



**HAL**  
open science

# Prescription du bilan de thrombophilie en présence d'une maladie thromboembolique veineuse et conséquences thérapeutiques : évaluation des pratiques en médecine générale (région Languedoc-Roussillon)

Aurélie Charvier

## ► To cite this version:

Aurélie Charvier. Prescription du bilan de thrombophilie en présence d'une maladie thromboembolique veineuse et conséquences thérapeutiques : évaluation des pratiques en médecine générale (région Languedoc-Roussillon). Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02956385

**HAL Id: dumas-02956385**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02956385>**

Submitted on 2 Oct 2020

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Aurélie CHARVIER**

Le

**04 octobre 2018**

TITRE

**PRESCRIPTION DU BILAN DE THROMBOPHILIE  
EN PRESENCE D'UNE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE  
ET CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES :  
EVALUATION DES PRATIQUES EN MEDECINE GENERALE  
(REGION LANGUEDOC-ROUSSILLON)**

*Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Pierre LAROCHE*

***JURY***

*Présidente :*

*Madame Isabelle QUERE, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier*

*Asseseurs :*

*Monsieur Jean-François SCHVED, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier*

*Monsieur Philippe LAMBERT, Professeur des Universités en Médecine Générale*

*Monsieur le Docteur Jean-Pierre LAROCHE*

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Aurélie CHARVIER**

Le

**04 octobre 2018**

TITRE

**PRESCRIPTION DU BILAN DE THROMBOPHILIE  
EN PRESENCE D'UNE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE  
ET CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES :  
EVALUATION DES PRATIQUES EN MEDECINE GENERALE  
(REGION LANGUEDOC-ROUSSILLON)**

*Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Pierre LAROCHE*

***JURY***

*Présidente :*

*Madame Isabelle QUERE, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier*

*Asseseurs :*

*Monsieur Jean-François SCHVED, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier*

*Monsieur Philippe LAMBERT, Professeur des Universités en Médecine Générale*

*Monsieur le Docteur Jean-Pierre LAROCHE*

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves  
ALRIC Robert  
ARNAUD Bernard  
ASTRUC Jacques  
AUSSILLOUX Charles  
AVEROUS Michel  
AYRAL Guy  
BAILLAT Xavier  
BALDET Pierre  
BALDY-MOULINIER Michel  
BALMES Jean-Louis  
BALMES Pierre  
BANSARD Nicole  
BAYLET René  
BILLIARD Michel  
BLARD Jean-Marie  
BLAYAC Jean Pierre  
BLOTMAN Francis  
BONNEL François  
BOUDET Charles  
BOURGEOIS Jean-Marie  
BRUEL Jean Michel  
BUREAU Jean-Paul  
BRUNEL Michel  
CALLIS Albert  
CANAUD Bernard  
CASTELNAU Didier  
CHAPTAL Paul-André  
CIURANA Albert-Jean  
CLOT Jacques  
D'ATHIS Françoise  
DEMAILLE Jacques  
DESCOMPS Bernard

DIMEGLIO Alain  
DU CAILAR Jacques  
DUBOIS Jean Bernard  
DUMAS Robert  
DUMAZER Romain  
ECHENNE Bernard  
FABRE Serge  
FREREBEAU Philippe  
GALIFER René Benoît  
GODLEWSKI Guilhem  
GRASSET Daniel  
GROLLEAU-RAOUX Robert  
GUILHOU Jean-Jacques  
HERTAULT Jean  
HUMEAU Claude  
JAFFIOL Claude  
JANBON Charles  
JANBON François  
JARRY Daniel  
JOYEUX Henri  
LAFFARGUE François  
LALLEMANT Jean Gabriel  
LAMARQUE Jean-Louis  
LAPEYRIE Henri  
LESBROS Daniel  
LOPEZ François Michel  
LORIOT Jean  
LOUBATIERES Marie Madeleine  
MAGNAN DE BORNIER Bernard  
MARY Henri  
MATHIEU-DAUDE Pierre

MEYNADIER Jean  
MICHEL François-Bernard  
MICHEL Henri  
MION Charles  
MION Henri  
MIRO Luis  
NAVARRO Maurice  
NAVRATIL Henri  
OTHONIEL Jacques  
PAGES Michel  
PEGURET Claude  
POUGET Régis  
PUECH Paul  
PUJOL Henri  
PUJOL Rémy  
RABISCHONG Pierre  
RAMUZ Michel  
RIEU Daniel  
RIOUX Jean-Antoine  
ROCHEFORT Henri  
ROUANET DE VIGNE LAVIT  
Jean Pierre  
SAINT AUBERT Bernard  
SANCHO-GARNIER Hélène  
SANY Jacques  
SENAC Jean-Paul  
SERRE Arlette  
SIMON Lucien  
SOLASSOL Claude  
THEVENET André  
VIDAL Jacques  
VISIER Jean Pierre

#### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude  
BLANC François  
BOULENGER Jean-Philippe  
BOURREL Gérard  
BRINGER Jacques  
CLAUSTRES Mireille  
DAURES Jean-Pierre  
DAUZAT Michel  
DEDET Jean-Pierre  
ELEDJAM Jean-Jacques  
GUERRIER Bernard  
JOURDAN Jacques  
MAURY Michèle

MILLAT Bertrand  
MARES Pierre  
MONNIER Louis  
PRAT Dominique  
PRATLONG Francine  
PREFAUT Christian  
PUJOL Rémy  
ROSSI Michel  
SULTAN Charles  
TOUCHON Jacques  
VOISIN Michel  
ZANCA Mic

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

### PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)  
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé  
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie  
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale  
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation  
COMBE Bernard - Rhumatologie  
COSTA Pierre - Urologie  
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile  
COUBES Philippe - Neurochirurgie  
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie  
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire  
DAVY Jean Marc - Cardiologie  
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation  
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale  
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie  
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
ELIAOU Jean François - Immunologie  
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale  
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie  
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation  
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation  
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence  
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie  
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire  
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention  
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation  
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire  
MERCIER Jacques - Physiologie  
MESSNER Patrick - Cardiologie  
MOURAD Georges-Néphrologie  
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation  
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale  
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales  
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation  
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie  
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion  
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale  
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie  
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion  
AVIGNON Antoine-Nutrition  
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie  
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie  
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale  
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive  
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie  
CAMU William-Neurologie  
CANOVAS François-Anatomie  
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion  
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation  
CORBEAU Pierre-Immunologie  
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques  
COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale  
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation  
DAUVILLIERS Yves-Physiologie  
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale  
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire  
DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie  
DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie  
DROUPY Stéphane -Urologie  
DUCROS Anne-Neurologie -  
FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence  
KOENIG Michel-Génétique moléculaire  
LABAUGE Pierre- Neurologie  
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation  
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie  
LECLERCQ Florence-Cardiologie  
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire  
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire  
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire  
MATECKI Stéfan -Physiologie  
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie  
MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie  
MORIN Denis-Pédiatrie  
NAVARRO Francis-Chirurgie générale  
PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie  
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire  
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie  
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)  
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
TOUITOU Isabelle-Génétique  
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie  
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie  
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire  
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
CAPTIER Guillaume-Anatomie  
CAYLA Guillaume-Cardiologie  
CHANQUES Gérard-Anesthésiologie-réanimation  
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie  
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale  
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation  
DAIEN Vincent-Ophtalmologie  
DE VOS John-Cytologie et histologie  
DORANDEU Anne-Médecine légale -  
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation  
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie  
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie  
GENEVIEVE David-Génétique  
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -  
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie  
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale  
HAYOT Maurice-Physiologie  
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie  
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie  
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence  
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile  
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie  
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie  
LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
LUKAS Cédric-Rhumatologie  
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale  
MORANNE Olivier-Néphrologie  
MOREL Jacques -Rhumatologie  
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
NOCCA David-Chirurgie digestive  
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale  
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie  
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie  
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
PRUDHOMME Michel-Anatomie  
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques  
RIVIER François-Pédiatrie  
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques  
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion  
ROUBILLE François-Cardiologie  
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation  
SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie  
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie  
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire  
SULTAN Ariane-Nutrition  
THOUVENOT Éric-Neurologie  
THURET Rodolphe-Urologie

VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie  
VILLAIN Max-Ophtalmologie  
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
VINCENT Thierry-Immunologie  
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

DAVID Michel

RAMBAUD Jacques

### **PROFESSEUR ASSOCIE – Médecine**

BESSIS Didier - Dermato-vénérologie)

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

### **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

#### **MCU-PH Hors classe**

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

STOEBNER Pierre -Dermato-vénérologie

#### **MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie



GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion  
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire  
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion  
LE QUINTREC Moglie-Néphrologie  
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie  
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire  
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire  
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction  
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie  
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie  
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie  
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### **MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BERTRAND Martin-Anatomie  
BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie  
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire  
GOUZI Farès-Physiologie  
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie  
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire  
LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail  
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales  
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale**

COSTA David  
FOLCO-LOGNOS Béatrice

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard  
GARCIA Marc  
MILLION Elodie  
PAVAGEAU Sylvain  
REBOUL Marie-Catherine  
SEGURET Pierre

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

#### **Maîtres de Conférences hors classe**

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

#### **Maîtres de Conférences de classe normale**

BECAMEL Carine - Neurosciences  
BERNEX Florence - Physiologie  
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé  
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire  
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire  
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques  
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé  
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé  
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques  
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé  
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques

MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences  
MOUTOT Gilles - Philosophie  
PASSERIEUX Emilie - Physiologie  
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie  
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

#### **PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie  
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
FAILLIE Jean-Luc-  
Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique  
HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie  
HERRERO Astrid-Chirurgie générale  
PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie  
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

# REMERCIEMENTS

## *A mes Maîtres, aux Professeurs et Enseignants*

### ***A Madame le Professeur Isabelle QUERE :***

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse. Jamais je ne trouverai de mots pour vous remercier assez de m'avoir acceptée au sein de votre équipe de Médecine Vasculaire. Votre humanité et votre sens clinique et scientifique sont un exemple à suivre. Soyez assurée de mon plus profond respect et admiration.

### ***A monsieur le Professeur Jean-François SCHVED :***

Vous me faites le grand honneur d'accepter de siéger dans ce jury de thèse et de nous apporter votre précieux avis d'expert. Bénéficier de vos enseignements est une chance unique. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma considération.

### ***A Monsieur le Professeur Philippe LAMBERT :***

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et de nous apporter la vision du médecin généraliste sur ce travail. Merci pour les enseignements dont vous nous faites bénéficier, pour votre implication dans la formation des internes en médecine générale et pour votre très grande disponibilité. Soyez assuré de mon profond respect.

### ***A Monsieur le Docteur Jean-Pierre LAROCHE :***

Vous me faites l'immense honneur d'avoir accepté de diriger ce travail. C'était un réel plaisir d'œuvrer à vos côtés. Merci pour votre disponibilité à toute épreuve, votre bienveillance, et pour m'avoir guidée sans faille pour cette thèse dont j'espère que le résultat vous apportera satisfaction. Pouvoir apprendre la médecine vasculaire à vos côtés est un grand privilège, même si je peux l'avouer maintenant, votre personnalité et votre ferveur m'impressionnent et m'impressionneront toujours. Puissent ces lignes être l'expression de ma plus profonde reconnaissance, de grand respect et de toute mon admiration.

***A Madame le Docteur Gudrun BOGE,***

Je te remercie infiniment de m'avoir fait bénéficier de ce précieux stage en chirurgie vasculaire où j'ai beaucoup appris. Merci de m'avoir fait partager tes compétences, d'avoir rendu ce stage aussi riche mais également drôle et chaleureux. Merci pour tes conseils professionnels, tes avis, et pour ta confiance et foi en moi. C'était un privilège et un plaisir de pouvoir travailler à tes cotés.

***A Madame le Docteur Sandrine MESTRE GODIN et Madame le Docteur Monira NOU-HOWALDT,***

Merci pour vos enseignements, votre bienveillance, votre implication, votre bonne humeur, et tellement d'autres choses. J'espère pouvoir continuer à honorer la confiance que vous m'avez accordée en travaillant à vos côtés. Soyez assurées de ma plus profonde reconnaissance, de mon respect, et de ma sincère amitié.

***A Madame le Docteur Murielle BENHAMOU,*** ta vitalité, ta personnalité si attachante et ton enthousiasme à toute épreuve sont communicatifs. Merci pour tes enseignements, tes compétences et ta rigueur.

***A Monsieur le Docteur Dominique BRISOT,*** merci pour vos enseignements et votre sympathie.

***A Monsieur le Professeur ALRIC,*** pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer ce dernier semestre dans votre service de chirurgie vasculaire où j'ai beaucoup appris et qui m'aura énormément apporté d'un point de vue pratique et théorique. Soyez assuré de ma sincère considération.

A tous les médecins hospitaliers et libéraux qui m'ont accueillie et encadrée durant l'internat

A tous les médecins généralistes, qui ont accepté de participer à cette étude, et sans qui ce travail n'aurait jamais existé.

## **Aux membres de la famille et aux amis**

### **A mes parents avant tout :**

A ma mère : Celle qui représente tout pour moi et à qui je dois absolument tout. Aucun mot ne sera assez fort pour décrire tout ce que l'on a traversé et l'amour fusionnel qui nous lie. Tu as porté le monde sur tes épaules pour me donner la meilleure vie possible et le meilleur avenir qu'il soit. Ton amour, ta générosité, ta gentillesse, ta tendresse, mais aussi ta force, ta fermeté et ta bravoure... m'ont portée jusqu'ici. Je ne pourrais jamais te remercier assez pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu es la meilleure des femmes et la meilleure des mères que l'on puisse rêver d'avoir. Ce travail c'est aussi un peu de toi, car sans toi je ne serais certainement pas là... Je t'aime plus que tout au monde maman.

A mon père : Tu ne liras jamais ces mots, ni même ce travail, mais il m'était pourtant pour moi nécessaire de te parler comme si c'était le cas... La vie ne nous a pas épargnés papa, mais malgré notre histoire, ta réserve, ta fierté, tu as fait de moi la femme et le docteur que je suis devenue aujourd'hui. J'ai débuté cette thèse sans savoir que tu ne serais pas à mes côtés au moment de la soutenir. C'est un peu plus tard que j'ai su que tu partirais en cours de route. Tu t'es éteints le 18 octobre 2017, il n'y a à ce jour pas même 1 an... Tu as été et resteras l'homme de ma vie, celui que j'aimerais tant serrer dans mes bras aujourd'hui. Je t'aime tellement papa, d'un amour inconditionnel. Merci pour tout. Si tu savais à quel point tu me manques... pour toujours et à jamais...

A mon homme, Maxime, pour tout l'amour, le soutien, la patience et tellement d'autres choses, dont tu as fait preuve ces 5 dernières années. Merci d'avoir accepté les études médicales avec tout ce que cela implique, bien que cela ne soit facile tous les jours... Merci d'être toujours auprès de moi, de m'aimer et de me supporter, dans les bons comme dans les mauvais moments. Nous avons déjà traversé beaucoup de choses et des projets pleins la tête. J'espère garder ton épaule à mes côtés encore bien longtemps pour continuer ce petit bout de chemin ensemble. Je t'aime

### **A ma famille :**

A ma grand-mère maternelle, une guerrière, un exemple à suivre, un modèle de bravoure, de force et de beauté. Malgré tout ce que tu as pu vivre tu as toujours su

garder la tête haute et les yeux rivés vers l'avenir. Je suis tellement fière de t'avoir à mes côtés en ce jour un peu spécial. Merci pour tout ce que tu as su me transmettre. Et maintenant allons boire un petit verre ensemble pour fêter ça 😊 Je t'aime ma petite mamie.

*A mes oncles et tantes :*

*A Régis*, merci d'avoir été là pour moi, pour ces allers retours à Montpellier et pour ce magnifique appartement où tu as tant aidé. Les dernières épreuves nous ont beaucoup rapprochés et sache que je vois en toi un peu de papa. Ta nièce qui t'aime très fort.

*A Christian et Muriel, ma marraine*, ainsi qu'à *Éric, mon parrain* et à *Christine*. Merci pour la confiance infaillible que vous avez toujours eu en moi. Je vous aime.

*A mes cousins, cousines :*

*A Virginie, mon bébé cousine*, toi qui petite me suivais partout et qui pleurais lorsque je partais, devenue à présent une superbe femme et une excellente infirmière. Tu resteras toujours cette petite frimousse rousse à mes côtés. Ta fraîcheur, ton enthousiasme, ta vitalité, ta joie de vivre font qu'on a tous besoin d'un petit bout en train comme toi dans notre vie ; j'ai la chance d'avoir le miens 😊 Merci d'être toi-même à chaque moment, de me faire rire et de croquer la vie à pleine dent. Je t'aime très fort et je serai toujours là pour toi. Sans oublier *Ludovic*.

*A Jérémie et Quentin, mon mini et mini-mini cousins*. Même si nous ne nous voyons pas souvent, sachez que je vous aime très fort et que vous pourrez toujours compter sur votre grande cousine, pour vous soutenir contre vents et marrées, mais aussi pour vous mettre des coups de pieds au derrière si nécessaire ! ;)

*A Eve et Romain*, mes cousins éloignés que j'aimerais voir plus fréquemment.

*A ma belle-famille :* A mes beaux-parents, *Micheline et Jean-Paul*, pour m'avoir si bien accueillie dans votre famille, pour votre soutien et votre foi en moi. Mais aussi à toute la famille Ecoeur et D'orazio. J'ai beaucoup de chance d'être tombée sur une famille comme la vôtre.

*A mes amis (ies) :*

***Médecins :***

*A tous les copains de Grenoble,*

En commençant par *Florent* ! Mon copain de galère, de travail, mon confident, un ami précieux... La D4 nous a rapprochés, mais par-dessus tout, je n'oublierai jamais tout

ce que tu as fait pour moi depuis ce 23 février 2017 et les mois qui ont suivis. Tu ne m'as jamais laissé tomber et m'as épaulée jusqu'au bout d'une des épreuves les plus difficiles de ma vie. Merci pour tout.

*A Elise, ma confidente, mon soutien et mon alliée tout au long de l'externat. Un peu éloignées à présent, je ne t'oublie pas et te souhaite le meilleur.*

*A Laurianne, à Benjamin, à Clémentine, à tous les autres...*

*A Elodie, ma lody, celle avec qui j'ai traversé la maternelle, le primaire, le collège, le lycée et surtout la P1 ! La vie nous a quelque peu éloignées mais merci d'être toujours là ! Tu es une personne remarquable et ton parcours est admirable. Ta présence aujourd'hui me prouve d'autant plus que tu es ce qu'on appelle une véritable amie. Sois assurée que je serais présente lorsque viendra ton tour ;)*

### *Puis de Montpellier,*

*A Julie et Camille (Julien et leur loulou), mes copines des urgences et des folles nuits de garde, que je n'ai pas quittées depuis. Merci simplement d'être vous ! Une réelle amitié est née sur qui je sais pouvoir compter. Et je compte bien à ce que vous veniez respirer le bon air frais d'Annecy de temps à autre ;)*

*Mais aussi à toute l'équipe des urgences, à Anaïs, Hermine, Cécile, Nathalie, Simon, Boris, Brice...*

*A Colette (et à son homme), mon coup de cœur de la pédiatrie, une belle rencontre avec une très belle personne. Un cœur en or et une joie de vivre et de découvrir le monde communicative. J'espère toi aussi pouvoir t'accueillir dans mes montagnes. Mais d'abord, à quand la prochaine soirée œnologie ?*

*Mais aussi à Cécile, aux deux Carole, Ilidge, Margot, Perrine et Aurélia... et à la pédiatrie en générale pour m'avoir appris à apprécier les enfants et à savoir m'occuper d'un bébé ^^ Vous avez également toutes été là, malgré vous, lorsque le sol s'est dérobé sous mes pieds, et je n'oublierai jamais la compréhension dont vous avez toutes fait preuve lorsque ma place était ailleurs...*

*A charlotte, ma révélation de mon dernier semestre ! Le destin fait parfois bien les choses ! Une med en chir et une chir en med, toutes deux en fin de cursus, on était faite pour s'entendre ! Merci pour ton soutien sans faille, ta bonne humeur, ta compréhension... Merci simplement d'être entrée dans ma vie et je compte bien t'y garder maintenant ! A très vite en Belgique, à Annecy, ou à Montpellier !*

Sans oublier tous les copains de chirurgie vasculaire, *Gautier, Robin, Jowan, Bruno, Thomas, Antoine, Ramla, Lucien et Samir, et les CCA Youceff et William...* qui m'ont si bien accueillie, moi petite médecin, dans leur univers chirurgical.

*A la Med B :*

*Au Docteur LHORTE Pauline*, ma toute première chef devenue aujourd'hui une amie ! Merci pour tous ces moments passés dans le service et en dehors. Merci pour tout ce que tu as pu m'apporter médicalement parlant, humainement parlant et amicalement parlant ! Ton rire (le fameux) mais aussi ton grand cœur sous tes airs de dure à cuire font de toi une personne vraie et sincère, et une amie précieuse. Fièvre d'être ton premier bébé à devenir grande ;) Ne change surtout pas.

*Au Docteur CALAIS Clémence*, petite par la taille mais grande par l'esprit. Une experte en médecine vasculaire, travailleuse acharnée, rigoureuse, précise et talentueuse... mais aussi la première à faire la folle ou à préparer une bêtise. Toujours partante pour tout et des idées pleines la tête. Merci pour ton énergie débordante, ta bonne humeur, tes précieux conseils et beaucoup d'autres choses. A quand une soirée fille ?

*A mes internistes préférés : Le Docteurs HENNETON Pierrick*, l'homme secret, dont le savoir et les connaissances mêlés à une humilité exemplaire m'époustoufleront toujours. J'ai hâte de travailler à tes côtés à ton grand désarroi ! Et bien sûr le *Docteur FANDOS Aurore*, sans doute la personne la plus douce et la plus gentille de la terre ! Une superbe rencontre, une merveilleuse personne et médecin, le cœur sur la main...et la larme facile. Toutes ces qualités vont nous manquer. Tu vas nous manquer à tous en Médecine B. J'espère vivement te revoir en dehors et je te souhaite le meilleur pour la suite... et pour ton mariage ! ☺

A mes anciens co-internes, et copains d'aujourd'hui, *le Docteur BOZON Guillaume* et le *Docteur MANZANILLA Adriel* (mes aînés), et *Jordan et Valerian*. Merci pour ce premier semestre que vous avez rendu extraordinaire, ainsi que pour tous ces fous rires, ces potins, ces soirées, et j'en passe. Merci aussi de me supporter quand je parle un peu trop, quand je suis un peu en retard, un peu trop blonde, un peu trop bi\*\*\*, ou même un peu trop sourde ;) Ne changez surtout pas !

Je n'oublie pas mes autres aînés jeunes médecins vasculaires : les *Docteurs ADAM Mickaël, VALDELIEVRE Emilie* et *LE COLLEN Lorris*.

Mais aussi à *Matthieu, Erwan, Léa, Marie, Anne-Laure, Anne-Sophie*, les cardios sans qui la Med B ne serait pas la même.



*A Pauline, Sara et Sichan mes co-chefs de promo et de galères, j'espère que ces prochaines années nous réservent de belles surprises et pleins de beaux souvenirs.*

*Et aux plus jeunes Yoann et Yacine.*

*Aux capacitaires et à la mafia Tunisienne ;) : Myriam, Anne Sophie, Taher, Randa, Nourhane, Meriem (ma chouchou)...*

*A toute l'équipe, en passant par les IDE, AS, ASH, secrétaires, cadres etc etc... Merci pour tout, c'est toujours un plaisir de travailler avec vous.*

### ***Et non médecins ;) :***

*A Véréna : Une meilleure amie qui, je crois que l'on peut le dire, fait maintenant intégralement partie de la famille. Merci d'être toujours là depuis de si nombreuses années malgré que je ne fasse rien comme les autres comme tu dis toujours. Tu m'as vu dans absolument tous mes états, dans le meilleur comme dans le pire, alors merci d'avoir toujours cru en moi et de me supporter, merci simplement d'être toi ! Mais aussi merci à Micka (et à ma filleule Inaya) de me soutenir malgré eux ☺*

*A mes gros : Lucas, Karim, Sébastien, Jordan et leurs petites femmes. Vous avez été là depuis toujours, avant tous les autres, dans le bon comme dans le pire. Plus que des amis, des frères. Je n'oublie rien et surtout pas d'où je viens.*

*Et aux autres, à Cous, à Johnny, à Thom, à Ben, à Neco...*

*A Océane, son homme et ses 4 superbes filles (mais surtout à Ambre^^). Même si je vous vois très peu tu as toujours cru en mes capacités et en mon parcours. Je n'oublierai jamais tous nos souvenirs d'enfance à Chainaz city.*

*Aux copains de mon chéri Alex et Fab (et leurs deux petits monstres), Jérem et Coline, Jordan et Lydie... qui ne comprennent pas toujours où j'en suis, ce que je fais, ni pourquoi je ne suis pas là ^^*

### ***A ceux qui sont partis :***

*A mon père avant tout à qui je dédie ce travail...*

*A mon grand-père paternel, le patriarche de la famille, le « roc », celui que l'on pensait immortel. Tu m'as appris l'amour de la terre, mais aussi du travail, de l'effort et du labeur, sans flancher, sans plier. Tu nous as quittés pas même 3 mois après*

papa, toi aussi au cours de ce travail... Merci pour tout ce que tu nous laisse, et je veux que tu saches qu'il existe maintenant un Docteur CHARVIER portant fièrement et dignement ton nom.

*A ma grand-mère paternel*, toi qui t'es envolée de la pathologie qui est devenue ma spécialité. Un peu trop vite, un peu trop tôt, sans avoir pu te dire au revoir comme je l'aurais aimé. Je n'oublierai jamais ta douceur et tout l'amour que tu nous as transmis. Je t'aime mamie.

*A mon grand-père maternel*, tu es parti bien trop tôt, sans savoir ce que je deviendrai... sache que je ne t'oublie pas et que je suis persuadée que de là-haut tu es fier de moi...

***A tous ceux que j'ai oublié...***

*« La science ne consiste pas seulement à savoir ce qu'on doit ou peut faire, mais aussi à savoir ce qu'on pourrait faire quand bien même on ne doit pas le faire »*

*Umberto Eco, Extrait Le nom de la Rose*

*A mon père ...*

# SOMMAIRE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ABBREVIATIONS.....</b>  | <b>22</b> |
| <b>Liste des Figures.....</b>  | <b>23</b> |
| <b>Liste des Tableaux.....</b>   | <b>24</b> |
| <b>INTRODUCTION.....</b>   | <b>25</b> |
| I.    La maladie thromboembolique veineuse (MTEV).....                   | 25        |
| A/ Epidémiologie.....  | 25        |
| B/ Physiopathologie.....   | 28        |
| C/ Une entité, 5 manifestations cliniques.....                           | 29        |
| a) Thrombose veineuse profonde.....                                      | 29        |
| b) Thrombose veineuse superficielle.....                                 | 30        |
| c) Syndrome post thrombotique.....                                       | 30        |
| d) Embolie pulmonaire.....   | 30        |
| e) Hypertension artérielle pulmonaire post-embolique.....                | 31        |
| D/ Facteurs de risques de MTEV.....                                      | 31        |
| II.   La coagulation.....  | 34        |
| III.  La thrombophilie.....  | 36        |
| A/ Histoire de la thrombophilie.....                                     | 36        |
| a) Avant.....  | 36        |
| b) ...et maintenant.....   | 37        |
| B/ Thrombophilies constitutionnelles.....                                | 38        |
| a) Déficit en inhibiteurs.....   | 38        |
| b) Mutation Facteur V Leiden et FIIIG20210A du gène de la prothrombine.. | 40        |
| C/ Thrombophilies acquises.....  | 41        |
| a) Syndrome des Anticorps Antiphospholipides.....                        | 41        |
| b) Autres thrombophilies acquises.....                                   | 42        |
| D/ Autres facteurs biologiques de risque.....                            | 42        |
| a) Hyperhomocystéinémie.....   | 42        |
| b) Elévation du FVIII.....   | 43        |
| c) Dysfibrinogénémie.....  | 43        |
| d) Groupe sanguin non O.....   | 43        |
| e) Nouveaux variants.....  | 44        |
| E/ Les erreurs à ne pas commettre.....                                   | 45        |
| F/ Recommandations.....  | 46        |
| G/ L'explication des raisons de la prescription du bilan.....            | 50        |
| H/ L'annonce des résultats.....  | 50        |

|   |     |
|---|-----|
| <b>OBJECTIFS DE L'ETUDE</b> .....   | 51  |
| I.    Objectif primaire.....  | 51  |
| II.   Objectifs secondaires.....  | 51  |
| <b>METHODOLOGIE</b> .....   | 52  |
| I.    Type de l'étude.....  | 52  |
| II.   Population.....   | 52  |
| III.  Recueil de données.....   | 52  |
| IV.  Analyse statistique.....   | 55  |
| <b>RESULTATS</b> .....  | 56  |
| I.    Données générales, sociodémographiques et de formation.....   | 56  |
| II.   Prescription d'une recherche de facteur biologique de risque de MTEV en médecine générale.....              | 58  |
| III.  Prise en charge des patients en regard des facteurs biologiques de risque de MTEV en médecine générale..... | 66  |
| <b>DISCUSSION</b> .....   | 73  |
| <b>CONCLUSION</b> .....   | 92  |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....  | 96  |
| <b>Annexes</b> .....  | 103 |
| <b>Serment</b> .....  | 120 |
| <b>Permis d'imprimer</b> .....  | 121 |
| <b>RESUME</b> .....   | 122 |

# ABBREVIATIONS

AT : Antithrombine

ATCD : Antécédent

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

COOP : Contraception Orale Oestro Progestative

EP : Embolie Pulmonaire

FBR : Facteur Biologique de Risque

FDR : Facteur De Risque

FVL : Facteur V Leiden

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

HTAPPE : Hypertension Artérielle Pulmonaire Post Embolique

HNF : Héparine non fractionnée

MTEV : Maladie thrombo-Embolique Veineuse

OR : Odds Ratio

PC : Protéine C

PS : Protéine S

SAPL : Syndrome des Anticorps Antiphospholipides

SPT : Syndrome Post Thrombotique

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

TVS : Thrombose Veineuse Superficielle

VWF : Facteur Von Willebrand

# Liste des Figures

Figure 1 : Incidence MTEV en fonction de l'âge, *Anderson FA et al, The Worcester DVT Study, 1991 (2)*

Figure 2 : Récidive de MTEV en fonction du sexe, *Kyrle PA et al, N Engl J Med 2004 (5)*

Figure 3 : La triade de Virchow

Figure 4 : Schéma de Rosendaal, *Lancet 1999*

Figure 5 : Cascade de la coagulation

Figure 6 : Balance risque hémorragique vs risque thrombotique



# Liste des Tableaux

Tableau 1 : Principaux facteurs de risques cliniques et biologiques de la MTEV (4)

Tableau 2 : Facteurs de risques transitoires selon leur risque :

Tableau 3 : Principales caractéristiques des médecins généralistes

Tableau 4 : Prescription de la recherche d'un FBR

Tableau 5 : Facteurs recherchés lors de la recherche de FBR

Tableau 6 : La non prescription de recherche de FBR

Tableau 7 : Situations cliniques de recherche de FBR 1

Tableau 8 : Situations cliniques de recherche de FBR 2

Tableau 9 : Facteurs cliniques et biologiques favorisant la récurrence, la prolongation de l'anticoagulation et la prescription aux apparentés asymptomatiques

Tableau 10 : Contre-indications pour un porteur asymptomatique de FBR

Tableau 11 : Prévention médicamenteuse chez les porteurs asymptomatiques de FBR

Tableau 12 : Auto-évaluation de la suffisance de formation des médecins généralistes sur le sujet

Tableau 13 : Estimation du coût d'un bilan de thrombophilie complet

Tableau 14 : Forme d'information souhaitée

# INTRODUCTION

## I. LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV) :

La MTEV est une affection vasculaire **fréquente** et potentiellement grave. Elle est une pathologie **chronique, coûteuse et handicapante**. C'est une maladie **multifactorielle** impliquant des facteurs déclenchants, génétiques et environnementaux. Souvent silencieuse, non diagnostiquée, ou bien trop tard (plus de 70% des EP fatales sont diagnostiquées en post mortem), elle peut cependant justifier d'un traitement à vie. Elle doit être considérée comme une maladie **grave** à court terme, également à plus long terme en raison du risque de récurrence et de séquelles. Le coût direct de la MTEV est comparable à celui de l'infarctus du myocarde ou des AVC.

