP donc des résultats non significatifs. Les résultats étaient également non significatifs dans un groupe d'étude prospectif américain mené par Ridker et al. (RR=1,7 ; IC95% [0,9-3,1] ; p=0,08) (121).

Des études prospectives et rétrospectives ont été conduites sur le risque de récurrence d'ETEV avec des résultats contradictoires. Une méta-analyse, publiée en 2006, serait en faveur d'une association significative avec un RR à 1,7 (106). De même, dans une étude prospective sur 218 hommes ayant déjà thrombosé (122), les patients mutés avaient 5 fois plus de risques de récurrence (RR=5,28 ; IC95% [2,0-14,0] après ajustement). Dans une autre méta-analyse incluant 212 patients hétérozygotes pour 2996 témoins, Marchiori et al. (123) ont calculé un risque relatif qui variait entre 1,20 (IC95% [0,89-1,61]) et 1,36 (IC95% [1,02-1,82]) selon la méthode statistique utilisée, et donc assez modéré. A l'inverse, Lijfering et al. (118) ne retrouvaient pas de lien significatif entre la mutation du FII et la récurrence thromboembolique (OR=0,7 ; IC95% [0,4-1,2]), y compris pour les homozygotes (OR=1,2 ; IC95% [0,5-2,6]) ou en cas d'association

avec un facteur V Leiden (OR=1,0 ; IC95% [0,6–1,9]), dans une cohorte de 788 patients dont 137 porteurs de la mutation G20210A.

A partir des données de la littérature, Bosler et al. (119) se sont intéressés aux patients homozygotes pour la mutation G20210A du facteur II et n'ont relevé que 70 cas de patients homozygotes publiés en 1996 et 2006. Dans leur étude, la réponse phénotypique de ces patients semblait être très variable : certains patients restaient asymptomatiques toute leur vie y compris en cas d'exposition à d'autres facteurs de risque de thrombose alors que d'autres présentaient un événement thrombotique fatal dans la période néonatale. Dans les cas symptomatiques, le site de thrombose était également très variable.

SECONDE PARTIE :

REALISATION DE L'ETUDE

1. INTRODUCTION

Comme nous l'avons vu dans la première partie, la MTEV est une pathologie fréquente et multifactorielle, avec un risque de récurrence et une mortalité non-négligeables. Au-delà des situations pour lesquelles l'indication de la poursuite ou de l'arrêt d'une anticoagulation curative rentre dans des recommandations claires, le praticien peut être confronté à des situations plus complexes. Pour apporter une réponse, il devra s'appuyer sur un faisceau d'argument basé sur son expérience, sur la volonté et la condition du patient et bien sûr, sur des arguments scientifiques. La connaissance des facteurs cliniques et biologiques influant sur le pronostic et sur la récurrence sont alors primordiaux.

Si certains facteurs de risques sont bien identifiés, la recherche de nouveaux éléments de thrombophilie pourra permettre de mieux appréhender la balance bénéfice – risque pour le traitement de la MTEV. Les taux des protéines de la coagulation sont de bons candidats pour cette approche.

Nous avons posé l'hypothèse qu'un taux élevé de taux de facteur II pourrait être un tel facteur de risque de récurrence thromboembolique, indépendamment du caractère muté ou non de son gène.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons évalué la valeur pronostique du taux de prothrombine sur la récurrence d'évènement thromboembolique veineux, au travers d'une large cohorte de patients ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie toutes causes confondues.

2. MATERIEL ET METHODE

Pour mener cette étude, nous avons interrogé une cohorte de patients grâce à une étude analytique rétrospective de type cas-témoins.

2.1. CONSTITUTION DE LA POPULATION

Notre population source était l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie comprenant un dosage de la prothrombine, quelle qu'en soit l'indication, au CHU de Pellegrin à Bordeaux entre le 01 Juillet 2009 au 28 Avril 2014 (date d'extraction des informations). Il s'agissait d'une liste exhaustive des patients sur cette période. Cette population a été extraite du système informatique du CHU par le Dr G. Freyburger du laboratoire d'hémostase au CHU de Pellegrin, Bordeaux.

Ces patients avaient été hospitalisés dans l'un des hôpitaux du CHU de Bordeaux et leur adresse postale était donc connue. Nous avons pris le parti de limiter le recul à 5 ans, et ceci pour 2 raisons. D'une part, nous craignons qu'une durée trop importante entraîne un recueil de données moins fiable, par un biais de mémorisation. D'autre part, si notre hypothèse se vérifiait, il était peu probable que le surrisque engendré soit supérieur au risque iatrogénique de 5 ans de traitement, et donc l'intérêt clinique d'une plus longue durée était limité.

Nous avons exclu les patients mineurs (<18 ans) à la fin de l'inclusion et tous les patients dont le taux de facteur II ou le TP étaient inférieurs à 70%, car correspondants a priori aux patients sous AVK.

Après constitution de notre population d'étude, un numéro d'identification à 4 chiffres a été attribué à chaque patient.

Nous avons ensuite classé les patients en fonction du taux de prothrombine et les avons répartis en plusieurs groupes. Chaque groupe correspondait à dix points de prothrombine, à partir de 70% (70-79 ; 80-89 ; ... ; 200-209). Notre objectif étant d'identifier un facteur de risque, nous avons décidé, en accord avec l'Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de

Développement (ISPED) de Bordeaux, d'effectuer un échantillonnage stratifié sur le taux de facteur II. La répartition du taux de facteur II était de type gaussienne et une randomisation sur l'ensemble de l'échantillon aurait surreprésenté les valeurs normales, a priori moins pertinentes, au détriment des taux élevés de prothrombine que nous pensions plus probants. En absence d'étude préalable, il ne nous était pas possible de calculer le nombre de sujets nécessaires pour ce projet. Nous avons décidé d'en inclure le plus possible mais pour des raisons de logistique et de coût d'envoi de questionnaires personnalisés, le nombre de patients contactés devait être restreint. Le taux de réponse satisfaisant et minimum attendu ayant été estimé à 10% et en estimant que peu de bilan de thrombophilie s'effectuaient dans le cadre d'évènement thromboemboliques, un échantillon de sondage de 1000 individus maximum a été jugé raisonnable pour cette étude. L'échantillonnage a été effectué sur le Logiciel SAS® version 9.3 en utilisant la procédure SURVEYSELECT (lignes de commande en annexe 1).

2.2. VARIABLE D'INTERET ET DONNEES DISPONIBLES

Afin de mieux comprendre le rôle de la concentration de la prothrombine dans la récurrence thromboembolique, nous nous sommes également intéressés aux autres facteurs de risque pris en compte dans la pratique médicale, à savoir les éléments biologiques du bilan de thrombophilie et les circonstances de survenue de l'évènement.

Dans les données extraites pour la constitution de la population source, nous disposions des informations suivantes :

- Nom, Prénom, sexe et date de naissance
- Adresse postale et numéro de téléphone* (fixe ou portable)
- Service du CHU ayant fait la demande du bilan*
- Date de l'analyse et âge à l'analyse
- Renseignements clinique* et traitement*
- Données biologiques :

- Hémostase simple* : Activité anti Xa pour les patients sous héparine, TP, TCA, fibrinogène (dérivé du TP et/ou Clauss), D-dimères.
- Bilan de thrombophilie : RPCA (temps, temps+PCA, ratio et conclusion), mutation Leiden du facteur V (recherché en présence d'une RPCA), mutation G20210A du facteur II, dosage de la protéine C (activité, antigène* et séquençage*), dosage de la protéine S (activité, libre*, totale*, séquençage*), dosage de l'antithrombine, recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique* (ACC) et d'un anti-bétagP1*, temps de génération de thrombine*.
- Dosage des facteurs : V*, VII*, VIII, IX*, X*, XI*, XII* et dosage de prothrombine (II).
- Numération de formule : globules rouges, hémoglobémie, hématocrite, leucocytes, plaquettes

Nous n'avons pas un recueil exhaustif pour les éléments suivis d'un *. Les techniques utilisées pour la mesure de ces éléments étaient :

- Pour la coagulation dite de routine : ACL Top LAS de Werfen (Bedford, MA, USA), avec :
 - dosage du taux de prothrombine et du TP (ainsi que taux de FV et FX) : HemosIL™ RecombiPlasTin 2G de IL et Stago-deficient plasmas (Diagnostica Stago, Asnières, France),
 - TCA (en secondes) : HemosIL™ APTT-SP de IL,
 - dosage de l'antithrombine : HemosIL® Liquid Antithrombin IL (Werfen, Bedford, MA, USA),
- pour le dosage des D-dimères (ng/ml) : VIDAS® D-Dimer Exclusion™ test (bioMérieux SA, Marcy l'Etoile, France),
- pour le dosage des protéines C et S : HemosIL® PC et HemosIL® PS sur ACL Top (Werfen, Bedford, MA, USA),
- pour la recherche d'un ACC : association d'un test Stago PTT-LA (Diagnostica Stago, Parsippany, NJ) + DRVVT screen +/- DRVVT confirm (Werfen, Bedford, MA, USA) + test du mélange.

2.3. MODALITES PRATIQUES

Nous disposions de peu d'informations cliniques associées aux patients. Il nous fallait donc les interroger sur l'existence d'un ETEV, en précisant le type, d'une récurrence, et les circonstances de survenue. Nous souhaitions initialement contacter les médecins traitants mais cette information n'était pas disponible informatiquement et la CPAM n'a pas accepté de nous la fournir, pour des raisons de confidentialité. Les patients randomisés ont donc tous été contactés nominativement par courrier en publipostage, en utilisant les données extraites informatiquement. Les courriers devaient être envoyés quasi-simultanément à la fin du mois d'août 2014. Lorsque les coordonnées téléphoniques étaient disponibles, un contact téléphonique était prévu 4 semaines après l'envoi, d'abord pour les personnes n'habitant pas à l'adresse indiquée (retour du courrier envoyé précédemment) puis pour celles sans réponses. Ces personnes étaient contactées systématiquement au moins une fois. Lors de l'entretien téléphonique, le questionnaire était complété en direct avec le patient. Le cas échéant, il était prévu de laisser un message sur répondeur avec un court rappel sur l'étude et nos coordonnées. La fin du recueil a été fixée au le 31 novembre 2014.

Un modèle de régression logistique a été utilisé pour évaluer la valeur pronostique du taux de prothrombine sur la survenue d'une récurrence d'évènement thromboembolique veineux. La variable dépendante était l'évènement « Récurrence d'épisode thromboembolique veineux », et la variable indépendante était le taux de prothrombine. Le modèle était construit de façon univariée, puis multivariée avec ajustement sur les autres variables connues et disponibles de récurrence.

Les variables que nous avons décidé d'étudier dans ces deux modèles sont ceux utiles en pratique. Sur le plan clinique, l'âge, le sexe et les circonstances de survenue ont été retenus. Le délai par rapport à l'analyse a également été étudié puisque plus il était long, plus la probabilité de survenue d'un évènement ou d'une récurrence était grande. Sur la plan biologique, nous avons retenu les éléments du bilan de thrombophilie tel que proposé par les recommandations (30) : recherche des mutations Leiden des facteurs II et V, d'un ACC, d'un Ac anti-béta 2 GP1 et recherche d'un déficit en protéine S, en protéine C ou en antithrombine. Nous avons également ajouté le groupe sanguin et bien sur le taux de facteur II.

2.4. METHODE DE RECUEIL DES VARIABLES MANQUANTES

Dans le but d'obtenir des informations sur l'existence d'un épisode thromboembolique veineux et a fortiori d'une récurrence, ainsi que sur leurs circonstances de survenue, nous avons questionné les patients par voie postale, en utilisant la technique du publipostage. Chaque patient recevait un courrier nominatif, un questionnaire anonymisé et une enveloppe « Libre-réponse » pré-adressée. L'ensemble de la papeterie nécessaire aux envois (papier à en-tête du service et enveloppes à en-tête du CHU) a été fourni par le service de médecine vasculaire – unité 16 du Pr Constans au CHU Saint André. C'est également depuis ce service qu'ont été faits les envois et la réception des courriers.

2.4.1. LE COURRIER :

Chacun des patients a reçu une lettre d'information nominative sur laquelle figurait l'adresse du service de Médecine Vasculaire – Unité 16 du Pr CONSTANS en en-tête, le cadre et l'objet de l'étude et la raison pour laquelle il était concerné. Nous avons précisé le délai depuis la réalisation du bilan de thrombophilie ainsi que les moyens de réponses (fax ou enveloppe Libre-réponse). Les mentions légales relatives à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiées en 2004, et les coordonnées pour nous contacter (adresse électronique ou téléphone) étaient précisées. Le courrier type d'information est disponible en *annexe 2*.

2.4.2. LE QUESTIONNAIRE :

Le questionnaire d'une seule page recto était au format A4 et commençait par le numéro d'identification à 4 chiffres attribué au patient. Il y avait 6 questions avec des réponses à cocher type QCM et la possibilité de les annoter. Les coordonnées du médecin traitant et d'un éventuel cardiologue ou angiologue étaient demandées. En effet, en cas de réponses incohérentes/absentes ou de doute du patient, les médecins devaient pouvoir être contactés pour précisions. Les patients pouvaient joindre des annotations ou des comptes rendus. Un exemplaire de ce questionnaire est disponible en annexe 3. La première question avait pour but de connaître l'existence d'un premier épisode d'ETEVE ainsi que son type (et si possible, en

précisant la localisation exacte et l'année) et la dernière, d'une récurrence. En absence de premier épisode, les patients étaient invités à stopper le questionnaire et le renvoyer. Les autres questions permettaient de renseigner le groupe sanguin et les circonstances de survenue du premier ETEV. Les patients devaient préciser l'existence d'une confirmation diagnostique par une imagerie, en précisant le lieu de réalisation si possible (cabinet de radiologie, hôpital...). La durée du traitement anticoagulant était renseignée afin de vérifier la concordance avec le diagnostic.

Les items choisis pour préciser les circonstances de survenue l'ont été en se basant sur les recommandations AFSSAPS de 2009 (31) : idiopathique ; cancer et SAPL (facteurs de risque persistants majeurs) ; chirurgie, fracture de membre inférieur ou immobilisation prolongée (facteurs déclenchants transitoires majeurs). Nous avons ajouté les réponses « obésité » et « autre : précisez : » afin de tenir compte des circonstances déclenchantes mineures ou modérées proposées dans les recommandations de la SFMV et du GEHT (30).

2.4.3. LE RETOUR :

Une fois le questionnaire rempli, une enveloppe « Libre réponse » était mise à disposition. Le « libre-réponse » nous permettait grâce à un contrat avec La Poste, de pré-adresser et pré-affranchir le retour postal des questionnaires, tout en ne payant que l'affranchissement des courriers effectivement retournés. Nous avons choisi ce type de contrat afin d'assurer un moindre coût. Le courrier renvoyé était reçu dans le service de médecine vasculaire – unité 16 de l'hôpital Saint André. De même, dans les cas où le patient n'habitait pas à l'adresse indiquée, La Poste retournait les plis dans le service.

2.5. CONCEPTION ET COMPILATION DES QUESTIONNAIRES :

Nous avons utilisé le logiciel Auto Multiple Choice (AMC) v1.1.1 fonctionnant sous Linux pour la rédaction et la compilation des questionnaires. Le gestionnaire de machines Oracle VM VirtualBox (version 4.2.16) nous a permis l'utilisation de l'interface Ubuntu v13.04 pour Linux sur un PC avec Microsoft Windows 7.

AMC est un logiciel gratuit et libre de droit développé initialement pour la rédaction et la correction automatique des QCM pour les enseignants. Il n'existe que pour les plateformes Linux. Il permet la réalisation des questionnaires et leur lecture par reconnaissance optique de caractère (OCR).

La première étape a donc consisté en la rédaction du dit questionnaire. Celui-ci s'est fait via l'éditeur de texte LaTeX d'AMC, permettant de générer un document final au format PDF. Les commandes LaTeX utilisées par AMC intègrent des repères aux 4 coins du document pour calibrer l'insertion des cases à cocher de chaque réponse. Elles intègrent également une zone d'identification, permettant d'associer anonymement chaque questionnaire à un patient, via son numéro. Une fois le texte rédigé, la mise en page est automatique. L'identification de chaque questionnaire a été manuelle, avant la mise sous pli.

Le LaTeX est un langage créé pour séparer le fond de la forme dans la création d'un document. Il est très utilisé dans les publications scientifiques et mathématiques et dans le monde de l'édition pour sa facilité de mise en page et la lisibilité des documents produits. À titre d'exemple, le script en LaTeX du questionnaire que nous avons utilisé est disponible en annexe 4 à comparer avec le document final, en annexe 3.

Après réception, une relecture des questionnaires devait permettre de s'assurer de la qualité des réponses avec si besoin un contact avec le médecin traitant et/ou le patient pour les réponses douteuses ou incomplètes. Sur la forme, le remplissage des cases devait être suffisant, et les éventuelles ratures corrigées. Puis les questionnaires étaient numérisés en nuances de gris au format JPEG 300 dpi.

La deuxième grande fonction du logiciel AMC est la compilation automatique des réponses à partir des documents numérisés. Par groupe de 10, les questionnaires ont été analysés par

AMC. Après intégration des documents scannés, le logiciel évalue la qualité de sa reconnaissance optique de caractère de manière automatique et individuelle pour chacun des questionnaires. Cette vérification peut aussi être manuelle sous forme de zoom des cases et chacun des documents a été vérifié par ces deux méthodes, pour garantir une fiabilité maximale. Ensuite, le logiciel fournit un tableau avec les réponses cochées pour chaque question. Chaque ligne correspond à un numéro d'identification, renvoyant à un patient. Ce tableau était croisé avec le tableur contenant les données d'identité et de biologie des patients. Enfin, une troisième vérification, manuelle, a été faite en comparant chacun des questionnaires papiers originaux avec le tableur final.

Pour notre étude, le principal biais à éviter était celui de mémorisation. Pour éviter cet écueil, commun à toutes les enquêtes par questionnaire, nous avons limité la durée de recul depuis la réalisation du bilan à 5 ans. Nous avons aussi inclus des questions « contrôles » dont le but était d'identifier des réponses suspectes ou de nous donner les moyens de les vérifier, comme par exemple une durée d'anticoagulation ne cadrant pas avec l'évènement signalé. Les coordonnées du médecin traitant et/ou d'un autre médecin correspondant, ou encore du centre d'imagerie nous laissaient la possibilité de vérifier la réalité des réponses auprès de confrères en cas de doute ou confusion (plusieurs cases cochées). Les patients étaient également informés qu'ils pouvaient se faire aider de leur entourage ou de leur médecin pour répondre en cas de doute.

Pour les patients contactés par téléphone, nous nous exposons au biais de la courbe d'apprentissage qui voudrait que les patients soient mieux sondés à la fin qu'au début de l'enquête, du fait de l'expérience acquise de l'investigateur. Pour l'éviter, nous avons établi un plan d'interrogatoire à l'avance. Pour les messages laissés sur répondeur, nous avons convenu d'un message-type, identique à chaque fois.

3. RESULTATS

3.1. INCLUSION PUIS RANDOMISATION PAR STRATE DES PATIENTS :

Sur les 8628 patients initiaux, nous avons détecté 604 doublons que nous avons fusionnés. Parmi les 8024 patients restant, 98 n'ont pas été inclus : il manquait le dosage de prothrombine pour soixante-dix-huit d'entre eux et vingt n'avaient pas d'adresse postale disponible. Il restait alors 7926 patients correspondant aux critères d'inclusions et 1386 ont été secondairement exclus : 303 étaient mineurs à l'extraction, 1008 avait un taux de prothrombine inférieur à 70, et 893 avaient un TP inférieur à 70%. Certains patients cumulaient un à trois de ces critères d'exclusion. Parmi les 6540 patients répondant aux critères préétablis, nous avons effectué une randomisation par strates pour retenir finalement 964 patients. Les différentes étapes sont résumées sur la *Figure 4* et la répartition des patients selon le groupe de stratification avant et après randomisation dans le *Tableau 2*.

Tableau 2 : Répartition par strates de la population randomisée

Groupe	Population source		Population randomisée		
	Nombre	%	Nombre	Taux d'échantillonnage par strate	global
70-79	273	4,17%	100	36,63%	1,53%
80-89	760	11,62%	100	13,16%	1,53%
90-99	1242	18,99%	100	8,05%	1,53%
100-109	1403	21,45%	100	7,13%	1,53%
110-119	1095	16,74%	100	9,13%	1,53%
120-129	786	12,02%	100	12,72%	1,53%
130-139	498	7,61%	100	20,08%	1,53%
140-149	250	3,82%	100	40,00%	1,53%
150-159	143	2,19%	100	69,93%	1,53%
160-169	62	0,95%	50	80,65%	0,76%
170-179	17	0,26%	12	70,59%	0,18%
180-209	11	0,17%	2	18,18%	0,04%
TOTAL	6540	100,00%	964	14,74%	

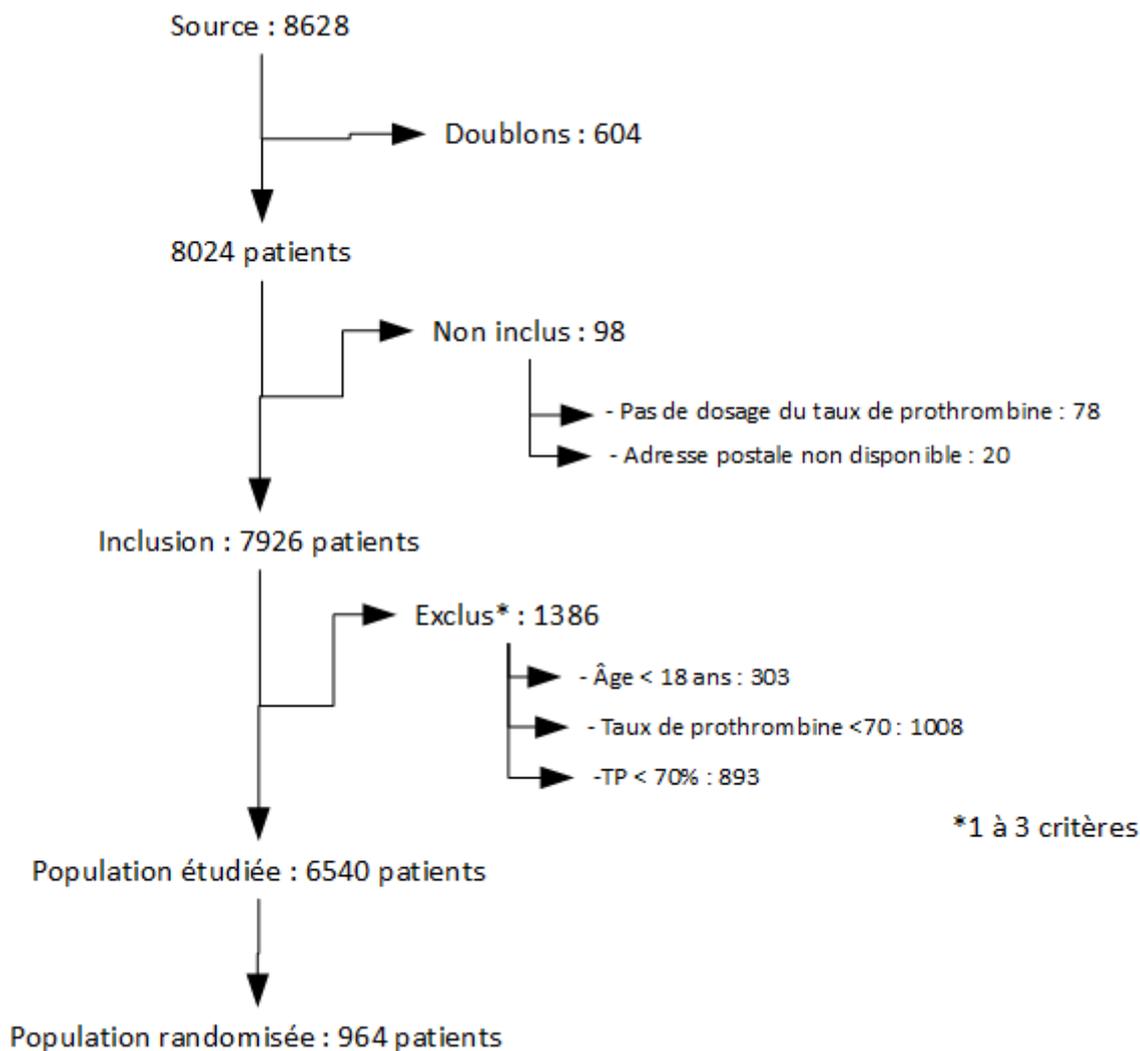


Figure 4: Sélection et randomisation à partir de la population source

3.2. DESCRIPTION DE LA POPULATION SELECTIONNEE ET DE CELLE RANDOMISEE PAR STRATE

Les principales caractéristiques de la population sélectionnée pour l'étude et des patients randomisés sont décrites dans le *Tableau 3*. Par effet de la randomisation par strate, nous avons bien obtenu un taux moyen de prothrombine plus élevé dans la population randomisée, puisque les valeurs hautes étaient surreprésentées grâce à la randomisation par strates. Cela explique aussi qu'on retrouve un peu plus de patients porteurs de la mutation du facteur II. Cette population semble également plus féminine et plus jeune.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients sélectionnés et des patients randomisés

Variables quantitatives	Sélectionnés		Randomisés	
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type
Taux de FII	108,8	19,6	119,9	48,6
Age	44,6	15,9	42,1	27,6
Age à l'analyse	41,5	15,9	39,3	27,8
Recul analyse	3,2	1,6	2,8	2,7
TP	108,3	19,4	114,6	40,3
TCA	30,8	12,0	30,4	17,4
Fibrinogène	5,1	1,7	5,6	3,0
Protéine C	109,1	27,7	114,4	54,2
Protéine S	89,1	31,6	82,9	53,7
Antithrombine	105,2	16,3	104,6	31,4
Variables qualitatives	Pourcentage		Pourcentage	
Sex-ratio H/F	0,37		0,28	
FV Leiden	6,61%		7,28%	
FII Leiden	6,44%		8,18%	
Ac anti-Beta2GP1 positif	1,01%		1,38%	
ACC	10,36%		12,78%	
Déficit en PC (<70%)	5,82%		6,13%	
Déficit en PS (<65%)	23,22%		29,47%	
Déficit en AT (<60%)	0,66%		1,30%	

En ce qui concerne le taux de facteur II dans la population sélectionnée, on retrouve des valeurs de facteur II plus élevés chez les patients mutés que chez les non mutés comme en témoigne la *Figure 5*. Ceci est moins évident dans la population randomisée, avec un effectif moins important (cf. *Figure 6*).

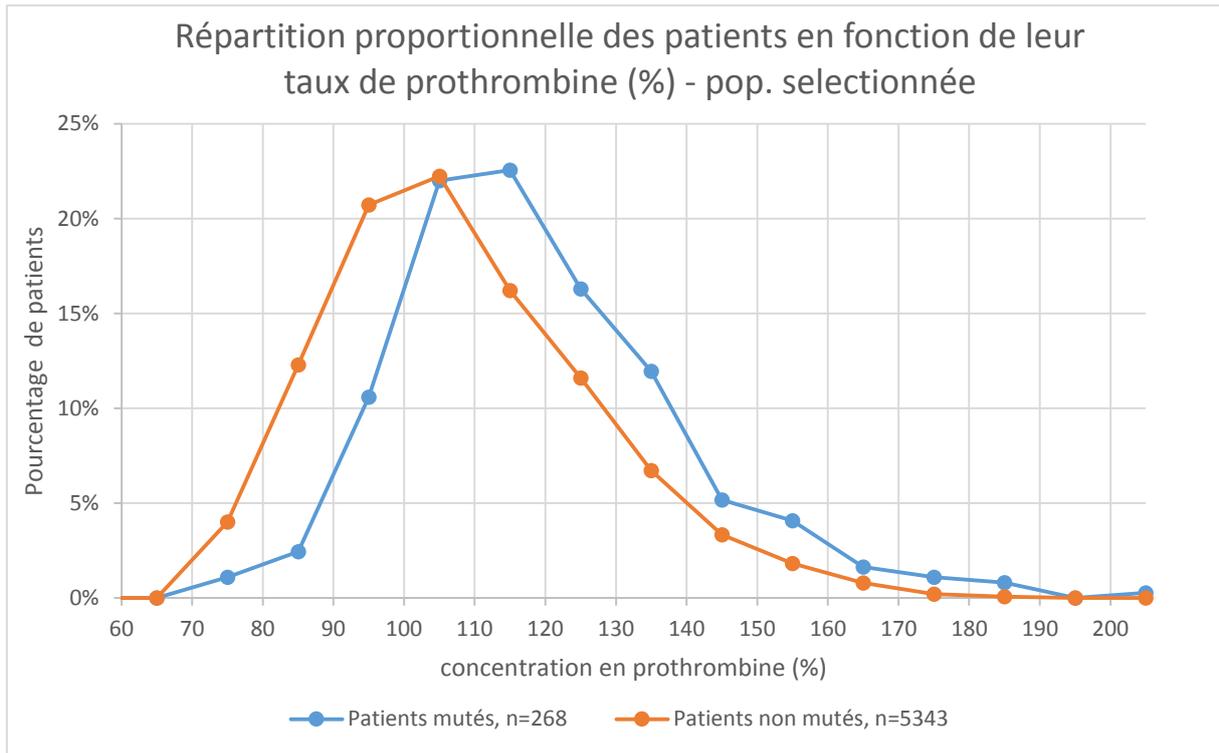


Figure 5 : Répartition proportionnelle des patients mutés et non mutés en fonction de leur taux de prothrombine dans la population sélectionnée