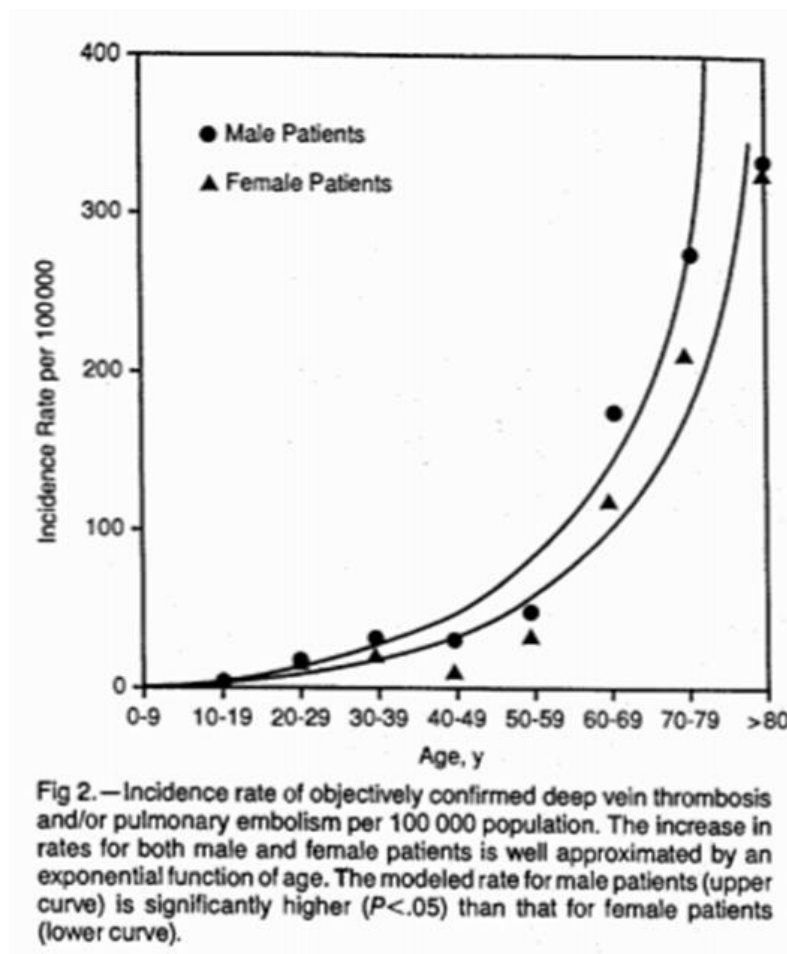
Ainsi, l'identification de patients à risque de premier événement ou à risque de récurrence thrombotique est un enjeu majeur de santé publique.

### A/ Epidémiologie :

La MTEV est une maladie fréquente. D'après l'analyse épidémiologique publiée par Olié en 2010, l'incidence annuelle des patients hospitalisés avec un diagnostic de MTEV était de **1.87 pour 1000 habitants, augmentant progressivement avec l'âge** (1). Une étude américaine un peu plus ancienne, publiée en 1991, estimait quant à elle une incidence annuelle à 1.07 pour 1000 personnes (IC 95% 1.00-1.17), avec une **augmentation exponentielle après 60 ans**, pouvant être jusqu'à dix fois supérieure à celle des 30-49 ans (2) (figure 1) et aller jusqu'à 1% après 75 ans selon l'étude française de 2000 établissant une incidence annuelle équivalente à **1.83 pour 1000** (1.69 à 1.98) (3). Dans ces deux dernières études, les récurrences représentaient 20 à 30 % des événements thromboemboliques veineux et les TVP étaient deux fois plus fréquentes que les EP (1,24 pour 1000 contre 0,60 pour 1000 respectivement). (3)

Elle est la première cause de mortalité à l'hôpital et est associée à plus de 14800 décès toutes causes en 2010 en France avec, en taux bruts, **8.1 décès pour 100 000 en cause initiale et 22.9 pour 100 000 en causes multiples** (1). Elle est la troisième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires et le cancer (4).

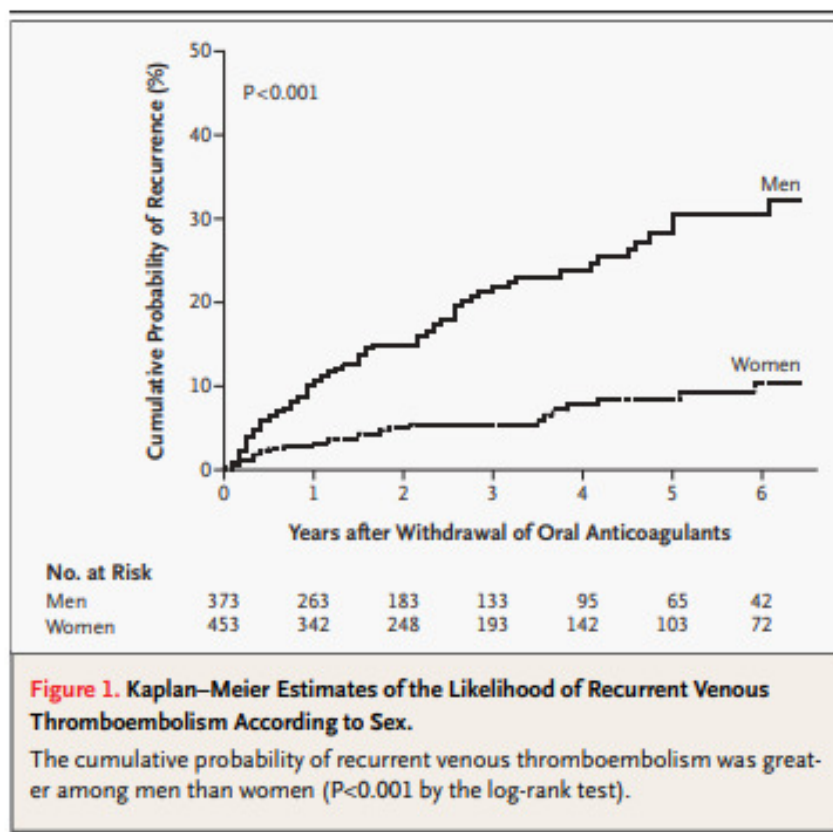
**Figure 1** : Incidence MTEV en fonction de l'âge, Anderson FA et al, The Worcester DVT Study, 1991 (2)



L'incidence d'un premier événement thromboembolique veineux est considérée comme à peu près égale entre les deux sexes. Cependant, la plupart des femmes en âge de procréer sont exposées à un facteur de risque hormonal transitoire (contraception orale, grossesse ou post-partum, traitement hormonal substitutif de la ménopause...) au moment de leur premier événement, facteur de risque n'étant pas retrouvé de façon similaire chez les hommes. Certaines études ont ainsi émis l'hypothèse que cette exposition féminine pouvait masquer un **risque** intrinsèquement **plus élevé** de MTEV chez les **hommes**. En effet, l'étude MEGA retrouve un risque de première MTEV deux fois plus élevé chez les hommes comparé aux femmes non exposées à un facteur de risque hormonal transitoire (OR : 2,1 ; IC95 % : 1,9–2,4) (4). Ces résultats persistent dans toutes les catégories d'âge. Ils sont cohérents avec le risque plus élevé de récurrence observé chez les hommes par rapport aux femmes, avec un risque relatif significatif à 3,6 [IC 95% (2.3-5.5)] et  $p<0.001$  selon l'étude de Kyrle (1, 2, 5). (Figure 2) Cette différence a récemment été

confirmée dans une sortie en 2017, particulièrement en cas de mutation FV Leiden, (HR 3.13 [IC 95% 1.79-5.67]) (6).

**Figure 2** : Récidive de MTEV en fonction du sexe, Kyrle PA et al, N Engl J Med 2004 (5)



Les différentes classes ethniques n'ont également pas le même risque de MTEV. Une étude de cohorte publiée en 2005 met en évidence une incidence annuelle de MTEV significativement **plus élevée** chez les **Afro-Américains (1,41 ‰)** par rapport aux **Caucasiens (1,03 ‰)**, suivie des personnes d'origine **hispanique (0,61 ‰)** et enfin des asiatiques **habitants des îles du Pacifique (0,29 ‰)**. Cette plus faible incidence chez les asiatiques et les hispaniques pourrait s'expliquer par une faible prévalence des facteurs génétiques prédisposant à la MTEV (FVL estimée à 0,5 ‰ chez les asiatiques contre 5 ‰ chez les Caucasiens). (7)

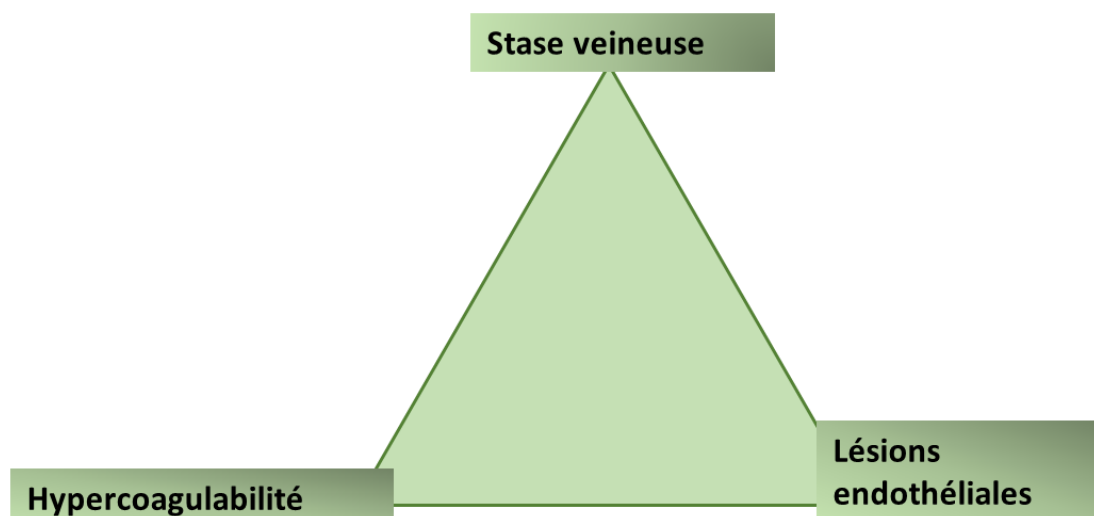
## **B/ Physiopathologie :**

La thrombose veineuse est due à la formation d'un thrombus dans les veines tandis que l'EP est le plus souvent la conséquence de la migration de ce thrombus veineux dans les artères pulmonaires. La première description incontestable de TVP des membres inférieurs remonte au XIII<sup>e</sup> siècle, mais la connaissance de la physiopathologie exacte et complète de la MTEV est plus récente. Elle remonte au début du XIX<sup>e</sup> siècle (Andral, 1830) et a été popularisée à partir des années 1850 par le médecin pathologiste allemand Rudolf Virchow, sous le nom de **triade de Virchow** (4, 15) (figure 3).

La présence d'au moins un des trois éléments de la triade est nécessaire à la formation d'un thrombus veineux :

- **stase veineuse** : paralysie, compression extrinsèque, alitement, perte de déambulation, obstacle au retour veineux, maladie post-thrombotique. insuffisance veineuse, troubles rhéologiques...
- **altération de la paroi veineuse** : cathéters veineux, geste chirurgical, cancer évolutif, maladie variqueuse, inflammation...
- **hypercoagulabilité** : antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse, cancer évolutif, syndrome inflammatoire, hyperplaquettose, anticorps anti-phospholipide, thrombophilie congénitale, hémocoagulation...

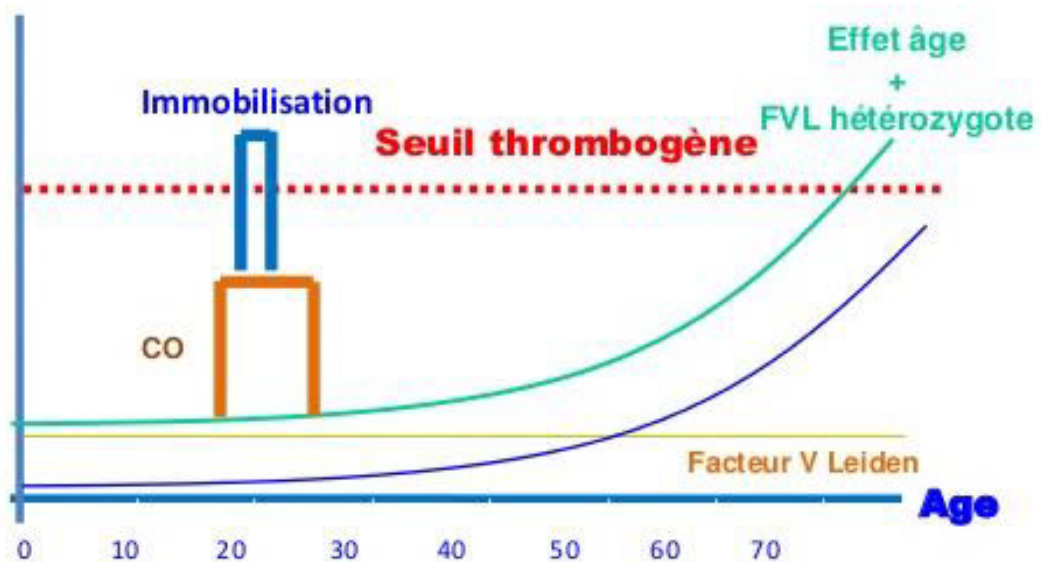
**Figure 3 : La triade de Virchow**



Elle est une maladie **complexe**, comme a pu le résumer Rosendaal par sa modélisation schématique du potentiel thrombotique. (8) (Figure 4)

**Figure 4** : Schéma de Rosendaal, Lancet 1999

### Potentiel thrombotique



### C/ Une entité, 5 manifestations cliniques :

La MTEV se caractérise par 5 représentations cliniques. Elle englobe l'embolie pulmonaire (EP), la thrombose veineuse profonde (TVP), la thrombose veineuse superficielle (TVS), le syndrome post thrombotique (SPT), et enfin l'hypertension artérielle pulmonaire post-embolique (HTAP).

#### a) Thrombose veineuse profonde (TVP) :

A la phase aiguë, la thrombose entraîne une réaction inflammatoire de la paroi veineuse, ainsi qu'un obstacle au retour veineux responsable de la stase veineuse et de l'œdème. Sa symptomatologie est très variable en fonction de l'étendue et du site. Il convient de prendre en compte la probabilité clinique (score de Wells). Elle prédomine aux membres inférieurs, parfois aux membres supérieurs, et, de façon plus occasionnelle, au niveau viscéral, cérébral, rénal ou ovarien. Son incidence est de

1.26 pour 1000 par an (3). A noter que 50% des patients présentant une TVP ont une EP asymptomatique ; et qu'une TVP (souvent alors asymptomatique) est retrouvée chez 70 à 80% des patients présentant une EP (9)

b) Thrombose veineuse superficielle (TVS) :

Les TVS intéressent les grandes et petites saphènes, leurs branches et les perforantes, qui sont alors le plus souvent variqueuses, rarement saines. Le distinguo TVS sur veine saine et veine variqueuse doit être fait, surtout en termes de recherche étiologique. Les thromboses veineuses superficielles peuvent être associées à une TVP dans environ 25% des cas, soit une TVS sur quatre. (9)

c) Syndrome post thrombotique (SPT) :

Après une TVP, la veine se reperméabilise avec un délai de quelques semaines à 24 mois, avec souvent présence de plusieurs synéchies veineuses. De plus, la TVP est responsable de lésions des valvules veineuses à type d'épaississement, calcification, ou encore fibrose. Ces deux phénomènes sont responsables de reflux et d'obstruction, eux même garants d'hyperpression veino-capillaire et de troubles trophiques. A la suite d'une TVP proximale, environ 30% des patients développent un syndrome post-thrombotique (SPT) et 5 à 10 % un SPT sévère. (9)

d) Embolie pulmonaire (EP) :

Il s'agit de l'obstruction d'une ou plusieurs branches de l'artère pulmonaire par un thrombus responsable d'un effet espace mort (territoires ventilés mais non perfusés), mais aussi d'un effet shunt par baisse du rapport ventilation/perfusion ; et donc d'une hypoxie, hypocapnie et d'une alcalose ventilatoire. Elle se manifeste par une dyspnée, une douleur pleurale, une toux, une tachypnée et tachycardie... Là encore la symptomatologie est très variable et non spécifique, d'où l'importance des scores de probabilités cliniques (score de Wells ou de Genève). Sa présentation clinique va de la dyspnée isolée au choc, en passant par l'infarctus pulmonaire. L'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires pré-capillaires, et donc de la post-charge du ventricule droit (VD), entraîne la chute du volume d'éjection du VD et l'augmentation de la précharge, de la contractilité et de la fréquence cardiaque, autrement appelé « cœur pulmonaire aiguë ». Le score PESI est le score pronostic graduant l'EP de gravité faible, intermédiaire basse/haute, ou grave, en fonction des critères

hémodynamiques, des signes biologiques, et de l'imagerie. Son incidence est de 0.6 pour 1000 par an (3). Elle est la troisième cause de mortalité cardiovasculaire après l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral.

e) Hypertension artérielle pulmonaire post-embolique (HTAP) :

La circulation pulmonaire normale est une circulation à basse pression (pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)  $14 \pm 3$  mmHg) et à faible résistance. L'hypertension pulmonaire (HTAP) est définie par une pression pulmonaire artérielle moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg mesurée au repos lors d'un cathétérisme cardiaque droit. Cette maladie vasculaire pulmonaire se caractérise par une élévation progressive des résistances vasculaires pulmonaires aboutissant à une insuffisance cardiaque droite et au décès. L'hypertension artérielle pulmonaire post-embolique (HTAPPE) est une obstruction chronique proximale et/ou distale des artères pulmonaires d'origine thromboembolique. Il s'agit d'une HTAP de type précapillaire (définie par une PAPO inférieure ou égal à 15 mmhg). Le risque de développer une HTAPPE varie de 0,5 à 5% après un épisode d'embolie pulmonaire (9). Un antécédent d'embolie pulmonaire est retrouvé dans 75% des HTAP chronique au moment du diagnostic. Les signes d'appels sont une dyspnée d'effort, toutefois non spécifique. Le cathétérisme cardiaque droit est l'examen de référence. L'échocardiographie transthoracique est l'examen non invasif de référence devant toute suspicion d'HTAP. Elle estime la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) On considère alors qu'une HTAP est suspecte quand la PAPs évaluée en échographie est supérieure à 35 mmHg.

**D/ Facteurs de risques de MTEV :**

Les facteurs pouvant contribuer à la survenue d'une MTEV sont multiples. Classiquement, nous pouvons distinguer les **facteurs de risque cliniques** et les **facteurs de risques biologiques (FBR)** qui nous intéressent ici. (4) (Tableau 1)

Ils peuvent également être classés selon leur risque (élevé, modéré ou faible) selon leur caractère transitoire ou permanent (paramètre essentiel), ou encore s'ils sont liés au patient ou au contraire environnementaux, acquis ou génétiques. (4)



Lorsqu'un facteur de risque est retrouvé, l'épisode thromboembolique est dit « **provoqué** ». A l'inverse, lorsqu'aucun facteur de risque n'a pu être identifié, on parle de MTEV « **idiopatique** ». Ce distinguo est primordial dans la prise en charge clinique et thérapeutique de la MTEV, en particulier concernant la durée du traitement anticoagulant (3 à 6 mois ou prolongé), mais aussi concernant une éventuelle thromboprophylaxie lors d'exposition à certains facteurs de risques transitoires.

**Tableau 1 : Principaux facteurs de risque cliniques et biologiques de la MTEV**

**Tableau 4.4 Principaux facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse.**

| Facteurs de risque « cliniques »                   | Facteurs de risque biologiques               |
|--|--|
| Âge  | Déficit en antithrombine                     |
| Antécédent personnel de MTEV                       | Déficit en protéine C                        |
| Antécédent familial de MTEV                        | Déficit en protéine S                        |
| Obésité  | Mutation Leiden du facteur V                 |
| Cancer   | Mutation du gène de la prothrombine (20210A) |
| – Syndromes myéloprolifératifs                     | Syndrome des anticorps antiphospholipides    |
| – Chimiothérapies                                  | Dysfibrinogénémies                           |
| – Cathéters veineux centraux                       | Augmentation du facteur VIII                 |
| Chirurgie  | Hyperhomocystéinémie                         |
| – Fracture de hanche ou de jambe                   |  |
| – Chirurgie de la hanche ou du genou               |  |
| – Chirurgie générale majeure                       |  |
| – Chirurgie carcinologique                         |  |
| – Chirurgie bariatrique                            |  |
| Traumatismes                                       |  |
| – Polytraumatismes                                 |  |
| – Traumatismes médullaires                         |  |
| Affections médicales aiguës                        |  |
| – Insuffisance cardiaque                           |  |
| – Infarctus  |  |
| – Insuffisance respiratoire                        |  |
| – Accident vasculaire cérébral                     |  |
| – Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin |  |
| – Syndrome néphrotique                             |  |
| Grossesse et post-partum                           |  |
| Contraception œstroprogestative                    |  |
| Traitement hormonal substitutif de la ménopause    |  |
| Voyages  |  |

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse.

Les différents facteurs de risque sont développés dans le Tableau 1.

Les facteurs biologiques de risque seront développés plus loin (cf III).

Concernant les facteurs cliniques, nous distinguons les facteurs de risques *liés au patient* comme l'**âge** (1, 2, 3), le **sexe** (1, 2, 4, 5), l'**ethnie** (7), les **antécédents personnels ou familiaux** (10, 11, 12) (un des facteurs le plus important à prendre en considération). Plus récemment, le **groupe sanguin non O** se démarque comme un facteur de risque à part entière dans plusieurs études et sera développé plus loin. (13, 14, 15)

Et les *facteurs acquis* comme la **chirurgie** (50% des TVP naissent pendant l'intervention, souvent au niveau du mollet avant de s'étendre en proximal) principalement orthopédiques et digestives, avec un risque maximum dans les 2 premières semaines post opératoire, variant ensuite de 45 –90 jours selon les études. Plus l'acte chirurgical est long, plus le risque est élevé. L'anesthésie générale augmente également le risque par rapport à une anesthésie loco-régionale. On retrouve également les **traumatismes**, les **cancers et chimiothérapies** (l'un des facteurs de risque le plus reconnu et le plus démontré, toutes études confondues. Le cancer le plus thrombotique étant le cancer du pancréas) ainsi que les **hémopathies et syndromes myéloprolifératifs** (favorisant les thromboses de sites inhabituels, particulièrement les thromboses digestives, pour lesquelles il convient de rechercher une mutation JAK2 du gène V617F), et toute **hospitalisation et immobilisation prolongée** (alitement, plâtre...). Les traitements à base d'œstrogènes type **contraception orale oestro-progestative (COOP) ou traitement hormonal substitutif (THS)** (facteur de risque connu mais dont le risque décroît avec la prolongation du THS). Toujours dans le registre hormonal, la **grossesse et le post partum** sont à risque prouvé de MTEV. Le risque est d'autant plus important en périnatalité (c'est-à-dire au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre et en post partum). Il augmente également respectivement selon que l'accouchement soit par voie basse, par césarienne programmée, ou par césarienne en urgence où il est alors le plus élevé. L'**obésité** (IMC > 30) joue également un rôle dans la thrombose veineuse. Enfin, les **voyages** (16) particulièrement s'ils sont d'une durée supérieure à 6-8 heures, les **maladies auto-immunes** et les **maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)** sont à risque thrombotique.

Par ailleurs, certaines études ont montré une relation entre la MTEV et certains marqueurs de risque cardiovasculaire artériel comme le **tabac**, le **diabète**, ou encore l'**athérombose**.

D'autres facteurs mineurs ont été évoqués mais restent incertains, comme la déshydratation, les neuroleptiques, l'insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, l'insuffisance rénale, l'insuffisance veineuse, les varices (17) ...

Tous ces facteurs de risques sus-cités ne confèrent pas le même potentiel thrombotique, certains sont communément admis comme étant plus thrombogènes que d'autres comme la chirurgie orthopédique ou un traumatisme majeur (Tableau 2).

Plusieurs facteurs de risques peuvent être présents et leur part de contribution au risque de MTEV est additif. (Figure 4)

Toute exposition à un facteur de risque est à risque de développer une MTEV durant 3 mois.

Le caractère strictement idiopathique est donc retenu en dehors de ces situations.

A l'opposé, il existe des facteurs protecteurs de la MTEV comme le sport, le poisson, les fruits et légumes, et même l'alcool.

**Tableau 2** : Facteurs de risques transitoire selon leur risque :

| Majeurs           |   |
|-------------------|---|
| Chirurgie récente | Ex : Orthopédie (PTH, PTG, fracture de hanche<br>Neurochirurgie ; Abdominale lourde ;<br>carcinologique |
| Traumatologie     | Fractures des membres inférieurs < 3 mois,<br>immobilisation prolongée (plâtre, attelle)                |
| Immobilisation    | ≥ 3j (AVC, Insuffisance cardiaque aigüe,<br>décompensation respiratoire aigüe, sepsis...)               |
| Mineurs           |   |
| Obstétrique       | Grossesse, post partum,   |
| Gynécologie       | CO oestroprogestative, THS oral   |
| Voyage            | Prolongé (avion > 5h)   |

## II. LA COAGULATION (Figure 5) :

La coagulation permet de consolider le thrombus obtenu lors de l'hémostase primaire. Le but de la coagulation est de générer une quantité explosive de thrombine.

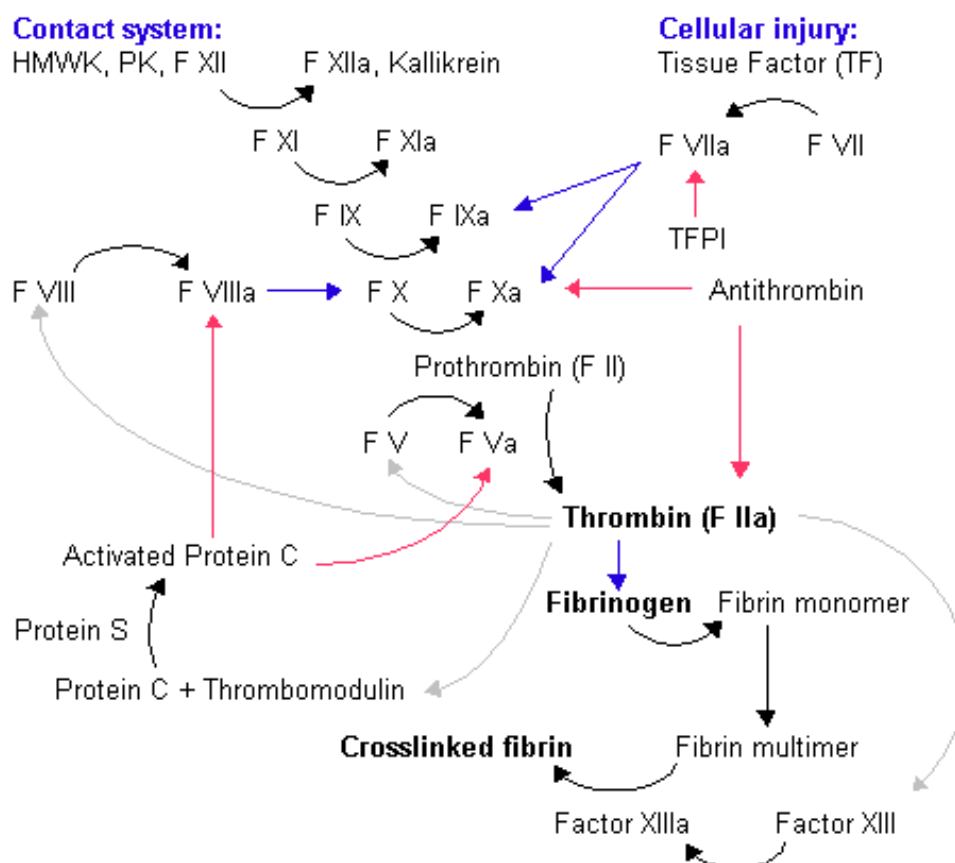
Pour se faire, la coagulation nécessite en premier lieu la présence du Facteur Tissulaire (FT) et du Facteur VII (FVII) qui ensemble donneront le Facteur VII activé (FVIIa). Il s'agit de la phase d'initiation. Cette union donnera également le Facteur IX (FIX). S'en suit alors une cascade d'évènements. Le FVIIa se lie alors au Facteur X (FX) donnant le FX activé (FXa), qui lui-même activera le Facteur II (FII) en FII activé (FIIa) qui n'est autre que le gène de la Thrombine. Thrombine qui clivera le Fibrinogène en monomère de Fibrine en libérant de petits peptides, entraînant sa polymérisation spontanée et son augmentation. Cette phase est la phase d'amplification. Vient alors

la phase de propagation. En effet, la thrombine associée au Facteur V (FV) donne le FV activé (FVa) qui potentialise la formation de thrombine. De même, lorsqu'elle est associée au Facteur VIII (FVIII), l'active et ce dernier s'associant au FIX et l'activant à son tour lui donne le pouvoir de promouvoir la transformation du FX en FXa. Enfin, la thrombine, en s'associant et en activant le Facteur XI (FXI), par l'intermédiaire du FIX continue de s'accroître. D'autres phénomènes viendront se greffer à cette cascade comme la transformation du Facteur XII (FXII) en FXII activé (FXIIa) par le biais du FIX.

A cette cascade de coagulation s'oppose des **systèmes inhibiteurs** afin de maintenir au mieux l'équilibre. Il s'agit de l'antithrombine, de la protéine C (PC), de la protéine S (PS), et enfin du TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor).

- L'antithrombine (AT, ex ATIII) sera décrite plus loin.
- La protéine C sera également évoquée plus loin.
- Le TFPI quant à lui bloque le passage du FX en FXa. Il est toutefois nécessaire d'avoir quelques traces de Xa afin d'activer le TFPI.

**Figure 5 : Cascade de la coagulation**



Il s'agit d'un équilibre constant entre phénomènes hémorragiques et phénomènes thrombotiques. On comprend alors que tout déficit en PS, en PC ou en AT fera pencher la balance vers le versant thrombotique responsable d'une tendance à la MTEV.

### III. LA THROMBOPHILIE :

La thrombophilie est décrite comme étant un état **d'hypercoagulabilité prédisposant à la maladie thromboembolique veineuse** (thrombose veineuse profonde proximale ou distale, embolie pulmonaire...) (15). Lorsqu'elle est dite **constitutionnelle (congénitale ou héréditaire)**, elle est due à un déficit congénital en inhibiteurs de la coagulation, ou bien à une mutation génétique. Elle est dite **acquise** lorsqu'elle est apparue au cours de l'existence par apparition d'auto-anticorps ou par une le biais d'une autre pathologie.

Tous les facteurs biologiques de risque ont un effet cumulatif entre eux et avec les autres facteurs de risque de thrombose (8).

#### **A/ Histoire de la thrombophilie :**

##### a) Avant... :

Le déficit en antithrombine (AT) fut le premier rapporté, en 1965, par Egeberg, en étudiant une famille Norvégienne avec une haute tendance à la thrombose veineuse. Furent ensuite découverts les déficits en protéine C (Griffin et al en 1981) et en protéine S (Comp et al en 1984).

Plus récemment, la mutation des gènes F5G1691A (ou FVR506Q ou encore FV Leiden) découvert en 1994 par Bertina et al, et la mutation F2G20210A découvert en 1996 par Poort et al, ont été décrites comme à risque de thrombose veineuse en 2007 par Reitsma & Rosendaal.

En parallèle, une élévation du facteur VIII a également été démontrée comme étant un facteur de risque (Koster en 1995 et Kraaijenhagen en 2000). De même,

l'hyperhomocystéinémie a elle aussi été associée à un facteur de risque biologique (den Heijer, 1996). Toutefois, la pertinence clinique de ces deux derniers facteurs semble faible.

Dans les années 1980-1990, la prescription du bilan de thrombophilie est devenue commune et systématique chez des patients non sélectionnés et leurs parents, en dépit du fait qu'il n'y avait pas d'évidence que ces tests aient une utilité clinique. (18, 19)

b) ...et maintenant :

Aujourd'hui, un FBR peut être identifié chez la moitié des patients présentant une MTEV (19, 20), et leur recherche fait à présent objet de nombreux débats. En effet, l'intérêt de la connaissance d'un FBR sur la prise en charge est discuté. La MTEV est, comme nous l'avons vu, multifactorielle et résulte généralement de la combinaison de plusieurs facteurs de risque, acquis, génétiques et environnementaux. Ainsi, la présence d'un seul facteur biologique isolé n'est pas une explication suffisante en elle-même (en dehors du SAPL) pour justifier un événement thromboembolique veineux (21, 22).

De même, l'intérêt d'un diagnostic de FBR après un premier épisode thromboembolique veineux est d'évaluer le risque de récurrence afin d'ajuster la durée du traitement anticoagulant et d'envisager une thromboprophylaxie en cas d'exposition à une situation à risque. Hors, la connaissance d'un FBR ne permet pas de prédire la probabilité de récurrence par rapport aux facteurs cliniques ou au caractère idiopathique de l'épisode. L'étude prospective de Baglin et al. montre bien que dans une cohorte de patients non sélectionnés, le taux de récurrences n'est pas prédit par la présence de FBR mais l'est par le caractère idiopathique de la MTEV ( $p < 0.001$ ) (23). De même, l'étude de Christiansen et al retrouve un taux de récurrence conféré par les mutations FVL et FII G20210A ou les déficits en inhibiteurs négligeable et inférieur à celui conféré par un événement non provoqué (HR 1.2 [IC 95% 0.7-2.1] contre HR 1.9 [IC 95% 1.2-2.9]) (24). Enfin, le dépistage de la thrombophilie héréditaire n'a pas réduit la récurrence de la thrombose veineuse selon une vaste étude cas-témoin (OR 1.2, [IC 95% 0.9-1.8]). (25).

Il est maintenant évident que le dépistage de la thrombophilie de manière systématique chez tout patient présentant une thrombose veineuse symptomatique n'est pas justifié. La durée de l'anticoagulation doit être déterminée selon une

évaluation du risque clinique. La recherche d'un FBR doit être réalisée chez des patients sélectionnés, si et seulement si le résultat peut influencer la décision thérapeutique en regard de l'anticoagulation. (18) Un résultat positif ayant tendance à sur traiter les patients du fait d'une perception faussée d'un risque de récurrence majeur et exposant à une anticoagulation au long cours et au risque de saignement ; et un résultat normal peut être responsable d'une fausse réassurance (22).

## **B/ Thrombophilies constitutionnelles :**

Il s'agit d'une prédisposition génétique (c'est-à-dire présente dès la naissance à la différence d'une pathologie acquise au cours de la vie) à développer des thromboses (veineuses >> artérielles), et plus particulièrement des thromboses veineuses précoces, récidivantes ou de siège inhabituel. Il existe alors souvent des antécédents familiaux de MTEV. Elles seraient retrouvées dans plus de 40% des épisodes thromboemboliques veineux.

### a) Déficits en inhibiteurs :

Classiquement considéré comme des thrombophilies sévères, à faible prévalence mais à risque relatif de premier épisode notable.

- *Déficit en Antithrombine (AT) :*

Le déficit en AT, anciennement appelé « antithrombine III », est le premier FBR décrit par Egeberg en 1965. L'AT appartient à la famille des serpins, de synthèse hépatique pour une demi-vie de 3 jours. Elle forme un complexe équimoléculaire avec la sérine protéase qu'elle inhibe. Elle est inhibitrice du FIIa et du FXa, mais aussi du IXa et XIa. Elle présente une inhibition accélérée en se fixant sur un glycosaminoglycane (héparane sulfate, héparine...). Son déficit entraîne donc une réduction de cet effet inhibiteur, et donc par conséquent une augmentation du FIIa. On parle de déficit quantitatif (type 1) ou de déficit qualitatif (type 2). Sa transmission est autosomique dominante à pénétrance élevée.

Le déficit en AT est rare mais aussi un des plus sévères pour ne pas dire le plus thrombogène (26). Il est présent dans environ 0.02 à 0.2% de la population générale

et chez environ 1% des patients avec une MTEV. Il possède un risque relatif de plus de 50 pour un premier épisode de MTEV contre seulement 2.5 pour une récurrence (15).

Un déficit homozygote en AT est létal.

- *Déficit en Protéine S (PS) :*

La protéine S tient son nom de la ville de Seattle où elle a été découverte. Elle est, tout comme la protéine C, une glycoprotéine vitamine K dépendante dont la demi-vie est de 42 h. Elle est synthétisée par le foie mais aussi par les cellules endothéliales, les cellules de Leydig, le cerveau etc etc, sous forme active (environ 40%) et inactive (environ 60%). Elle est comme détaillé ci-dessous un cofacteur non enzymatique de la PCa dans l'inactivation des FVa et FVIIIa mais elle possède également un rôle anticoagulant indépendant par inhibition du complexe prothrombinase en se liant aux FVa et FXa. Elle circule sous forme libre et liée à la C4b-BP mais seule la fraction libre a une action anticoagulante. Son déficit entraîne une baisse d'activité. Il peut être quantitatif (type I ou III) ou qualitatif (type II). Sa transmission est là encore autosomique dominante à pénétrance variable.

Le déficit en PS a une prévalence de 0.03 à 0.1% dans la population générale et de 2% chez les patients ayant présenté une MTEV. Tout comme les deux autres déficits en inhibiteur il est rare mais à risque thrombogène élevé avec un risque relatif de premier épisode de MTEV à 10 et de 2.5 pour une récurrence. (15)

A noter que le déficit homozygote en PS existe et se manifeste sous la forme d'un purpura fulminans néonatal (thromboses microvasculaires et nécroses cutanées), potentiellement fatal.

- *Déficit en Protéine C (PC) :*

La protéine C est décrite pour la première fois en 1979. Elle est une glycoprotéine vitamine K dépendante, de synthèse hépatique sous forme inactive, activée par la thrombine, et de demi-vie de 6-8 h. Elle casse le FVa et le FVIIIa. Elle est inefficace sur le FIIa. Pour se faire, la thrombine se fixe à une substance de la cellule endothéliale : la thrombomoduline. Cette liaison active alors la PC en PCa lui permettant alors de se lier à la protéine S (PS). Ce complexe PCa-PS inhibe alors de manière efficace le FVa et le FVIIIa. Sa transmission est autosomique dominante à pénétrance variable.



Le déficit en PC a une prévalence de 0.2 à 0.4% en population générale contre 3% chez les patients ayant présenté une MTEV. Son risque relatif pour un premier épisode thromboembolique veineux et pour une récurrence est similaire au déficit en protéine S (15 et 2.5 respectivement). (15)

Un déficit homozygote en PC existe également et donne le même tableau que pour la PS.

b) Mutation Facteur V Leiden et FII20210A du gène de la prothrombine :

Classiquement considérées comme des thrombophilies modérées, à forte prévalence mais à faible risque.

- *Mutation du Facteur V Leiden (FVL) :*

La mutation du Facteur V (FV), également appelé résistance à la protéine C activée, a été découverte en 1993 par Dahlbäck et al. Elle est un fait d'expérience devant un allongement du TCA insuffisant par rapport au témoin en présence de Protéine C activée (PCa). Comme vu plus haut, la PCa casse le FV activé, et c'est donc en analysant les substrats de la PCa (FVa et FVIIIa) que la mutation du FV Leiden a été mise en évidence.

Le gène du FV se situe sur l'exon 10 du chromosome 1 position q21, où le nucléotide en position 1681 va passer de « G » à « A », devenant de l'Arginine (CGA Arg) au lieu de la Glutamine (CAA Gln). Ce site n'est autre que le site 506 de clivage de la PCa qui ne reconnaîtra pas le FVa et ne pourra donc pas l'inactiver. D'autres mutations beaucoup plus rares de ce gène ont été décrites (mutation Hong Kong: Arg306Cys, mutation Cambridge Arg306Thr...). Au total, on obtient une hausse du taux FV faisant basculer la balance vers les facteurs pro-thrombotiques.

Il s'agit de la plus fréquente des thrombophilies constitutionnelles. Elle est le plus souvent retrouvée chez des patients européens avec un gradient croissant Sud-Nord. Sa transmission est autosomique dominante. Elle est présente à l'état hétérozygote dans environ 5% de la population générale et dans environ 20% des MTEV. Son risque relatif de 1<sup>er</sup> épisode n'est cependant que de 7 pour un risque relatif de récurrence estimé à 1.5. Toutefois, à l'état homozygote, beaucoup plus rare en population générale (0.02% à 1.5%) mais beaucoup plus thrombogène, son risque relatif de premier épisode s'élève à 80. (15).

- *Mutation du Facteur II (mutation FII G20210A de la prothrombine) :*

La mutation du Facteur II (FII) a quant à elle été découverte en 1996 pas recherche ciblée sur un gène candidat : le gène du FII, gène de la prothrombine, enzyme clé de l'hémostase. Un séquençage du gène du FII dans 28 familles avec thromboses veineuses familiales inexplicables a été réalisé aboutissant à la découverte d'un variant : le génotype 20210A, présent chez 18% des propositus séquencés contre 1% dans la population générale.

Le gène du FII est situé en sur le chromosome 11 en position p11. Il se constitue de 14 exons et de 13 introns. La position nucléotidique 20210 va être modifiée passant de « G » à « A » (Guanine à Adénine). La conséquence est une augmentation d'environ 30% du taux de FII et donc du risque de thrombose.

Cette mutation est la seconde thrombophilie congénitale la plus courante. Sa transmission est là aussi autosomique dominante. Elle représente, à l'état hétérozygote, environ 2% de la population générale en Europe, avec à l'inverse de la mutation FVL, un gradient croissant Nord-Sud. Elle est rare en Afrique et en Asie. Son risque relatif de premier épisode est évalué à 3-4 contre 1.5 de risque relatif de récurrence restant négligeable. A l'état homozygote, là aussi beaucoup plus rare (0.02% de la population générale), son risque relatif de premier épisode est de 30. (15).

## **C/ Thrombophilies acquises :**

### a) Syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) :

Le syndrome des Anticorps antiphospholipides (SAPL) a été défini en 1987 par Harris comme étant une association d'une manifestation clinique et d'une anomalie biologique. Il s'agit d'une pathologie acquise, complexe, qui se caractérise par la présence d'autoanticorps et d'une activation du complément. Sa prévalence est estimée à 40-50/100 000 et son incidence à 4-5/100 000/an. L'étiologie n'est pas très bien connue (origine infectieuse ? susceptibilité génétique ?).

Des critères de classification ont été établis, actualisés à la conférence internationale de Sydney de 2006, servant à définir le SAPL, regroupant des critères cliniques de thromboses (artérielles et veineuses) et de manifestations obstétricales, et au moins un critère biologique, à savoir soit la présence du lupus anticoagulant, d'anticorps

anticardiolipines (IgG ou M) et/ou d'anticorps antibeta2GPI (IgG ou M) (27). (Annexe 2).

Les anticorps peuvent cependant être transitoirement élevés en cas d'infection aiguë, de maladie chronique ou auto-immune. Ce pourquoi les dosages doivent être répétés à 12 semaines et le diagnostic ne peut être retenu s'il y a moins de 12 semaines ou plus de 5 ans entre les manifestations cliniques et la positivité des antiphospholipides.

Tous les anticorps ne confèrent par le même risque thrombotique. En effet, le risque de récurrence thromboembolique veineux apparaît majeur en cas de persistance des anticorps anticardiolipines ou anticoagulant lupique. (28, 29).

D'autres manifestations cliniques peuvent être retrouvées dans le SAPL telles que des manifestations cardiovasculaires (lésions valvulaires cardiaques), dermatologiques (livedo reticularis), neurologiques ou rénales.

La thérapeutique se base sur une anticoagulation plus ou moins un traitement antiplaquettaire à long terme en fonction des événements cliniques.

#### b) Autres thrombophilies acquises :

L'association entre le cancer et les hémopathies, en particulier le **syndrome myéloprolifératif** (néoplasie caractérisée par la mutation JAK2 V617F comme la polyglobulie de Vaquez ou la thrombocytémie essentielle), et la MTEV est bien connue et largement décrite dans la littérature.

L'**homocystinurie** (caractérisée par un déficit en cystathionine béta-synthétase), et l'**hémoglobinurie paroxystique nocturne** (HPN), sont elles aussi reconnues comme étant des thrombophilies acquises dont la recherche peut être proposée en seconde intention des certaines situations.

### D/ Autres facteurs biologiques de risque :

#### a) Hyperhomocystéinémie :

Par carence en vitamine B (B6, B9, B12), ou par mutation de certaines enzymes comme la mutation MTHFR, cette dernière a longtemps été incriminée comme un

FDR de thrombose. Il semblerait que cette notion soit vraie pour les hyperhomocystéinémie élevée à plus de 100 uM. Il existe une atteinte syndromique avec retard mental, trouble squelettique, complications cardiovasculaires et neurologiques. Ce marqueur reste toutefois discuté, une baisse de l'homocystéinémie n'étant pas associée à une diminution du risque thrombotique (30).

b) Elévation du facteur VIII :

Une élévation persistante du taux de FVIII à plus de 150 voire 200% a été décrit comme facteur thrombotique à risque de premier évènement thromboembolique veineux mais surtout de récurrence (31). Cette augmentation est souvent d'origine mixte, inflammatoire, rarement d'origine congénitale.

c) Dysfibrinogénémie :

Les dysfibrinogénémies sont des anomalies qualitatives constitutionnelles rares (200 cas environ) du fibrinogène. Certaines d'entre elles sont des facteurs de risque de thrombose. Elles sont transmises selon le mode autosomique dominant. Toutefois, elles sont retrouvées chez moins de 1 % des sujets qui présentent une maladie thromboembolique veineuse (MTEV). (4)

d) Groupe sanguin non O :

La base moléculaire des groupes sanguins ABO a été élucidée en 1990 par Yamamoto et al. Les allèles A et B encodent pour différentes glycosyltransférases ajoutant du N-acetylgalactosamine et du D-galactose à chaîne latérale commune : le déterminant H, le convertissant en antigènes A ou B. A l'opposé, l'allèle O n'encode pas pour une enzyme fonctionnelle et les porteurs OO, manquant d'enzyme transférase, continuent d'exprimer la chaîne latérale H avec un fragment de fructose terminal solitaire attaché à la chaîne précurseur d'oligosaccharide qui n'est autre que le marqueur phénotypique du groupe O. (13, 15)

Les groupes sanguins non-O émergent à présent dans la littérature comme à sur-risque thrombotique. En effet, les sujets de groupe non-O ont un taux de facteur von Willebrand (VWF) et FVIII d'environ 25 % plus élevé que les sujets de groupe O. Ceci s'explique par la présence des structures antigéniques ABH sur la fraction circulante

du VWF, modulant ainsi sa demi-vie plasmatique en modifiant son degré de glycosylation (la demi-vie du VWF est d'environ 10 heures pour le groupe O contre 25 heures pour les groupes non-O). Ces structures protègent également le VWF de sa dégradation par le complexe ADAMTS13. Le plus haut taux de VWF est ainsi retrouvé pour les groupes AB suivi du groupe B et enfin du groupe A. Le phénotype A2 possède le taux le plus faible de de VWF et de FVIII, mais le très rare groupe sanguin Bombay, de par son incapacité à produire l'antigène H, a un taux plasmatique de VWF encore plus faible. Cette notion a été confirmée par les analyses larges de génome. (13, 14, 15, 32)

D'après Manucci, les groupes non-O représentent un peu plus de la moitié de la population générale (55 à 57%) et sont retrouvés dans  $\frac{3}{4}$  des épisodes de MTEV. Toutes les études sur le sujet montrent un risque relatif environ 2 fois plus élevé. (13, 14, 15)

De plus, de récentes méta-analyses, dont la dernière publiée en 2012 par Dentali et al à propos de 38 études portant sur 10 305 cas de MTEV, retrouvait un risque significativement plus élevé parmi les patients de groupe sanguin non-O avec un OR à 2.09 (IC 95% (1.83-2.38)) et une p-value<0.00001. Le risque maximum était observé chez des patients présentant une combinaison groupe non-O et porteur de la mutation FVL avec un OR de 7.6 (IC 95% (3.21-17.99)). Enfin, il est important de préciser que l'association groupe non-O et MTEV était toutefois plus faible lorsque la MTEV était provoquée (OR 1.33, IC 95% (1.18-1.50)). (14) Le groupe non-O a également été associé à un risque de récurrence. (33)

#### e) Les nouveaux variants :

Dans les années 2000, une nouvelle approche des facteurs biologiques de risque de thrombose apparaît avec l'étude du génome entier : *Genome Wide Association Study* (GWAS).

Pour le moment, ces études ont identifié de nouveaux variants mais faiblement liés au MTEV. Une étude cas témoins fraîchement sortie portant sur le séquençage de 734 gènes impliqués dans l'hémostase ou ses pathologies, met en évidence une association statistiquement significative avec 12 variants de 4 locus différents : le Facteur 5, les groupes ABO, le FGA-FGG et enfin le CYP4V2-KLKB1-F11. Deux autres variants (CBS et MASP1) sont également ressortis nécessitant cependant davantage de recherches. (32)

Des études génomiques à grande échelle sont en cours pour comparer les caractéristiques des malades ayant récidivé aux autres, dans l'objectif d'identifier des gènes utilisables comme marqueurs prédictifs de récurrence.

D'autres marqueurs génétiques sont certainement inconnus ce jour et peuvent être responsables de MTEV récurrentes et idiopathiques pour lesquelles le bilan de thrombophilie actuellement recommandé revient négatif. Il s'agit ici de voies d'avenir intéressantes pour lesquelles de nombreuses études sont encore utiles.

### **E/ Les erreurs à ne pas commettre :**

Différents paramètres sont importants à prendre en compte avant l'interprétation d'un bilan de thrombophilie. En effet, de nombreux facteurs interfèrent avec les FBR et sont à rechercher pour ne pas conclure à tort.

- La grossesse : l'AT peut être inférieure à 80% de manière physiologique, de même que la PS.
- Les traitements :
  - o par AVK (PS et PC non interprétables)
  - o par HNF ou HBPM à chaîne longue (diminution de 20 % en moyenne pour l'AT)
  - o par AOD (surestime l'activité PS et PC)
  - o par L-asparaginase
  - o ou encore les contraceptifs oraux (notamment les oestro-progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération) et les traitements hormonaux substitutifs (faux positif déficit en AT ou PS)
  - o Le Fondaparinux ne semblerait pas avoir d'influence
- L'insuffisance hépatocellulaire.
- Le syndrome néphrotique.
- Le syndrome inflammatoire de manière générale : risque de faux positif ou négatif
- Toute thrombose étendue et CIVD par consommation des facteurs
- L'hypovitaminose K.
- ...

En résumé, seuls les déficits profonds sont associés à un risque de MTEV. En effet, un faux positif est retrouvé dans environ 6% des cas pour les déficits en AT, PS ou PC, ce

qui équivaut environ au risque de retrouver ce déficit lors d'une MTEV idiopathique, et est 10 fois plus élevé que le risque de retrouver ce déficit dans la population générale (<0.5%) (34).

Pour interpréter un bilan de thrombophilie il faut donc toujours tenir compte de la clinique et des traitements en cours.

## **F/ Recommandations :**

Des recommandations ont été établies en 2008 par le Groupe d'Etude en Hémostase et Thrombose (GEHT) et la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV) en 2009 (21), puis reprises par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2011 (35). Elles ont récemment été revues par un consensus en 2018.

Ces recommandations concernent les explorations biologiques de la maladie thromboembolique veineuse MTEV (thromboses veineuses profondes (TVP) et superficielles (TVS), embolies pulmonaires (EP)). Elles n'abordent pas le problème des thromboses veineuses dites de sites « inhabituels » (système nerveux central, thrombose porte ou hépatique...).

La majorité de ces recommandations ont un faible niveau de preuve et sont basées sur des avis d'experts. Il n'existe pas de consensus sur la finalité/utilité même du bilan de thrombophilie

Ainsi, il est actuellement **recommandé** de réaliser une recherche d'un facteur biologique de risque (FBR) :

- Chez les sujets symptomatiques :
  - en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP, non provoqué, survenant avant l'âge de 50 ans, ET avec une histoire familiale de thromboses (grade C ou 2+).

- en cas de récurrence de TVP proximale et/ou EP idiopathique ou provoquée, dont le premier épisode est survenu avant 50 ans (grade 2+).
- en cas de récurrence d'une TVP distale idiopathique si le premier épisode est survenu avant 50 ans (accord professionnel).
- chez la femme en âge de procréer, que la MTEV soit provoquée ou non, du fait de l'impact sur la prise en charge des grossesses futures (grade C).

▪ Chez les sujets asymptomatiques (enquête familiale) :

- Chez les asymptomatiques de 1<sup>er</sup> degré (enfants, parents et fratrie) de moins de 50 ans (grade C), si au moins deux apparentés de premier degré ont présenté une MTEV objectivée (niveau 4). (10)

Dans ce cas, il est recommandé de proposer l'étude familiale (homme ou femme) en cas de déficit en AT, (grade B) ainsi que en cas de déficit en PC ou PS, de polymorphismes multiples de type homozygotie pour le FVL ou FIIG20210A, ainsi que chez les doubles hétérozygotes (grade C).

En cas de polymorphisme simple chez le cas index, type hétérozygotie pour le FVL ou FIIG20210A, l'étude familiale est discutable chez les femmes avant la prescription d'une contraception orale oestro-progestative, ou en vue de la prise en charge d'une grossesse (grade C), et doit être envisagée au cas par cas (accord professionnel).

Il est cependant essentiel de retenir que le caractère informatif d'une famille confère déjà un risque augmenté de MTEV aux individus asymptomatiques en dehors de toute mise en évidence d'un FBR.

A l'opposé, il n'est **pas recommandé** de réaliser la recherche d'un facteur biologique de risque :

▪ Chez les sujets symptomatiques :

- en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP survenant après 50 ans (grade B ou 1-).



- en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP survenant avant 50 ans si la MTEV est survenue après circonstances déclenchantes majeures (grade B) et en l'absence de famille informative (grade C).
  - en cas de premier épisode de TVP distale (grade C), en raison de l'absence de donnée claire sur la nécessité de traitement anticoagulant dans cette localisation, et donc de son ajustement éventuel.
  - en cas de TVS (grade C).
- Chez les sujets asymptomatiques (enquête familiale) :
- Lorsque le statut du cas index n'est pas connu. Cette attitude peut se discuter lorsque le propositus est décédé ou perdu de vue (accord professionnel).
  - Lorsque l'apparenté direct est âgé de plus de 60 ans.
  - Dans la population générale, il n'existe aucune indication à la recherche systématique d'une anomalie prédisposant à la thrombophilie.

Autres recommandations :

L'incidence de la MTEV, ainsi que le risque de récurrence, augmente de manière indépendante avec l'âge (niveau 2). La présence de FBR ne semble pas avoir d'impact sur le risque d'évènement thromboembolique au-delà de 50 ans (niveau 2) (2, 3)

La détermination du caractère provoqué ou non d'une MTEV est une démarche fondamentale dans l'appréciation du risque de récurrence, en dehors de toute connaissance d'éventuels FBR (grade A) (22).

En effet, le caractère non provoqué de la MTEV induit une majoration du risque supérieure à celle des FBR (niveau 2).

Le risque de récurrence conféré par les FBR est modéré comparé au caractère idiopathique de la maladie thromboembolique veineuse (niveau 2).

Le risque de récurrence conféré par les FBR semble nul pour les FVL et FIIG20210A hétérozygotes isolés (niveau 1), réel en cas de SAPL, et mal défini mais probable pour les déficits en inhibiteurs, FVL ou FIIG20210A homozygotes ou FBR combinés (niveau 2).

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

Au final, si l'enquête est indiquée, elle doit alors comporter un bilan standard avec une numération formule sanguine assorti du TP, TCA et du fibrinogène, mais surtout :

- la recherche d'un **déficit en AT, en PC, en PS**
- la recherche d'une **mutation du FV Leiden et du FIIG20210A** sous forme hétérozygote, homozygote ou hétérozygote composite
- la recherche d'un **syndrome des anticorps anti phospholipides** avec ses trois composants : **anticoagulant circulant de type lupique, anticorps antiB2GP1 et anticorps anticardiolipines.**

En cas d'enquête familiale chez un apparenté asymptomatique, le bilan est identique hormis la recherche du syndrome des anticorps antiphospholipides, ce dernier n'étant pas constitutionnel.

Chez les mineurs, il convient d'attendre l'âge de 18 ans pour les garçons et l'âge de la prise de contraception pour une fille. Le bilan n'est pas une urgence et n'a pas lieu d'être chez le jeune enfant ou le nourrisson, la MTEV étant très rare à cet âge.

Idéalement, le prélèvement est à réaliser à distance de l'évènement thromboembolique veineux et après arrêt des anticoagulants. Encore une fois, le bilan n'est jamais une urgence.

Il est toutefois recommandé que, en dehors des mesures des concentrations des PC et PS, l'exploration de première intention sera envisagée même pendant le traitement par AVK, si les résultats de celle-ci sont susceptibles d'influencer la durée du traitement (accord professionnel).

La recherche des mutations FGII20210A et FV Leiden sont réalisables tout le temps et nécessitent d'adresser au laboratoire une **fiche de renseignement** (Annexe 3) et surtout un **consentement écrit** (Annexe 4) en vue d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne.

A noter que selon les recommandations britanniques, la recherche des FBR n'est pas recommandée. Elle est toutefois discutée en cas d'une importante histoire familiale de MTEV idiopathique récidivante.

### **G/ L'explication des raisons de la prescription du bilan :**

Sur le plan médico-légal tout patient peut refuser cette prescription. Celle-ci doit donc être expliquée et justifiée avec des termes simples. L'argument majeur : la prévention en cas de situation à risque. Peu de patients refusent, mais les explications sont nécessaires car dans le sub conscient des patients lorsque l'on parle génétique, la trisomie 21 n'est jamais très loin. De plus l'assimilation à la présence d'une « tare » est loin d'être rare. Pour tout cela, les explications sont nécessaires.

### **H/ L'annonce des résultats :**

Prescrire un bilan de thrombophilie c'est simple, mais prendre en charge le patient en cas de bilan anormal c'est autre chose. L'annonce doit se faire au cours d'une consultation dédiée d'une durée d'environ 1h. Il faut alors expliquer avec le patient et parfois son entourage, les tenants et les aboutissants du résultat, remettre les documents et notamment la génétique qui est adressée uniquement au prescripteur, ainsi qu'un **fiche de liaison Thrombophilie** (Annexe 5) que le patient devra montrer pour toute consultation médicale. Il convient également d'informer le patient sur les conséquences d'un traitement anticoagulant, le risque de récurrence de MTEV, la contraception, les grossesses, le risque pour la descendance etc etc, et de répondre aux questions de l'intéressé mais aussi de sa famille. Enfin, un **document d'information destiné au patient** (Annexe 6) doit lui être remis. (36).

# OBJECTIFS DE L'ETUDE

La recherche d'un facteur biologique de risque (FBR), ou bilan de thrombophilie, est «trop» prescrit chez les personnes atteintes de maladie thromboembolique veineuse, même si les bénéfices de ces tests font encore l'objet de débats.

Les médecins généralistes sont en première ligne pour la gestion de ces événements pourtant, les déterminants de la prescription et de l'interprétation du bilan de thrombophilie en médecine générale sont mal connus.

## I. OBJECTIF PRIMAIRE :

L'objectif principal est de connaître la proportion de recherche de FBR, c'est-à-dire la proportion de prescription d'un bilan de thrombophilie, dans un contexte de maladie thromboembolique veineuse, par les médecins généralistes de la région Languedoc-Roussillon.

## II. OBJECTIFS SECONDAIRES :

Les objectifs secondaires de cette étude sont de décrire cette pratique dans la population des médecins généralistes de la région Languedoc-Roussillon et donc de :

- Identifier quels sont les FBR recherchés si un tel bilan est prescrit.
- Comprendre dans quelles circonstances cliniques est prescrit ce bilan en présence d'une maladie thromboembolique veineuse.
- Evaluer ce qui conditionne la prise en charge de l'évènement thromboembolique veineux selon le résultat du bilan de thrombophilie.
- Cibler d'éventuels besoins de formation afin d'homogénéiser les pratiques concernant la recherche d'un FBR devant une maladie thromboembolique veineuse au vu des données de la littérature française et internationale.

# METHODOLOGIE

## I. TYPE DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une **étude épidémiologique observationnelle descriptive**, sous forme d'un d'une enquête déclarative auprès des médecins généralistes de la région Languedoc-Roussillon.

## II. POPULATION :

Afin de rester centré sur la population d'intérêt (c'est-à-dire les médecins généralistes pouvant être amenés à prescrire la recherche d'un FBR et/ou de prendre en charge ou d'assurer le suivi d'un patient porteur d'un FBR), était inclus tous les médecins généralistes exerçant une **activité de médecine générale exclusive**.

Les médecins généralistes ayant une activité spécialisée tel que les allergologues, homéopathes, médecins esthétiques, médecins légistes, médecins nutritionnistes, médecins de la protection maternelle et infantile, médecins salariés de l'établissement Français du sang ou de l'Industrie Pharmaceutique, médecins du sport, médecins du travail, médecins urgentistes... n'étaient pas inclus dans l'étude. Les praticiens exerçant en Centre Hospitalier Universitaire, en Centre Hospitalier, en clinique privée ou encore en E.H.P.H.A.D. faisaient également partie des critères de non inclusion. De même, les médecins pratiquant une activité de médecine vasculaire n'étaient pas interrogés pour ne pas risquer de biaiser les réponses à l'enquête.

Enfin, toutes les réponses incomplètes étaient exclues de l'analyse.

## III. RECUEIL DES DONNEES :

Les médecins traitants sélectionnés ont été contactés en partie **par téléphone** où un bref résumé de l'étude et de ses objectifs leur était soumis. En cas d'acceptation de participation à l'étude, il leur était proposé de répondre par téléphone et, pour se faire, d'organiser un entretien téléphonique ultérieur. Une réponse par mail était également proposée après envoi du questionnaire en format informatisé par le biais du site survio.com, et en format Word, à leur convenance.

Une autre partie des praticiens pouvant être inclus ont été contactés **par courrier postal**, lequel était adressé à leur cabinet avec un courrier introductif de présentation et une enveloppe pré-timbrée pour le retour de questionnaire.

Tous les questionnaires étaient remplis de façon anonyme. Les réponses étaient classées dans un tableur Excel au fur et à mesure du recueil.

Le questionnaire se divisait en 3 parties (Annexe 7) :

1/ **Une première partie** portant sur les données générales des médecins interrogés (sexe, âge, secteur mode et département d'exercice, l'année de début d'exercice, l'estimation des connaissances sur le sujet par une échelle numérique, leur formation sur le sujet, et enfin leur fréquence de confrontation à la MTEV).

2/ **La seconde partie** était orientée sur la prescription d'un bilan de thrombophilie. Une première question fermée sur leur probabilité de prescrire un tel bilan dans un contexte de maladie thromboembolique veineuse (Oui/Non) ; puis une arborescence précisant quels FBR recherchaient-ils pour ceux ayant répondu « oui » et pour quelles raisons ils n'effectuaient pas cette recherche en cas de réponses « non ». Enfin, neuf situations cliniques de prescription leur étaient suggérées cherchant à savoir dans quelles situations ils effectueraient une recherche de FBR.

Dans un premier temps nous avons distingué quatre situations cliniques :

- TVP proximale ou EP sans FDR chez les patients de moins de 50 ans
- TVP proximale ou EP sans FDR chez les patients de plus de 50 ans
- TVP proximale ou EP avec FDR chez les patients de moins de 50 ans
- TVP proximale ou EP avec FDR chez les patients de plus de 50 ans

Pour chacune de ces situations, le praticien pouvait répondre parmi 6 propositions, avec possibilité de réponses à choix multiples : Au premier épisode, En cas de récurrence, Jamais, Chez les hommes, Chez les femmes, NSP.

Dans un second temps, nous avons distingué cinq autres situations cliniques de possibilité de prescription de FBR avec pour celles-ci une réponse fermée (Oui/Non/NSP) :

- TVP distale
- TVS
- Enquête familiale chez les apparentés asymptomatiques de 1<sup>er</sup> degré
- MTEV avec antécédent familial, sans FBR connu

- Avant prescription d'une COOP, sans antécédents de MTEV ni de thrombophilie familiale connue

3/ Enfin, **la troisième partie** se penchait sur la prise en charge avec une première question portant sur le rôle de l'identification d'un facteur biologique de risque sur la prise en charge.

Plusieurs paramètres cliniques et biologiques leurs étaient ensuite proposés avec possibilité de réponse à choix multiples concernant le risque de récurrence d'un épisode thromboembolique veineux, les circonstances motivant la poursuite de l'anticoagulation au long cours, ou encore sur la prescription d'un bilan aux apparentés de 1<sup>er</sup> degré. L'intérêt étant d'évaluer sur quels critères les médecins généralistes se basent pour adapter la durée de l'anticoagulation suite à un épisode thromboembolique veineux et pour quels FBR une recherche chez les apparentés est-elle prescrite.

- En termes de critère biologique il était donc proposé : la mutation FVL ou FII sous forme hétérozygote, sous forme homozygote, un déficit en PS ou PC ou AT, un SAPL.
- En termes de critères cliniques il était présenté : un ATCD personnel ou familial de MTEV, une MTEV idiopathique, une MTEV provoquée, le contexte clinique.

Pour la prescription aux apparentés, la question à propos d'un statut biologique du cas index inconnu était évoquée.

La possibilité de répondre « NSP » (« ne sait pas ») était également toujours possible.

Dans cette dernière partie étaient également pointées les contre-indications chez les porteurs de FBR et la thromboprophylaxie médicamenteuse en cas de voyage en avion de plus de 6-8 heures.

Enfin, était abordé le sentiment d'une formation suffisante pour informer et prendre en charge ces patients, le coût de ces bilans et la demande d'informations sur le sujet des médecins interrogés.

L'intégralité du questionnaire figure en Annexe 7.

Afin de s'assurer de la bonne compréhension des questions, le questionnaire a préalablement été testé par 2 médecins généralistes et 1 médecin vasculaire.

#### **IV. ANALYSES STATISTIQUES :**

Pour cette enquête, les médecins ont été tirés au sort à partir de l'annuaire du Conseil National de l'Ordre des Médecins, répertoriant les médecins généralistes de manière aléatoire (37).