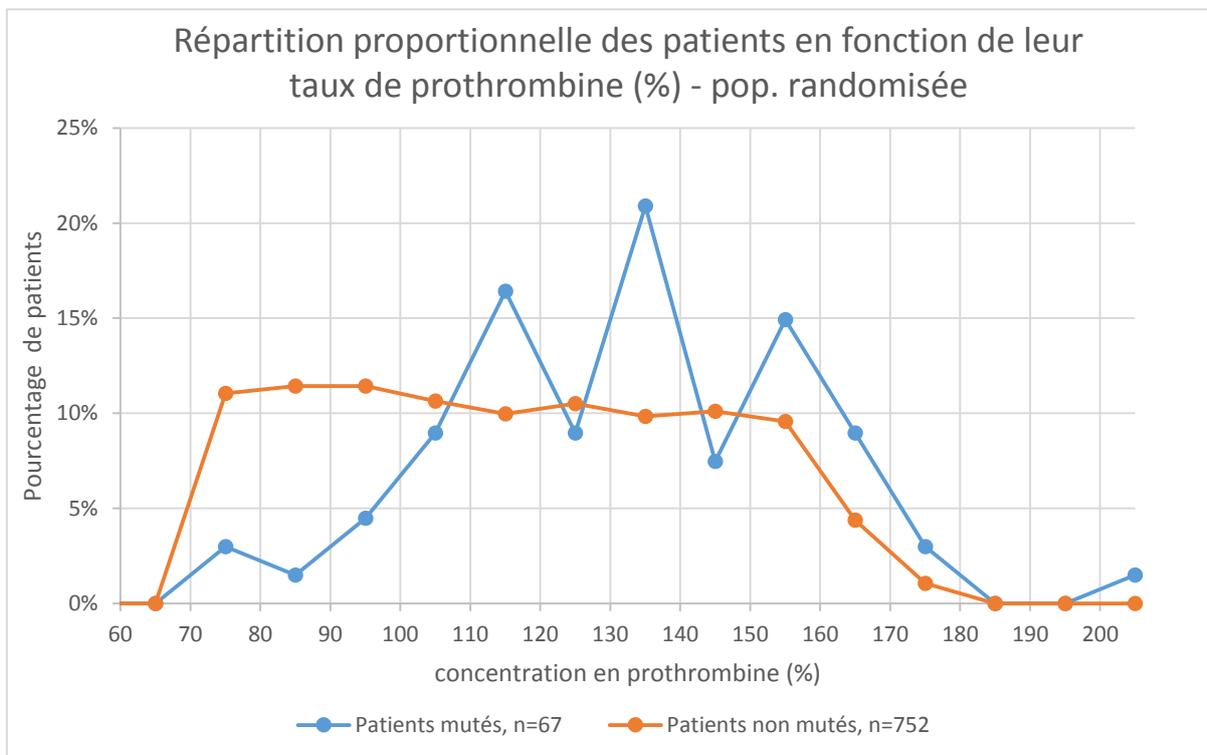


Figure 6 : Répartition proportionnelle des patients mutés et non mutés en fonction de leur taux de prothrombine dans la population randomisée

3.3. LE RECUEIL DES DONNEES CLINIQUES

3.3.1. COLLECTE DES DONNEES

Les courriers ont tous été envoyés durant la semaine du 18 au 24 août 2014. A partir de quatre semaines après l'envoi et sur une période de 3 à 4 semaines environ, nous avons contacté les patients dont nous avons les coordonnées téléphoniques, portables et/ou fixes et dont nous étions sans réponses. Nous avons appelé les personnes n'habitant pas à l'adresse indiquée puis les personnes n'ayant pas répondu. Tous les patients sans réponses ont été contactés. Lors de l'entretien téléphonique, nous remplissions le questionnaire en direct avec le patient. Le cas échéant, nous laissions un message sur répondeur avec un court rappel sur l'étude et nos coordonnées. Certains numéros n'étaient pas attribués ou incorrects. Lorsque les patients étaient joints par téléphone, ils expliquaient l'absence de retour soit parce qu'ils ne se sentaient pas concernés, soit ils n'avaient pas compris l'étude ou bien par manque de temps ou oubli. Certains patients nous ont contactés par téléphone ou par mail pour avoir plus d'informations sur l'étude. Deux questionnaires ont été retournés par fax. Le mode de réponse des patients est représenté sur la *Figure 7*. Une figure plus détaillée est disponible en *annexe 4*.

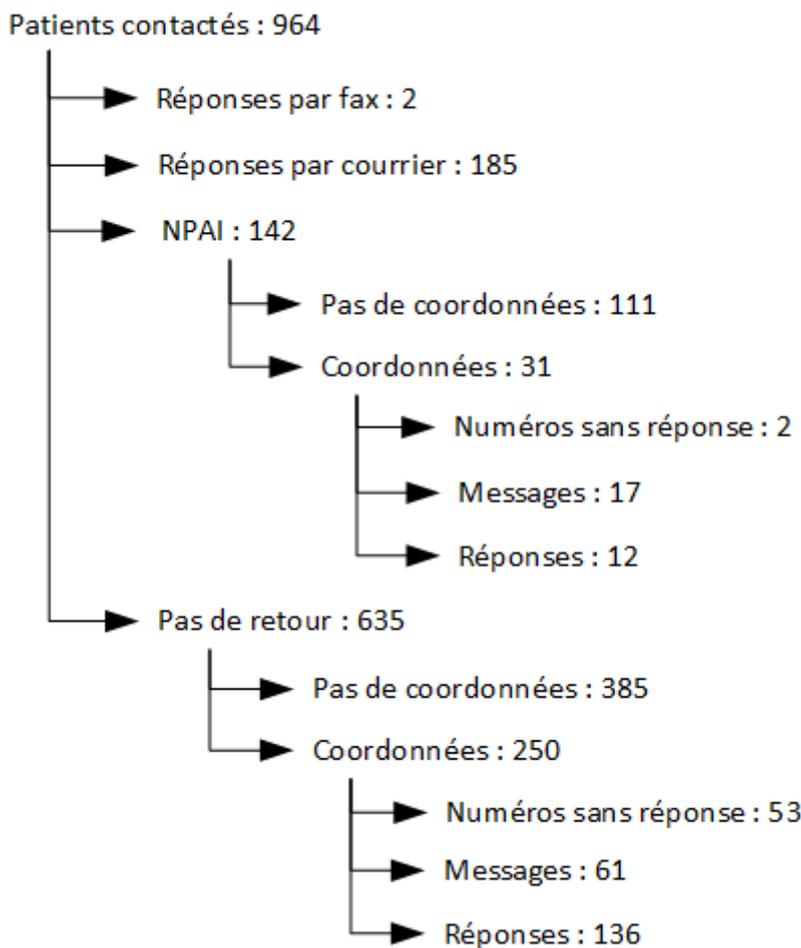


Figure 7 : Mode de recueil des questionnaires (NPAI : N'habite Pas à l'Adresse Indiquée)

3.3.2. COMPILATION DES DONNEES

Après réception, les questionnaires ont été relus pour s'assurer de la qualité des réponses. Sur la forme, nous nous sommes assuré que le remplissage des cases était suffisant, et nous avons corrigé les éventuelles ratures. Sur le fond, nous avons vérifié la cohérence des réponses. Lorsque l'une d'elle nous semblait douteuse ou incohérente avec la suite, nous avons contacté le médecin ou le patient pour obtenir des précisions, quand leurs coordonnées étaient disponibles. Certains patients n'ont répondu à aucune question mais ont indiqué le nom de leur médecin, que nous avons contacté par téléphone.

Les questionnaires ont ensuite été numérisés et analysés par groupe de 10 grâce au logiciel AMC. L'ordre de numérisation était dicté par l'ordre de réception des réponses. La validité optique était vérifiée par le logiciel puis manuellement. Enfin, une troisième vérification, manuelle, a été faite en comparant chacun des questionnaires originaux en format papier avec le tableur final. Par cette ultime méthode, nous avons pu corriger des erreurs pour 4 questionnaires (erreur de reconnaissance optique).

3.4. REPONSES AU QUESTIONNAIRE

3.4.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION DES REPONDEURS

Nous avons obtenu un taux de réponse de 34,8%, soit 335 retours sur 964. Les taux de réponse variaient entre 25 et 41% dans les strates avec un effectif ≥ 10 personnes, comme indiqué au *Tableau 4*.

Tableau 4 : Taux de réponse par strate et global

Groupe	Nombre de sondés	Nombre de réponses	Taux de réponse
70-79	100	40	40,0%
80-89	100	41	41,0%
90-99	100	40	40,0%
100-109	100	41	41,0%
110-119	100	36	36,0%
120-129	100	26	26,0%
130-139	100	31	31,0%
140-149	100	32	32,0%
150-159	100	25	25,0%
160-169	50	15	30,0%
170-179	12	6	50,0%
180-209	2	2	100,0%
TOTAL	964	335	34,8%

Parmi les patients ayant répondu au questionnaire, les taux de facteur II étaient en moyenne plus bas chez les patients avec au moins un épisode thrombotique. En moyenne, ces patients étaient également plus âgés, avaient des TP plus bas, moins de déficit en PS et étaient plus masculins. Pour toutes les variables, les écart-types étaient importants.

Sur les 105 patients ayant présenté au moins un ETEV, 57 ont déclarés n'avoir jamais récidivé et 48 ont déclarés avoir présenté au moins une récurrence. Les patients récidivants en moyenne ils étaient plus âgés et masculins, avaient un taux de facteur II, un TP, un TCA plus bas et des taux de PC, PS et AT plus élevés. Proportionnellement, ils étaient plus porteurs de la mutation du facteur II, mais moins de celle du facteur V. Comme précédemment, les écart-types étaient importants, sur de faibles effectifs. La recherche d'une relation entre ces variations et la survenue d'une récurrence sont exposées dans la partie « 3.5 Analyse des données ». Les caractéristiques des patients ayant répondu sont présentées dans le *Tableau 5*. Dans ce tableau, nous avons également décrit les patients ayant présenté au moins un ETEV, ainsi que les patients avec ou sans récurrence.

Tableau 5 : Description des caractéristiques des patients répondeurs, ayant fait au moins un ETEV, puis des patients avec ou sans récurrence

Variables quantitatives	Répondeurs au questionnaire n=335		Au moins un ETEV n=105		Récurrence(s) n=48		Pas de récurrence n=57	
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type
Taux de FII	116,1	49,2	104,9	35,7	103,9	32,7	105,7	38,3
Age	44,9	29,3	52,5	30,3	57,6	26,5	48,3	31,6
Age à l'analyse	42,3	29,5	49,9	30,7	55,1	26,8	45,6	32,0
Recul analyse	2,6	2,8	2,6	2,6	2,5	2,8	2,6	2,5
TP	111,6	38,2	102,7	24,1	101,0	23,8	104,2	24,4
TCA	30,3	21,5	29,8	12,6	28,5	7,7	31,0	15,4
Fibrinogène	5,5	3,0	4,8	2,9	5,0	3,3	4,6	2,6
Protéine C	113,1	53,6	111,0	48,2	115,9	46,1	107,9	49,3
Protéine S	87,4	57,5	94,6	52,1	103,0	35,5	88,0	59,9
Antithrombine	105,9	30,6	102,2	24,3	102,7	24,9	101,9	19,9
Variables qualitatives	Pourcentage		Pourcentage		Pourcentage		Pourcentage	
Sex-ratio H/F	0,37		0,66		0,78		0,58	
FV Leiden	10,59%		15,00%		8,89%		20,00%	
FII Leiden	11,74%		12,22%		15,00%		10,00%	
Beta2GP1	1,22%		1,16%		Aucun		2,00%	
ACC	12,50%		15,48%		19,44%		12,50%	
Déficit en PC (<70%)	5,38%		5,41%		3,34%		6,67%	
Déficit en PS (<65%)	22,68%		11,49%		2,63%		18,37%	
Déficit en AT (<60%)	1,12%		Aucun		-		-	

3.4.2. DESCRIPTION DES REPONSES

3.4.2.1. PREMIER EPISODE ET RECIDIVE D'EDEV.

Parmi les 335 réponses, environ un tiers (105 – 31,3%) des patients ont déclaré avoir déjà présenté au moins EDEV. Trois ne souhaitaient pas participer à l'étude. Dix-sept patients étaient décédés mais nous avons obtenu les réponses au questionnaire pour trois d'entre eux : un avec un EDEV et deux sans thrombose. La répartition récurrence versus absence de récurrence était similaire concernant les 105 patients ayant présenté au moins un EDEV : 57 sans récurrence (54,3%) contre 48 ayant récidivé au moins une fois (45,7%). Ces résultats sont représentés sur la *Figure 8*.

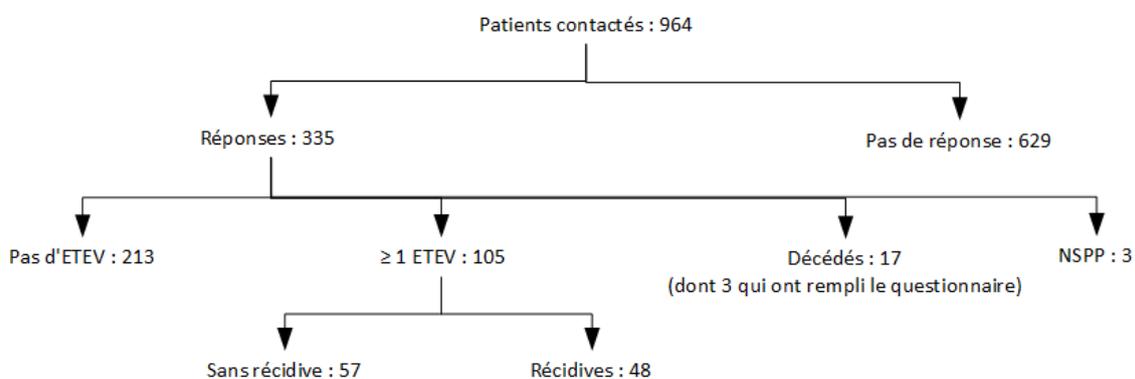


Figure 8 : Réponses au questionnaire

NSPP : ne souhaite pas participer

Pour le premier épisode, la plupart des ETEV déclarés étaient des TVP sous-gonale (43%), suivis par les EP (28%, dont un peu moins de la moitié associées à une TVP). Les TVP sus-gonales et les TVS des membres inférieurs représentaient chacune 11% des événements. Enfin, les autres localisations, moins fréquentes, étaient cinq TVS des membres supérieurs, deux thromboses veineuses cérébrales et une thrombose veineuse porte (Voir *Figure 9*).