Un échantillon des 500 premiers médecins de chaque département a été sélectionné. Afin d'avoir un modèle le plus représentatif de la population de la région Languedoc Roussillon, la proportion des médecins généralistes exerçant par département déclarée sur le site du conseil de l'Ordre a été respectée dans l'inclusion (12% dans l'Aude, 23% dans le Gard, 45% dans l'Hérault, 2% dans la Lozère et 18% dans les Pyrénées-Orientales).

Le nombre de sujet à inclure dans notre étude pour calculer l'estimation du pourcentage de prescripteur de bilan de thrombophilie (sous l'hypothèse d'un taux de prescription à 50%), avec une précision de +/- 10% sur l'intervalle de confiance à 95%, était de 96 sujets. Pour s'assurer d'une puissance suffisante, nous avons inclus 120 sujets.

Les données ont été classées par le logiciel Microsoft EXCEL® 2010. Les variables quantitatives ont été représentées en effectifs et en pourcentage. Les variables qualitatives ont été traitées sous forme d'effectifs, de moyenne, médiane et écart type. Les tests statistiques de comparaison entre deux groupes ont été réalisés à l'aide d'un test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Des valeurs de  $p \leq 0.05$  étaient considérées comme étant statistiquement significatives.

Une première analyse statistique a été réalisée après une inclusion de 58 praticiens, retrouvant des résultats similaires à ceux de fin d'étude que nous développons ci-dessous.



# RESULTATS

Entre février 2018 et juin 2018, 125 médecins ont été contactés par téléphone et 262 médecins ont été contactés par courrier postal, soit un total de **387 médecins** généralistes. Nous avons obtenus **120 réponses**, 74 par courrier postal (soit 28% de réponses sur l'ensemble des courriers envoyés), 28 par téléphone ou retour de mail (soit 22% des appels passés), et 18 partagés par des praticiens eux-mêmes lors de réunions de pairs. **5 ont été exclus** (4 courriers incomplets et 1 réponse téléphonique d'un médecin retraité).

**Au total, 115 questionnaires ont donc été inclus dans cette analyse.**

## I. DONNEES GENERALES, SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET DE FORMATION :

L'ensemble des caractéristiques des praticiens est rassemblé dans le Tableau 3.

Sur 115 réponses incluses dans notre étude, la répartition homme-femme était quasiment équitable malgré une légère prédominance féminine avec 54 hommes (47%) pour 61 femmes (53%). La moyenne d'âge était de 48.79 ans pour une médiane à 45 ans. Le plus jeune participant avait 29 ans et le plus vieux 74 ans.

L'année de début d'exercice était en moyenne en 1998 pour une médiane en 2002. L'installation la plus ancienne en 1972 et la plus récente en 2016.

La plupart exerçaient en milieu semi-rural (47%) ou en secteur urbain (45%). Seul 8% des médecins exerçaient en milieu rural. De même, 65% pratiquaient leur activité en groupe (n=75) contre 35% de manière isolée (n=40).

La répartition des médecins dans cette étude est à l'image de leur répartition dans la région, soit 15% (n=17) exerçant dans l'Aude, 22% dans le Gard (n=25), 43% dans l'Hérault (n=49), 3% dans la Lozère (n=4) et 17% dans les Pyrénées-Orientales (n=20).

**En moyenne, ils estimaient leurs connaissances au sujet des recommandations concernant la recherche d'un FBR dans un contexte de maladie thromboembolique**

veineuse sur une échelle numérique de 0 à 10 à 4.22 pour une médiane à tout juste la moyenne. La note la plus basse était de 0/10 pour une note maximale de 8/10.

Seulement 24 (20.86%) des 115 médecins avaient reçu une formation sur la maladie thromboembolique veineuse ou sur la thrombophilie au cours des 5 dernières années, dont la moyenne d'âge était de 52.88 ans. Pour 50% d'entre eux (n=12), cette formation était par enseignement ou par DU, suivis de près par les revues médicales pour 42% d'entre eux (n=10) et par les congrès pour 33% d'entre eux (n=8). Seulement 17% d'entre eux (n=4) déclaraient se former via les sources officielles.

Enfin, 50% (n=58) des praticiens sont confrontés à un épisode de MTEV tous les 3 mois et 31% (n=36) tous les 6 mois. Seulement 8% (n=9) déclarent y être confronté tous les mois. A l'inverse, 6% (n=7) évaluent la fréquence de la MTEV à 1 par an et 4% (n=5) révèlent n'y être jamais confronté.

**Tableau 3 : Principales caractéristiques des médecins généralistes**

| <b>Sexe</b>                     |                     |         |               |            |         |     |      |     |      |    |
|---------------------------------|---------------------|---------|---------------|------------|---------|-----|------|-----|------|----|
| Homme                           | 54                  | 47 %    |               |            |         |     |      |     |      |    |
| Femme                           | 61                  | 53 %    |               |            |         |     |      |     |      |    |
| <b>Age</b>                      |                     |         |               |            |         |     |      |     |      |    |
| Moyenne                         | 48.79               | Médiane | 45.00         | Ecart type | 11.37   | Min | 29   | Max | 74   |    |
| Homme                           | Moyenne             | 54.24   | Médiane       | 57         | Min     | 30  | Max  | 74  |      |    |
| Femme                           | Moyenne             | 43.97   | Médiane       | 44         | Min     | 29  | Max  | 68  |      |    |
| <b>Secteur d'exercice</b>       |                     |         |               |            |         |     |      |     |      |    |
| Rural                           | 9                   | 8 %     | Moyenne d'âge | 50.88      | Médiane | 47  | Min  | 32  | Max  | 68 |
| Urbain                          | 52                  | 45 %    | Moyenne d'âge | 46.72      | Médiane | 46  | Min  | 29  | Max  | 66 |
| Semi-rural                      | 54                  | 47 %    | Moyenne d'âge | 49.14      | Médiane | 45  | Min  | 30  | Max  | 74 |
| <b>Mode d'exercice</b>          |                     |         |               |            |         |     |      |     |      |    |
| Groupe                          | 75                  | 65 %    | Moyenne d'âge | 45.33      | Médiane | 44  | Min  | 29  | Max  | 67 |
| Isolée                          | 40                  | 35 %    | Moyenne d'âge | 55.27      | Médiane | 55  | Min  | 39  | Max  | 74 |
| <b>Département d'exercice</b>   |                     |         |               |            |         |     |      |     |      |    |
| Aude                            | 17                  | 15 %    |               |            |         |     |      |     |      |    |
| Gard                            | 25                  | 22 %    |               |            |         |     |      |     |      |    |
| Hérault                         | 49                  | 43 %    |               |            |         |     |      |     |      |    |
| Lozère                          | 4                   | 3 %     |               |            |         |     |      |     |      |    |
| Pyrénées Orientales             | 20                  | 17 %    |               |            |         |     |      |     |      |    |
| <b>Début d'exercice</b>         |                     |         |               |            |         |     |      |     |      |    |
| Moyenne                         | 1998.27             | Médiane | 2002          | Ecart type | 11.93   | Min | 1972 | Max | 2016 |    |
| <b>Estimation connaissances</b> |                     |         |               |            |         |     |      |     |      |    |
| Moyenne                         | 4.22                | Médiane | 5             | Ecart type | 1.97    | Min | 0    | Max | 8    |    |
| <b>Formations</b>               |                     |         |               |            |         |     |      |     |      |    |
| Oui                             | 24                  | 20.86 % | Moyenne       | 52.88      | Médiane | 54  | Min  | 38  | Max  | 67 |
|                                 | Sources officielles | 4       | 17 %          |            |         |     |      |     |      |    |
|                                 | Revue médicales     | 10      | 42 %          |            |         |     |      |     |      |    |
|                                 | Congrès             | 8       | 33 %          |            |         |     |      |     |      |    |
|                                 | Visiteurs           | 3       | 13 %          |            |         |     |      |     |      |    |

|                       |                     |         |               |            |        |        |
|-----------------------|---------------------|---------|---------------|------------|--------|--------|
|                       | Enseignements, DU   | 12      | 50 %          |            |        |        |
|                       | Internet, médias    | 5       | 21 %          |            |        |        |
|                       | Autres              | 1       | 4 %           | (FMC)      |        |        |
| Non                   | 91                  | 79.13 % | Moyenne 47.71 | Médiane 45 | Min 29 | Max 74 |
| <b>Fréquence MTEV</b> |                     |         |               |            |        |        |
|                       | Toutes les semaines | 0       | 0%            |            |        |        |
|                       | Tous les mois       | 9       | 8 %           |            |        |        |
|                       | Tous les 3 mois     | 58      | 50 %          |            |        |        |
|                       | Tous les 6 mois     | 36      | 31 %          |            |        |        |
|                       | Tous les ans        | 7       | 6 %           |            |        |        |
|                       | Jamais              | 5       | 4 %           |            |        |        |

**A retenir :**

*Répartition homme-femme quasiment équitable, les ¾ travaillant en groupe, plutôt en milieu urbain ou semi-rural, avec un début d'exercice estimé en moyenne un peu avant l'année 2000 et répartis de manière représentative de la population des médecins généralistes de la région Languedoc Roussillon.*

*Estimation des connaissances sur la MTEV et la thrombophilie en moyenne autour de 4-5/10 pour une confrontation à ces pathologies pour plus de la moitié d'entre eux tous les 3 à 6 mois.*

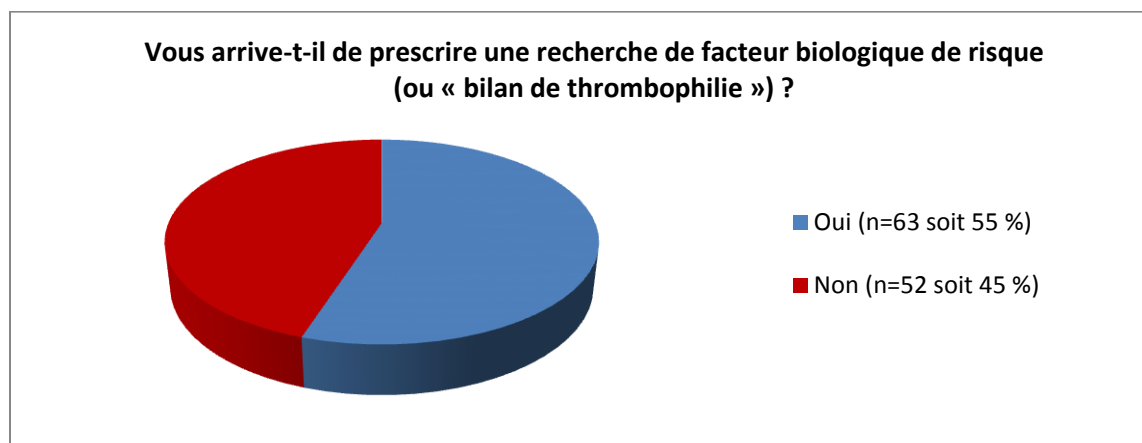
*1/5 environ ont reçu une formation, principalement par enseignements et Diplôme Universitaire (DU) ou par revues médicales.*

## **II. PRESCRIPTION D'UNE RECHERCHE DE FACTEUR BIOLOGIQUE DE RISQUE DE MTEV EN MEDECINE GENERALE :**

**63 des 115 médecins (55%),** dont 31 hommes et 32 femmes, déclarent prescrire la recherche d'un FBR lorsqu'ils sont confrontés à un épisode thromboembolique veineux. (Tableau 4). Leur âge moyen est de 47.33 ans pour une médiane à 44 ans. Le plus jeune médecin prescripteur est âgé de 29 ans et le plus vieux de 74 ans.

A l'opposé, 52 (45%) autres praticiens (23 hommes et 29 femmes) ne prescrivent pas de bilan de thrombophilie en présence d'une MTEV. Leur moyenne d'âge est quelque peu supérieure à 50.56 ans pour une médiane à 47 ans. Là encore le plus jeune médecin ne prescrivant pas ce type de recherche était âgé de 29 ans et le plus âgé de 72 ans.

**Tableau 4 : Prescription de la recherche d'un FBR**



***A retenir : Un peu plus de la moitié des médecins interrogés prescrivent des bilans de thrombophilie.***

Parmi ces 63 réponses positives, nous avons étudié quels facteurs étaient alors recherchés. Ces résultats sont représentés sur le graphique ci-dessous. (Tableau 5)

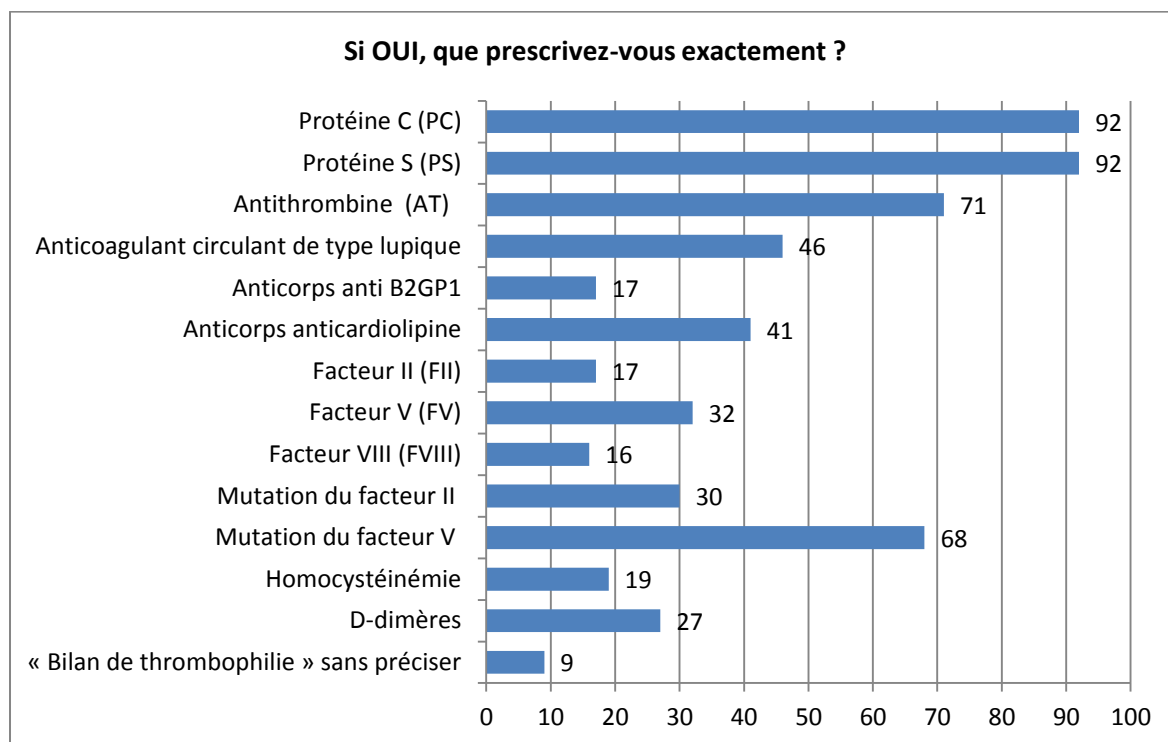
Concernant la recherche de déficit en inhibiteurs, 92% d'entre eux (n=58) recherchent un déficit en PS et PC suivis de 71% recherchant un déficit en AT (n=45).

La recherche d'un SAPL est réalisée dans moins de 50% des cas avec 46% (n=29) de recherche de l'anticoagulant circulant de type lupique et 41% (n=26) de recherche d'anticorps anticardiolipine. Seuls 17% (n=11) recherchent un anticorps anti B2GP1.

Enfin, pour ce qui est de la génétique, la mutation FVL est recherchée dans 68% des cas (n=43) alors que la mutation du FIIG20210A du gène de la prothrombine est recherchée dans seulement 30% des cas (n=19). A l'inverse on constate que le FV est recherché à tort dans 32% des cas (n=20) de même que le FII dans 17% des cas (n=11).

De la même manière, le FVIII, l'homocystéinémie et les D-Dimères, ne faisant pas partie des recommandations quant à la prescription du bilan de thrombophilie, sont tous trois prescrits à tort dans respectivement 16% (n=10), 19% (n=12) et 27% (n=17) des cas. 9% des médecins (n=6) prescrivent un « bilan de thrombophilie » sans préciser quels facteurs rechercher.

**Tableau 5 : Facteurs recherchés lors de la recherche de FBR**



**A retenir :**

***Le contrôle de la PC, et de la PS sont majoritairement prescrits dans presque 100% des cas à juste titre. Ils sont suivis de l'AT et de la mutation FVL dans cependant moins de ¾ des cas. La mutation du FII est prescrite dans seulement 1/3 des cas.***

***Le SAPL est mal recherché avec moins de 50% de prescriptions de l'anticoagulant circulant lupique et des Ac anticardiolipines et moins de 20% de recherche de l'Ac antiB2GP1.***

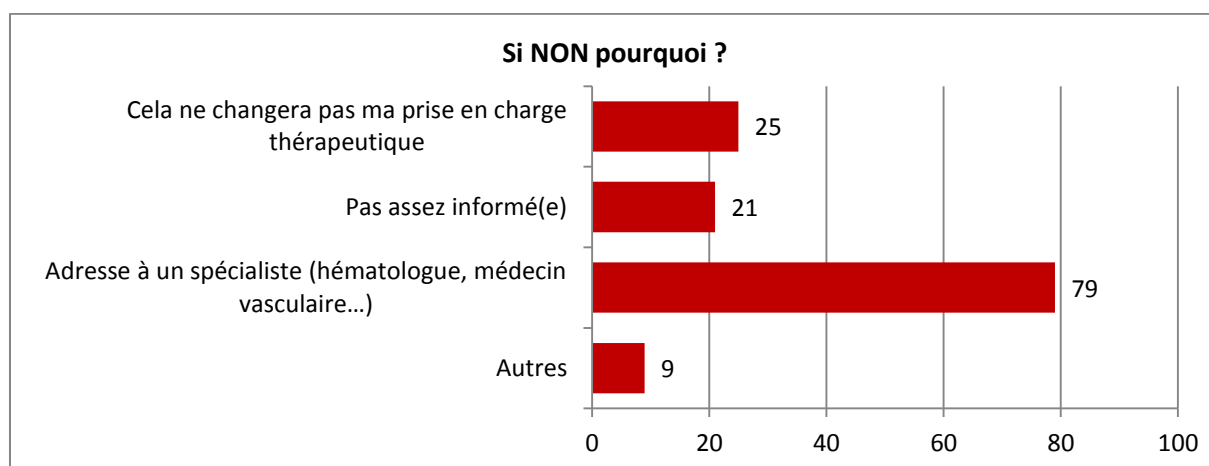
***A l'inverse, d'autres facteurs biologiques sont recherchés et prescrits à tort comme le Facteur V et les D-dimères pour 1/3 des prescriptions, ou encore le FII, FVIII et l'homocystéinémie.***

Sur l'ensemble des 115 praticiens, 4 prescrivent le bilan de thrombophilie recommandé, à savoir la PS, PC et AT, la recherche d'un SAPL comprenant anticoagulant circulant lupique, anticorps anti B2GP1 et anticorps anticardiolipines, et enfin la recherche d'une mutation du facteur II et du facteur V Leiden. Parmi ces 4 médecins, un seul a reçu une formation sur la maladie thromboembolique veineuse ou sur la thrombophilie au cours des 5 dernières années à travers des Diplômes Universitaires (DU), congrès et internet. Tous estimaient leurs connaissances sur le sujet entre 6 et 8 sur 10. Leur moyenne d'âge était de 46.25 ans.

En parallèle, parmi les 52 praticiens ne prescrivant pas de recherche de FBR, nous avons recherché pourquoi ce bilan n'était pas réalisé. Les résultats sont synthétisés sur le graphique ci-dessous (Tableau 6).

En effet, la grande majorité d'entre eux, soit 79% (n=41), adressent directement le patient à un spécialiste (médecin vasculaire, hématologue, interniste...) pour la prescription de ce bilan et le reste de la prise en charge. 25% (n=13) estiment que la recherche d'un FBR ne modifiera pas leur prise en charge et 21% (n=11) se disent pas assez informés. Enfin, 9% (n=5) n'en prescrivent pas pour d'autres raisons et précisent se fier au contexte clinique.

**Tableau 6 : La non prescription de recherche de FBR**



**A retenir :**

***Parmi les praticiens ne prescrivant pas de recherche de FBR, plus des ¾ adressent le patient à un médecin spécialiste type hématologue, médecin vasculaire ou interniste.***

***Moins d'1/3 d'entre eux précisent que ce bilan ne changera pas leur prise en charge de l'évènement thromboembolique.***

***1/5 se disent pas assez informés.***

La prescription est liée de manière statistiquement significative au secteur d'exercice ( $p=0.03718$ ) et aux connaissances ( $p=0.01005$ ) avec **moins de prescriptions lorsque les connaissances sont faiblement estimées à 1, 2 ou 4 ; et davantage de**

**prescriptions lorsque ces dernières sont estimées meilleures avec une note de 5, 6, 7 ou 8, et étonnement de 3/10.**

La prescription est également statistiquement reliée à la formation des médecins ( $p=0.02528$ ) avec significativement **plus de prescriptions lorsque les médecins ne sont pas formés sur le sujet.**

Elle est également fortement liée à l'âge de manière statistiquement significative inversée ( $p < 2.2e-16$ ), c'est-à-dire que **plus les praticiens ont un âge avancé, moins ils prescrivent de bilan de thrombophilie.**

Nous ne retrouvons pas de lien statistiquement significatif entre la prescription et le sexe ( $p = 0.05946$ ), le mode d'exercice ( $p=0.7195$ ), ni sur la fréquence de MTEV rencontrées au cabinet ( $p=0.709$ ) ou encore sur l'estimation d'une répercussion du bilan sur la prise en charge clinique et thérapeutique ( $p=0.08414$ ).

Parmi les différentes situations cliniques évoquées dans le questionnaire, 93 praticiens ont répondu, c'est à dire l'intégralité des 63 médecins ayant répondu « OUI » à la question « vous arrive-t-il de prescrire un bilan de thrombophilie ? », et 30 ayant répondu « NON » à cette précédente question ont tout de même répondu. Concernant les 4 premières questions à choix multiples :

En cas de TVP proximale ou d'EP sans FBR chez un patient de moins de 50 ans, la grande majorité, soit 75 des 93 médecins généralistes ayant répondu à cette question (81%), prescrivent une recherche de FBR en cas de 1<sup>er</sup> épisode contre 11 seulement en cas de récurrence (12%). Un seul praticien déclare ne jamais en prescrire dans ce cas précis, praticien ayant répondu non à la question précédente sur la prescription. 16 (17%) précisent le prescrire chez les hommes et 20 (22%) chez les femmes. 4 médecins disent ne pas savoir (4%), dont 3 ne prescrivant pas de recherche de FBR.

En cas de TVP proximale ou d'EP sans FBR chez un patient de plus de 50 ans, près de 50% des répondants (48% soit  $n=45$ ) prescrivent là encore le bilan en cas de 1<sup>er</sup> épisode. 33% ( $n=31$ ) recherchent un FBR en cas de récurrence. 6 médecins (7%) précisent ne jamais le prescrire pour cette condition, dont 1 seul ne prescrivant de toute manière pas de bilan de thrombophilie. La prescription était faite de manière indifférenciée chez les hommes ou chez les femmes. 9 médecins disent ne pas savoir (10%) dont 4 ne prescrivant pas de bilan selon la question précédente.

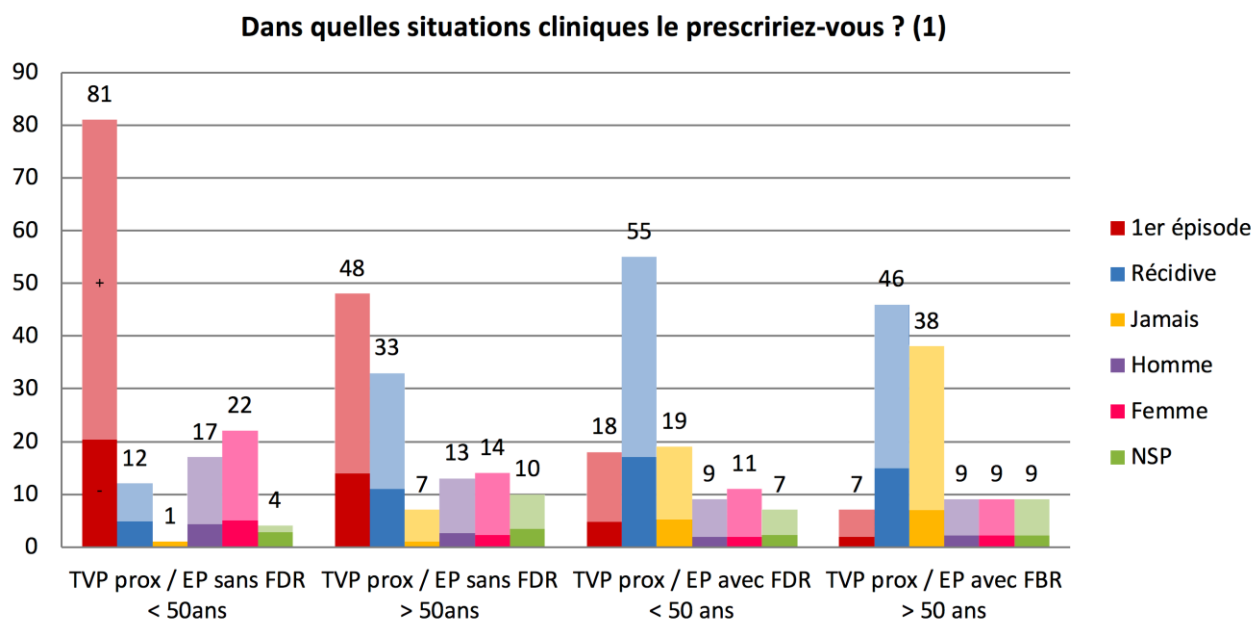
En cas de TVP proximale ou d'EP avec FBR chez un patient de moins de 50 ans, un peu plus de 50% (55% soit n=51) prescrivent la recherche d'un FBR lors d'une récurrence alors que seuls 18% (n=17) la prescrivent lors d'un 1<sup>er</sup> épisode et 19% (n=18) jamais. Là encore, la prescription chez les hommes ou chez les femmes est superposable (9% contre 11% respectivement). 6 médecins (7%) ne savent pas répondre dont 4 ne prescrivant pas ce type de recherche quoi qu'il en soit.

Enfin, en cas de TVP proximale ou d'EP avec FBR chez un patient de plus de 50 ans, la majorité répond à 46% (n=43) lors d'une récurrence, suivis de près par 38% (n=35) pour jamais. 7% (n=6) recherchent un FBR lors d'un 1<sup>er</sup> épisode dans cette condition. La prescription est là encore à l'identique pour les hommes ou pour les femmes (9% dans les deux sexes). 8 (9%) disent ne pas savoir dont 6 ne prescrivant pas ce bilan.

Ces situations sont résumées graphiquement ci-dessous dans le Tableau 7 et sous forme de tableau en Annexe 8.

Les médecins prescripteurs sont en couleurs pâles et les non-prescripteurs ayant tout de même répondu en couleur plus vive. On remarque que la majorité des réponses sont représentées par des praticiens ayant répondu « oui » à la question concernant la prescription ce qui de ce fait n'interfère pas sur l'interprétation des résultats.

**Tableau 7 : Situations clinique de recherche de FBR 1 :**





**A retenir :**

*En absence de FDR, la plupart prescriraient un bilan dès le 1<sup>er</sup> épisode, majoritairement en cas d'âge inférieur à 50 ans pour 80% d'entre eux, et ce quel que soit le sexe. En cas d'âge supérieur à 50 ans, ½ prescrirait la recherche d'un FBR pour un premier épisode contre 1/3 lors de la récurrence.*

*En présence d'un FDR, environ la moitié rechercherait un FBR en cas de récurrence, quel que soit l'âge ou le sexe. Toutefois, plus d'1/3 n'en prescrirait pas si l'âge du propositus dépasse 50 ans.*

Statistiquement parlant, en cas de premier épisode de MTEV, chez les patients de plus de 50 ans comme chez les patients de moins de 50 ans, la prescription est significativement liée à la présence d'un FDR ( $p=0.02268$  et  $p=0.03088$  respectivement) alors qu'elle ne l'est pas en cas de récurrence ( $p=0.5751$  et  $p=0.5406$  respectivement).

Autrement dit, lors d'un **premier épisode de MTEV les médecins généralistes prescrivent significativement plus de recherche de FBR lorsque l'épisode est idiopathique, et ce que le patient soit âgé de plus ou de moins de 50 ans**. Cette association n'est pas retrouvée lors d'une récurrence signifiant que la présence d'un FDR intervient peu sur la décision de recherche d'une thrombophilie lorsque l'épisode thromboembolique est récurrent.

A l'inverse, chez les patients avec ou sans FDR, la prescription est également fortement significativement liée à l'âge du patient en cas de premier épisode thromboembolique veineux ( $p=1.177^e-06$  et  $p=4.151^e-09$  respectivement), tout comme en cas de récurrence ( $p=6.947^e-09$  et  $p=0.00394$  respectivement).

En d'autres termes, cela signifie que pour un **premier épisode de MTEV**, que l'épisode soit **idiopathique ou provoqué**, les praticiens **recherchent significativement plus de FBR chez les patients de moins de 50 ans que chez les plus âgés**. Pour une **MTEV récidivante**, suivant les statistiques, nous pouvons interpréter que lorsque l'épisode est **idiopathique**, les médecins généralistes ont **significativement tendance à prescrire ce bilan pour les patients de plus de 50 ans** alors que si l'épisode est **provoqué**, la recherche est **significativement plus élevée chez les patients de moins de 50 ans**. (Annexe 9)

Nous avons également établi un lien statistiquement significatif ( $p\text{-value} = 0.03024$ ) entre la formation des médecins et la prescription dans le sous-groupe d'un premier

évènement thromboembolique veineux chez les **patients sans FDR de plus de 50 ans**, signifiant là encore qu'il y a **significativement davantage de prescription dans ce sous-groupe lorsque les médecins ne sont pas formés**. Aucun lien significatif n'a cependant été mis en évidence dans les trois autres sous-groupes ni pour aucune des quatre situations cliniques de récurrence. (Annexe 10)

En se penchant sur les 5 autres questions fermées :

En cas de TVP distale, la recherche de FBR est mitigée et égale avec 42% (n=39) de prescriptions contre 41% (n=38) de non prescriptions. 17% (n=16) déclarent ne pas savoir quoi faire dans cette situation.

Pour les TVS la situation est plus tranchée, 89% (n=83) ne recherchent pas de FBR contre 3% seulement (n=3) prescripteurs dans ce cas. 8% (n=7) ne savent pas quelle conduite tenir dont 6 ayant répondu par la négative à la question sur la prescription.

Concernant l'enquête familiale chez les apparentés asymptomatiques d'un cas index, la majorité des médecins, soit 71% (n=66), sont en faveur contre 13% (n=12) en défaveur. 15 praticiens (16%) déclarent ne pas savoir.

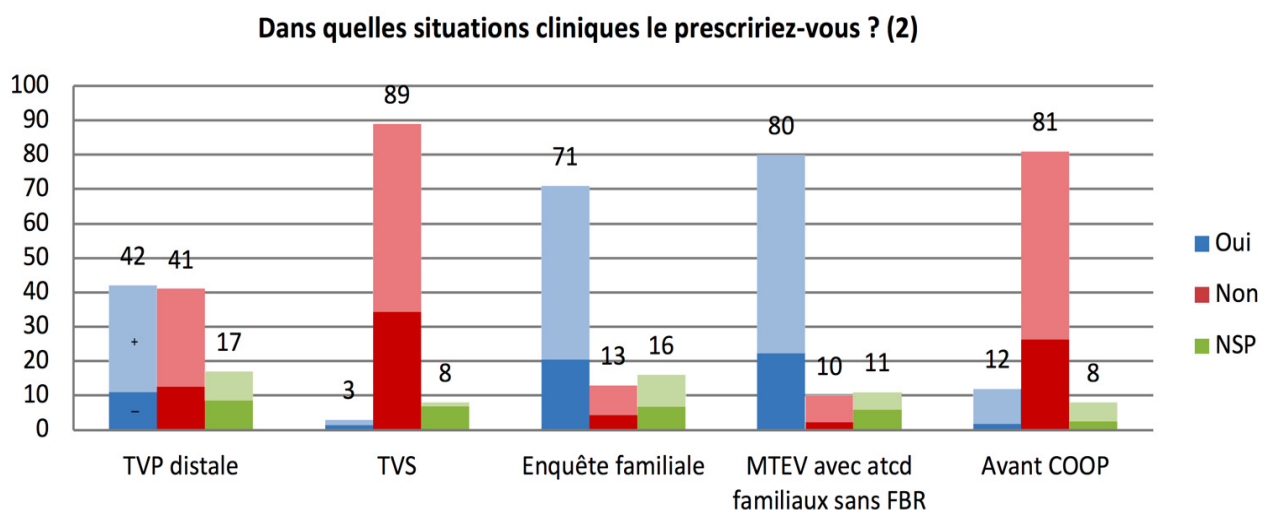
De la même manière, en cas de MTEV chez un patient avec antécédent familial de MTEV, on observe une prépondérance de recherche de FBR à la hauteur de 80% (n=74) contre 10% (n=9) n'effectuant pas cette recherche et 11% (n=10) ne sachant pas quelle opinion adopter.

Enfin, avant la prescription d'une COOP chez une jeune fille sans antécédents notables, 81% (n=75) ne recherchent pas de FBR, à juste titre. Néanmoins, 12% (n=11) avouent prescrire un bilan de thrombophilie au préalable et 8% (n=7) ne se prononcent pas.

Ces différentes réponses sont elles aussi formulées graphiquement ci-dessous (Tableau 8) et sous forme de tableau en annexe (Annexe 11).

Le même code couleur est adopté avec les médecins prescripteurs en couleurs pâles et les non-prescripteurs en couleurs plus vives. De la même façon, la majorité des réponses sont figurées par des praticiens recherchant des FBR, n'interférant donc pas avec l'analyse des résultats.

**Tableau 8 : Situation clinique de recherche de FBR 2 :**



**A retenir :**

*En cas de TVP distale, disparité égale entre prescription et non prescription.*

*En cas de TVS, l'immense majorité ne recherche pas de FBR.*

*Plus des ¾ des praticiens feraient une étude familiale chez un patient asymptomatique, ou bien une étude chez le sujet symptomatique en cas d'antécédent familial de MTEV.*

*Plus des ¾ ne recherchent pas de thrombophilie avant la prescription d'une COOP mais 12 % le feraient...*

### **III. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AVEC DES FACTEURS BIOLOGIQUES DE RISQUE DE MTEV EN MEDECINE GENERALE :**

La grande majorité, soit 82% (n=94), des médecins interrogés pensent que les résultats du bilan de thrombophilie auront une répercussion sur la prise en charge, 10% (n=12) à l'inverse pensent que non et 8% (n=9) ne savent pas.

A la question concernant les facteurs exposant au risque de récurrence d'un événement thromboembolique veineux, la majorité des praticiens opte pour les déficits en inhibiteurs (PS/PC/AT) pour 70% d'entre eux (n=81). Juste derrière, environ 60% des médecins généralistes répondent de manière égale qu'un SAPL, qu'une mutation FVL ou FII homozygote et/ou hétérozygote composite, qu'une MTEV idiopathique ou encore qu'un antécédent personnel ou familial sont à risque de récurrence. A juste titre, la mutation FVL ou FII à l'état hétérozygote semble paraître beaucoup moins à risque de récurrence faisant 19% (n=22) de réponses pour ce facteur. Cependant, 1/3 des répondants (n=35) pensant qu'une MTEV provoquée est sujette aux récurrences et 19% (n=22) ne savent pas se prononcer.

Les réponses à propos de la prolongation de l'anticoagulation sont similaires à celles pour la récurrence. En effet, une petite majorité, soit 33% (n=38) se prononce pour les déficits en inhibiteurs, suivis de très près pour 1/3 des répondants par la mutation FVL ou FII à l'état homozygote et/ou hétérozygote composite et le SAPL. Un tiers souligne également le fait qu'il adapte la durée de l'anticoagulation au contexte clinique. De la même manière que pour la récurrence, la mutation FVL ou FII hétérozygote ne récolte que 5% (n=6) des réponses pour une prolongation de l'anticoagulation. A la différence cependant des réponses pour la récurrence, 20% seulement (n=23) conçoivent une MTEV idiopathique ou un ATCD personnel ou familial comme des raisons de poursuivre l'anticoagulation au long court. Toutefois, la plus grande majorité déclare ne pas savoir répondre à cette question pour 42% d'entre eux (n=48).

Finalement, à la question portant sur la recherche d'un FBR chez les apparentés asymptomatiques d'un cas index porteur de FBR, là encore, un peu plus de la moitié (52% soit n=60) ne savent pas répondre. 41% (n=47) prescrivent toutefois un bilan de thrombophilie aux apparentés en cas de déficit en inhibiteurs ou de mutation homozygote FVL ou FII chez le cas index. Environ 20% (n=23) effectuent cette recherche si le cas index présente une mutation hétérozygote FVL ou FII ou un SAPL. Enfin, 11% (n=13) prescrivent ce bilan aux apparentés même si le statut biologique du cas index n'est pas connu.

Ces réponses sont résumées ci-dessous dans le Tableau 9 :

**Tableau 9 :** Facteurs cliniques et biologiques favorisant la récurrence, la prolongation de l'anticoagulation et la prescription aux apparentés asymptomatiques :

|                     | Favorisant récurrence | Prolongation AC | Prescription apparentés |
|---------------------|-----------------------|-----------------|-------------------------|
| FII FVL hétéro      | 22 19 %               | 6 5 %           | 24 21 %                 |
| FII FVL homo        | <b>70 61 %</b>        | <b>33 29 %</b>  | <b>47 41%</b>           |
| PS/PC/AT            | <b>81 70 %</b>        | <b>38 33 %</b>  | <b>47 41%</b>           |
| SAPL                | <b>72 63 %</b>        | <b>31 27 %</b>  | 22 19%                  |
| ATCD pers ou fam    | <b>69 60 %</b>        | 22 19 %         | -----                   |
| MTEV provoquée      | 35 30 %               | 2 2 %           | -----                   |
| MTEV idiopathique   | <b>70 61 %</b>        | 23 20 %         | -----                   |
| Contexte clinique   | -----                 | <b>35 30 %</b>  | -----                   |
| Cas index non connu | -----                 | -----           | 13 11%                  |
| NSP                 | 22 19 %               | <b>48 42 %</b>  | <b>60 52 %</b>          |

**A retenir :**

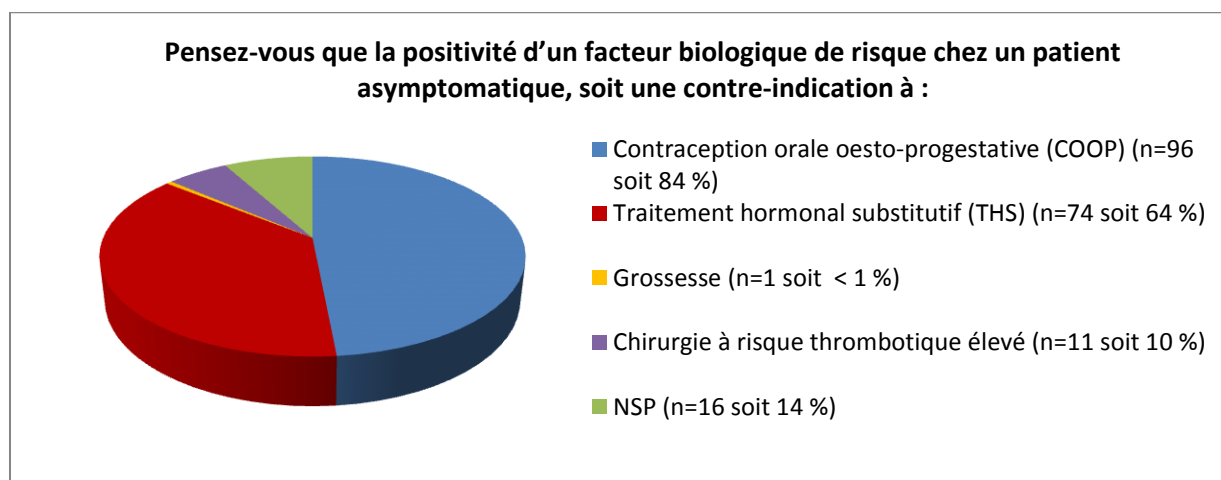
*Pour 70% des médecins, un déficit en PS, PC ou AT favorise la récurrence, suivi de près par un SAPL, une mutation homozygote ou hétérozygote composite du FII ou FVL, un ATCD familial ou personnel de MTEV ou encore une MTEV idiopathique. Toutefois, près d'1/3 pense qu'une MTEV provoquée favorise les récurrences.*

*Concernant la prolongation de l'anticoagulation, 1/3 l'envisage pour un déficit en inhibiteur, une mutation homozygote ou hétérozygote composite FVL ou FII ou pour un SAPL. 1/3 précise se fier au contexte clinique. Toutefois la majorité (42%) déclare ne pas savoir répondre à cette question.*

*Plus de la moitié des médecins avouent ne pas savoir quand rechercher un FBR chez les apparentés d'un cas index. 40% effectuent cette recherche en cas de mutation FVL ou FII homozygote ou hétérozygote composite ou en cas de déficit en inhibiteurs. Cependant, 1/5 prescrivent un bilan familial chez un apparenté d'un cas index porteur de SAPL.*

Pour la grande majorité des 115 médecins inclus, une COOP ou un THS sont contre-indiquées en cas de présence d'un FBR, respectivement 84% (n=96) et 64% (n=74) d'entre eux. Pour 11 médecins, une chirurgie à risque thrombotique élevée est également une contre-indication. Un praticien, prescripteur de recherche de FBR selon une des questions précédentes, émet le fait qu'une grossesse ne soit pas indiquée pour une porteuse de FBR asymptomatique. 16 médecins (14%) ne savent pas répondre à cette question. (Tableau 10)

**Tableau 10** : Contre-indication pour un porteur asymptomatique de FBR :

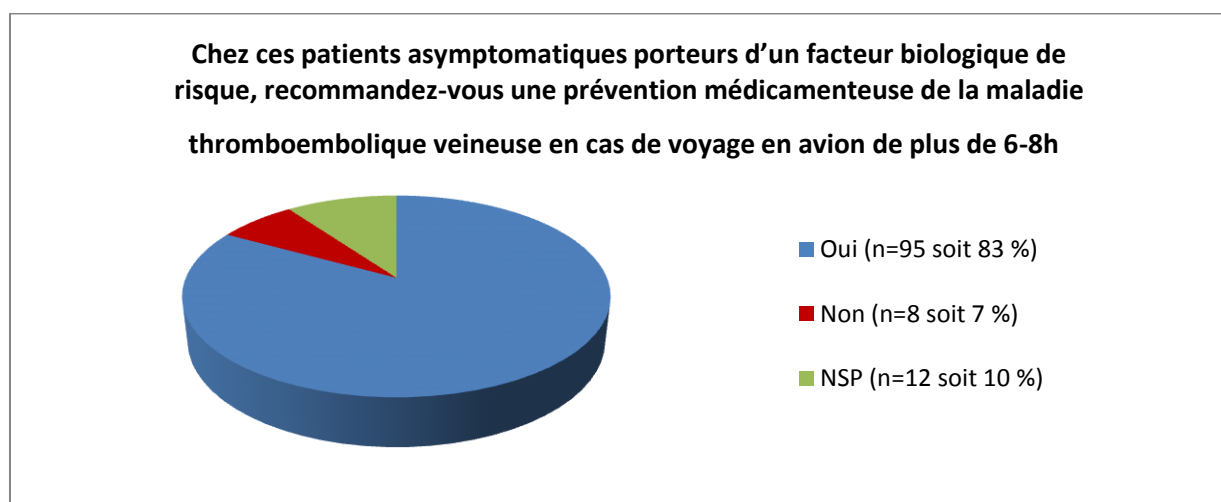


**A retenir :**

**La COOP est contre-indiquée chez les porteurs de FBR pour 84% des praticiens. Le THS l'est selon 64% d'entre eux et la chirurgie à risque selon 10%. Un médecin contre-indique la grossesse.**

A la question concernant la prévention médicamenteuse en avion en cas de voyage de plus de 6-8h, chez des asymptomatiques porteurs d'un FBR, l'immense majorité des praticiens, soit 83% (n=95) ont répondu oui contre 7% (n=8) ayant répondu par la négative et 10% (n=12) ne sachant pas quelle opinion adopter. (Tableau 11)

**Tableau 11** : Prévention médicamenteuse chez les porteurs asymptomatiques de FBR :

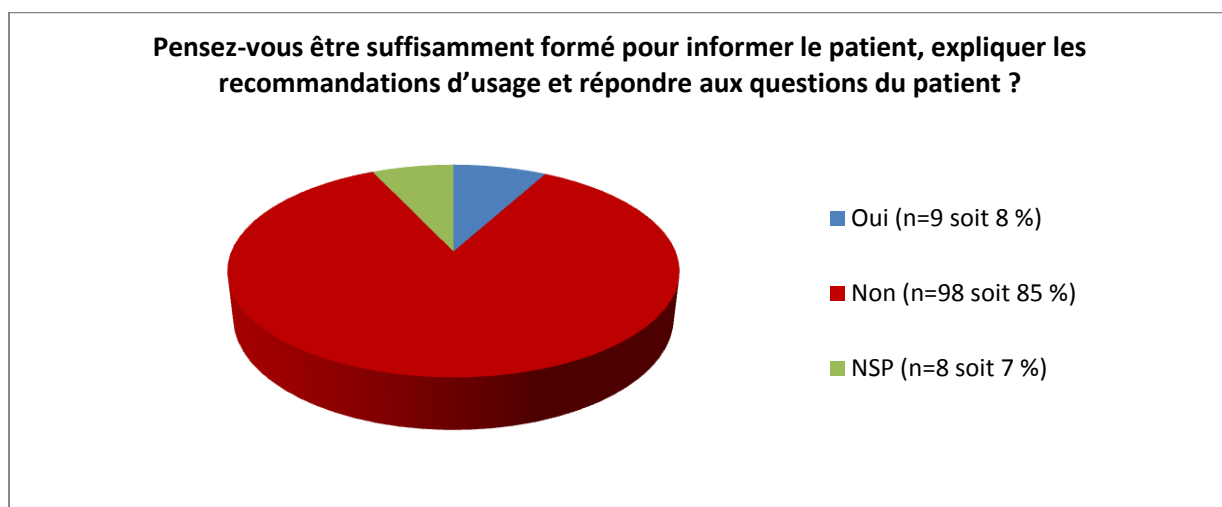


**A retenir :**

***83% des médecins prescrivent une thromboprophylaxie médicamenteuse avant un voyage en avion de plus de 6-8h. 7% n'en prescrivent pas. 10% ne savent pas quelle prise en charge adopter.***

Alors que les médecins généralistes sont en première ligne pour la gestion et le suivi des patients porteurs d'un FBR, 85% (n=98) des praticiens inclus dans cette étude ne pensent pas être suffisamment formés pour informer le patient, expliquer les recommandations d'usage et répondre aux questions du patient alors que 9 (8%) pensent être aptes à le faire et 8 (7%) ne savent pas se prononcer. (Tableau 12)

**Tableau 12 :** Auto-évaluation de la suffisance de formation des médecins généralistes sur le sujet :

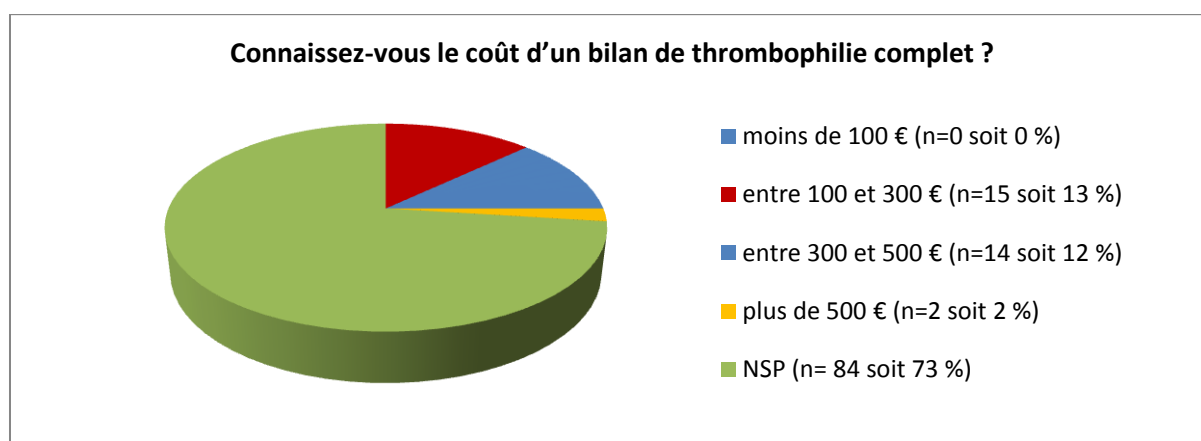


**A retenir :**

***85% des médecins généralistes ne se sentent pas assez formés. Seuls 8% se sentent aptes à informer le patient. 7% ne se prononcent pas.***

Enfin, était posé la question du coût d'un bilan de thrombophilie complet selon les recommandations actuelles, à savoir la recherche d'un déficit en PC, PS et AT, du SAPL avec ses trois anticorps (anticoagulant lupique circulant, anticorps anti B2GP1, anticorps anticardiolipines) et de la mutation du FII et du FVL. A ce sujet, près des  $\frac{3}{4}$  des praticiens interrogés, soit 73% (n=84), déclarent ne pas savoir. Les médecins se prononçant estiment un coût compris entre 100 et 300 euros pour 13% d'entre eux (n=15) d'entre eux, ou bien entre 300 et 500 euros pour 12% (n=14). 2% des médecins (n=2) pensent que ce bilan coûte plus de 500 euros et aucuns n'estiment ce bilan à moins de 100€. (Tableau 13)

**Tableau 13** : Estimation du coût d'un bilan de thrombophilie complet :



**A retenir :**

***$\frac{3}{4}$  des médecins généralistes ne connaissent pas le prix du bilan de thrombophilie complet.***

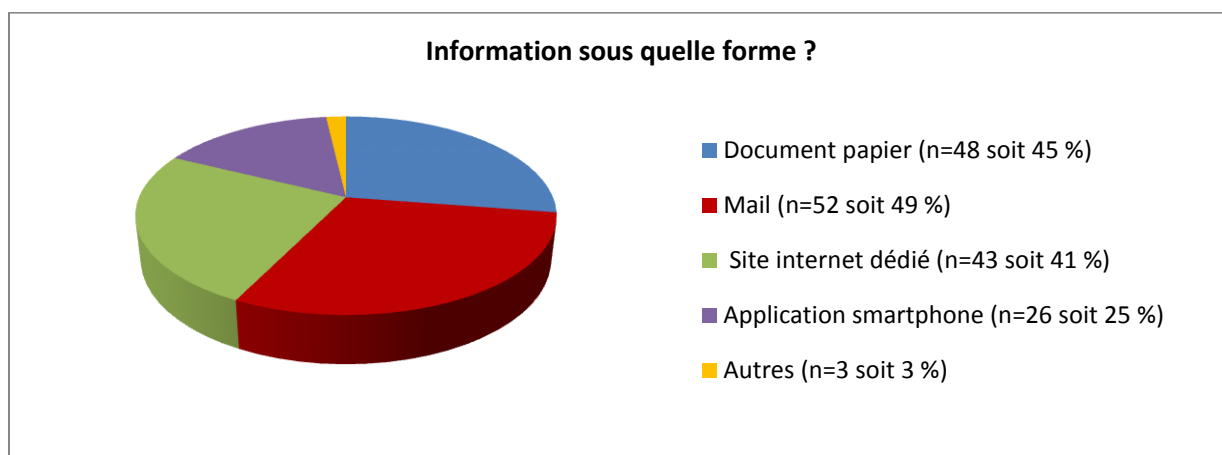
***$\frac{1}{4}$  l'estime entre 100 et 500€ (dont  $\frac{1}{8}$  entre 100 et 300 et  $\frac{1}{8}$  entre 300 et 500).***

***Seul 2% le pense supérieur à 500 et aucun à moins de 100€.***

Pour finir, la quasi-totalité, soit 106 des 115 médecins interrogés (92%), souhaitent recevoir une information concernant la prescription et l'interprétation du bilan de thrombophilie au cours de la maladie thromboembolique veineuse, 52 par mail, 48 par document papier, 43 à travers un site internet dédié, 26 grâce à une application smartphone et enfin 3 par d'autres moyens dont 2 aimeraient une soirée conférence et débat et le troisième une formation médicale continue (FMC). (Tableau 14)



**Tableau 14** : Forme d'information souhaitée :



**A retenir :**

*Sur 92% de médecins souhaitant recevoir une information, près de la moitié optent pour une information par mail, suivi de près par une préférence pour un courrier postal ou la création d'un site internet dédié. ¼ opte pour une application smartphone et 3 praticiens suggèrent l'organisation d'une soirée débat ou d'une FMC.*

# DISCUSSION

A notre connaissance, aucune publication concernant la prescription de la recherche de facteurs biologiques de risques dans un contexte de MTEV en médecine générale n'a été retrouvée dans la littérature. Une thèse portant sur « l'évaluation de la pratique clinique des médecins généralistes de la région Midi Pyrénées concernant la prescription du bilan étiologique dans la maladie thromboembolique veineuse » a été publiée en 2015, (38) mais le bilan étiologique de la MTEV comprenait la recherche de cancer et ne portait donc pas uniquement sur la recherche de facteur biologique de risque. Seule une étude américaine récente publiée en 2016 concernait l'évaluation des pratiques quant à la recherche du bilan de thrombophilie en ambulatoire, mais celle-ci ne prenait pas pour seul contexte la maladie thromboembolique veineuse et évaluait la pratique de différents spécialistes d'un centre et non pas des médecins généralistes en cabinet. (39)

## **Données générales, sociodémographiques et de formation :**

Dans notre étude, les praticiens étaient inclus de manière proportionnelle à leur démographie par département dans la population du Languedoc Roussillon afin d'en être le plus représentatif possible.

En comparant nos paramètres à ceux du dernier rapport de 2017 de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) (40), concernant la démographie médicale, notre échantillon de médecins généralistes était globalement représentatif de la population nationale des médecins généralistes vis-à-vis de l'âge et du sexe.

En effet, la moyenne d'âge des médecins généralistes en France en 2017 était de 51.6 ans contre une moyenne à 48.8 ans dans notre étude. La population un peu plus jeune de notre étude peut s'expliquer par le fait que les médecins plus jeunes participent plus volontiers aux travaux de thèse et plus ordinairement aux questionnaires qui leur sont envoyés. En somme, l'âge moyen des médecins généralistes en France reste aux alentours de 50 ans, aussi bien dans notre étude qu'à l'échelle nationale selon la DRESS.

La répartition homme-femme est quasiment équitable à l'échelle nationale tout comme dans notre étude. On note cependant une légère prédominance masculine

(55% d'hommes) nationalement contre une légère prédominance féminine (53% de femmes) d'après notre travail, différence restant négligeable.

Toutefois, s'il on fait référence au mode d'exercice, à l'échelle nationale, l'exercice en groupe et isolé est superposable (respectivement 29% et 25% de l'ensemble des modes d'exercice possible de la médecine générale), alors que la pratique en groupe représente  $\frac{3}{4}$  des activités des praticiens de notre échantillon. Ceci peut s'expliquer par le fait que les médecins généralistes exerçant dans un cabinet de groupe sont plus à même de se former, de s'informer et de partager entre eux. De plus, le fait d'être en groupe a certainement aidé à la promulgation de ce questionnaire au sein des cabinets, pouvant justifier la majorité de réponses « en groupe » de notre étude. Enfin, nous avons vu que notre cohorte était constituée de praticiens modérément plus jeunes que la moyenne nationale. Ainsi, les plus jeunes ont tendance à choisir la pratique en groupe (moyenne d'âge 45 ans) et les médecins plus âgés se sont installés seuls dans leur cabinet (moyenne d'âge 55 ans). De la même manière, d'après notre étude, 92% des praticiens de la région Languedoc-Roussillon exercent en milieu urbain ou semi rural pour une moyenne d'âge entre 46 et 49 ans, contre seulement 8% en milieu rural avec une moyenne d'âge à 51 ans. En définitif, dans notre population, les praticiens les plus jeunes ont tendance à privilégier un mode d'exercice en groupe, urbain ou semi-rural, alors que les plus âgés ont opté vers une installation seule en cabinet et se rapprochent du milieu rural.

A propos de l'estimation des connaissances au sujet des recommandations concernant la recherche d'un FBR dans un contexte de maladie thromboembolique veineuse la note moyenne était de 4.2 sur 10 reflétant une nette méconnaissance du sujet en médecine générale. De surcroît, 21% seulement des médecins interrogés avaient reçu une formation sur ces pathologies au cours des 5 dernières années, principalement par le biais d'enseignement, de diplôme universitaire (DU), ou de revues médicales et autres congrès, reflétant un net manque de formation de ces médecins sur le sujet.

Cependant, la maladie thromboembolique veineuse reste une pathologie peu fréquente en médecine générale. En effet, 50% des répondants sont confrontés à une MTEV tous les 3 mois et 41% plus rarement, voir jamais pour 5 praticiens. Il n'existe à notre connaissance pas de données sur la fréquence de la prise en charge de la MTEV en médecine générale. Une thèse de 2015 retrouvait approximativement un taux de 1 à 2 MTEV par an par praticien (38).

## **Prescription d'une recherche de FBR en présence de MTEV en médecine générale :**

55% (n=63) ont répondu prescrire une recherche de FBR devant un MTEV, soit plus de la moitié des médecins généralistes, alors que les 45% restants (n=52) préfèrent, pour plus des  $\frac{3}{4}$  d'entre eux, adresser directement le patient à un spécialiste (médecin vasculaire, hématologue ou interniste). Le quart restant jugeait ce bilan inutile à leur prise en charge ou pas assez informé. Une thèse de 2015 portant sur la pratique clinique des médecins généralistes concernant la prescription du bilan étiologique dans la maladie thromboembolique veineuse en région Midi-Pyrénées comportait quant à elle 28% de médecins prescripteurs et 68% d'envois chez un spécialiste (38). Cette proportion importante de prescription dans notre échantillon peut cependant être biaisée par le fait que seuls les médecins les plus intéressés par notre sujet ont répondu à notre enquête.

Parmi les médecins prescripteurs, nous avons analysé quels facteurs biologiques étaient recherchés. Selon les recommandations, en cas de MTEV, le bilan doit associer une recherche de déficit en AT, en PC et en PS, une recherche de mutation du FV Leiden et du FIIG20210A, et une recherche des trois anticorps du SAPL, à savoir anticoagulant circulant lupique, anticorps antiB2GP1 (IgG et IgM) et anticorps anticardiolipines (IgG et IgM) (21).

**Les déficits en PS et PC semblent les mieux connus** dans notre population et leur recherche était réalisée dans la quasi-totalité des cas. Cependant, **l'AT n'apparaît qu'en seconde position** et était présent sur moins des  $\frac{3}{4}$  des prescriptions alors que, bien que rare, il est un des facteurs les plus thrombogènes, bien plus que les déficits en PS ou en PC (HR 1.9 [IC 95% 1.0-3.9] pour AT contre HR 1.5 [IC 95% 0.9-2.2] pour PS et PC) (26).

De même, **la mutation FVL se place en troisième position des facteurs recherchés étant** prescrite dans seulement 68% des cas. **La mutation FIIG20210A est elle très peu connue** avec 30% seulement de recherche sur l'ensemble des prescriptions, pouvant passer à côté d'une mutation homozygote ou d'une mutation hétérozygote composite fortement thrombogènes (21). De surcroît, les médecins semblent ne pas différencier déficit qualitatif et quantitatif en facteur de la coagulation. Les premiers reflétant la fonction hépatique, les seconds un état pro-thrombotique. Notre questionnaire proposait parmi les facteurs à rechercher la mutation FVL et FIIG20210A, mais aussi le FV et le FII. Ainsi, 1/3 a répondu rechercher le FV, c'est à dire autant de fois que la mutation FIIG20210A qui, elle, est indiquée, et 1/6 pour le FII. Ces recherches n'étant pas recommandées et n'ayant aucun intérêt ni aucun risque thrombogène. Cette erreur était également retrouvée dans la thèse de 2015

avec moins de 10% de recherche de la mutation FIIIG20210A contre 15% de prescription du FV et 12% de prescription du FII. (38)

**Par ailleurs, nous constatons que la recherche d'un SAPL est réalisée dans moins de la moitié des bilans,** et que lorsque celui-ci est prescrit, il ne l'est pas correctement, laissant l'anticorps antiB2GP1 sur le carreau. En effet, l'anticoagulant circulant lupique et l'anticorps anticardioline semblent être les anticoagulants de ce syndrome les plus connus alors que l'anticorps antiB2GP1 est très peu prescrit.

Plusieurs autres facteurs étaient proposés dont le caractère vis-à-vis du risque de récurrence, et donc de la prolongation du traitement anti-thrombotique est incertain, non prouvé et ne faisant pas partie des recommandations, à savoir le FVIII, l'homocystéinémie et les D-Dimères. Ces facteurs sont malgré tout recherchés dans 1/6 à 1/4 des prescriptions. Une mesure de l'homocystéinémie plasmatique peut être envisagée dans les formes graves de maladie thromboembolique chez l'enfant et l'adulte jeune en particulier lorsque celle-ci s'accompagne d'un tableau neurologique (grade C) (21). Les D-Dimères quant à eux n'ont pas montré de seuil prédictif du risque de récurrence selon une récente étude de 2016 menée par Kearon (41). Pour finir, un « bilan de thrombophilie » est prescrit sans précision sur les facteurs à rechercher dans 1/10 des ordonnances.

**Au total, 4 médecins seulement répondaient correctement sur les facteurs à rechercher, soit 6% des prescriptions.** Parmi eux, un seul a reçu une formation sur la maladie thromboembolique veineuse ou sur la thrombophilie au cours des 5 dernières années et tous estimaient leurs connaissances sur le sujet entre 6 et 8 sur 10. Une récente étude rétrospective française, portant sur 162 patients ayant présenté une MTEV et ayant reçu un bilan de thrombophilie, seulement 57% des bilans étaient conformes aux recommandations, et 69% étaient complets, ce qui est plus élevé que dans notre étude mais reste insuffisant. Cette différence peut s'expliquer par le fait que l'étude était réalisée dans un centre et non sur des médecins généralistes en ambulatoire. (42)

### **Les différentes situations cliniques :**

Nous avons établi 9 situations cliniques, 4 à choix multiples et 5 fermées, afin d'évaluer les choix de prescriptions des praticiens en regard des recommandations. Tous les médecins prescripteurs ont répondu ainsi que plus de la moitié de ceux ne prescrivant pourtant pas de bilan. La majorité des réponses étant représentées par

des praticiens prescripteurs, sans différences significatives dans les réponses des deux groupes. L'interprétation des résultats n'est donc pas altérée et est présentée de manière confondue.

*En cas d'un premier épisode :*

Ainsi, il est recommandé de rechercher un FBR en cas de premier épisode de TVP proximale ou d'EP idiopathique survenant avant l'âge de 50 ans (21) et 81% des praticiens ont répondu correctement. A l'inverse, il n'est pas recommandé de rechercher un FBR en cas de premier événement de TVP proximale ou d'EP survenant avant 50 ans si la MTEV est survenue après circonstances déclenchantes majeures et en l'absence de famille informative (21). Dans notre étude, la prescription était correctement et significativement plus importante lors de premier événement idiopathique ( $p=0.03$ ). Cependant, 18% des médecins interrogés prescrivent toutefois un bilan lorsque l'évènement est provoqué, et ce malgré que la détermination du caractère provoqué ou non d'une MTEV soit une démarche fondamentale dans l'appréciation du risque de récurrence, en dehors de toute connaissance d'éventuels FBR (grade A).

Ceci peut faire exception chez la femme en âge de procréer du fait de l'impact sur la prise en charge des grossesses futures. En effet, une étude rétrospective cas-témoin contrôlée, parue en 2015 dans *Blood*, a pu montrer de manière statistiquement significative, que l'histoire familiale durant la grossesse n'était que partiellement significative, et que les femmes enceintes avec une thrombophilie sévère présentaient également un risque absolu de MTEV durant la grossesse, indépendamment de l'histoire familiale (43). Toutefois, ce distinguo entre les deux sexes n'apparaissait pas dans les réponses des médecins interrogés.

Par ailleurs, un lien était également retrouvé pour un âge supérieur à 50 ans ( $p=0.02$ ), signifiant que lors d'un premier épisode de MTEV les médecins généralistes prescrivent significativement plus de recherche de FBR lorsque l'épisode est idiopathique, sans prendre en compte l'âge du patient. Cette notion est justifiée pour les patients de moins de 50 ans. Cependant, la présence d'un FBR ne semble pas avoir d'impact sur le risque d'évènement thromboembolique au-delà de 50 ans (niveau 2), et il n'est pas recommandé de rechercher un FBR en cas de premier épisode de TVP proximale ou de TVP survenue après l'âge de 50 ans (21). Pourtant, près de la moitié des praticiens (48%) prescrivent un bilan si l'épisode est idiopathique, en dehors de toute recommandation. Ce taux était de près d'un tiers dans la thèse de 2015 (38). Nous avons alors recherché si la prescription lors d'un premier épisode était liée à

l'âge du patient, et malgré une prescription trop présente chez les patients de plus de 50 ans, les praticiens recherchent tout de même significativement plus de FBR chez les patients de moins de 50 ans que chez les plus âgés ( $p < 0.05$ ). Il est important de noter qu'un épisode thromboembolique veineux après l'âge de 50 ans doit en premier lieu faire évoquer une étiologie néoplasique qu'il conviendra alors de rechercher (38).