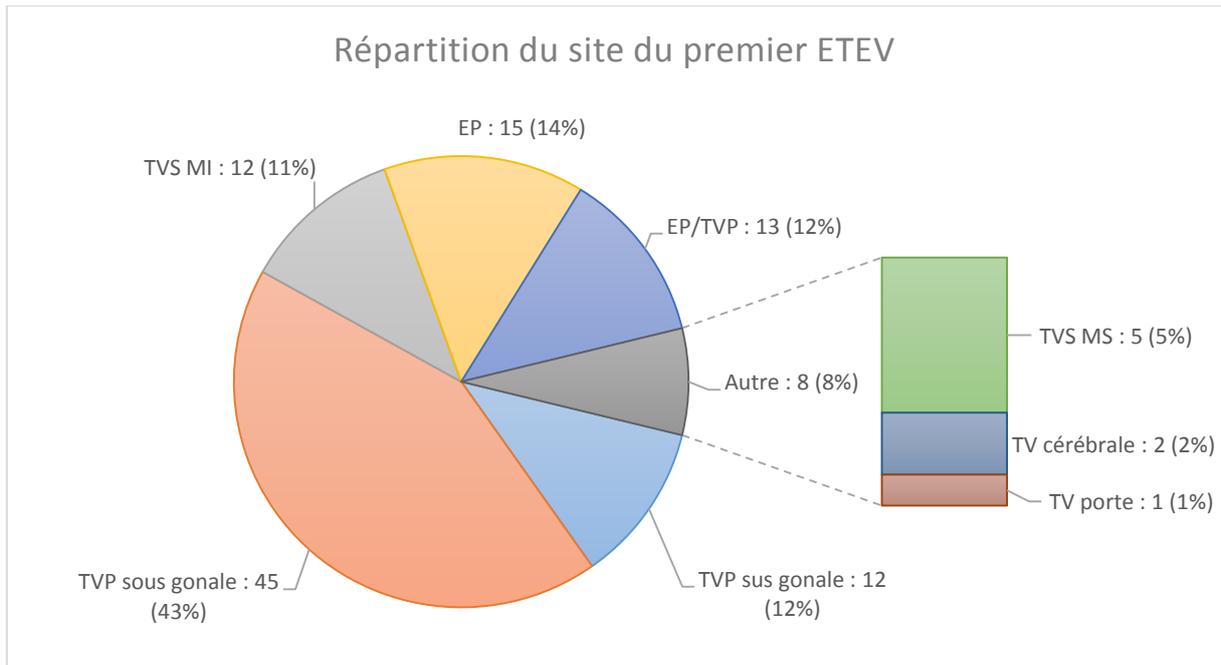


Figure 9 : Site du premier ETEV

En cas de nouvel événement, un patient a présenté trois nouveaux épisodes et 13 patients, deux nouveaux événements. Les autres patients récidivants n'ont déclaré qu'une seule récurrence. Les récurrences par TVP sous-gonales concernaient plus de la moitié des patients (52%), celles par EP environ un quart (25%, et 6% concomitantes d'une TVP). Les TVP sus-gonales et les TVS des membres inférieurs représentaient respectivement 23% et 25% des patients. Enfin, 2 patients ont récidivé sur le mode d'une TVS du membre supérieur et un seul par une thrombose veineuse porte. Sur le total, vingt-quatre patients (50,0%) ont récidivé sur le même site. La répartition des récurrences est représentée sur la *Figure 10*.

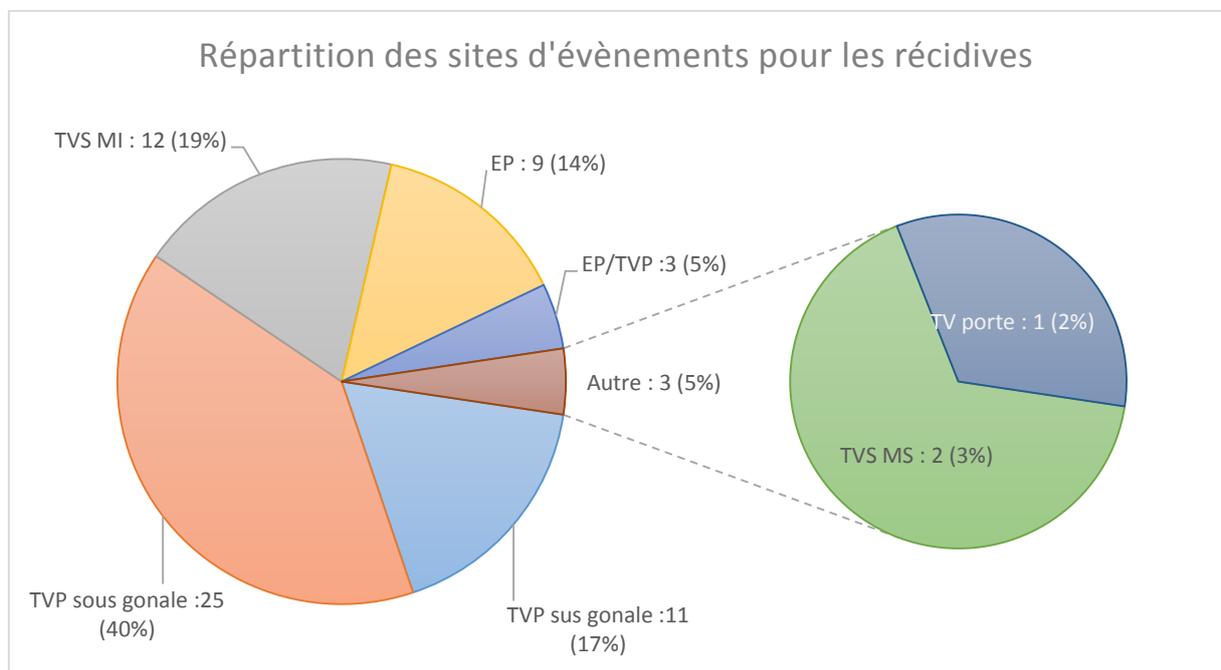


Figure 10 : Sites des récurrences

3.4.2.2. CIRCONSTANCES DE SURVENUE DU PREMIER EPISODE

Aucun facteur déclenchant ou favorisant n'était retrouvé dans presque deux tiers des cas pour le premier épisode de thrombose veineuse. Les circonstances de survenue (représentées sur la *Figure 11*) telles que définies par l'AFSSAPS (31) étaient :

- idiopathique : 69 cas (65,7%) (dont 13 cas en présence d'un facteur déclenchant mineur)
- présence d'un facteur de risque persistant majeur : 12 cas (11,4%)
 - SAPL : 4 cas
 - Cancer : 8 cas
- présence d'un ou plusieurs facteurs déclenchant majeurs transitoires : 27 cas (25,7%)
 - Chirurgie : 11 cas
 - Fracture de membre inférieur dans les 3 mois : 6 cas
 - Immobilisation prolongée : 16 cas

A noter qu'un patient associait un facteur de risque persistant majeur (cancer) et deux facteurs déclenchants majeurs persistants. Cinq autres patients présentaient simultanément deux facteurs déclenchants majeurs. Enfin, quatorze patients ont déclaré l'existence d'un facteur déclenchant mineur, associé ou non avec un facteur majeur : 7 grossesses, 2 post-partum, 2 voyages > 6h et 3 cathéters veineux périphériques (dans le cadre d'une TVS MS). L'obésité déclarée concernait cinq patients lors de leur premier ETEV.

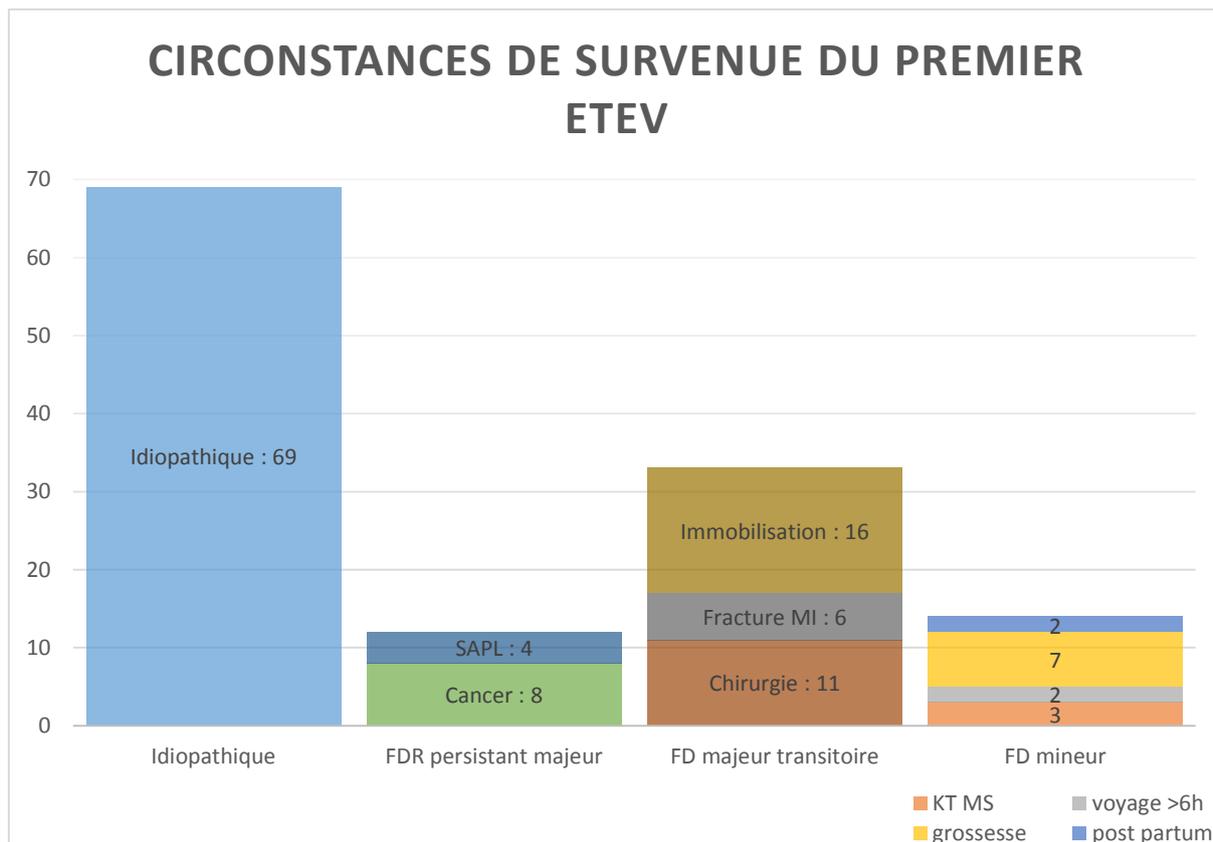


Figure 11 : Circonstances de survenue du premier ETEV

3.4.2.3. GROUPE SANGUIN

Dans la population ayant répondu à notre questionnaire, soixante-seize patients (72,4%) signalaient être de groupe sanguin non-O, dix-neuf (18,1%) étaient de groupe O et dix (9,5%) ne savait pas.

3.5. ANALYSE DES DONNEES

3.5.1. MODELE STATISTIQUE

L'objectif de l'étude était d'évaluer la valeur pronostique du taux de prothrombine sur la survenue d'une récurrence thromboembolique veineuse, en supposant qu'un taux élevé de ce facteur majorait ce risque. Nous avons utilisé un modèle de régression logistique. Ce type d'outil permet de modéliser les probabilités de survenue d'un événement sous la forme

« évènement » ou « absence d'évènement ». Le modèle utilisé permettait d'estimer l'association entre une variable dépendante, la récurrence, et des variables indépendantes (les autres variables dont le taux de prothrombine). La force de cette association est indiquée par la valeur de l'Odds Ratio (OR) et par son intervalle de confiance. Cet OR peut être interprété comme un risque relatif. Nous avons également calculé les p-values qui donnent le degré de significativité du résultat de la comparaison des groupes. Nous avons aussi précisé pour chaque variable, le nombre de patients sur lequel a été fait le modèle, puisque les données n'étaient pas exhaustives pour chacune d'elle.

Nous avons d'abord réalisé une étude univariée qui quantifie l'association entre un facteur étudié et l'existence ou non d'une récurrence, sans prendre en compte l'influence possible des autres facteurs. L'analyse multivariée permet quant à elle d'intégrer ces interférences, en choisissant la concentration de prothrombine comme variable indépendante.

3.5.2. ANALYSE UNIVARIABLE

Dans notre modèle univariée, l'analyse indépendante de chacune des variables avec le risque de récurrence a été faite sur des effectifs compris entre 74 et 105 patients. Les variables retenues étaient le taux de prothrombine, le sexe, l'âge et le recul par rapport à l'analyse, l'existence ou non d'une mutation du facteur II ou du facteur V, l'existence d'un déficit en protéine C (taux PC <70%) ou en protéine S (taux < 65%), l'existence d'un anticoagulant circulant ou d'un anticorps anti-Béata2GP1, le groupe sanguin (O vs A,B ou AB), l'existence d'un facteur déclenchant majeur transitoire ou d'un facteur de risque persistant majeur vs épisode idiopathique (voir *Tableau 6*).

Dans ce modèle, seules deux des variables étudiées étaient associées à une modification du risque de récurrence de manière significative. Un âge plus avancé au moment de l'analyse biologique augmentait très faiblement le risque de récurrence par rapport à un patient plus jeune (OR= 1,03 IC95% : [1,01 – 1,06] p=0,009). A l'inverse, l'absence de déficit en protéine S diminuait ce risque (OR=0,11 IC95% : [0,02 – 0,87] p=0,036). L'impact du taux de

prothrombine sur la récurrence n'était pas significatif (OR=0,996 IC95% : [0,98 – 1,01] p=0,616) et les autres variables non plus.

Tableau 6 : Analyse univariée sur la récurrence thromboembolique veineuse

Effet	OR	IC95%	P value	Effectif
Sexe (H vs F)	1,35	[0,61-2,97]	0,456	105
Age à l'analyse	1,03	[1,01-1,06]	0,009	105
Recul à l'analyse	0,95	[0,74-1,23]	0,71	105
Taux de Facteur II	1,00	[0,98-1,01]	0,616	105
Leiden II (Oui vs Non)	1,64	[0,43-6,20]	0,466	90
Leiden V (Oui vs Non)	0,36	[0,10-1,29]	0,117	100
Déficit PC (Non vs Oui)	0,41	[0,04-4,06]	0,449	74
Déficit PS (Non vs Oui)	0,11	[0,02-0,87]	0,036	87
ACC (Oui vs Non)	1,72	[0,50-5,88]	0,39	84
Présence Ac anti-Béta2 GP1	<0,001	[0,00-0,00]	<0,0001	86
Groupe ABO vs O	1,95	[0,67-5,69]	0,222	95
FDR Persistant majeur vs Idiopathique	2,07	[0,53-8,04]	0,575	100
FD Majeur transitoire vs idiopathique	1,19	[0,44-3,20]		

3.5.3. ANALYSE MULTIVARIEE

Pour le modèle multivarié, nous n'avons pu exploiter les informations que de 60 patients sur les 105 du fait de données manquantes. En effet, dans ce type d'analyse, il est indispensable de disposer d'observations complètes, c'est-à-dire des données pour toutes les variables analysées. Le nombre d'observations complètes et leurs proportions par rapport à la population et la strate d'où elles sont issues, sont représentées dans le *Tableau 7*. La proportion d'observations complètes parmi les 105 patients ayant présenté au moins un ETEV était de 57,14% et de 50% à 66% selon les strates.

Tableau 7 : Niveaux de discrétisation en fonction des différentes populations

Strates	Observations complètes	Population sélectionnée		Population randomisée		Population répondeurs	
		Nombre	Tx éch.	Nombre	Tx éch.	Nombre	Tx éch.
70-79	8	273	2,93%	100	8,00%	40	20,00%
80-89	12	760	1,58%	100	12,00%	41	29,27%
90-99	9	1242	0,72%	100	9,00%	40	22,50%
100-109	7	1403	0,50%	100	7,00%	41	17,07%
110-119	11	1095	1,00%	100	11,00%	36	30,56%
120-129	6	786	0,76%	100	6,00%	26	23,08%
130-139	4	498	0,80%	100	4,00%	31	12,90%
140-149	2	250	0,80%	100	2,00%	32	6,25%
150-209	1	233	0,04%	164	0,61%	48	2,08%
Total	60	6540	0,92%	964	6,22%	335	17,91%

Tx éch. = Taux d'échantillonnage

Dans ce modèle, aucune des variables d'intérêt n'a montré de lien significatif avec la survenue d'une récurrence thromboembolique veineuse. Les résultats sont présentés sur le *Tableau 8* :

Tableau 8 : Analyse multivariable sur la récurrence thromboembolique veineuse sur un effectif de 60 patients.