Il est à noter que nous avons également établi un lien statistiquement significatif ( $p = 0.03$ ) entre la formation des médecins et la prescription dans le sous-groupe « premier évènement thromboembolique veineux chez les patients sans FDR de plus de 50 ans », signifiant qu'il y a significativement davantage de prescription dans ce sous-groupe lorsque les médecins ne sont pas formés. La prescription n'étant pas indiquée dans ce contexte, la formation des médecins aurait un rôle important à jouer afin d'éviter une sur-prescription.

#### *Lors d'une récurrence :*

Une MTEV a tendance à récidiver selon un taux d'incidence cumulée à 30% en 8 ans (19), soit d'environ 5% par an et jusqu'à 20% dans les deux premières années en cas d'évènement idiopathique (20). Christiansen et al évaluait un taux de récurrence annuel de 2.6%, majeur les deux premières années puis régressant avec le temps (24). Aussi, il est recommandé de prescrire un bilan en cas de récurrence de TVP ou EP, que l'évènement soit idiopathique ou provoqué, si le premier épisode est survenu avant 50 ans (21). Hors, seul 12% prescrivent un bilan en cas de récurrence idiopathique avant l'âge de 50 ans et 33% après l'âge de 50 ans, alors que 55% le prescrivent en cas de récurrence provoquée avant l'âge de 50 ans et 46% après l'âge de 50 ans. Ainsi, la recherche de FBR en cas de récurrence de MTEV est davantage effectuée après l'âge de 50 ans, significativement pour les épisodes idiopathiques ( $p = 0.004$ ), et en cas d'épisode provoqué. Aucune différence statistiquement significative n'a cependant été mise en évidence selon la présence d'un facteur de risque, le paramètre provoqué ou non intervenant donc peu sur la décision de recherche d'une thrombophilie lorsque l'épisode thromboembolique est récurrent. Cependant, une récurrence non provoquée justifie en elle-même une anticoagulation au long cours. De ce fait, cette exploration pourrait être réalisée chez le patient si la découverte d'un FBR est susceptible d'entraîner chez un de ses apparentés une prise en charge particulière. Elle pourrait ainsi être restreinte uniquement aux patients ayant une descendance et fratrie de moins de 50 ans (accord professionnel). (21). Un papier très récent publié dans le NEJM en 2017 propose un algorithme orientant vers une

sélection réfléchiée et orientée de patients chez qui la recherche d'un FBR devrait être réalisée après un premier évènement thromboembolique veineux. (22) (Annexe 12)

#### *TVP distale et TVS :*

Il n'est pas recommandé de rechercher un FBR en cas de premier épisode de TVP distale. Toutefois, il peut être recommandé, selon accord professionnel, de rechercher un FBR en cas de récurrence de TVP distale idiopathique si le premier épisode est survenu avant 50 ans. Dans notre étude, la réponse était ici fermée et les statistiques superposables entre ceux prescrivant une recherche et les autres. En l'absence de données claires sur la nécessité de traitement anticoagulant dans cette localisation, il est difficile de se prononcer de manière fiable et l'intérêt du bilan reste donc très discuté.

A l'inverse, en cas de TVS, les recommandations sont tranchées et il n'est pas recommandé de rechercher un FBR dans cette localisation. Cette notion semble connue des médecins généralistes, la quasi-totalité répondant par la négative.

#### *L'enquête familiale chez les asymptomatiques :*

Enfin, près des ¾ des médecins répondant réalisent une enquête familiale chez les sujets asymptomatiques, mais plus de la moitié ne savent pas dans quelles circonstances le prescrire. En effet, il est recommandé d'effectuer une enquête familiale chez les asymptomatiques de 1<sup>er</sup> degré (enfants, parents, fratrie) de moins de 50 ans, si au moins deux apparentés de 1<sup>er</sup> degré ont présenté une MTEV objectivée (21). Dans ce cas, il est recommandé de proposer l'étude familiale aux hommes et aux femmes en cas de déficit en AT, ainsi que en cas de déficit en PC ou PS, d'homozygotie ou de double hétérozygotie pour le FVL ou FIIG20210A. 41% des praticiens ont répondu correctement à cette condition et 21% ajoutent le prescrire en cas d'hétérozygotie FVL ou FIIG20210A chez le cas index. Dans ce dernier cas, d'après les recommandations l'étude familiale est discuté chez les femmes avant la prescription d'une COOP, ou en vue de la prise en charge d'une grossesse, et doit être envisagée au cas par cas. L'étude de Rossi et al montre bien que les apparentés de cas index avec déficit en AT ou mutation homozygote ou hétérozygote composite pour le FVL et le FII ont une plus grande incidence d'évènement thromboembolique, tout particulièrement pour l'AT (HR 12.86 [IC 95% 2.46-59.9]), alors que pour les apparentés porteurs de FVL ou FII hétérozygote, l'incidence est faible (HR 2.54 [IC 95% 1.11-4.81]) (44). Par ailleurs, lorsque le statut du cas index n'est pas connu le



bilan n'est pas recommandé, et 11% des praticiens le prescrivent. Cette attitude pouvant se discuter lorsque le propositus est décédé ou perdu de vue. Mais surtout, 19% des médecins de notre étude réalisent une enquête familiale en cas de SAPL chez le cas index. Cela démontre bien la méconnaissance de la pathologie, le SAPL n'étant pas héréditaire, et ne rentrant pas dans le cadre d'une enquête familiale chez un patient asymptomatique. D'ailleurs, lorsqu'un bilan familial est prescrit, le SAPL n'est pas recherché.

D'autre part, il est essentiel de retenir que le caractère informatif d'une famille confère déjà un risque augmenté de MTEV aux individus asymptomatiques en dehors de toute mise en évidence d'un FBR (11), d'autant plus lorsque l'évènement thromboembolique est survenu chez le cas index à un jeune âge (avant 50 ans), qu'il était non provoqué, et qu'un autre membre de la famille a présenté une MTEV, ces facteurs étant additifs. (45, 44). Une large étude rétrospective mettait également en évidence l'importance du jeune âge de survenue d'un antécédent familial de MTEV, une thrombophilie majeure s'exprimant en général avant l'âge de 30 ans par rapport au FVL ou FIIG20210A après 40 ans ( $p < 0.001$ ) (46). Par ailleurs, il n'y a aucune donnée montrant que les patients avec MTEV et thrombophilie héréditaire devraient être traités différemment que ceux avec MTEV sans thrombophilie : les deux groupes recevront une thromboprophylaxie en cas de FDR majeur (22).

Au total, la connaissance du statut des apparentés n'a de réel intérêt que si la prise en compte des FBR modifie la prise en charge de l'individu asymptomatique par rapport au risque de MTEV.



### *La contraception orale oestro-progestative :*

La contraception orale oestro-progestative (COOP) est utilisée par 60% des femmes de 20 à 29 ans en France, soit par environ 4.5 millions de femmes en 2012 (47). Ainsi, il n'est absolument pas recommandé de rechercher quelconque FBR avant la prescription d'une COOP chez une jeune fille sans antécédent notable de MTEV ni de thrombophilie familiale connue. Ce point apparaît bien connu dans notre étude sans toutefois recevoir 100% des réponses et avec 12% des médecins généralistes recherchant un FBR au préalable de toute prescription. L'étude de Gartner et al retrouvait un taux similaire avec tout de même 15% de jeunes femmes testées pour le FVL avant prescription d'une COOP (48). Ces investigations sont inutiles chez des

femmes sans antécédent familial et s'en abstenir évite de nombreux effets indésirables.

Les indications de ce bilan avant la prescription d'une COOP ont été précisées et argumentées sous forme de recommandations professionnelles (21). En effet, de nombreux facteurs de prédisposition sont susceptibles de moduler l'effet thrombogène des COOP. Comme nous l'avons vu, la maladie thrombo-embolique veineuse est une maladie multifactorielle. La majorité des événements thromboemboliques veineux sous contraception orale survient chez des femmes n'ayant pas de thrombophilie. En revanche, un grand nombre de patientes se verraient exclues de la contraception orale oestro-progestative (COOP) pour un risque incertain, tandis que d'autres, sans anomalie biologique, feront quand même un accident. L'HAS rappelle cependant l'importance de fournir aux femmes une information claire sur les effets indésirables et les précautions d'emploi des contraceptions hormonales combinées (49).

En cas d'antécédent familial de MTEV chez un parent de premier degré, la recherche de FBR, identifié au préalable chez le cas index, sera envisagée avant la prescription d'une COOP selon les modalités décrites plus haut. Toutefois, dans tous les cas, si un FBR héréditaire est mis en évidence chez le cas index et que la recherche est négative chez l'apparentée asymptomatique, la décision thérapeutique d'utilisation d'une COOP doit être modulée par le caractère informatif de la famille, et donc le risque conféré par les antécédents familiaux seuls (grade B).

**De manière générale, l'HAS indique que la prescription de COOP n'est pas recommandée en cas d'antécédents familiaux de MTEV chez des apparentés au premier degré,** survenues avant l'âge de 50-60 ans. A moins qu'aucune autre méthode appropriée ne soit acceptable ou disponible, et dans ce cas, elle nécessite un suivi rigoureux (49). Ainsi, la recherche d'un FBR ne modifie pas la prise en charge, ni la prescription, qui se voit être conditionnée par le contexte personnel et familial en premier lieu (11). Cette notion est cependant à clarifier d'après une récente étude observationnelle de 2017 précisant que l'histoire familiale ne prédit pas complètement la survenue d'un épisode thromboembolique veineux sous COOP (50).

Enfin, il convient également de ne pas omettre de prendre en compte les autres facteurs de risques comme l'excès de poids ou l'âge. En somme, il ne faut pas oublier que la pilule est un traitement. Il s'agit d'avoir une approche pragmatique.

## **Impact sur la prise en charge :**

La grande majorité des médecins généralistes interrogés pensent que la connaissance d'un FBR aura une répercussion sur la prise en charge. Toutefois, les études actuelles tendent à prouver le contraire. Une française publiée en 2016 montre d'ailleurs que sur 162 patients testés pour la thrombophilie suite à un épisode thromboembolique veineux, un seul patient a reçu une attitude thérapeutique curative profondément modifiée suite à un diagnostic de thrombophilie héréditaire. (42).

En les interrogeant sur le risque de récurrence conféré par chaque facteur, les déficits en inhibiteurs apparaissent cités en première position suivi du SAPL, des mutations FVL ou FII homozygote et/ou hétérozygote composite, d'une MTEV idiopathique ou encore d'un antécédent personnel ou familial. Ces données sont justes et il est important de souligner que les critères cliniques « MTEV idiopathique » et « antécédent personnel ou familial de MTEV » confèrent en eux-mêmes un risque élevé de récurrence. Malgré que certaines études de poids aient souligné le fait que les FBR étaient en réalité à très faible risque de récurrence par rapport aux paramètres cliniques ou au critère idiopathique (23, 24, 25), une étude publiée en 2006 par De Stefano et al mettait quant à elle en évidence une hausse significative de récurrence pour un déficit en AT (26) qui reste un déficit hautement thrombogène. De même, un SAPL avec présence de l'anticoagulant lupique augmente le risque de 40% par rapport aux patients non porteurs de cet anticorps (29) en faisant un réel facteur de risque. A l'inverse, un événement provoqué, souvent transitoire, est à très faible risque de récurrence mais 1/3 des praticiens le mentionne malgré tout comme à risque.

Enfin, une méta analyse de 2009 a cherché à évaluer le bénéfice des recherches FBR après un premier épisode de MTEV en terme de baisse du risque de récurrence, cependant, aucune étude n'a pu être incluse et aucune conclusion n'a pu être tirée (51). Un seul essai thérapeutique évaluant les potentiels bénéfiques et inconvénients de tester la thrombophilie a dû être terminé plus tôt dû à un trop faible nombre d'inclusion (étude NOSTRADAMUS) (52).

L'enjeu majeur d'une recherche de FBR est avant toute chose d'avoir un impact sur la prise en charge, et notamment sur la prolongation de l'anticoagulation. A cette question, de même que pour les facteurs à risque de récurrence, les déficits en inhibiteurs sont les premiers cités, puis des mutations FVL et FII G20210A à l'état homozygote et/ou hétérozygote composite et du SAPL. Le contexte clinique n'est malheureusement relevé que dans 1/3 des cas malgré qu'il soit le paramètre primordial à la prise en charge. De même, 20% seulement considèrent une MTEV idiopathique ou un ATCD personnel ou familial comme des raisons de poursuivre

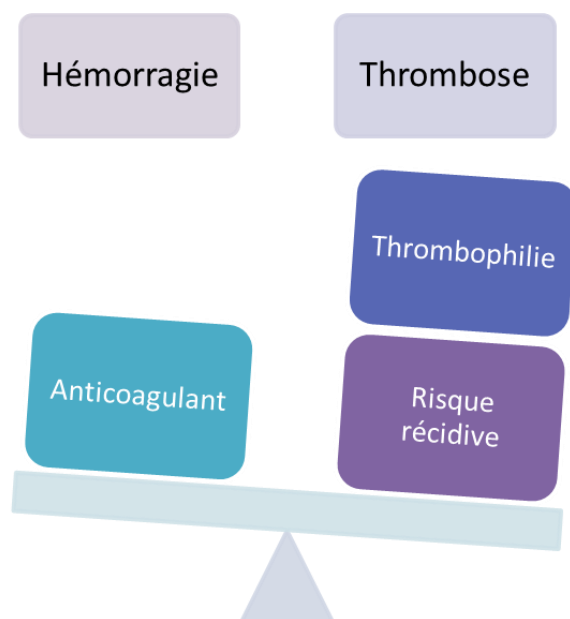
l'anticoagulation au long court. A noter qu'en cas de MTEV provoquée, même si un FBR était retrouvé, cela ne justifierait en rien une prolongation de l'anticoagulation au-delà de 3 à 6 mois. (22).

On constate que les FBR les plus sévères sont également les plus rares dans la population générale. A l'inverse, les FBR les plus fréquents sont ceux à moindre risque de MTEV et sont alors souvent associés à un autre FDR environnemental. De même, tous les FBR confondus sont souvent à risque de premier épisode thromboembolique veineux, mais nettement moins de récurrence. (15) (Annexe 1)

Le consensus de 2009 (21), référence de la réalisation des bilans de thrombophilie dans la MTEV, considère que la mise en évidence d'un SAPL, d'un déficit en AT, d'une mutation homozygote ou hétérozygote composite, ou bien de déficit combinés, pourraient justifier d'un traitement prolongé par AVK. Par contre, une mutation FVL ou du FII ne justifie en rien un traitement au long cours. Le risque étant de sous-estimer un risque hémorragique en sur estimant un risque thrombotique (34). A noter qu'une très récente étude publiée en 2017 met en évidence le fait que prolonger l'anticoagulation au moins 6 mois dans les populations à haut risque diminuerait le risque de récurrence de MTEV de 75%, indépendamment du statut thrombophilique (HR 0.25 [IC 95% 0.12-0.55] ;  $p < 0.001$ ) (53).

Il convient également de garder en tête que le risque de saignement annuel associé à une anticoagulation prolongée est de 2% et de toujours évaluer la balance de risque Hémorragie-Thrombose. (12, 19) (Figure 6)

**Figure 6 :** Balance risque hémorragique vs risque thrombotique :



L'évaluation du risque doit être individualisée compte tenu de l'effet additif des facteurs de risques congénitaux et acquis, mais aussi de l'âge du patient pour lequel le risque est exponentiellement élevé après l'âge de 50 ans. (1, 2, 3) (Figure 1).

Dans l'immense majorité des cas, la détermination du caractère provoqué ou spontané d'une MTEV est une démarche fondamentale dans l'appréciation du risque de récurrence en dehors de toute connaissance d'éventuels FBR, et permet de fixer la durée du traitement anticoagulant.

#### *Les contre-indications :*

Pour la grande majorité des généralistes interrogés, la COOP et le THS sont contre-indiqués chez un porteur asymptomatique de FBR. Ceci est justifié compte tenu du risque élevé de ces patients et d'une interaction démontrée entre ces deux traitements oestrogéniques et la MTEV (augmentation du risque de 2 à 6 fois). Chaque année en France, environ 2500 MTEV et 850 EP sont attribuables à l'utilisation de COOP (47). En effet, une méta analyse de 2016 retrouve un risque de MTEV majoré de 6 à 7 fois chez les consommatrices de COOP (RR 5.89 [IC 95% 4.21-8.29] pour les thrombophilies dites mineures et RR 7.15 [IC 95% 2.53-17.45] pour les thrombophilies dites sévères). Toutefois, cette même étude a montré que les femmes porteuses d'une mutation hétérozygote pour le FVL ou le FII (ou thrombophilie mineure) sans histoire familiale de MTEV, avaient un risque additionnel modéré par une COOP, et pourraient être candidates à ce traitement (54). Par ailleurs, chez ces patients asymptomatiques, le FBR a certainement été découvert lors d'une enquête familiale. Hors, le caractère informatif d'une famille confère déjà un risque augmenté de MTEV aux individus asymptomatiques en dehors de toute mise en évidence d'un FBR. Ainsi, ces deux traitements sont contre-indiqués par le simple antécédent personnel ou familial de MTEV et l'existence ou non d'un FBR ne changera en rien l'attitude thérapeutique. Cependant, il est important de préciser que la contraception orale progestative pure n'augmente pas le risque thromboembolique et n'est absolument pas contre-indiquée chez ces patients (55). De même, il est à noter l'apport de l'étude *ESTHER* préconisant que les œstrogènes par voie per cutanée n'apportent pas de risques de MTEV supplémentaires chez les patientes obèses par rapport aux œstrogènes par voie orale. (56)

Il est important d'ajouter qu'un médecin a soulevé le fait qu'une grossesse serait contre-indiquée chez ces patientes. La grossesse est à risque majeur de MTEV, et l'apport conféré par les FBR est mal connu mais semble majorer cet état pro-thrombotique, notamment pour ce qui est du déficit en AT et de la mutation FVL

homozygote (OR 34.40 [IC 95% 9.86-120.05]), mais majore également certaines complications obstétricales, le risque absolu restant faible (57). Ainsi, de nombreuses mesures préventives peuvent être mises en place devant cette situation à risque, comme une anticoagulation par HBPM +/- une anti agrégation par aspirine durant la grossesse et le post-partum, assorti d'une surveillance rapprochée, mais la grossesse n'est en rien contre-indiquée.

De même, la chirurgie étant en elle-même à risque majeur d'évènement thromboembolique veineux, elle nécessite une thromboprophylaxie mais ne justifie en rien d'être contre-indiquée malgré qu'elle le soit pour 10% des médecins de notre étude.

#### *Conséquences sur les voyages :*

La prévention médicamenteuse en avion en cas de voyage de plus de 6-8h, chez des asymptomatiques porteurs d'un FBR semble être une évidence chez les médecins généralistes à 83% bien que les 17% restants n'en prescriraient pas ou ne savent pas. En effet, dans une méta analyse de 2009, il était mis en évidence une augmentation de 18% du risque de MTEV toutes les deux heures quel que soit le mode de transport, et une augmentation de 26% du risque toutes les deux heures de voyage aérien (16).

Sur le plan épidémiologique, on compte environ 0.5 EP par million de passagers alors que 5% des TVP seraient liées à un voyage aérien et que 3.2 jusqu'à 30% des cas de TVP auraient un antécédent de voyage dans les semaines précédentes. Le guide de la MTEV liée au voyage de Watson et al. rapporte pour un vol de 4 heures une TVP sur 4656 vols, tandis que pour un vol de 8 heures, l'incidence serait de 0.5%. Dans cette même étude, les EP seraient rares pour un vol de moins de 8 heures et estimées à 1 pour 5 millions pour un vol de plus de 12 heures. (58)

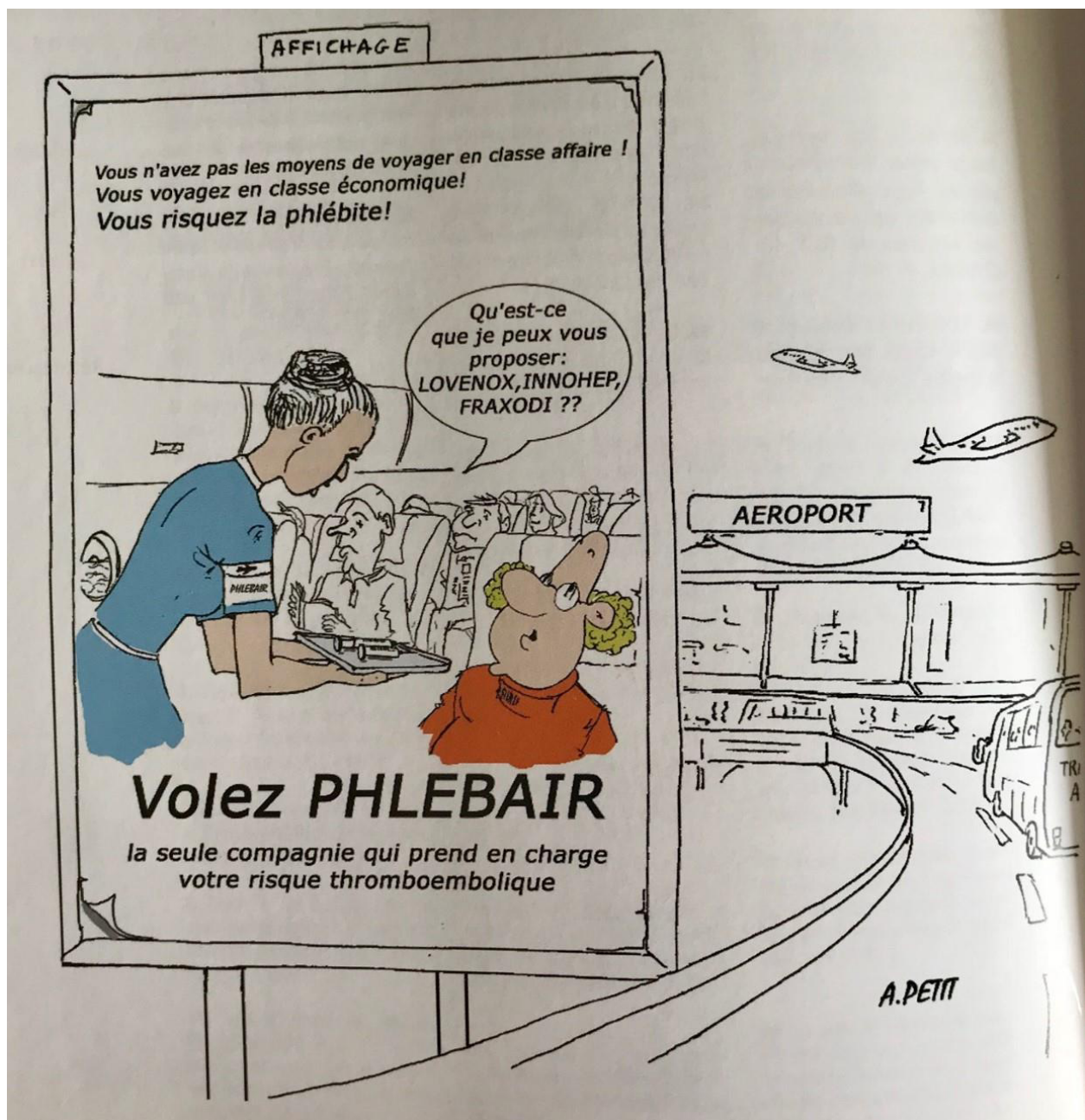
Le premier facteur évoqué est la stase sanguine mais les résultats sont cependant contradictoires (pas de risque augmenté chez les pilotes dans différentes études). Le second facteur est la déshydratation responsable d'une légère hémococoncentration, aggravée par la position assise prolongée. Toutefois, une hydratation ne peut pas être considérée comme seul moyen de prévention et aucune étude n'a mis en évidence une association significative. De même, l'hypoxie et l'hypobarie, faisant chuter la saturation en oxygène à 90-93% pour une altitude comprise entre 1800 et 2400 mètres, pourraient activer la coagulation. Le stress aurait également un rôle dans le risque thrombotique (risque relatif de 2.5). D'autres facteurs comme la pollution de l'air ou les infections ont également été mentionnés. Les facteurs

favorisants ces phénomènes sont, pour commencer, les conditions de voyages, et notamment la longueur du voyage et le temps cumulé dans les 4 dernières semaines. Ce risque est certain pour les voyages supérieurs à 10 heures, mais il l'est probablement dès une durée de plus de 4 heures. Un sur-risque n'a par contre pas été démontré concernant les conditions de « confort » (« classe économique ») ou pour les vols de nuit. Il convient également de prendre en compte les facteurs de risques classiques (chirurgie récente, surpoids, antécédent thromboembolique veineux...). Certaines études ont décrit des facteurs adjuvants tels que la prise d'hypnotiques d'induction rapide, les œstrogènes, ou encore l'alcool (controversé). Au final, les effets du comportement lors du vol sur le risque thromboembolique veineux est en fait très limité. (59)

Concernant la thrombophilie, Rosendaal retrouvait dans une étude de 2002 un FV L ou un FII20210A chez 19,9% des patients avec TVP contre 7,7% dans population contrôle (OR=2,9 [IC 95% 1.9-4.3]) concluant à un risque majoré par 13 pour ces deux mutations prothrombotiques. (60)

Au final, la prévention médicamenteuse doit s'appliquer pour les sujets à haut risque de développer une maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Une utilisation systématique génèrerait plus d'accidents hémorragiques que de prévention de MTEV. Si une anticoagulation préventive est indiquée, les HBPM sont recommandées à dose préventive. Aucune efficacité n'a été démontrée pour l'Aspirine. Les précautions standards habituelles doivent également s'appliquer : compression veineuse (chaussettes suffisent), exercice physique et mobilisation, hydratation (non prouvée mais non nuisible)....





### *Les répercussions psychologiques économiques et sociales :*

Concernant le coût d'un bilan de thrombophilie complet, à savoir NFS-P TP, TCA et surtout la recherche d'un déficit en PC, PS et AT, du SAPL avec ses composants (anticoagulant lupique circulant, anticorps anti B2GP1, anticorps anticardiolipines) et la génétique par mutation du FIIG20210A et du FVL,  $\frac{3}{4}$  des praticiens interrogés n'ont aucune idée des répercussions économiques de cette prescription. Le  $\frac{1}{4}$  restant l'estime entre 100 et 500€. Nous avons contacté le Pharmacien Biologiste directeur de la CBM25 afin de connaître le prix de référence d'une recherche de FBR (61). Ainsi, avec la lettre de cotation « B » à 0.27 euros (donc un B 100 = 27 euros), le coût

s'élèverait à **216 euros** (prise de sang et frais pré analytique compris) pour une recherche d'un déficit en AT (B 38 soit 10.26 euros) en PS (B 50 soit 13.50 euros), en PC (B 50 soit 13.50 euros), des mutations FVL (B 100 soit 27.00 euros) et FII20210A G>A (B 100 soit 27.00 euros), et d'un SAPL avec anticoagulant circulant lupique (B 200 soit 54.00 euros), Ac anticardiolipine (IgG+IgM) (B 70 + B 70 soit 37.80 euros) et Ac anti B2GP1 (IgM) (B 70 soit 18.90 euros). Sachant que le bilan doit être répété à 12 semaines, du moins pour la recherche de déficit en inhibiteurs et du SAPL, sans compter le bilan classique assorti d'une NFS-P, TP et TCA, soit **un total à terme de près de 400 euros**. Toutes les analyses sont remboursées mais représentent un coût considérable et évitable dans la plupart des cas pour la sécurité sociale. Une recherche de FBR sélective, basée sur les antécédents personnels et familiaux de MTEV, est le plus coût-efficace par rapport à une recherche systématique. (62)

Enfin, rechercher un FBR, notamment génétique, peut aussi avoir de graves conséquences psychologiques. Il n'est pas inconcevable que la connaissance qu'a une personne de présenter un facteur de risque génétique pourrait influencer son bien-être, être responsable d'anxiété et d'inquiétudes. Plusieurs études se sont penchées sur le sujet et ont mis en relief une certaine anxiété et inquiétude vis-à-vis de ce diagnostic, sans pouvoir pour autant démontrer un lien significatif (63, 64). Cependant, une étude qualitative a décrit de nombreux aspects négatifs psychologiques et sociaux. Cette même étude a également souligné le fait qu'un résultat positif peut entraîner des problèmes en terme d'assurance maladie ou d'assurance vie (65). Nous avons établi une liste VERBATIM des différentes réflexions entendus en consultation de thrombophilie constitutionnelle démontrant clairement une anxiété et une confusion réactionnelle chez ces patients. (Annexe 13). En somme, compte tenu du nombre de patients testés et du bénéfice incertain, il est nécessaire de mesurer l'impact psychologique de ces recherches.

#### **Au total :**

Nous observons donc à une **méconnaissance de la pathologie mais aussi des recommandations** en regard. Tout ceci est responsable de prescriptions incomplètes ou inutiles. La prescription était d'ailleurs significativement liée à l'estimation des connaissances ( $p=0.01$ ) avec davantage de prescriptions lorsque les notes étaient supérieures à 5/10. Cependant **85% des praticiens ne pensent pas être suffisamment formés pour informer le patient, expliquer les recommandations d'usage et répondre aux questions du patient, malgré que 21% aient reçu une formation, soulevant la question d'une formation suffisante**. Dans notre étude, cette dernière

était significativement liée à la prescription ( $p=0.02$ ) avec plus de prescriptions lorsque les médecins n'étaient pas formés sur le sujet. Ceci met bien en évidence que la formation en médecine générale sur le sujet n'est pas optimale pour permettre aux praticiens de prendre en charge cette pathologie.

Cela sous-tend également que les médecins formés ont conscience de la sur-prescription de ces bilans et de leur utilité discutable dans la prise en charge. L'estimation d'une répercussion du bilan sur la prise en charge thérapeutique n'était toutefois pas significativement liée à la prescription. De même, plus les médecins étaient âgés, moins la recherche de FBR était réalisée ( $p < 2.2 \times 10^{-16}$ ). Ceci peut s'expliquer par le fait que ces praticiens ont plus d'expérience leur démontrant que cette recherche était rarement contributive à leur décision clinique. A l'inverse, une autre explication peut être que ces médecins sont moins informés sur la pathologie et préfèrent adresser le patient au spécialiste.

La MTEV est la thrombophilie sont rarement rencontrées en médecine générale, en moyenne une fois tous les 3 mois d'après notre étude, et le volume conséquent des pathologies rencontrées par un médecin généraliste peut justifier ce manque de connaissance sur le sujet. Toutefois, ce sont eux qui assurent le suivi des patients et ici, pour plus de la moitié, la prescription du bilan, nécessitant alors une base de connaissances solides.

Au total, **la quasi-totalité des médecins interrogés (92%), souhaitent recevoir une information concernant la prescription et l'interprétation du bilan de thrombophilie au cours de la maladie thromboembolique veineuse**, la majorité par mail, courrier postal ou site internet dédié. Nous avons ainsi établi une « check liste » des éléments importants à rechercher par interrogatoire au cours d'une consultation de médecine générale (Annexe 14), ainsi qu'un algorithme décisionnel synthétique (Annexe 15).

### **Les limites de notre étude :**

Nous avons obtenu 120 réponses, sur 387 médecins interrogés, soit 31% de réponses, ce qui représente un taux de participation très satisfaisant. Toutefois, nous ne pouvons échapper à un deux biais de sélection très probables, qui sont dans un premier qu'il s'agit de données déclaratives, et dans un second temps que seuls les médecins les plus intéressés par le sujet ont répondu. De même, la MTEV apparaît

comme étant une pathologie rare en médecine générale entraînant possiblement un manque d'intérêt envers cette étude.

Bien que la population de médecins généralistes de notre étude soit globalement représentative de celle de la population nationale vis-à-vis de l'âge et du sexe, il n'en est pas de même pour le mode d'exercice et peu d'autres données peuvent être comparées. Au vu de cette notion et du faible taux de réponses de notre étude, l'extrapolation de nos résultats à l'ensemble des médecins généralistes reste donc difficilement réalisable de manière fiable, mais elle reste un indicateur intéressant.

# CONCLUSIONS

La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie fréquente mais ordinairement peu rencontrée en médecine générale, en moyenne 2 à 3 fois par an. Cependant, les médecins généralistes sont en première ligne dans la prise en charge de ces événements. La recherche d'un facteur biologique de risque (FBR), ou bilan de thrombophilie, est encore «trop» prescrit dans ce contexte, bien que cela soit l'objet de débats. Dans notre étude, plus de 50% des praticiens déclarent prescrire ce bilan face à une MTEV.

Nous avons pu montrer une méconnaissance des déterminants de la prescription en médecine générale, les recommandations sont peu respectées et les bilans rarement conformes. En effet, l'AT qui est le facteur le plus thrombogène est recherché dans moins de  $\frac{3}{4}$  des cas. La mutation FV Leiden est la mutation la plus populaire, bien que faiblement thrombogène, alors que la mutation FII tout aussi importante est presque oubliée du bilan. De même le SAPL n'est présent que sur moins de la moitié des bilans où l'Ac antiB2GP1 est souvent omis. Les confusions sont fréquentes avec des prescriptions de facteurs n'ayant pas fait leur preuve ou n'ayant pas lieu d'être.