Variable	OR	IC95%	P value
Sexe H vs F	11,047	[0,99-123,48]	0,228
Age à l'analyse	1,022	[0,98-1,07]	0,051
Recul à l'analyse	0,939	[0,43-2,05]	0,373
Taux de Facteur II	1,021	[0,97-1,08]	0,874
Leiden II Oui vs Non	21,84	[0,86-553,22]	0,445
Leiden V Oui vs Non	0,379	[0,05-3,10]	0,062
Déficit PC Oui vs Non	<0,001	[0-0]	0,366
Déficit PS Oui vs Non	<0,001	[0-0]	<0,001
ACC Oui vs Non	2,229	[0,17-28,80]	<0,001
Présence Ac anti-Béta2 GP1	-	-	-
Gp ABO vs Groupe O	9,515	[0,32-287,03]	0,539
FDR Persistant majeur vs Idiopathique	3,38	[0,16-71,10]	0,544
FD Majeur transitoire vs idiopathique	0,68	[0,17-2,79]	

4. DISCUSSION

La thrombose veineuse est souvent associée avec un état d'hypercoagulabilité acquis ou congénital. Depuis l'étude de Poort et al., étayé ensuite par d'autres auteurs (1,110), il est admis les patients ayant un taux élevé de facteur II, y compris ceux porteurs de la mutation G20210A de son gène, avait un risque relatif de survenue d'un premier évènement thromboembolique compris entre 2 et 3. La prévalence des patients ayant un taux élevé de prothrombine, toutes causes confondues, n'est pas connue. Cependant, la mutation Leiden du facteur II, principale étiologie de l'hyperprothrombinémie, est présente chez environ 2% de la population européenne et constitue la deuxième cause génétique de thrombophilie.

Les mécanismes physiopathologiques de l'augmentation du risque de thrombose veineuse chez les patients ayant un taux augmenté de prothrombine sont mal connus. Chez les patients avec un taux élevé de facteur II, on ne retrouve pas d'augmentation des taux des marqueurs de coagulation, ce qui suggère que l'hyperprothrombinémie ne serait pas responsable d'une sur-activation constitutionnelle et permanente de la coagulation (124,125).

Dans des études *in vitro*, après l'activation de l'hémostase, des taux élevés de facteur II aurait pour effets une augmentation de la génération de thrombine induisant une résistance à la protéine C, et favoriserait la formation de réseaux de fibrine anormaux plus résistants à la fibrinolyse. Colucci et al. (125) ont comparé le temps de lyse d'un caillot dans le plasma d'un groupe de 32 patients hétérozygote pour la mutation G20210A et dans celui d'un groupe de 30 témoins. Les patients mutés présentaient des capacités de fibrinolyse réduite par rapport aux témoins qui se traduisait par un temps de lyse de caillot plus long. Cette différence était due en majeure partie à une sur-activation du système anti-fibrinolytique médié par le TAFI en présence de taux élevé de facteur II, comme en témoigne la disparition de cette différence avec l'adjonction de prothrombine dans le plasma témoin. Cependant, ces effets n'ont pas été observés *in vivo* chez l'homme.

Dans un modèle animal, Aleman et al. (124) ont injecté de la prothrombine humaine chez des souris jusqu'à atteindre 300% du taux normal, après avoir démontré qu'elle était active chez ces rongeurs. En l'absence de traumatisme, les taux des marqueurs de la coagulation restaient similaires entre les souris témoins et celles avec un taux élevé de facteur II. Secondairement,

ces mêmes auteurs ont comparés 3 groupes de souris (témoins, taux de prothrombine à 130% et 200% de la normale) après un traumatisme veineux provoqué : la génération de thrombine, la quantité de fibrine ainsi que la vitesse de formation et d'extension du thrombus étaient significativement plus importants pour des taux plus élevés de prothrombine. Ces travaux vont dans le sens d'un consensus d'expert (110) qui rapporte qu'environ la moitié des ETEV des patients porteurs de la mutation G20210A de la prothrombine survient en présence de facteurs déclenchants majeurs transitoires ou mineurs. D'ailleurs pour ce groupe d'experts, l'existence de cette mutation n'indiquerait pas à elle seule une modification de la durée ou de l'intensité de l'anticoagulant après un ETEV. Cependant, ces auteurs suggèrent que l'existence, même isolée, de la mutation devrait être en faveur de la mise en place d'une thromboprophylaxie, lorsque celle-ci pourrait ne pas être indiquée en routine ou discutée.

A notre connaissance, il n'existait aucune étude sur l'association entre le taux de facteur II et le risque de récurrence thromboembolique veineuse.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de lien significatif entre le taux de prothrombine et le risque de survenue ou non d'une récurrence thrombo-embolique. En analyse univariée, l'OR était de 0,996 avec un intervalle de confiance très « serré » autour de cette valeur (IC95% : [0,98 – 1,01], $p=0,616$) ne permettant pas d'identifier une quelconque tendance dans un sens ou dans un autre. En analyse multivariée, les résultats étaient similaires et non significatifs.

Cette non significativité de nos résultats est liée en grande partie à un manque de puissance de l'étude, réduite finalement à un faible effectif : seules les données de 60 patients sur les 964 contactés initialement ont pu être exploitées. Ce manque de puissance peut expliquer aussi que nous n'avons pas réussi à faire ressortir les éléments habituellement significatifs dans le risque de récurrence.

Dans la construction de l'échantillon sondé, nous avons inclus les patients indépendamment du caractère exhaustif du recueil des variables étudiées. Cette méthode de sélection ne nous a pas permis d'étudier en univariée puis multivariée tous les patients répondeurs. Dans notre cas, presque la moitié des données n'a pu être analysée en multivariée.

Le fait que notre population était non représentative de la population générale, puisque hospitalière et unicentrique, ne portait pas préjudice. En effet, c'est le taux de prothrombine dans la sous-population des patients avec un antécédent de thrombose veineuse qui était étudiée. C'est aussi ce qui explique le taux élevé d'ETEVE et de récurrence par rapport à la littérature.

Pour sensibiliser l'étude, nous avons fait le choix de réaliser une randomisation par strates, en accord avec l'ISPED de Bordeaux. Celle-ci a effectivement permis de majorer le taux moyen de prothrombine de notre population sondée. Hélas, si on retrouvait bien cette augmentation du taux moyen de facteur II dans la population sondée et dans celle des répondants par rapport à la population d'où elle était issue, elle disparaissait chez les patients ayant thrombosé.

De fait, parmi les patients interrogés, seuls deux des 80 patients avec un taux supérieur à 150% et ayant répondu ont déclaré avoir présenté au moins un ETEVE. La sous-représentation des patients avec une concentration de prothrombine élevée dans l'effectif des patients avec au moins un antécédent d'ETEVE n'a donc pas permis d'apporter la réponse à la question que nous nous posions, c'est-à-dire de savoir si un taux élevé de facteur II est un facteur prédictif de récurrence thromboembolique veineuse. Cette sous-représentation se retrouve à la fois lorsque l'on compare les différentes populations en terme de nombre absolu de patients (*Figures 12 et 13*), mais également avec une représentation proportionnelle du nombre de patient (*Figures 14 et 15*), en fonction de leur taux de facteur II. Cela, alors même que la randomisation par strate avait permis une représentation plus homogène des taux de prothrombine, y compris ceux élevés.

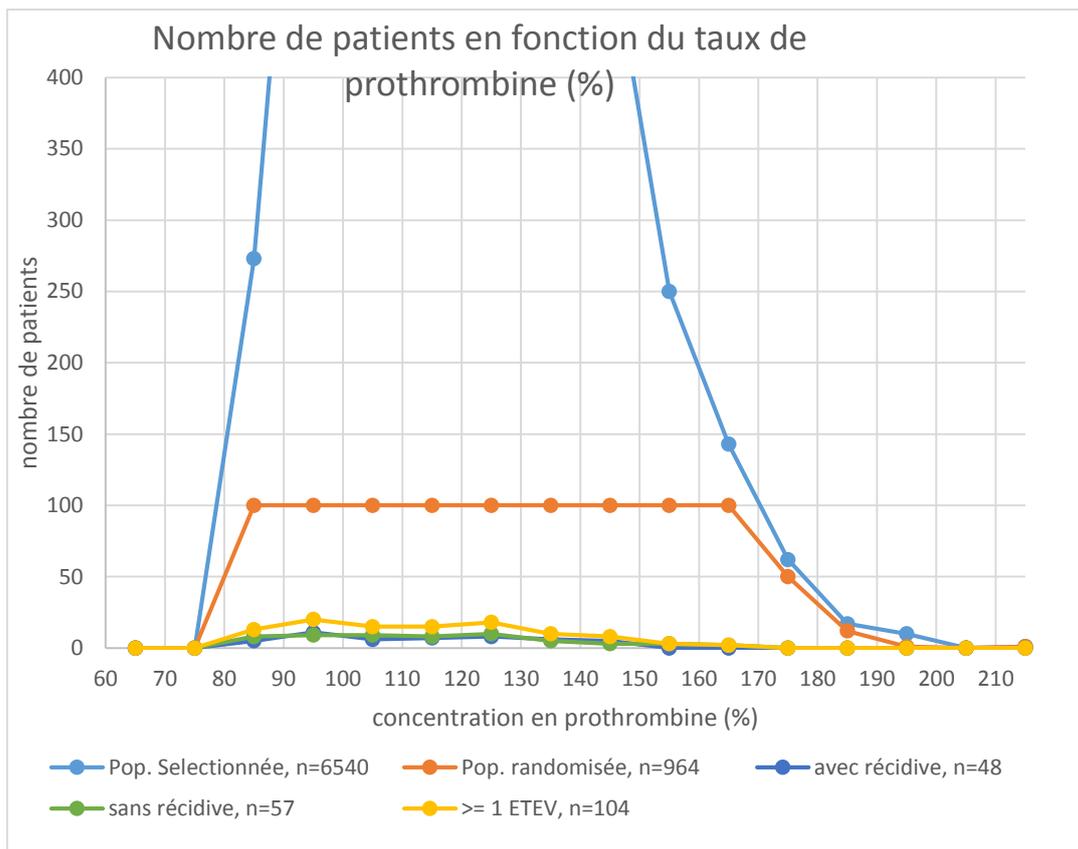


Figure 12 : Nombre absolu de patients en fonction du taux de prothrombine

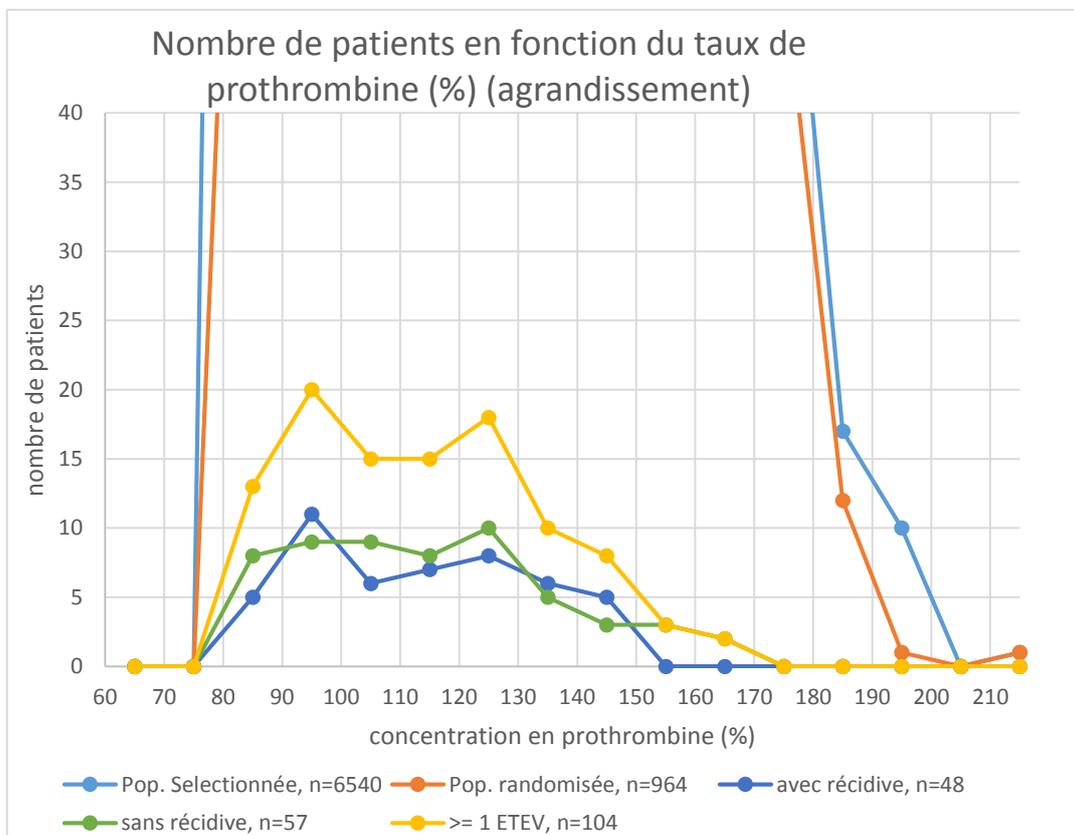


Figure 13 : Nombre absolu de patients en fonction du taux de prothrombine - Agrandissement

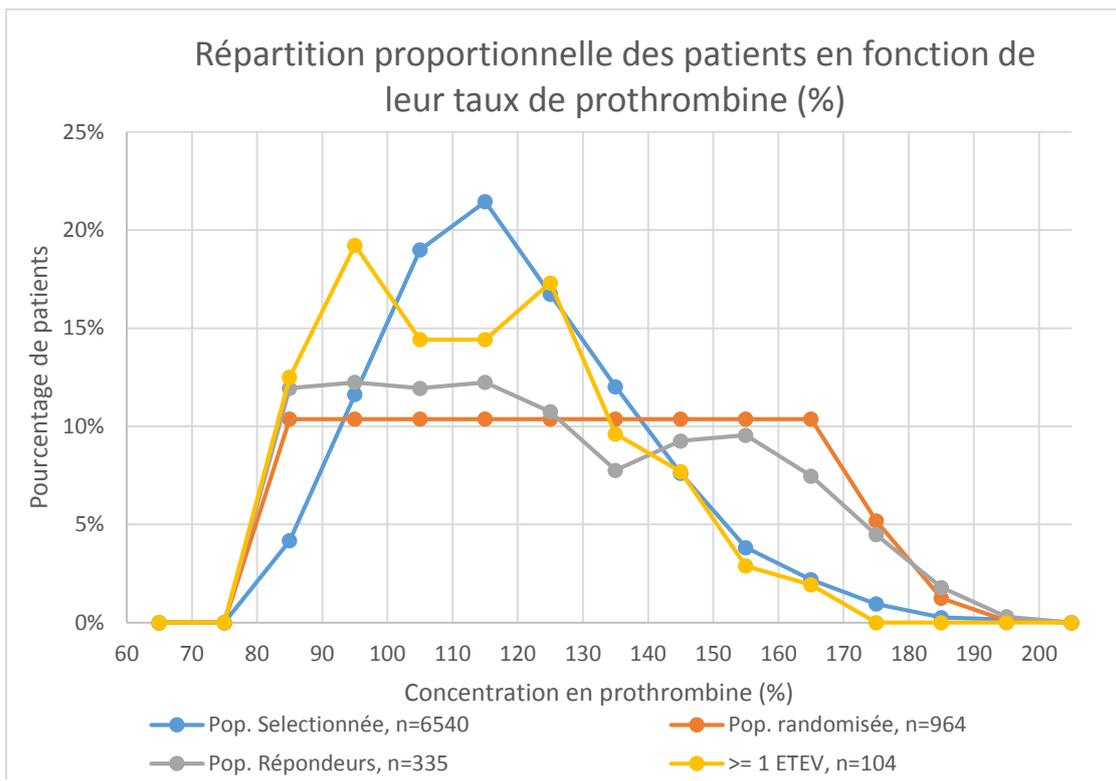


Figure 14 : Répartition proportionnelle des patients en fonction de leur taux de prothrombine (%)