De même, la moitié des praticiens prescrivent un bilan en cas de premier épisode de MTEV non provoqué après l'âge de 50 ans, bien qu'à cet âge une MTEV idiopathique doit avant tout faire évoquer une néoplasie sous-jacente. Pareillement, trop de prescriptions ont lieu en cas de récurrence alors que ces patients bénéficieront quoi qu'il en soit d'une anticoagulation au long cours, et le bilan ne modifiera donc en rien la prise en charge. Enfin, la grande majorité des praticiens pratiquent une étude familiale chez un patient asymptomatique, mais cette recherche est hétérogène et près de la moitié ne savent pas quels facteurs rechercher, ou alors elle est ciblée uniquement sur le déficit retrouvé chez le cas index.

De plus, nous avons pu nous rendre compte que la gestion n'est pas optimale et que les résultats de ces tests sont mal interprétés. En effet, moins d'un tiers adaptent la durée de l'anticoagulation au contexte clinique, au caractère idiopathique de l'évènement ou encore aux antécédents personnels. Notre étude souligne le fait que la durée de l'anticoagulation doit être basée sur le risque clinique et non sur la présence de facteur biologique et que le risque hémorragique doit toujours être considéré.

Ainsi, la recherche de ces facteurs peut être judicieuse si et seulement si la prise en charge de l'évènement thromboembolique veineux peut en être modifiée. Hormis chez les femmes en âge de procréer et en cas d'histoire familiale forte à un jeune âge où la recherche peut avoir un intérêt chez l'individu asymptomatique, la mise en évidence d'une thrombophilie impacte donc très peu l'attitude thérapeutique alors que la grande majorité des médecins généralistes interrogés pensent que les résultats du bilan de thrombophilie auront une répercussion sur la prise en charge.

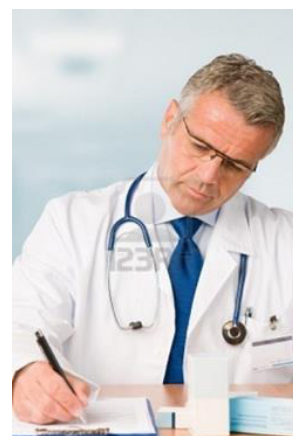
Par ailleurs, comme nous l'avons vu, ce bilan représente un coût considérable que l'immense majorité des médecins n'ont pas en tête. Ces tests, notamment la part génétique, ont également une répercussion psychologique et sociale à ne pas négliger.

Au final, ce travail met en évidence une méconnaissance importante de la pathologie, de sa prise en charge et de ses répercussions en médecine générale, et un besoin de formation continue. Peu de praticiens ont reçu une formation récente sur le sujet et l'estimation de leur connaissance vis-à-vis de la pathologie ne dépasse pas la moyenne. La plupart ne se sentent pas aptes à prendre en charge le patient et de répondre à ses questions. Néanmoins, la quasi-totalité des médecins de notre étude sont demandeurs d'informations. Il s'avère nécessaire d'instaurer des outils de prises de décisions cliniques. Ainsi, nous avons établi une check liste (annexe 14) ainsi qu'un algorithme décisionnel (annexe 15) afin de les guider et d'améliorer les pratiques. Il serait alors intéressant de réévaluer les pratiques des médecins généralistes après informations et formations sur le sujet.

De même, l'établissement de score clinique de risque majeur de récurrence de MTEV serait une bonne alternative à la prescription du bilan de thrombophilie.

J'ai la compétence pour gérer

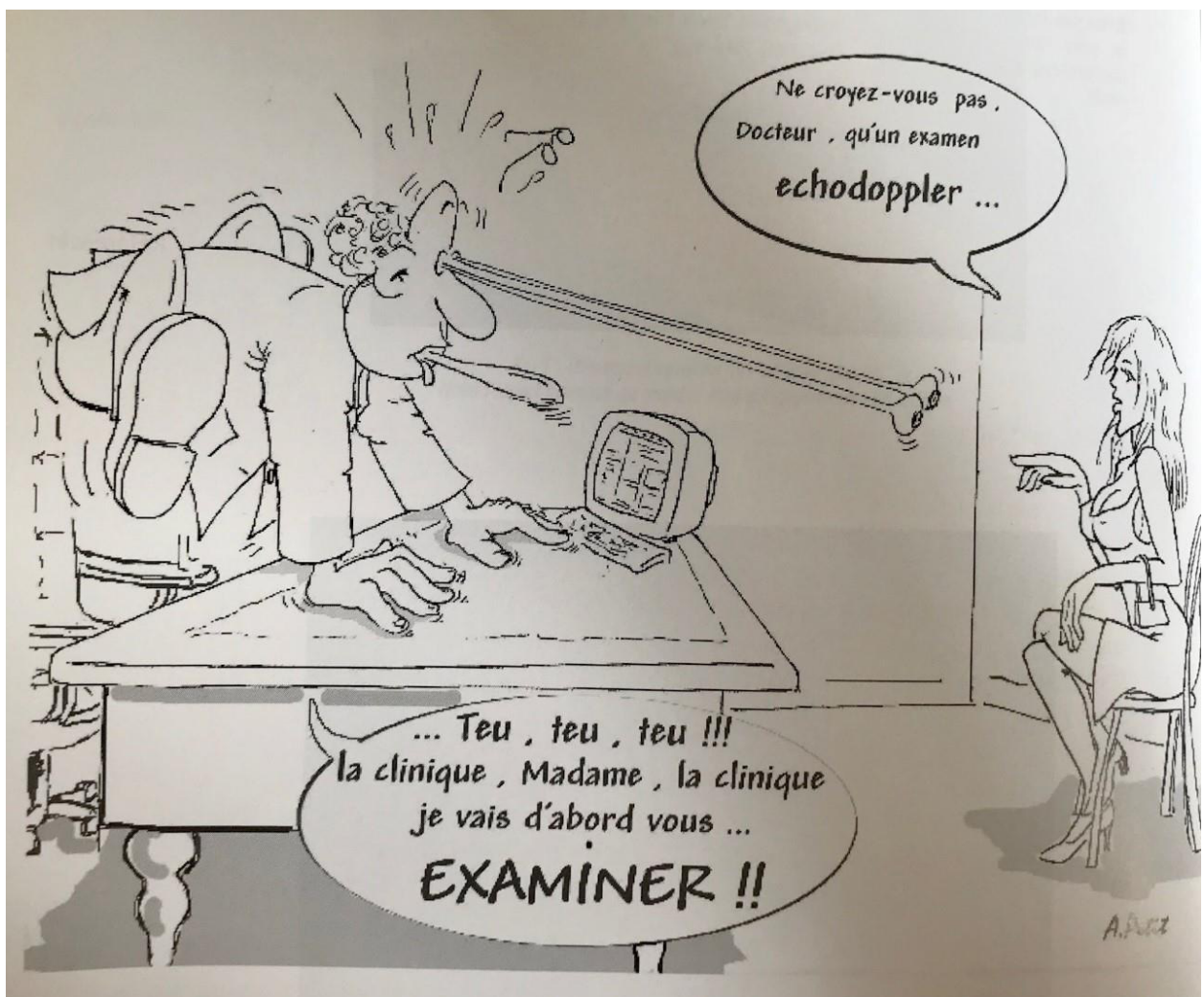
**Je prescris**



Je n'ai pas la compétence pour gérer

**Je ne prescris pas**







# BIBLIOGRAPHIE

1. Olié V, Chin F, Lamarche-Vadel A, de Peretti C, La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010, BEH 2013 ; 33-34 : 417–23.
2. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, the Worcester DVT Study. Arch Intern Med 1991 ; 151 : 933–8.
3. Oger E. Incidence of venous thromboembolism : a community-based study in Western France, EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Étude de la Thrombose de Bretagne Occidentale, Thromb Haemost 2000 ; 83 : 657–60.
4. La maladie thromboembolique veineuse, par la Société française de médecine vasculaire, le Collège des enseignants de médecine vasculaire, le Collège français de pathologie vasculaire et coordonné par P. Lacroix. 2015, 281 pages.
5. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women, N Engl J Med 2004 ; 350 : 2558–63.
6. Tzoran I, Papadakis E, Brenner B, Valle R, Jimenez L, Garcia-Bragado F, Riera-Mestre A, Villalobos A, Quintavalla R, Monreal M, Gender-related differences in the outcome of patients with venous thromboembolism and thrombophilia, Thromb Research 2017 ; 151 : S11-S15
7. White RH, Zhou H, Murin S, et al. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996, Thromb Haemost 2005 ; 93 : 298–305.
8. Rosendaal FR, Venous thrombosis : a multifocal disease, Lancet 1999 ; Vol353(9159) : 1167-73.
9. Laroche JP, Righini M, Thrombose veineuse Mode d'emploi, 2004
10. Van Sluis G. L, Söhne M, El Kheir D. Y, Tanck M. W, Gerdes V. E. A, Büller H. R, Family history and inherited thrombophilia, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006 ; 4(10) : 2182-2187

11. Bezemer ID, Van der Meer F, Eikenboom J, Rosendaal FR, Doggen C, The Value of Family History as a Risk Indicator for Venous Thrombosis, Arch Intern Med 2009 ; 169(6) : 610-615
12. Masuda EM, Lee RW, Olazaki IJ, Benyamini P, Kistner RL, Thrombophilia testing has limited usefulness in clinical decision-making and should be used selectively, Journal Of Vascular Surgery, Crossmark 2015 ; 3 : 228-35
13. Franchini M, Mannucci P, ABO blood group and thrombotic vascular disease, Thromb Haemost 2014 ; 112 : 1103-1109.
14. Dentali F, Paola Sironi A.P, Ageno W, Turato S, Bonfanti C, Frattini F, Crestani S, Franchini M, Non-O Blood Type Is the Commonest Genetic Risk Factor for VTE: Results from a Meta-Analysis of the Literature, Thromb Hemost 2012 ; 38(05) : 535-548
15. Mannucci P, Franchini M, Classic thrombophilic gene variants, Thromb Haemost 2015 ; 114 : 885-889.
16. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D, Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism, Ann Intern Med 2009 ; 151(3) : 180-90
17. Chang SL, Huang YL, Lee MC, Hu S, Hslao YC, Chang SW, Chang CJ, Chen PC, Association of varicoce veins with incident venous thromboembolism and péripheral artery disease, JAMA 2018 ; 319(8) : 807-817.
18. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia, Br J Haematol 2010 ; 149(2) : 209–20
19. Middeldorp S, Evidence-based approach to thrombophilia testing, J Thromb Thrombolysis 2011 ; 31(3) : 275-281
20. Franchini M, The utility of thrombophilia testing, Clin Chem Lab Med 2014 ; 52(4) : 495-497
21. Pernod G et al, Recommendations on testing for thrombophiia in venous thromboembolic disease : A French consensus guideline, Journal des Maladies Vasculaires 2009, 34 : 156-203
22. Connors JM, Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis, N Engl J Med 2017 ; 377 : 1177-87

23. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C, Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors : prospective cohort study, *Lancet* 2003, 362 : 523-26
24. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vanderbroucke JP, Rosendaal FR, Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events, *JAMA* 2005 ; 293 : 2352-2361
25. Coppens M, Reijnder JH, Middeldorp S, Doggen CJM, Rosendaal FR, Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis, *Journal of thrombosis and Haemostasis* 2008 ; 6 : 1474-1477
26. De stefano V, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, Leone G, The risk of recurrent thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C, protein S, *hematologica* 2006 ; 91 : 695-698
27. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksein RH, De Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachotiannopoulos PG, Krilis SA, International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS), *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 295-306
28. Schulman S, Svenungsson E, Staffan G, Anticardiolipin Antibodies Predict Early Recurrence of Thromboembolism and Death Among Patients with Venous Thromboembolism Following Anticoagulant Therapy, *The American Journal of Medicine* 1998 ; 104 : 332-33
29. Garcia D, Akl EA, Carr R, Kearon C, Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism : a systematic review, *Blood* 2013 ; 122 : 817-824
30. Den Heijer M, Willems HPJ, Blom H, Gerrits W, Cattaneo M, Eichinger S, Rosendaal FR, Bos G, Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a randomized, placebo-controlled, double-blind trial, *Blood* 2007 ; 109 : 139-144
31. Kyrle P.A, Minar E., Hirschl M., Bialonczyk C, Stain M., Schneider B, Weltermann A, Speiser W, Lechner K, Eichinger S., High Plasma Levels of Factor VIII and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism, *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 457-462
32. De Haan HG, Van Hylckama A, Lotta LA, Gorski M, Bucciarelli P, Martinelli I, Baglin T, Peyvandi F, Rosendaal FR, Targeted sequencing to identify novel genetic risk factors

for deep vein thrombosis : a study of 734 genes, Original article, Clinical Haemostasis and Thrombosis 2018

33. Dentali F, Franchini M, Recurrent venous thromboembolism : a role for ABO blood group ? Thromb Haemost 2013 ; 110 : 1110-1111.
34. Favaloro EJ, The futility of thrombophilia testing, Clin Chem Lab Med 2014 ; 52(4) : 499-503
35. Biologie des anomalies de l'hémostase, Avis sur les actes, HAS ; Juillet 2011
36. Les fiches de la lettre du médecin vasculaire, portail vasculaire. 2012
37. Site du Conseil National de l'Ordre des Médecins sur <https://www.conseil-national.medecin.fr>
38. Evaluation de la pratique clinique des médecins généralistes de la région de Midi-Pyrénées concernant la prescription du bilan étiologique dans la maladie thromboembolique veineuse, Anna JANAS ; 2015 TOU3 1084
39. Kwon AJ, Roshal M, Desancho MT, Clinical adherence to thrombophilia screening guidelines at a major tertiary care hospital, J Thromb Haemost 2016 ; 14 : 982-6
40. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. La démographie des médecins (RPPS). 2017
41. Kearon, C. , Parpia, S. , Spencer, F.A. , Baglin, T. , Stevens, S.M. , Bauer, K.A. , Lentz, S.R. , Kessler, C.M. , Douketis, J.D. , Moll, S. , Kaatz, S. , Schulman, S. , Connors, J.M. , Ginsberg, J.S. , Spadafora, L. , Liaw, P.C. , Weitz, J.I. , Julian, J.A. , D-dimer levels and recurrence in patients with unprovoked VTE and a negative qualitative D-dimer test after treatment, Thrombosis Research 2016 ; 146 :119-126
42. Alain JS, Gueret P, Le Gallou T, Cazalet C, Lescoat A, Jego P, Hereditary thrombophilia testing and its therapeutic impact on venous thromboembolism disease : results from a retrospective single center study of 162 patients, La revue de Médecine Interne 2016 ; 37(10) : 661-666
43. Gerhardt A, Scharf R, Greer I, Zotz R, Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium, Blood 2016 ; 128(19) :2343-2349

44. Rossi E, Ciminello A, Za T, Betti S, Leone G, De stefano V, In families with inherited thrombophilia the risk of venous thromboembolism is dependent on the clinical phenotype of the proband, *Thromb Haemost* 2011 ; 106 :
45. Couturaud F, Leroyer C, Tromeur C, Julian JA, Kahn Sr, Ginsberg Js, Wells PS, Douketis JD, Mottier D, Kearon C, Factors that predict thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism, *Blood* 2014 ; 124(13) : 2124-2130
46. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, Van der Meer J, Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis : results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives, *Blood* 2009 ; 113(21) : 5314-22
47. Le courrier de la biologie médicale, Contraception et thrombophilie : attention, prudence ! 2017
48. Gartner V, Weber M, Eichinger S, The emotional impact of genetic testing and aspects of counseling prior to prescription of oral contraceptives, *Contraception* 2008 ; 78(5) : 392-8
49. Dépistage de la thrombophilie avant une primo-prescription de contraception hormonale combinée, HAS ; Janvier 2015
50. Suchon P, Al Frouh F, Henneuse A, Manal I, Brunet D, Barthet MC, Aillaud MF, Venton G, Alessi MC, Tregouet DA, Morange PE, Risk factors for venous thromboembolism in women under combined oral contraceptive : The PILI Genetic Risk Monitoring (PILGRIM) Study, *Thromb Haemost* 2016; 115(01): 135-142
51. Cohn DM, Vansenne F, De Borgie C, Middeldorp S, Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism, *Cochrane Database of Systematic Review* 2009
52. Cohn DM, Middeldorp S, Early termination of the multicentre randomised clinical trial to evaluate the benefit of testing for thrombophilia following a first venous thromboembolism: the NOSTRADAMUS study, *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008 ; 152(38) : 2093-2094
53. Garcia-Horton A, Kovacs MJ, Abdulrehman J, Tylor JE, Sharma S, Lazo-Langner A, Impact of thrombophilia screening on venous thromboembolism management practices, *Thrombosis Research* 2017 ; 149 : 76-80

54. Van Vlijmen EFW, Wiewel-Verschueren S, Monster TBM, Meijer K, Combined oral contraceptive, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism : a systematic review and meta-analysis, *J Thromb Haemost* 2016 ; 14 : 1393-403
55. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC, Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism, *Contraception* 2004 ; 70 : 437-441
56. Canonico M et al, Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration : the ESTHER Study, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006, 4 : 1259–1265
57. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA, Thrombophilia in pregnancy : a systematic review, *British Journal of Haematology* 2006 ; 132 : 171-196
58. Watson HG, Baglin T, Guidelines on travel-related venous thrombosis, *British Journal of Haematology* 2010 ; 152 : 31-34
59. Schreijer AJ, Cannegieter SC, Doggen CJ, Rosendaal FR, The effect of flight-related behaviour on the risk of venous thrombosis after air travel, *British Journal of Haematology* 2008 ; 144 : 425-429
60. Rosendaal FR, Air travel and thrombosis, *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002 ; 32 : 341-342
61. Site du Centre de Biologie Médicale 25 (CBM25), Analyses génétiques ; <https://www.cbm25.fr>
62. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GDO, Clark P, Geaves M, Walker ID, Langhorne P, Brenkel I, Regan L, Greer IA, Screening for thrombophilia in high situations : systematic review and cost-effectiveness analysis. The TREATS study, *Health Technol Assess* 2006 ; 10(11)
63. Cohn DM, Vansenne F, Kaptein AA, De Borgie CA, Middeldorp S, The psychological impact of testing for thrombophilia : a systematic review, *J Thromb Haemost* 2008 ; 6 : 1099-104
64. Legnani C, Razzaboni E, Gremigni P, Ricci Bitti PE, Favaretto E, Palareti G, Psychological impact of testing for thrombophilic alterations, *Thromb Haemost* 2006 ; 96 : 348-55.

65. Bank I, Scavenius M, Buller HR, Middeldorp S, Social aspects of genetic testing for factor V Leiden mutation in healthy individuals and their importance for daily practice, *Thromb Research* 2004 ; 113 : 7-12

# Annexes

*Annexe 1 : Manucci et al, Thromb Haemost, 2015*

**Table 1: Prevalence of thrombophilia abnormalities and relative risk of venous thromboembolism (VTE).**

| Thrombophilia abnormality          | Prevalence (%)     |                   | Relative risk |                |
|------------------------------------|--------------------|-------------------|---------------|----------------|
|                                    | General population | Patients with VTE | First VTE     | Recur-rent VTE |
| Antithrombin deficiency            | 0.02–0.2           | 1                 | 50            | 2.5            |
| Protein C deficiency               | 0.2–0.4            | 3                 | 15            | 2.5            |
| Protein S deficiency               | 0.03–0.1           | 2                 | 10            | 2.5            |
| Factor V Leiden (heterozygous)     | 5                  | 20                | 7             | 1.5            |
| Factor V Leiden (homozygous)       | 0.02               | 1.5               | 80            | -              |
| Prothrombin G20210A (heterozygous) | 2                  | 6                 | 3–4           | 1.5            |
| Prothrombin G20210A (homozygous)   | 0.02               | <1                | 30            | -              |
| Non-O blood group                  | 55–57              | 75                | 2             | 2              |




**Annexe 2 : Critères de Sydney pour diagnostic SAPL, selon Miyakis 2006**

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Critères cliniques      | <p><b>1. Thromboses vasculaires :</b> Un ou plusieurs épisodes cliniques de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux, dans n'importe quel organe ou tissu. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif validé (tel qu'imagerie ou anatomopathologie). En cas de confirmation anatomopathologique, la thrombose doit être présente sans inflammation significative de la paroi vasculaire.</p> <p><b>2. Grossesses pathologiques :</b></p> <p><i>a.</i> Un ou plusieurs décès inexpliqués de fœtus morphologiquement normaux, pendant ou au-delà de la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse, la normalité de la morphologie fœtale ayant été documentée par un examen échographique ou un examen direct du fœtus.</p> <p><i>b.</i> Ou : Une ou plusieurs naissances prématurées de nouveau-nés morphologiquement normaux, avant la 34<sup>e</sup> semaine de grossesse à cause : d'une pré-éclampsie ou d'une éclampsie sévère, ou de signes caractéristiques d'insuffisance placentaire.</p> <p><i>c.</i> Ou : Au moins trois avortements spontanés consécutifs inexpliqués, avant la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse, après avoir exclu les anomalies anatomiques ou hormonales maternelles et les anomalies chromosomiques paternelles et/ou maternelles.</p> |
| Critères de laboratoire | <p><b>1.</b> Présence d'un anticoagulant lupique, dans le plasma, à au moins deux occasions, à au moins 12 semaines d'intervalle, détectés selon les recommandations de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH)</p> <p><b>2.</b> Présence d'un anticorps anti-cardiolipine, d'isotype IgM et/ou IgG, dans le plasma ou le sérum, à un titre moyen ou élevé (tel que &gt; 40 GPL ou MPL, ou &gt; 99<sup>e</sup> percentile, par exemple), à au moins deux occasions, à au moins 12 semaines d'intervalle, mesuré par une technique ELISA standard.</p> <p><b>3.</b> Présence d'un anticorps anti-β<sub>2</sub>-glycoprotéine I, d'isotype IgM et/ou IgG, dans le plasma ou le sérum (à un titre &gt; 99<sup>e</sup> percentile, par exemple), à au moins deux occasions, à au moins 12 semaines d'intervalle, mesuré par une technique ELISA standard, mesuré selon les procédures recommandées.</p>  |

\* Un syndrome des antiphospholipides est retenu si au moins un des critères cliniques et un des critères de laboratoire ci-dessus sont réunis.

**Annexe 3 : Fiche de renseignement en vue d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne :**



**CERBA**

**RENSEIGNEMENTS EN VUE DE L'EXAMEN DES  
CARACTERISTIQUES GENETIQUES**  
Prédisposition génétique et pharmacogénétique  
(HLA, thrombophilie, hémochromatose, ...)

Secrétariat :  
Tél : 01 34 40 20 20  
Fax : 01 34 40 21 29  
e-mail : [SRC@lab-cerba.com](mailto:SRC@lab-cerba.com)

---

LABORATOIRE AUTORISE POUR LA REALISATION DES EXAMENS DES CARACTERISTIQUES GENETIQUES D'UNE PERSONNE

| PATIENT                   | ASPECTS LEGAUX : joindre impérativement →   |
|---------------------------|---|
| Nom : .....               | <input type="checkbox"/> Attestation de consultation confirmant que le prescripteur a recueilli le consentement éclairé du patient<br><b>OU</b> à défaut, le consentement du patient<br><br><input type="checkbox"/> Coordonnées du prescripteur à qui transmettre les résultats. |
| Prénom : .....            |   |
| Date de naissance : ..... |   |

---

**THROMBOPHILIE**

**Contexte de la demande**

Exploration d'un cas index (le patient a présenté un épisode de thrombose veineuse ou une pathologie vasculaire placentaire)  
 Exploration d'un sujet apparenté (enquête familiale)

**Examens demandés** :  FV Leiden (R506Q)  FII Prothrombine mutation 20210 G>A  MTHFR variant thermolabile (677 C>T)

---

**HEMOCHROMATOSE**

**Contexte de la demande**

Sujet ayant un parent au premier degré porteur de la mutation C282Y à l'état homozygote, à l'exclusion des sujets mineurs et des mères ménopausées, ou ne désirant plus avoir d'enfant  
 Sujet ayant une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine observée au cours d'un bilan général (CS-Tf supérieur à 45 %, confirmé sur un deuxième prélèvement)  
 Autres contextes

**Examens demandés** :  HFE1 C282Y (p.Cys282Tyr)  HFE1 H63D (p.His63Asp)  HFE1 S65C (p.Ser65Cys)  
 Ferroportine\*  Récepteur 2 transferrine\*  Autre\* : ..... \* examen transmis

---

**HLA**

**Contexte de la demande** : suspicion ou bilan de :

Maladie auto-immune  Spondylarthrite ankylosante  Maladie de Behçet  Uvéite  Polyarthrite rhumatoïde  Maladie coeliaque  
 Diabète  Narcolepsie  Rhumatologie  Ophtalmologie  Diabétologie  
 Renseignements cliniques éventuels : .....

**Examens demandés** :

**typage HLA Classe I** → HLA recherché :  HLA B27  HLA B51(5)  HLA A29  autre : .....

**typage HLA Classe II** → HLA recherché :  DR1  DR4  DR3  DR5  DQ2/DQ8  DQB1\*0602  autre : .....

recherche de l'allèle HLA-B\*27 seul (génotypage)  
 N.B. : Patient HIV+ et HLA-B\*57:01 : voir PHARMACOGENETIQUE

---

**PHARMACOGENETIQUE**

**Contexte de la demande**

patient HIV+  patient HCV+  néoplasie  
 Bilan pré-thérapeutique  Etiologie toxicité  Etiologie échec thérapeutique  
 Autre indication (précisez) : .....

**Molécule incriminée** :  Abacavir  Peginterferon  Ribavirine  Irinotécan  Autre (précisez) : .....

**Examens demandés** :  HLA-B\*57:01 (génotypage)  UGT1A1 (génotypage)  IL28B/IFNL4 (génotypage)  ITPA (génotypage)  
 Autre (préciser) : .....

---

**DESORDRES METABOLIQUES**

**Contexte de la demande**

Maladie neurodégénérative  Dyslipoprotéïnémie **Examen demandé** :  APOE (génotypage)

**Maladie de Gilbert** :  hyperbilirubinémie  suspicion clinique **Examen demandé** :  UGTA1 (génotypage)

Déficit en  $\alpha$ 1Antitrypsine  suspicion clinique : pulmonaire, hépatique **Examen demandé** :   $\alpha$ 1-AT (génotypage)

Suspicion d'intolérance primaire au lactose **Examen demandé** :  gène LCT (génotypage)

---

Laboratoire Cerba - 95066 Cergy Pontoise Cedex 9 - France - CERBA SELAFA au capital de 960 000 €  
 RCS Pontoise D 402 928 786 - ENREGISTREMENT N°95.9 - Internet : [www.lab-cerba.com](http://www.lab-cerba.com)  
 INDFRG.doc - 03/11/2017



**Annexe 4 : Consentement écrit en vue d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne :**



Secrétariat :  
Tél : 01 34 40 20 20  
Fax : 01 34 40 21 29  
e-mail : SRC@lab-cerba.com

**CONSENTEMENT EN VUE D'UN EXAMEN  
DES CARACTERISTIQUES GENETIQUES D'UNE PERSONNE**  
(décret n°2008-321 du 4 avril 2008)

- 1 COPIE à envoyer au Laboratoire avec le prélèvement
- 1 COPIE à conserver dans le dossier médical

**ATTESTATION DE CONSULTATION MEDICALE INDIVIDUELLE** Préalable à la réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales

Je soussigné..... Docteur en Médecine,

Conformément aux articles R.1131-4 et R. 1131-5 du décret n° 2008-321 du 4 avril 2008, certifie avoir reçu en consultation ce jour le(la) patient(e) sous-nommé(e) afin de lui apporter les informations sur les caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement.

Fait à , le .....

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <u>Signature du médecin</u> | <u>Coordonnées du Médecin Prescripteur</u> |
|-----------------------------|--|

**CONSENTEMENT POUR LA REALISATION D'EXAMENS DES CARACTERISTIQUES GENETIQUES D'UNE PERSONNE** Conformément aux articles 1131-4 et 1131-5 du 4 avril 2008

Je soussigné(e) M..... né (e) le .....

Demeurant à : .....

Reconnais avoir reçu par le Dr..... les informations sur les examens des caractéristiques génétiques qui seront réalisés afin :

- de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie génétique en relation avec mes symptômes ;
- de confirmer ou d'infirmer le diagnostic pré-symptomatique d'une maladie génétique ;
- d'identifier un statut de porteur sain (recherche d'hétérozygote ou d'un remaniement chromosomique)
- d'évaluer ma susceptibilité génétique à une maladie ou à un traitement médicamenteux.

Pour cela, je consens :

- au prélèvement qui sera effectué chez moi
- au prélèvement qui sera effectué chez mon enfant mineur ou une personne majeure sous tutelle
- au prélèvement qui sera effectué chez mon fœtus mort

Si une partie du prélèvement reste inutilisée après examen,

je consens à ce qu'il puisse être intégré, le cas échéant, à des fins de recherche scientifique.

Dans ce cas, l'ensemble des données médicales me concernant seront protégées grâce à une anonymisation totale. En conséquence, je suis conscient que ces études scientifiques effectuées ne seront sans aucun bénéfice ni préjudice pour moi.

Fait à , le .....

|  |
|--|
| <u>Signature du patient adulte<br/>ou du représentant légal de l'enfant mineur<br/>ou du tuteur légal de l'adulte sous tutelle :</u> |
|--|

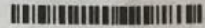
**Annexe 5 : Fiche de liaison Thrombophilie :**

**Docteur Jean-Pierre LAROCHE**

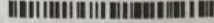
Selari MEDVASC

Angiologie - Médecine Vasculaire

84 1 70218 6



RPPS 1 0003 40 3242



Ancien interne du CH d'Avignon

Praticien hospitalier temps partiel du CHU de Montpellier

Chargé d'enseignement à la faculté de médecine de Montpellier

Membre titulaire du Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire

Ancien Président du Collège National Professionnel de Médecine Vasculaire

Président de l'ODPC-MV

HR / R

Date : 6 juillet 2018

## Fiche de liaison THROMBOPHILIE

Nom :

Date de Naissance :

Médecin traitant : **Dr**

**Nature de la Maladie Thrombo embolique Veineuse : ASYMPTOMATIQUE**

Type de l'anomalie : **Mutation Facteur V Leiden hétérozygote**

**Traitement recommandé : Pas de traitement**

**Enquête familiale** : faite

En cas de situation à risque veineux, veuillez prévenir votre médecin traitant de la nature de votre anomalie de l'hémostase surtout si :

- . Vous êtes immobilisé : lit, plâtre .... (> 4j)
- . En cas de toute intervention chirurgicale
- . En cas de voyage en avion > 6h
- . En cas de grossesse
- . En cas de mise en place d'une contraception orale
- . En cas de mise en place d'un traitement hormonal substitutif
- . Chaque fois que vous consultez un médecin qui ne vous connaît pas, surtout un *anesthésiste, votre gynécologue*

**Dr Jean Pierre Laroche**

Site internet :



1139, chemin du lavarain - 84000 AVIGNON

Tél : 04 90 85 17 96 - Fax : 04 90 86 20 09 - Mobile : 06 82 14 10 73 e-mail: [echoraljp@gmail.com](mailto:echoraljp@gmail.com)

En cas d'urgence la semaine : 04 90 85 17 96 - le week-end : 04 90 27 07 07



### **DOCUMENT D'INFORMATION DESTINE AU PATIENT**

Vous êtes porteurs d'une **THROMBOPHILIE**. Cette anomalie a été mise en évidence chez vous parce que vous avez soit présenté une phlébite et/ou une embolie pulmonaire ou parce que vos parents ou vos frères ou sœurs présentent une thrombophilie.

**DIAGNOSTIC** : il s'agit d'une anomalie biologiquement identifiable recherchée par test de laboratoire, encore appelé "thrombophilie biologique", qui regroupe **les anomalies et particularités constitutionnelles (génétiques) ou acquises de la coagulation** qui prédisposent à la phlébite et/ou à l'embolie pulmonaire uniquement.

**COMMENT RECHERCHER UNE THROMBOPHILIE ?** : Par une prise de sang.

**QUAND RECHERCHER UNE THROMBOPHILIE ?** : En cas de survenue **SPONTANEE de phlébite et/ou d'embolie pulmonaire, sans facteur déclenchant** surtout si vous avez moins de 50 ans. Cette recherche peut être réalisée en phase aigüe de la phlébite et/ou de l'embolie pulmonaire, mais aussi à distance de l'épisode et en dehors de traitement anticoagulant, lequel peut perturber les résultats.

#### **LISTE DES THROMBOPHILIES "GÉNÉTIQUES", HÉRÉDITAIRES :**

- Déficit en antithrombine (AT)
- Déficit en protéine C
- Déficit en protéine S
- Mutation du Facteur V de Leiden, à l'état hétérozygote ou homozygote
- Mutation du Facteur II de Leiden, à l'état hétérozygote ou homozygote

#### **LISTE DES THROMBOPHILIES ACQUISES, NON HÉRÉDITAIRES :**

- Syndrome des antiphospholipides (SAPL)

**LES ANOMALIES GÉNÉTIQUES SONT LES PLUS FRÉQUENTES. DANS LA MESURE OÙ IL S'AGIT D'UNE ANOMALIE GÉNÉTIQUE IL N'Y A AUCUN TRAITEMENT MÉDICAL.**

**MAIS ALORS À QUOI BON LES RECHERCHER ?** : Leur mise en évidence permet de comprendre pourquoi vous avez présenté une phlébite et/ou une embolie pulmonaire sans raison évidente. De plus leur découverte permettra dans certaines circonstances dites à risque veineux (intervention chirurgicale, immobilisation, traitement hormonal, grossesse, voyage en avion) de mettre en place une prévention du risque de la phlébite. Dernier point si vous avez des enfants il sera important pour eux de rechercher ces anomalies, toujours dans le but de prévenir la phlébite dans les circonstances décrites précédemment.

Lorsque l'on est porteur d'une thrombophilie, il est nécessaire de disposer d'un document attestant cette anomalie et de le montrer chaque fois que vous consultez un médecin qui ne vous connaît pas, quel que soit sa spécialité.



**Annexe 7 : Questionnaire distribué aux différents médecins généralistes :**

**PRESCRIPTION DU BILAN DE THROMBOPHILIE EN PRESENCE D'UNE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE ET CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES : EVALUATION DES PRATIQUES EN MEDECINE GENERALE (REGION LANGUEDOC-ROUSSILLON)**

*La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) correspond aux thromboses veineuses profondes (TVP) et superficielles (TVS) et, les embolies pulmonaires (EP). Il s'agit d'une affection complexe qui résulte de nombreux facteurs de risque environnementaux et génétiques. Les facteurs biologiques de risque (correspondant à la thrombophilie) sont associés à la maladie thromboembolique veineuse mais leur identification est rare et leur interprétation est difficile. La recherche de facteur biologique de risque devant un épisode de MTEV en pratique quotidienne reste donc à discuter. Les médecins généralistes sont en première ligne pour la gestion de ces évènements pourtant, les déterminants de la prescription et de l'interprétation du bilan de thrombophilie en médecine générale ne sont pas connus*

**DONNEES GENERALES**

**Vous êtes :**     Une Femme     Un Homme

**Quel est votre âge :**    \_\_\_ ans

**Votre secteur d'exercice ?**     Rural     Urbain     Semi-rural

**Votre mode d'exercice ?**     Pratique en groupe     Pratique isolée

**Votre département d'exercice ?**

- Aude(11)
- Gard(30)
- Hérault(34)
- Lozère(48)
- Pyrénées-Orientales(66)

**En quelle année avez-vous débuté votre activité professionnelle ?**    \_\_\_\_\_

**Comment estimez-vous vos connaissances au sujet des recommandations concernant la recherche d'un facteur biologique de risque dans un contexte de maladie thromboembolique veineuse ? (sur une échelle de 0 à 10, entourez votre réponse)**

Très mauvais – 0 -----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10 - Excellent

**Avez-vous participé à des formations médicales continues ou autre formations (congrès, littérature...) sur la maladie thromboembolique veineuse ou sur la thrombophilie au cours des 5 dernières années ?**

- Oui     Non     NSP

**Si OUI, selon quelles modalités ?**    *(Question à choix multiples)*

- Sources officielles (Ministère, HAS...)     Revues médicales spécialisées

- Congrès, réunions scientifiques
- Internet, médias...
- Visiteurs de l'industrie pharmaceutique
- Autres
- Enseignements postuniversitaires, diplômes universitaires...

**En moyenne, à quelle fréquence vous êtes-vous retrouvé(e) confronté(e) à la prise en charge d'un évènement thromboembolique veineux au cours de l'année écoulée ? (Question à choix unique)**

- Toutes les semaines  Tous les mois  Tous les 3 mois  Tous les 6 mois  Tous les ans  Jamais

### **PRESCRIPTION DU BILAN DE THROMBOPHILIE**

**Chez un patient présentant un évènement thromboembolique veineux, vous arrive-t-il de prescrire une recherche de facteur biologique de risque (ou « bilan de thrombophilie ») ?**

- Oui  Non  NSP

**Si NON pourquoi ? (Question à choix multiples)**

- Cela ne changera pas ma prise en charge thérapeutique de l'évènement thromboembolique
- Je ne suis pas assez informé sur la pathologie
- J'adresse directement le patient à un spécialiste (médecin vasculaire, hématologue...)
- Autres (préciser) \_\_\_\_\_

**Si OUI, que prescrivez-vous exactement ? (Question à choix multiples)**

- Protéine C (PC)
- Protéine S (PS)
- Antithrombine (AT)
- Anticoagulant circulant de type lupique
- Anticorps anti B2GP1
- Anticorps anticardioline
- Mutation du facteur II (prothrombine)
- Mutation du facteur V (de Leiden)
- Facteur II
- Facteur V
- Facteur VIII
- Homocystéinémie
- D-dimères
- « Bilan de thrombophilie » sans préciser

**Dans quelles situations cliniques le prescririez-vous ? (Questions à choix multiples) :**

Rq : un facteur déclenchant est défini par une immobilisation prolongée, une chirurgie, une néoplasie active...

- **En cas de thrombose veineuse proximale ou d'embolie pulmonaire SANS facteur de risque déclenchant chez un patient de MOINS de 50 ans**

- Au 1<sup>er</sup> épisode  Si récurrence  Jamais  Chez les hommes  Chez les femmes  NSP

- **En cas de thrombose veineuse proximale ou d'embolie pulmonaire SANS facteur de risque déclenchant chez un patient de PLUS de 50 ans**

- Au 1<sup>er</sup> épisode  Si récurrence  Jamais  Chez les hommes  Chez les femmes  NSP

- **En cas de thrombose veineuse proximale ou d'embolie pulmonaire AVEC facteur de risque déclenchant chez un patient de MOINS de 50 ans**

- Au 1<sup>er</sup> épisode  Si récurrence  Jamais  Chez les hommes  Chez les femmes  NSP

- **En cas de thrombose veineuse proximale ou d'embolie pulmonaire AVEC facteur de risque déclenchant chez un patient de PLUS de 50 ans**

Au 1<sup>er</sup> épisode     Si récursive     Jamais     Chez les hommes     Chez les femmes     NSP

- **En cas de thrombose veineuse profonde distale**                       Oui             Non             NSP

- **En cas de thrombose veineuse superficielle**                       Oui             Non             NSP

- **Enquête familiale chez les apparentés asymptomatiques de 1<sup>er</sup> degré si un facteur biologique de risque constitutionnel est retrouvé chez le cas index**

Oui     Non     NSP

- **Chez un patient présentant un épisode thromboembolique veineux avec antécédent familial d'évènements thromboemboliques veineux, sans facteur biologique de risque connu**

Oui     Non     NSP

- **Chez une jeune fille de 15 ans, avant la prescription d'une contraception orale œstro-progestative, sans antécédents d'évènement thromboembolique ni de thrombophilie familiale connue**

Oui     Non     NSP

### **PRISE EN CHARGE**

**Pensez-vous que l'identification d'un facteur biologique de risque a une répercussion sur la prise en charge ?**

Oui     Non     NSP

**D'après-vous, quelles situations exposent au risque de récursive d'un évènement thromboembolique veineux ?**                      *(Question à choix multiples)*

- Mutation FII ou FV Leiden à l'état hétérozygote en absence d'autres facteurs de risque
- Mutation FII ou FV Leiden à l'état homozygote ou hétérozygote composite en absence d'autres facteurs de risque
- Déficit en antithrombine ou Protéine C ou Protéine S en absence d'autres facteurs de risque
- Syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) en absence d'autres facteurs de risque
- Histoire personnelle et/ou familiale de maladie thrombo-embolique veineuse
- Episode thrombo-embolique veineux provoqué à l'âge jeune (< 50 ans)
- Episode thrombo-embolique veineux idiopatique à l'âge jeune (< 50 ans)
- NSP

**Dans quelles circonstances prolongez-vous l'anticoagulation du patient au-delà des durées classiques de 3 ou 6 mois ?**                      *(Question à choix multiples)*

- Mutation FII ou FV Leiden à l'état hétérozygote en absence d'autres facteurs de risque



- Mutation FII ou FV Leiden à l'état homozygote ou hétérozygote composite en absence d'autres facteurs de risque
- Déficit Antithrombine ou Protéine C ou Protéine S en absence d'autres facteurs de risque
- Syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) en absence d'autres facteurs de risque
- Antécédents thromboembolique veineux personnels et/ou familiaux
- Episode thrombo-embolique veineux provoqué
- Episode thrombo-embolique veineux idiopatique
- J'adapte la durée de l'anticoagulation au contexte clinique quel que soit le résultat du bilan de thrombophilie
- NSP

**Dans quel cas prescrivez-vous une recherche de facteur biologique de risque aux apparentés au 1er degré d'un patient ayant présenté un épisode thromboembolique veineux ?**

***(Question à choix multiples)***

- Présence d'une mutation FII ou FV (Leiden) isolée à l'état hétérozygote
- Présence d'une mutation FII ou FV (Leiden) à l'état homozygote ou hétérozygote composite
- Présence d'un déficit Antithrombine ou Protéine C ou Protéine S
- Présence d'anticorps associés au syndrome des antiphospholipides
- Cas index jeune mais de statut biologique non connu
- NSP

**Pensez-vous que la positivité d'un facteur biologique de risque chez un patient asymptomatique, découvert notamment lors d'une enquête familiale, soit une contre-indication à :**

***(Question à choix multiples)***

- Une contraception orale œstro-progestative
- Un traitement hormonal substitutif
- Une grossesse
- Une chirurgie à risque thrombotique élevé
- NSP

**Chez ces mêmes patients (asymptomatiques avec présence d'un facteur biologique de risque), recommandez-vous une prévention médicamenteuse de la maladie thromboembolique veineuse en cas de voyage en avion de plus de 6-8h ?**

Oui

Non

NSP

**En cas d'identification d'un facteur biologique de risque, pensez-vous être suffisamment formé pour informer le patient, expliquer les recommandations d'usage et répondre aux questions du patient ?**

Oui

Non

NSP

**Connaissez-vous le coût d'un bilan de thrombophilie complet ? *(Question à choix unique)***

*Rq : bilan de thrombophilie complet : déficit en antithrombine, protéine C, protéine S, mutation facteur V de Leiden, mutation FII, syndrome des anticorps antiphospholipides*

moins de 100 €

entre 100 et 300€

entre 300 et 500€

plus de 500€

NSP

Souhaitez-vous recevoir une information concernant la prescription et l'interprétation du bilan de thrombophilie au cours de la maladie thromboembolique veineuse ?

Oui

Non

NSP

Si OUI, sous quelle forme ?

(Question à choix multiples)

- Document papier ou lettre
- Courrier électronique
- Lien vers site internet dédié
- Application sur smartphone
- Autres (préciser) \_\_\_\_\_

**Annexe 8 : Situations clinique de recherche de FBR 1 :**

|                               | TVP/ EP sans FRD<br><50ans                                    | TVP/EP sans FDR<br>>50ans                                     | TVP/EP avec FDR<br><50ans                                     | TVP/EP avec FDR<br>>50ans                                     |
|-------------------------------|---|---|---|---|
| <b>1<sup>er</sup> épisode</b> | 75<br>(56 prescription +<br>19 prescription -)<br><b>81 %</b> | 45<br>(32 prescription +<br>13 prescription -)<br><b>48 %</b> | 17<br>(12 prescription +<br>5 prescription -)<br><b>18 %</b>  | 6<br>(2 prescription +<br>4 prescription -)<br><b>7 %</b>     |
| <b>Récidive</b>               | 11<br>(6 prescription +<br>5 prescription -)<br><b>12 %</b>   | 31<br>(20 prescription +<br>11 prescription -)<br><b>33 %</b> | 51<br>(35 prescription +<br>16 prescription -)<br><b>55 %</b> | 43<br>(29 prescription +<br>14 prescription -)<br><b>46 %</b> |
| <b>Jamais</b>                 | 1<br>(ne prescrivant pas<br>de bilan)<br><b>1 %</b>           | 6<br>(5 prescription +<br>1 prescription -)<br><b>7 %</b>     | 18<br>(13 prescription +<br>5 prescription -)<br><b>19 %</b>  | 35<br>(29 prescription +<br>6 prescription -)<br><b>38 %</b>  |
| <b>Homme</b>                  | 16<br>(12 prescription +<br>4 prescription -)<br><b>17 %</b>  | 12<br>(9 prescription +<br>3 prescription -)<br><b>13 %</b>   | 8<br>(6 prescription +<br>2 prescription -)<br><b>9 %</b>     | 8<br>(6 prescription +<br>2 prescription -)<br><b>9 %</b>     |
| <b>Femme</b>                  | 20<br>(16 prescription +<br>4 prescription -)<br><b>22 %</b>  | 13<br>(10 prescription +<br>3 prescription -)<br><b>14 %</b>  | 10<br>(8 prescription +<br>2 prescription -)<br><b>11 %</b>   | 8<br>(6 prescription +<br>2 prescription -)<br><b>9 %</b>     |
| <b>NSP</b>                    | 4<br>(1 prescription +<br>3 prescription -)<br><b>4 %</b>     | 9<br>(5 prescription +<br>4 prescription -)<br><b>10 %</b>    | 6<br>(2 prescription +<br>4 prescription -)<br><b>7 %</b>     | 8<br>(2 prescription +<br>6 prescription -)<br><b>9 %</b>     |

**Annexe 9 : Prescription et présence de FDR et prescription et âge du patient :**

|                          | <u>1<sup>er</sup> épisode</u> | <u>Récidive</u>               |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Chez les plus de 50 ans  | <b>p=0.02268</b>              | p=0.5751                      |
| Chez les moins de 50 ans | <b>p=0.03088</b>              | p=0.5406                      |
| Avec FDR                 | <b>p=1.177<sup>e</sup>-06</b> | <b>p=6.947<sup>e</sup>-09</b> |
| Sans FDR                 | <b>p=4.151<sup>e</sup>-09</b> | <b>p=0.00394</b>              |

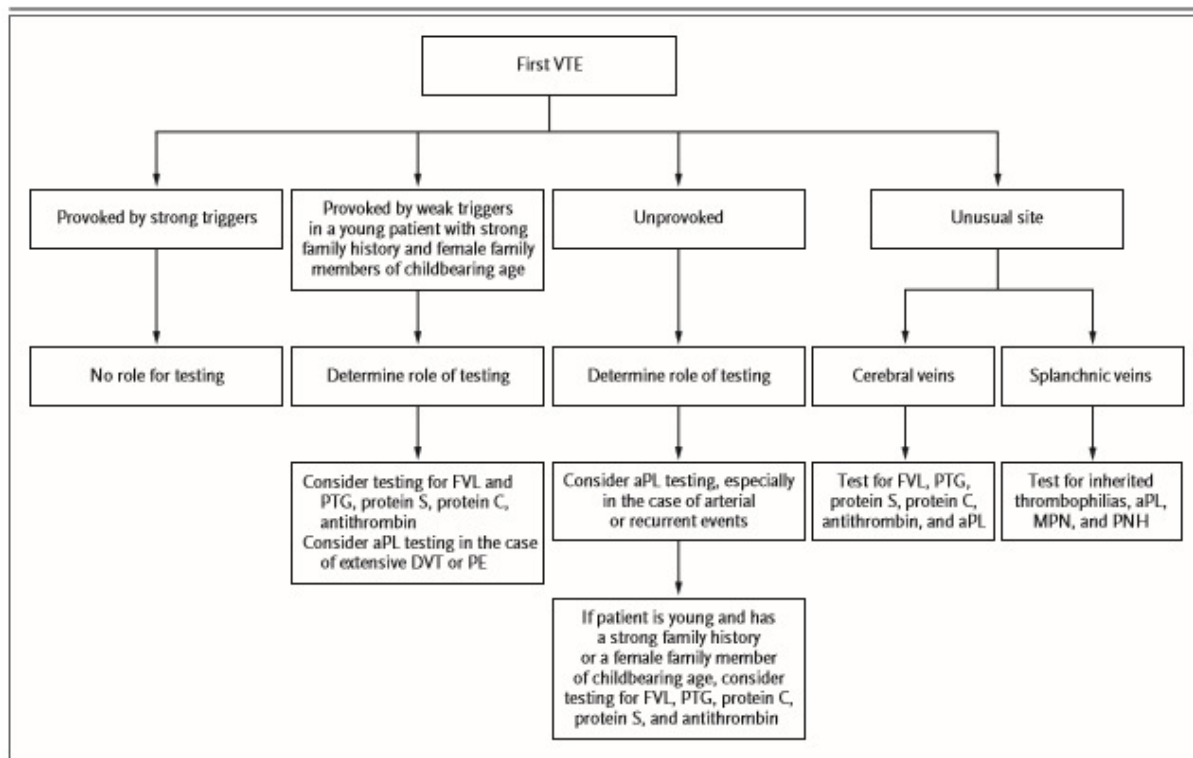
**Annexe 10 : Prescription et formation :**

|                                   | <u>1<sup>er</sup> épisode</u> | <u>Récidive</u> |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| Sans FDR chez les moins de 50 ans | p = 0.258                     | p = 0.8176      |
| Sans FDR chez les plus de 50 ans  | <b>p = 0.03024</b>            | p = 0.4473      |
| Avec FDR chez les moins de 50 ans | p = 0.77                      | p = 0.5309      |
| Avec FDR chez les plus de 50 ans  | p = 0.7947                    | p = 0.6265      |

**Annexe 11 : Situations clinique de recherche de FBR 2 :**

|            | <b>TVP distale</b>  | <b>TVS</b>  | <b>Enquête fam.</b>   | <b>MTEV avec ATCD sans FBR</b>                                | <b>Avant COOP</b>   |
|------------|---|---|---|---|---|
| <b>Oui</b> | 39<br>(29 prescription +<br>10 prescription -)<br><b>42 %</b> | 3<br>(2 prescription +<br>1 prescription -)<br><b>3 %</b>     | 66<br>(47 prescription +<br>19 prescription -)<br><b>71 %</b> | 74<br>(53 prescription +<br>21 prescription -)<br><b>80 %</b> | 11<br>(9 prescription +<br>2 prescription -)<br><b>12 %</b>   |
| <b>Non</b> | 38<br>(27 prescription +<br>11 prescription -)<br><b>41 %</b> | 83<br>(60 prescription +<br>23 prescription -)<br><b>89 %</b> | 12<br>(8 prescription +<br>4 prescription -)<br><b>13 %</b>   | 9<br>(6 prescription +<br>3 prescription -)<br><b>10 %</b>    | 75<br>(50 prescription +<br>25 prescription -)<br><b>81 %</b> |
| <b>NSP</b> | 16<br>(7 prescription +<br>9 prescription -)<br><b>17 %</b>   | 7<br>(1 prescription +<br>6 prescription -)<br><b>8 %</b>     | 15<br>(8 prescription +<br>7 prescription -)<br><b>16 %</b>   | 10<br>(4 prescription +<br>6 prescription -)<br><b>11 %</b>   | 7<br>(4 prescription +<br>3 prescription -)<br><b>8 %</b>     |

**Annexe 12** : Algorithme pour une sélection de patient chez qui rechercher un FBR après un premier épisode thromboembolique veineux :



**Figure 1. Algorithm for Selecting Patients with a First Venous Thromboembolism (VTE) for Thrombophilia Testing.**

In patients with a first VTE provoked by strong triggers, there is no role for thrombophilia testing. In young patients with VTE provoked by weak factors (minor surgery or prolonged air travel), testing can be considered, with the full understanding that results should not affect the initial management of VTE. Since patients with prior VTE are often considered for VTE prophylaxis at times of increased risk, regardless of thrombophilia status, it is often only female family members contemplating exogenous estrogen use or pregnancy who might benefit from knowing the results of testing for inherited thrombophilia in young patients with VTE provoked by weak triggers. Young patients with a first, unprovoked VTE also derive a limited personal benefit from testing for inherited thrombophilia, but the results might affect decisions about estrogen use or pregnancy management in female family members. For patients with unprovoked VTE, especially arterial thrombotic events, antiphospholipid antibody (aPL) testing (in vitro clotting assay for lupus anticoagulants and tests for anticardiolipin and anti-β<sub>2</sub> glycoprotein 1 antibodies) can be performed. Patients with thrombosis in splanchnic veins should also be screened for myeloproliferative neoplasms (MPN) such as polycythemia vera and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). DVT denotes deep-vein thrombosis, FVL factor V Leiden, PE pulmonary embolism, and PTG prothrombin gene mutation.

**Annexe 13** : VERBATIM entendus en consultation de thrombophilie constitutionnelle :

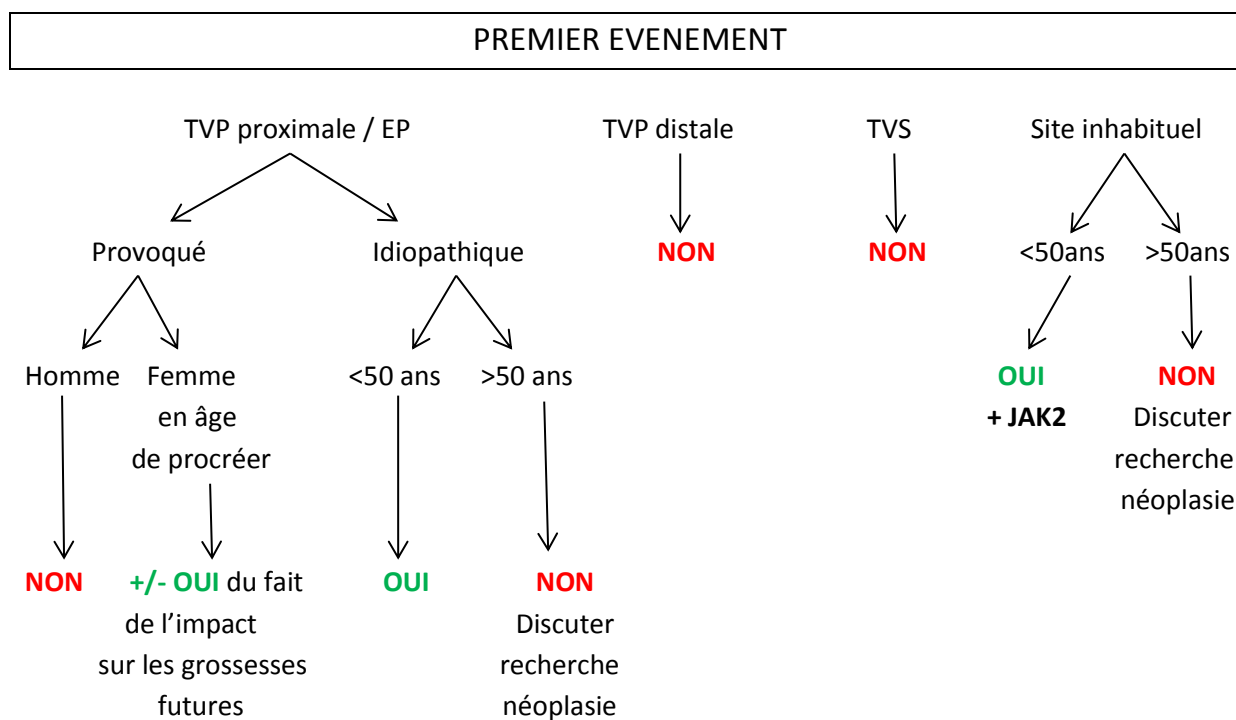
- Le couple : c'est ta famille
- Docteur est ce que l'on doit avoir des rapports sexuels protégés
- Est-ce que c'est contagieux
- Est-ce que je peux donner mon sang
- On m'a dit que je ne pourrai pas avoir d'enfants
- J'ai fait des fausses couches à cause de ma mutation génétique
- Toutes les pilules sont contre indiquées chez moi
- Est-ce que je peux bénéficier d'un stérilet
- Quel est le médicament qui fera disparaître mon anomalie génétique
- On me dit que je ne dois plus prendre l'avion
- L'Aspirine serai contre indiquée dans mon cas
- Est-ce que vous pouvez me prescrire un anticoagulant pour prévenir la phlébite (patiente symptomatique, bilan familial)
- On m'a dit que je risquai de mourir à tout moment
- Venant d'accoucher et porteuse d'une mutation du facteur V hétérozygote, je veux que l'on dépiste mon bébé tout de suite
- Est-ce que je risque un infarctus
- Depuis la découverte de ma mutation je suis toujours fatiguée
- Est-ce que je peux faire du sport, on me dit que c'est dangereux
- Si je dois être opérée est ce que c'est possible avec mon problème génétique
- C'est la mutation génétique qui a tué toute ma famille
- Je ne peux pas vivre avec cette mutation toute ma vie, faite quelque chose docteur
- Et mes varices c'est aussi la mutation ?
- Est-ce que l'Aspirine ça la fait disparaître
- Je ne peux plus faire des voyages en bus
- Est-ce que c'est du à la nourriture, Y a t-il un régime ?
- C'est certainement ma grand-mère qui est l'origine de cette mutation, elle m'a toujours semblé bizarre
- Est-ce que mes varices ont en relation avec mon problème génétique
- Est-ce que je vais automatiquement transmettre à mes enfants ma mutation génétique, on me dit que oui
- Depuis que l'on a découvert ma mutation je prends du poids, pourquoi?
- Je suis donc maintenant une handicapée, est ce que je peux avoir la carte d'handicapée
- On me dit que c'est la pilule qui m'a contaminée
- En cas de grossesse il faudra me faire des piqûres pendant toute la grossesse , est ce que c'est vrai ?
- Est-ce que je pourrai bénéficier d'un mi-temps thérapeutique

|   |
|---|
| <b>CHECK LISTE de L'INTERROGATOIRE DU PATIENT</b> |
|---|

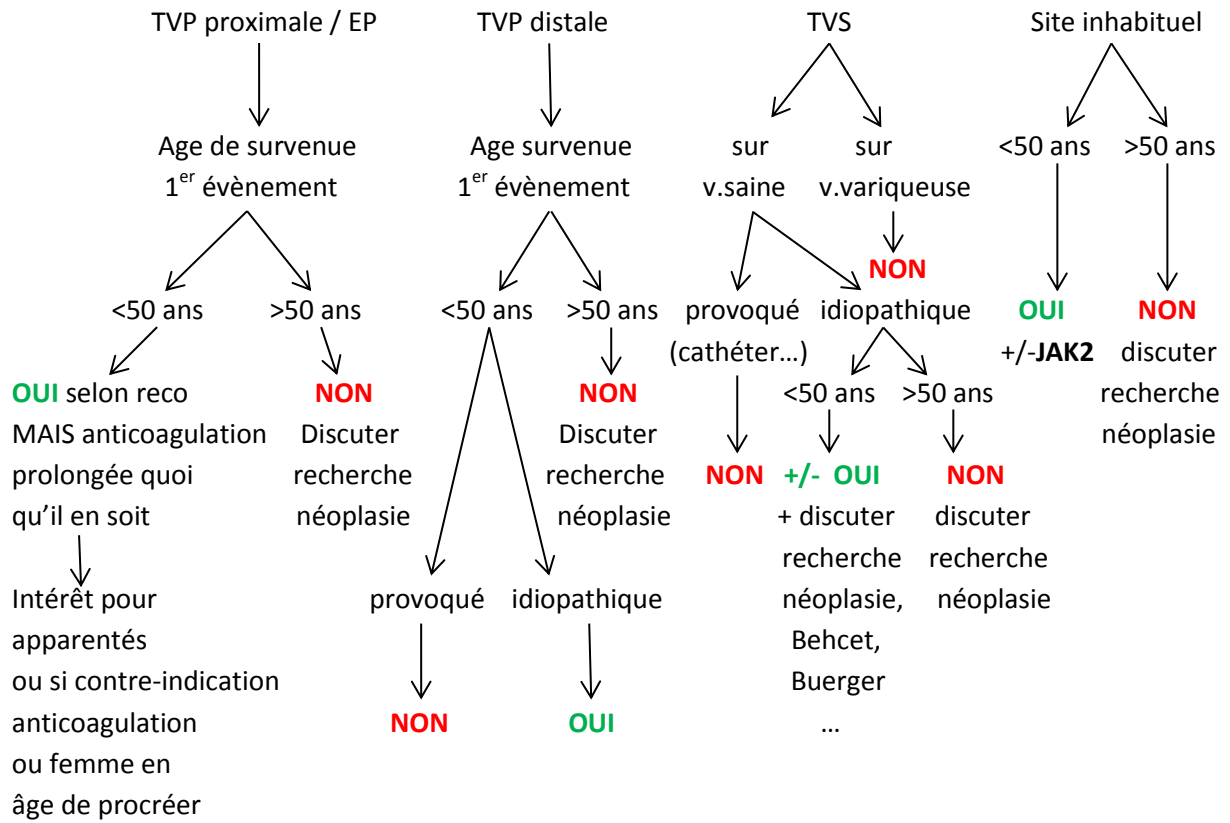
- Plutôt en faveur du bilan
- Plutôt en défaveur du bilan
  
- **Sexe** : Femme - Homme
- **Age** : < 50 ans - > 50 ans
- **ATCD personnel de MTEV** : Oui – Non
  - Si oui :
    - Nombre d'épisodes
    - siège de survenu
    - Idiopathique - provoqué
    - âge de survenue : < 50 ans - > 50 ans
- **ATCD familiaux au 1<sup>er</sup> degré (parents, fratrie, enfants) de MTEV** : Oui – Non
  - Si oui :
    - Nombres d'apparentés
    - Idiopathique - provoqué
    - Age de survenue : < 50ans - > 50ans
    - Facteur biologique de risque connu : Oui - Non
      - SAPL, FVL ou FII hétérozygote
      - FVL ou FII homozygotes ou hétérozygotes composites, Déficit en PC, PS, AT
- **ATCD Médicaux** : .....
  - Maladie systémiques telles que Lupus Erythémateux Disséminés (LED) ou Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI)
  - Pathologies chroniques : Neurologique, Néphrologique...
  - Groupe sanguin : O – Bombay - A2 – A - B - AB
- **Traitements personnels** : .....
  - Contraception Orale OestroProgestative (COOP), Traitement Hormonal Substitutif (THS)
  - L-asparaginase, chimiothérapie
  - Anticoagulants : AVK, Héparine, AOD **!/** aux erreurs d'interprétation !
- **Siège de la thrombose** :
  - Embolie pulmonaire
  - Thrombose veineuse profonde proximale
  - Thrombose veineuse profonde distale
  - Thrombose veineuse superficielle
  - Thrombose de site inhabituel
- **Facteur favorisante** +++ : Idiopathique – Provoquée

- **Rechercher dans les 3 mois précédents MTEV (facteur de risque majeur) :**
  - Immobilisation plâtrée
  - Fracture d'un membre inférieur ou traumatisme majeur
  - Chirurgie sous anesthésie générale de plus de 30 min (notamment chirurgie orthopédique ou digestive)
  - Alitement supérieur à 3 jours
- **Rechercher facteurs déclenchants autres :**
  - Cancer actif dans les 2 ans (cancer solide ou hémopathie)
  - Voyage récente de plus de 6 heures
  - Tabagisme
  - Obésité (IMC > 30)
  - Grossesse ou post partum

**Annexe 15** : Algorithme décisionnel :



# RECIDIVE





## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## RESUME

**Introduction** : La recherche d'un facteur biologique de risque (FBR) est trop réalisée lors de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Les bénéfices sont controversés. Les médecins généralistes sont en première ligne pour la gestion de ces évènements.

**Objectifs** : Connaitre la proportion de recherche de FBR, dans un contexte de MTEV, par les médecins généralistes de la région Languedoc-Roussillon. Identifier quels facteurs sont recherchés, dans quelles circonstances cliniques, et leur prise en charge.

**Méthodes** : Etude épidémiologique observationnelle descriptive, par enquête déclarative auprès d'un échantillon de médecins généralistes de la région Languedoc-Roussillon.

**Résultats** : Sur 115 médecins inclus, 55% recherchent un FBR en présence d'une MTEV : 92% les protéines S et C, 71% l'antithrombine, 68% la mutation Facteur V Leiden, 30% la mutation FIIG20210A, 46% l'anticoagulant circulant lupique, 41% l'anticorps anticardiolipine et 17% l'anticorps anti B2GP1. Les bilans étaient significativement plus prescrits lorsque les médecins n'étaient pas formés ( $p=0.025$ ). Chez un moins de 50 ans, lors de MTEV provoquée, 48% recherchent encore un FBR dès le premier épisode. Après 50 ans, 18% prescrivent un bilan pour une première MTEV idiopathique et 50% lors d'une récurrence. 71% effectuent une enquête familiale mais 52% ne savent pas quand la réaliser. Pour 82% des médecins, ces tests ont une répercussion sur la prise en charge. 85% des praticiens ne pensent pas être suffisamment formés et 92% souhaitent recevoir une information sur le sujet.

**Conclusion** : Il existe une méconnaissance des médecins généralistes concernant la recherche de FBR dans un contexte de MTEV.

**Mots clés** : *Thrombophilie, médecine générale, maladie thromboembolique veineuse, facteur biologique de risque, recommandations*