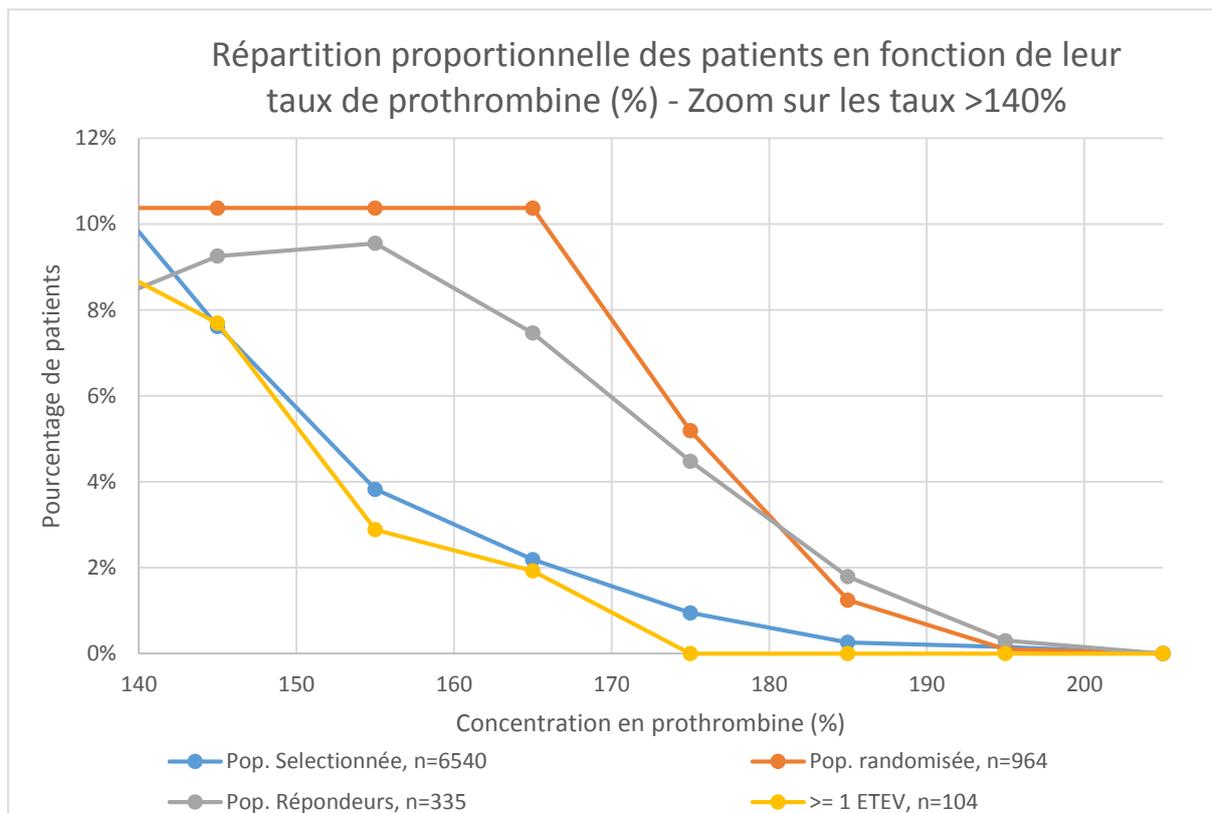


Figure 15 : Répartition proportionnelle des patients en fonction de leur taux de prothrombine (%) - Zoom sur les taux >140%

A l'inverse, nous avons exclu les patients ayant un taux de facteur II et/ou un TP inférieur à 70%. En effet, sans que nous puissions l'affirmer en l'absence de l'information clinique, ces patients avaient dans leur grande majorité toutes les chances d'être traités par AVK. Ceci a pu conduire à une perte de puissance de l'étude, puisque les patients traités par anticoagulants sont des patients ayant éventuellement déjà thrombosé au moins une fois. Ils ont de fait été exclus de l'étude.

La connaissance de l'indication et des conditions de réalisation du bilan de thrombophilie nous aurait permis de mieux sélectionner notre population d'étude. Nous n'aurions ainsi pas inclus les bilans réalisés lors de problèmes purement obstétricaux ou neurologiques type AVC. Cette information aurait permis d'améliorer notre taux global de réponses et sa pertinence. En effet, lors des contacts téléphoniques, de nombreuses femmes nous ont expliqué qu'elles n'avaient pas répondu au questionnaire car elles ne se sentaient pas concernées, et à juste titre, par l'étude car le bilan de thrombose avait été déclenché par un retard de croissance intra-utérin ou une pathologie vasculo-placentaire. A l'inverse, on peut penser que les sujets ayant un passé de thrombose ont plus volontiers participé, ce qui pourrait expliquer le taux d'évènements thrombotiques important de notre série.

Il s'agissait d'une étude par questionnaire, adressé directement aux patients. Cette méthode a pour avantage de permettre de contacter de nombreuses personnes mais présente deux principales faiblesses : un taux de réponse assez faible et un biais de mémorisation.

En ce qui concerne le taux de réponse, celui-ci est généralement assez faible dans les enquêtes par questionnaire, inférieur à 10%. De plus, dans notre étude, pour le retour par courrier, nous avons eu un taux de retour pour mauvaise adresse « NPAI » que nous n'avions pas pris en compte initialement et qui concernait près de 15% des envois (142 des 964 patients). Le même problème s'est posé pour les coordonnées téléphoniques qui étaient soit manquantes (496 patients soit 51,5%) soit erronées (55 patients soit 5,7%). Pour améliorer le taux de réponse dans notre étude, nous avons prévu de pré-affranchir le courrier retour et de fournir la papeterie nécessaire. Nous avons aussi opté pour un questionnaire assez court, simplifié, avec majoritairement des réponses à cocher pour une rapidité de remplissage. Ces mesures, associées à un rappel téléphonique systématique lorsqu'il était possible, nous ont finalement permis d'obtenir un taux de réponse global très satisfaisant de 34,8%.

L'autre inconvénient de cette méthode est le biais de mémorisation. Pour limiter ce biais, nous avons limité le recul entre la date de réalisation du bilan de thrombophilie et la sélection des patients à 5 ans. Les patients avaient également la possibilité de se faire aider par leur(s) médecin(s) en cas de besoin. De plus, le questionnaire comprenait des items de « contrôle » censés mettre en avant les réponses non cohérentes. Ceci nous a permis de contacter dans certains cas les médecins et/ou les patients pour vérifier l'exactitude des réponses. Cependant, il nous était impossible de connaître l'exactitude des réponses fournies, d'autant que parfois les événements remontaient à plus de cinq ans, avec un bilan réalisé bien à distance.

Un autre des biais possible réside dans le facteur étudié lui-même. En effet, même si le rôle de la prothrombine dans la cascade de la coagulation est assez bien connu, il existe peu de données sur sa régulation physiologique et sur les éléments extérieurs qui modifient son taux, mis à part les AVK qui inhibent sa synthèse. Si la mutation G20210A est un facteur démontré d'augmentation de la prothrombine, d'autres circonstances mal connues en font varier le taux. Ce serait par exemple le cas du diabète de type 2 ou du sexe masculin dans l'étude de faible effectif de Sauls et al. (109).

Au total, c'est surtout le caractère rétrospectif de l'étude qui a impacté sa puissance. En effet, l'échantillon a été construit a posteriori en dehors de tout protocole avec pour conséquence principale un défaut d'information, sur le plan biologique mais aussi concernant l'indication du bilan et le suivi des patients. On peut regretter que peu de patient ont bénéficié du bilan de thrombophilie dans le cadre d'un ETEV, et même parmi ceux-là, la majorité des bilans n'étaient pas réalisées dans le respect des recommandations (30).

Devant l'impossibilité de calculer un nombre de sujets nécessaires a priori, à cause de l'absence d'études antérieures sur le sujet, nous avons pris le parti d'inclure presque mille patients. Malgré cet effectif important, et un bon taux de réponse, nous n'avons pas atteint la puissance souhaitée pour démontrer une relation significative.

L'avenir est peut-être à la recherche de marqueurs de risque de récurrence plus globaux qui tiendrait compte des facteurs pro et anticoagulant dans leur ensemble. La thrombophilie est un sujet qui est, à juste titre, largement explorée et il est peu probable que de nouveaux

facteurs de risque majeurs soient découverts. A contrario, ces dernières années ont vu l'apparition des facteurs de risque dits faibles qui pris isolément, n'ont pas d'impact sur la prise en charge, mais qui peuvent parfois poser question au clinicien lorsqu'ils sont associés ou dans les situations « hors recommandations ». A ce titre, l'étude du temps de génération de thrombine (TGT) est une bonne candidate. Ce test d'hémostase présente plusieurs avantages, par rapport aux tests habituellement utilisés (126). Tout d'abord, ce test prend en compte la totalité de la thrombine produite, c'est-à-dire celle qui apparaît après les 5% de thrombine nécessaires à l'apparition d'un caillot de fibrine déclenchant les temps de coagulation de routine (TP, TCA). Cela le rend plus sensible aux faibles variations des facteurs pro et anticoagulant, même si ces derniers sont « dans la norme ». Ainsi, le TGT peut varier du simple au double en conditions physiologiques entre un patient A, chez qui on retrouve des taux « normaux hauts » de facteurs anticoagulants et des taux « normaux bas » de facteurs pro-coagulants, et un patient B, chez qui les facteurs anticoagulants sont « normaux bas » et les facteurs pro-coagulants « normaux hauts ». L'autre avantage est la concentration plus physiologique de facteur tissulaire (5pM) par rapport à celle utilisée pour le test de routine du TP qui peut être jusqu'à 4000 fois plus concentré. Dans l'article de Hemker et al. (126), les auteurs signalent que les variations du TGT vont dans le même sens que les facteurs de risque de thrombose : le TGT augmente en cas de mutation G20210A entraînant une hyperprothrombinémie, lorsque l'âge augmente ou dans les cas de déficit en protéine C, S ou antithrombine. A l'inverse, le TGT diminue sous traitement anticoagulant et les patients avec un TGT bas ont plus de tendance à l'hémorragie. En 1998, Kyrle et al. (127) ont observé une famille de 7 porteurs de la mutation Leiden du facteur II dont 2 homozygotes ainsi que 22 autres patients hétérozygotes. Les auteurs décrivaient un TGT significativement plus important chez les patients mutés par rapport à des patients témoins, et presque doublé chez les homozygotes.

Dans une étude prospective, l'équipe autrichienne de Hron et al. (128) a suivi 914 patients ayant présenté un premier ETEV idiopathique, après l'arrêt des AVK, sur la période entre Juillet 1992 et Juillet 2005. Les patients avec un déficit en protéine S, en protéine C ou en antithrombine, un anticoagulant type lupique, un cancer ou une grossesse étaient exclus. Le TGT était mesuré. Cent patients ont récidivé (11%). Les patients qui n'avait pas récidivé avait un TGT significativement plus bas ($p < 0,001$). Les auteurs concluent que 4 ans après l'arrêt de

l'anticoagulant, les patients ayant un TGT inférieur à 400 nM avait un risque relatif de récurrence de 0,40 (IC95% [0,27 – 0,60], $p < 0,001$), ce qui permettrait d'identifier les patients à faible risque de récurrence par un test simple. Par ailleurs, dans cette même étude, les patients porteurs de la mutation G20210A du facteur II avait un TGT plus élevé que les non mutés.

Bien que nous n'ayons pas retrouvé de résultat significatif, nous avons ouvert la voie d'une recherche sur le lien entre le taux de prothrombine et le risque de récurrence puisqu'il s'agissait de la première étude à ce sujet, avec un effectif conséquent. Elle devra être complétée par d'autres travaux de puissance supérieure pour conclure sur l'existence ou non d'une relation significative entre récurrence de thrombose et taux de prothrombine.

ANNEXES

Annexe 1 : Lignes de commande SAS pour l'échantillonnage

```
proc surveysselect data= proth seed= 123456 out=Select samprate=(100, 100, 100, 100, 100,  
100, 78, 1, 10,1 100, 100, 100) nmax=100; strata groupe / ; run;
```

Annexe 2 : Courrier d'accompagnement pour les patients

Étude Facteur II

Service de Médecine Vasculaire
U16 - CHU Saint André
1 rue Jean Burguet
33 075 Bordeaux Cedex

<NOM> <Prenom>,

<Adresse 1>

<Adresse 2>

<CP> <VILLE>

n° : <No patient>

A Bordeaux, le <Date>

<Civilité> <Prenom> <NOM>

Je me permets de vous contacter dans le cadre d'une recherche médicale. En effet, je suis actuellement interne en médecine générale, région Aquitaine et je réalise une thèse.

L'objet de ma thèse est de rechercher un lien entre un facteur de la coagulation et la récurrence d'événements thrombo-emboliques veineux (embolie pulmonaire ou phlébite). Je travaille en collaboration avec le service de médecine vasculaire (Pr CONSTANS) au CHU Saint André à Bordeaux et avec le laboratoire d'hématologie (Dr FREYBURGER) du CHU Pellegrin, à Bordeaux.

Il y a environ <Recul analyse> ans, vous avez bénéficié d'analyses biologiques généralement réalisées pour les personnes ayant présenté un ou plusieurs événements thrombo-emboliques veineux (phlébite ou embolie pulmonaire).

Si vous acceptez de participer à ce travail, il vous suffit de compléter au mieux le questionnaire ci-joint et de le renvoyer grâce à l'enveloppe fournie ou par fax au 05.56.79.58.81. Vous pouvez bien sûr vous faire aider de votre entourage et de votre médecin traitant lors d'une prochaine consultation si vous doutez de vos réponses.

Cette étude, la première sur ce sujet précis, pourra ouvrir la voie à une meilleure prise en charge des patients concernés par cette maladie potentiellement grave.

Dans l'attente d'une réponse de votre part, veuillez agréer, <Civilité>, l'expression de mes salutations distinguées.

Étude Facteur II

ALLY Benjamin
Interne en médecine générale.



Pour toute question, vous pouvez me contacter par mail (etude.facteur.2@gmail.com) ou me laisser un message au 06.74.64.96.75.

« Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique destiné à la recherche scientifique et biomédicale. Les destinataires des données sont les médecins participants à l'étude et ne seront transmis à aucune société ou personne tierce.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant à « Étude Facteur II, Service de Médecine Vasculaire, U16 - CHU Saint-André, 1 rue Jean Burguet, 33075 Bordeaux Cedex ». Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant. »

Annexe 4 : Questionnaire AMC au format LaTeX

```

\documentclass[a4paper]{article}
\usepackage[utf8x]{inputenc}
\usepackage[T1]{fontenc}
\usepackage{fourier-orns}
\usepackage[français,bloc,ordre]{automultiplechoix}
\usepackage{multicol}
\usepackage{vmargin}
\setmarginsrb{1.7cm}{1.2cm}{1.7cm}{1.5cm}{0cm}{1.3cm}{0cm}{0.5cm}

\begin{document}
\exemplaire{1}{

%%% debut de l'en-tête des copies :

\begin{multicols}{2}
{\setlength{\parindent}{0pt}\hspace*{\fill}\AMCcodeH{Patient}{4}\hspace*{\fill}}
\hspace{0mm}
\begin{minipage}[b]{6cm}
\champnom{\fbox{
\begin{minipage}{\linewidth}
\underline{Numéro Patient :}
\vspace*{.8cm}\dotfill
\vspace*{1mm}
\end{minipage}
}}
$\leftarrow$ \danger \small{Ne rien inscrire dans cette zone } \danger $\uparrow$
\vspace{3mm}
\end{minipage}\hspace*{\fill}
}
\end{multicols}

\vspace*{5mm}
\begin{minipage}{.5\linewidth}
\centering\large\bf Enquête sur le facteur II\end{minipage}

\vspace{2mm}
Merci de remplir ce questionnaire au mieux, si besoin avec l'aide de votre médecin, puis de me le retourner
\underline{par courrier avec l'enveloppe fournie} ou par fax au 05.56.79.58.81. En cas de doute, vous pouvez
annoter lisiblement les questions (sans écrire dans les cases).
\\Les questions suivantes concernent votre \underline{premier} épisode thrombo-embolique.
\vspace{3mm}

%%% fin de l'en-tête

\textbf{Merci de préciser les noms, ville d'exercice et numéro de téléphone de vos médecins:} \\
\underline{Médecin traitant :} \\
\emph{Nom :} \hspace*{2,5cm} \emph{Téléphone :} \hspace*{2,5cm} \emph{Adresse ou ville :}
\\
\underline{Cardiologue et/ou Angiologue :} \\
\emph{Nom :} \hspace*{2,5cm} \emph{Téléphone :} \hspace*{2,5cm} \emph{Adresse ou ville :}
\\
\vspace{4mm}

\begin{question}{01atcd}

```

Avez-vous déjà présenté au moins une thrombose veineuse profonde **\emph{(phlébite)}** ou une embolie pulmonaire **\emph{(préciser la localisation et la date si possible)}** ?

\begin{multicols}{2}

\begin{reponses}

\bonne{NON: **\emph**{fin du questionnaire, merci de me le retourner par courrier ou fax.}}

\mauvaise{Oui, une phlébite profonde **\emph**{au dessus} du genou}

\mauvaise{Oui, une phlébite profonde **\emph**{au dessous} du genou}

\mauvaise{Oui, une phlébite superficielle}

\mauvaise{Oui, une embolie pulmonaire}

\mauvaise{Oui, une phlébite suivie ou concomitante d'une embolie pulmonaire}

\end{reponses}

\end{multicols}

\end{question}

\begin{question}{02imagerie}

Y a-t-il eu une confirmation diagnostique par une imagerie **\emph{(scanner, echo-doppler...)}** ?

\begin{reponseshoriz}

\mauvaise{NON}

\mauvaise{Ne sait plus}

\bonne{OUI : **\underline**{dans quel centre ?}}

\end{reponseshoriz}

\end{question}

\begin{question}{03sang}

Quel est votre groupe sanguin ?

\begin{reponseshoriz}

\mauvaise{Groupe O}

\mauvaise{Groupe A, B ou AB}

\bonne{Ne sait pas}

\end{reponseshoriz}

\end{question}

\begin{questionmult}{04FdR}

\begin{multicols}{3}

Y avait-il un ou plusieurs facteurs déclenchants ou favorisants ?

\begin{reponses}

\bonne{AUCUN facteur retrouvé}

\bonne{Cancer **\small{\emph{(évolutif ou en cours de traitement)}}**}

\bonne{Syndrome des antiphospholipides **\small{\emph{(SAPL)}}**}

\bonne{Chirurgie sous anesthésie générale >30min}

\bonne{Fracture de membre inférieur moins de 3 mois avant}

\bonne{Immobilisation prolongée **\small{\emph{(> ou = 3 jours)}}**}

\bonne{Obésité **\small{\emph{(IMC>30kg/m2)}}**}

\bonne{Autre, préciser : **\emph**{grossesse, hospitalisation, voyage>6h...}}

\end{reponses}

\end{multicols}

\end{questionmult}

\begin{question}{05dureeTAC}

Concernant l'épisode initial, quelle a été la durée du traitement anticoagulant **\emph{(Ex : Prévican\textregistered, Coumadine\textregistered, Sintrom\textregistered...)}** ?

\begin{reponseshoriz}

\mauvaise{6 mois}

\mauvaise{Toujours en cours}

\bonne{Autre **\emph**{(précisez SVP)} :}

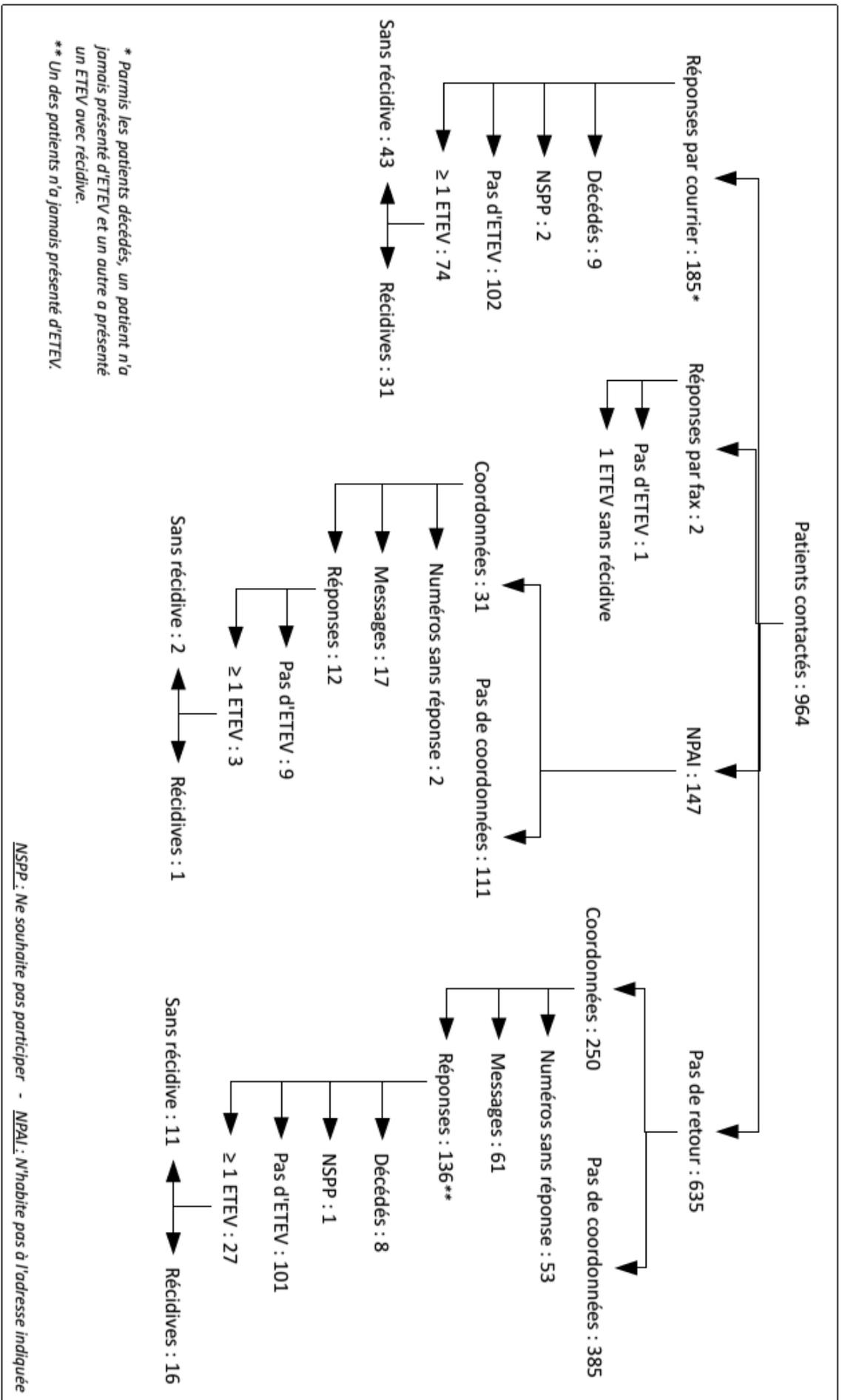
\end{reponseshoriz}

\end{question}

```
\begin{question}[08atcd]
Avez-vous présenté \underline{une deuxième} phlébite ou embolie pulmonaire ?
\begin{multicols}{2}
\begin{reponses}
\mauvaise{Oui, une phlébite profonde \emph{au dessus} du genou}
\mauvaise{Oui, une phlébite profonde \emph{au dessous} du genou}
\mauvaise{Oui, une phlébite superficielle}
\mauvaise{Oui, une embolie pulmonaire}
\mauvaise{Oui, une phlébite suivie ou concomitante d'une embolie pulmonaire}
\bonne{NON}
\end{reponses}
\end{multicols}
\end{question}
\\ Fin du questionnaire, merci de me le retourner par courrier ou fax.

\clearpage
}
\end{document}
```

Annexe 5 : Flow chart détaillé



BIBLIOGRAPHIE

1. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 15 Nov 1996 ; 88(10):3698–703.
2. Sevestre MA, Labarere J, Brin S, Carpentier P, Constans J, Degeilh M, et al. Optimisation de l'interrogatoire dans l'évaluation du risque de maladie thromboembolique veineuse : l'étude OPTIMEV. 20 Mars 2008;
3. McManus RJ, Fitzmaurice DA, Murray E, Taylor C. Thromboembolism. *Clin Evid*. 2011; 2011.
4. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol*. Sept 2012 ; 25(3):235–42.
5. Elias A, Boccalon H. Thromboses veineuses des membres inférieurs. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Paris: Elsevier SAS; 2000. p. 14.
6. Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: A population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost*. 1 Aout 2014; 112(2):255–63.
7. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost JTH*. Avr 2007; 5(4):692–9.
8. 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 etiology. *Am J Med*. Juil 2004; 117(1):19–25.
9. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 17 Juin 2003 ; 107(23 Suppl 1):I4–8.
10. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Mars 2008; 28(3):370–2.
11. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. Sept 2002; 88(3):407–14.
12. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. Oct 2007; 98(4):756–64.

13. Lorut C. Embolies pulmonaires. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Paris: Elsevier SAS; 2002. p. 9.
14. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 24 Avr 1999 ; 353(9162):1386–9.
15. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. ANSM; Avr 2014 p. 1–78.
16. Guerrouij M, Uppal CS, Alklabi A, Douketis JD. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management. *J Thromb Thrombolysis*. Mai 2011; 31(4):419–23.
17. Linkins L-A, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2 Déc 2003; 139(11):893–900.
18. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 27 Jan 2011; 364(4):351–60.
19. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 1 Nov 2011; 124(18):1973–81.
20. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010:216–20.
21. Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome. *Blood*. 19 Nov 2009; 114(21):4624–31.
22. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 28 Août 2008; 359(9):938–49.
23. Bellucci S. Physiologie de l’hémostase primaire. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Paris: Elsevier SAS; 2002. p. 1–9.
24. Elalamy I, Samama M-M. Physiologie de l’hémostase. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Paris: Elsevier SAS; 2001. p. 1–6.
25. Horellou M-H, Flaujac C, Gouin Thibault I. Hémostase : physiologie et principaux test d’exploration. *EMC - Traité Médecine AKOS*. Avr 2012; 7(2):1–4.
26. Bertina RM. The role of procoagulants and anticoagulants in the development of venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2009; 123 Suppl 4:S41–5.
27. Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respir Int Rev Thorac Dis*. Fév 2003; 70(1):7–30.

28. Girolami A, Prandoni P, Simioni P, Girolami B, Scarano L, Zanon E. The pathogenesis of venous thromboembolism. *Haematologica*. Avr 1995; 80(2 Suppl):25–35.
29. Jobin F. Thrombo-embolies veineuses - Pathogénie, épidémiologie et notions cliniques. *La thrombose*. Presses Université Laval; 1995. p. 98–110.
30. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al. Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse : applications cliniques. *Sang Thromb Vaiss*. 1 Oct 2009;21(2):5–11.
31. Mismetti P, Baud J-M, Becker F, Belmahdi F, Blanchard P, Constans J, et al. Recommandations de bonne pratique : prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. *J Mal Vasc*. Juin 2010;35(3):127–36.
32. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. Fév 2007;92(2):199–205.
33. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:684–91.
34. Meyer G. Maladie veineuse thrombo-embolique et cancer. *J Mal Vasc*. Déc 2011;36:S42–7.
35. Blom JW, Doggen CM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. Fév 2005;293(6):715–22.
36. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. Fév 2006;166(4):458–64.
37. Piazza G. Venous thromboembolism and cancer. *Circulation*. 17 Déc 2013;128(24):2614–8.
38. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH*. Fév 2006;4(2):295–306.
39. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *The Lancet*. Oct 2010;376(9751):1498–509.
40. Hachulla E, Darnige L, Arvieux J. Syndrome des antiphospholipides. *EMC - Hématologie*. Jan 2007;2(4):1–18.
41. Masliah-Planchon J, Darnige L. Anticorps antiphospholipides et hémostasie. *Rev Médecine Interne*. Avr 2012;33(4):181–8.

42. Piazza G. Thrombophilia testing, recurrent thrombosis, and women's health. *Circulation*. 15 Jul 2014;130(3):283–7.
43. Miyara M, Diemert M-C, Amoura Z, Musset L. Anticorps antiphospholipides en pratique. *Rev Médecine Interne*. Avr 2012;33(4):176–80.
44. Alhenc-Gelas M, Aillaud M-F, Delahousse B, Freyburger G, Querrec AL, Reber G. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thromb Vaiss*. 1 Oct 2009; 21(2):12–39.
45. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. Sept 2009;68(9):1428–32.
46. Bazzan M, Vaccarino A, Stella S, Bertero MT, Carignola R, Montaruli B, et al. Thrombotic recurrences and bleeding events in APS vascular patients: a review from the literature and a comparison with the APS Piedmont Cohort. *Autoimmun Rev*. Juin 2013;12(8):826–31.
47. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. Fév 2010;8(2):237–42.
48. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 27 Oct 2011; 118(17):4714–8.
49. Galli M, Borrelli G, Jacobsen EM, Marfisi RM, Finazzi G, Marchioli R, et al. Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study. *Blood*. 15 Août 2007; 110(4):1178–83.
50. Reynaud Q, Lega J-C, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cathébras P, et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. Juin 2014;13(6):595–608.
51. Simpson K. Shelter deaths from pulmonary embolism. *The Lancet*. Déc 1940;236(6120):744.
52. Homans J. Thrombosis of the Deep Leg Veins Due to Prolonged Sitting. *N Engl J Med*. 28 Janv 1954; 250(4):148–9.
53. Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. eThrombosis: the 21st Century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J*. 01 Fév 2003;21(2):374–6.
54. Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Rev Mal Respir*. Fév 2012;29(2):254–66.

55. Cohen SH, Ehrlich GE, Kauffman MS, Cope C. Thrombophlebitis Following Knee Surgery. *J Bone Jt Surg.* 1 Janv 1973; 55(1):106–12.
56. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A Prospective Study of Venous Thromboembolism after Major Trauma. *N Engl J Med.* Déc 1994; 331(24):1601–6.
57. Selby R, Geerts WH, Kreder HJ, Crowther MA, Kaus L, Sealey F. Symptomatic Venous Thromboembolism Uncommon without Thromboprophylaxis after Isolated Lower-Limb Fracture. *J Bone Jt Surg.* 21 Mai 2014;96(10):e83.
58. Samama C-M, Gafsou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret E, et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. *Ann Fr Anesth Réanimation.* Déc 2011;30(12):947–51.
59. Sun Y, Chen D, Xu Z, Shi D, Dai J, Qin J, et al. Deep Venous Thrombosis after Knee Arthroscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* Mars 2014; 30(3):406–12.
60. Sun Y, Chen D, Xu Z, Shi D, Dai J, Qin J, et al. Incidence of Symptomatic and Asymptomatic Venous Thromboembolism After Elective Knee Arthroscopic Surgery: A Retrospective Study With Routinely Applied Venography. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* Juil 2014;30(7):818–22.
61. Samama C-M, Ravaud P, Parent F, Barré J, Mertl P, Mismetti P, et al. Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: the FOTO study. *J Thromb Haemost.* Déc 2007; 5(12):2360–7.
62. Akpınar EE, Hoşgün D, Akan B, Ateş C, Gülhan M. Does thromboprophylaxis prevent venous thromboembolism after major orthopedic surgery? *J Bras Pneumol Publicação of Soc Bras Pneumol E Tisiologia.* Juin 2013; 39(3):280–6.
63. Bosson J-L. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. *J Mal Vasc.* Sept 2008; 33:S58.
64. Jacobsen AF, Sandset PM. Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy. *Best Pract Res Clin Haematol.* Sept 2012; 25(3):319–32.
65. Gaudineau A, Gorse A, Sananes N, Korganow A-S, Langer B. Accidents thromboemboliques veineux et grossesse. *EMC - Obstétrique.* Oct 2014; 9(4):1–9.
66. Gray G, Nelson-Piercy C. Thromboembolic disorders in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Fév 2012; 26(1):53–64.
67. Ghaji N, Boulet SL, Tepper N, Hooper WC. Trends in venous thromboembolism among pregnancy-related hospitalizations, United States, 1994-2009. *Am J Obstet Gynecol.* Nov 2013; 209(5):433.e1–433.e8.
68. Donnelly JC, D’Alton ME. Pulmonary embolus in pregnancy. *Semin Perinatol.* Août 2013; 37(4):225–33.

69. James AH. Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 Mars 2009; 29(3):326–31.
70. Marik PE, Plante LA. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *N Engl J Med.* 6 Nov 2008; 359(19):2025–33.
71. Bergendal A, Bremme K, Hedenmalm K, Lärfars G, Odeberg J, Persson I, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pre-and postmenopausal women. *Thromb Res.* Oct 2012; 130(4):596–601.
72. Abdul Sultan A, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ.* 7 Nov 2013; 347(nov07 15):f6099–f6099.
73. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. *Thromb Res.* Juil 2010; 126(1):5–11.
74. Cannegieter SC. Travel-related thrombosis. *Best Pract Res Clin Haematol.* Sept 2012; 25(3):345–50.
75. Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, Robyn L, Buller HR, Rosendaal FR. The Absolute Risk of Venous Thrombosis after Air Travel: A Cohort Study of 8,755 Employees of International Organisations. *PLoS Med.* Sept 2007; 4(9).
76. Watson HG, Baglin TP. Guidelines on travel-related venous thrombosis. *Br J Haematol.* 1 Janv 2011; 152(1):31–4.
77. Gavish I, Brenner B. Air travel and the risk of thromboembolism. *Intern Emerg Med.* Avr 2011; 6(2):113–6.
78. Cheng Y-J, Liu Z-H, Yao F-J, Zeng W-T, Zheng D-D, Dong Y-G, et al. Current and Former Smoking and Risk for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* Sept 2013; 10(9).
79. Umesh Y, Mahemuti A, Zhou X. Smoking is a risk factor for venous thromboembolism. *Chin Med J (Engl).* Août 2013; 126(16):3177–80.
80. Zhang G, Xu X, Su W, Xu Q. Smoking and risk of venous thromboembolism: a systematic review. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* Mai 2014; 45(3):736–45.
81. Haidl H, Schlagenhaut A, Cimenti C, Schweintzger S, Grangl G, Leschnik B, et al. Regular smoking is not associated with increased thrombin generation in young adults. *J Thromb Haemost.* Juil 2013; 11(7):1433–5.
82. Freeman AL, Pendleton RC, Rondina MT. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* Déc 2010; 8(12):1711–21.
83. Ciangura C, Poitou-Bernert C. Complications des obésités. *EMC - Endocrinol - Nutr.* Janv 2011; 8(1):1–12.

84. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med.* Sept 2005; 118(9):978–80.
85. Jick H, Westerholm B, Vessey M, Lewis G, Slone D, Inman WW, et al. Venous thromboembolic disease and ABO blood type : A Cooperative Study. *The Lancet.* 15 Mars 1969; 293(7594):539–42.
86. Franchini M, Mannucci PM. ABO blood group and thrombotic vascular disease. *Thromb Haemost.* 4 Sept 2014; 112(6).
87. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia.* 2008 Nov 1; 14(6):1229–39.
88. Ornaghi S, Barnhart KT, Frieling J, Streisand J, Paidas MJ. Clinical syndromes associated with acquired antithrombin deficiency via microvascular leakage and the related risk of thrombosis. *Thromb Res.* Juin 2014; 133(6):972–84.
89. Buchanan GS, Rodgers GM, Ware Branch D. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Juin 2003;17(3):397–411.
90. Aillaud M-F. Protéine C. *EMC - Biol Médicale.* 2003;(90-20-0150).
91. Aillaud M-F. Protéine S. *EMC - Biol Médicale.* 2003;(90-20-0155).
92. Greer IA. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Juin 2003;17(3):413–25.
93. Aillaud M-F. Résistance à la protéine C activée. *EMC - Biol Médicale.* 2003;
94. Freyburger G, Labrousche S. Facteur V leiden (VL) et résistance à la protéine C activée (PCA), facteur II leiden (G20210 G>A), aspects physiopathologiques et stratégies diagnostiques. *Spectra Biol.* 2007;26(162):60–74.
95. Olié V. La maladie veineuse thromboembolique : étude des facteurs de risque de récurrence. *Paris Sud 11;* 2011.
96. Heit JA. Predicting the Risk of Venous Thromboembolism Recurrence. *Am J Hematol.* Mai 2012; 87(Suppl 1):S63–7.
97. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 13 Avr 2010; 121(14):1630–6.
98. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet.* 11 Déc 2010; 376(9757):2032–9.
99. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet.* 29 Jul 2006; 368(9533):371–8.

100. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*. 17 Juin 2004;350(25):2558–63.
101. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *J Thromb Haemost JTH*. Déc 2004; 2(12):2152–5.
102. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. Août 2008; 168(15):1678–83.
103. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Antonucci E, De Micheli V, Ghirarduzzi A, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood*. 10 Juil 2014; 124(2):196–203.
104. Cate HT. Prothrombin G20210A Mutation, Elevated Prothrombin Level, and Venous Thrombosis. *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease* Springer Berlin Heidelberg; 2009 p. 1736–7.
105. Aillaud M-F. Facteur II : prothrombine. *EMC - Biol Médicale*. 2012 Mar;7(1):1–4.
106. Alhenc-Gelas M, Aiach M. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose. *EMC - Hématologie*. Jan 2007;2(2):1–18.
107. Butenas S, van't Veer C, Mann KG. "Normal" thrombin generation. *Blood*. 1 Oct 1999; 94(7):2169–78.
108. Castoldi E, Simioni P, Tormene D, Thomassen MCLGD, Spiezia L, Gavasso S, et al. Differential effects of high prothrombin levels on thrombin generation depending on the cause of the hyperprothrombinemia. *J Thromb Haemost*. Mai 2007; 5(5):971–9.
109. Sauls DL, Banini AE, Boyd LC, Hoffman M. Elevated prothrombin level and shortened clotting times in subjects with type 2 diabetes. *J Thromb Haemost JTH*. Mars 2007; 5(3):638–9.
110. McGlennen RC, Key NS. Clinical and laboratory management of the prothrombin G20210A mutation. *Arch Pathol Lab Med*. Nov 2002; 126(11):1319–25.
111. Ceelie H, Spaargaren-van Riel CC, Bertina RM, Vos HL. G20210A is a functional mutation in the prothrombin gene; effect on protein levels and 3'-end formation. *J Thromb Haemost JTH*. Jan 2004; 2(1):119–27.
112. Morange PE. Mutation 20210 A du facteur II. 16 Mai 2007;
113. Gehring NH, Frede U, Neu-Yilik G, Hundsdoerfer P, Vetter B, Hentze MW, et al. Increased efficiency of mRNA 3' end formation: a new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia. *Nat Genet*. Août 2001; 28(4):389–92.
114. Danckwardt S, Hartmann K, Gehring NH, Hentze MW, Kulozik AE. 3' end processing of the prothrombin mRNA in thrombophilia. *Acta Haematol*. 2006; 115(3-4):192–7.

115. Weischer M, Juul K, Zacho J, Jensen GB, Steffensen R, Schroeder TV, et al. Prothrombin and risk of venous thromboembolism, ischemic heart disease and ischemic cerebrovascular disease in the general population. *Atherosclerosis*. Fév 2010;208(2):480–3.
116. Shah SH, Becker RC. The Genetics of Thrombosis. In: Askari AT, Lincoff AM, editors. *Antithrombotic Drug Therapy in Cardiovascular Disease*. Totowa, NJ: Humana Press; 2010. p. 63–114.
117. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost. Avr 1998*; 79(4):706–8.
118. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJGM, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. Risk of Recurrent Venous Thrombosis in Homozygous Carriers and Double Heterozygous Carriers of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A. *Circulation*. 20 Avr 2010; 121(15):1706–12.
119. Bosler D, Mattson J, Crisan D. Phenotypic Heterogeneity in Patients with Homozygous Prothrombin 20210AA Genotype. *J Mol Diagn JMD*. Sept 2006; 8(4):420–5.
120. Cattaneo M, Chantarangkul V, Taioli E, Santos JH, Tagliabue L. The G20210A mutation of the prothrombin gene in patients with previous first episodes of deep-vein thrombosis: prevalence and association with factor V G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T and plasma prothrombin levels. *Thromb Res*. 1 Jan 1999; 93(1):1–8.
121. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation*. 2 Mars 1999; 99(8):999–1004.
122. 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*. Jan 2001; 37(1):215–8.
123. Marchiori A, Mosen L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica*. Août 2007; 92(8):1107–14.
124. Aleman MM, Walton BL, Byrnes JR, Wang J-G, Heisler MJ, Machlus KR, et al. Elevated Prothrombin Promotes Venous, but Not Arterial, Thrombosis in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1 Août 2013; 33(8):1829–36.
125. Colucci M, Binetti BM, Tripodi A, Chantarangkul V, Semeraro N. Hyperprothrombinemia associated with prothrombin G20210A mutation inhibits plasma fibrinolysis through a TAFI-mediated mechanism. *Blood*. 15 Mars 2004; 103(6):2157–61.

126. Coen Hemker H, Al Dieri R. Age-dependency of thrombin generation. *Thromb Haemost.* 12 Avr 2006
127. Kyrle PA, Mannhalter C, Béguin S, Stümpflen A, Hirschl M, Weltermann A, et al. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Août 1998;18(8):1287–91.
128. Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA.* 26 Juil 2006;296(4):397–402.

UN TAUX ELEVE DE FACTEUR II EST-IL UN FACTEUR DE RISQUE DE RECIDIVE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE ?

La maladie thromboembolique veineuse constitue la 3^{ème} maladie cardiovasculaire la plus fréquente avec une incidence annuelle de 0,5 à 2 cas pour mille habitants dans la population caucasienne. Des recommandations existent pour la recherche de facteurs de risque de récurrence de thrombose avec pour enjeu majeur la modulation du traitement anticoagulant. Alors que son rôle dans la survenue d'un premier épisode est connu depuis 1996 grâce à l'étude de Poort et al., le rôle du taux de prothrombine n'a jamais été évalué pour la récurrence thromboembolique. Au travers de cette étude, notre objectif était de savoir si un taux élevé de facteur II était un facteur de risque de récurrence thromboembolique. Nous avons établi une liste de 6540 patients majeurs ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie au CHU de Bordeaux entre le 01 juillet 2009 et le 28 avril 2014. Ce bilan incluait systématiquement le dosage du facteur II. 964 patients ont été sélectionnés selon une randomisation par strate en fonction de leur taux de facteur II. Ils ont tous été contactés par courrier parfois complété par un appel téléphonique entre août et novembre 2014. Le type d'évènement thrombotique, ses circonstances et l'existence d'une récurrence étaient renseignés. 335 patients ont participé dont 57 ont déclaré avoir présenté un seul épisode thrombotique et 48 au moins une récurrence. En analyse univariée, nous n'avons pas mis en évidence de relation significative entre le taux de facteur II et la récurrence thromboembolique (OR=1,00 ; IC95% [0,98–1,01], p=0,62). Les résultats étaient similaires et non significatifs après ajustement sur les autres variables. Nous n'avons donc pas pu mettre en évidence une relation significative entre taux de facteur II et récurrence thromboembolique. Cette étude, la première sur ce sujet, devra être complétée par d'autres études plus puissantes.

Mots clés : Prothrombine, Facteur de risque thromboembolique veineux, récurrence

IS A HIGH LEVEL OF FACTOR II A RISK FACTOR FOR VENOUS THROMBOEMBOLISM RECURRENCE?

Venous thromboembolism is the third most common cardiovascular disease with an annual incidence of 0.5 to 2 cases per thousand inhabitants in Caucasian population. Recommendations exist in the research of risk factors for thrombosis recurrence with a particular interest for anticoagulation treatments modulation. Even though its role as a risk factor for a first episode is known since 1996 thanks to Poort et al.'s study, it has never been evaluated for recurrent thromboembolism. Our aim was to determinate whether a high level of Factor II was a risk factor for recurrent thromboembolism. We established a list of 6540 adults who underwent thrombophilia screening blood tests in Bordeaux University Hospital between July 1st, 2009 and April 28th, 2014. This assessment included a systematic dosage of factor II. 964 patients were included and randomized into strata according to their factor II level. They were all contacted by mail and sometimes by phone calls between August and November 2014. Types of thrombotic events, their circumstances and the existence of a recurrence were informed. 335 patients participated, 57 declared a single episode and 48 at least one recurrence. In univariate analysis, there was no significant relationship between factor II levels and recurrent thromboembolism (OR = 1.00, 95% CI [0.98 to 1.01], p = 0.62). Results were similar and not significant after adjustment on other variables. We didn't show a significant relationship between factor II levels and recurrent thromboembolism. Our study, the first on this subject, should be complemented by other more powerful studies.