



HAL
open science

Prescription du bilan étiologique dans la maladie thromboembolique veineuse : évaluation de la pratique des médecins généralistes d'Île-de-France

Vincent Neyraud

► **To cite this version:**

Vincent Neyraud. Prescription du bilan étiologique dans la maladie thromboembolique veineuse : évaluation de la pratique des médecins généralistes d'Île-de-France. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03174939

HAL Id: dumas-03174939

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03174939v1>

Submitted on 19 Mar 2021

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 - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N°127

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Prescription du bilan étiologique
dans la maladie thromboembolique veineuse :
évaluation de la pratique des médecins généralistes d'Île-de-France.

Présentée et soutenue publiquement
Le 23 septembre 2019

Par

Vincent NEYRAUD

Né le 22 mai 1984 à Paris

Dirigée par Mme Le Docteur Alexandra Yannoutsos

Jury :

M. le Professeur Jacques Blacher, PU-PH Président

Mme le Professeur Joseph Emmerich, PU-PH

Mme Le Docteur Stéphanie Sidorkiewicz, MCU

M. Le Docteur Pascal Priollet

Ad augusta per angusta

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Pr Jacques BLACHER, merci infiniment de me faire l'honneur de présider ce jury. J'ai passé un excellent semestre au sein de votre équipe à l'Hôtel-Dieu et j'ai beaucoup appris. Merci pour votre pédagogie et vos commentaires instructifs en staff ou lors des visites.

Un immense merci à Monsieur le Pr Joseph EMMERICH pour avoir accepté de juger mon travail de Thèse, pour avoir grandement participé à ma formation en médecine vasculaire ainsi que pour les opportunités qui m'ont été proposées grâce à vous.

A madame le Dr Stéphanie SIDORKIEWICZ, un grand merci pour votre présence au sein de mon jury de Thèse et pour avoir eu la gentillesse d'évaluer ce travail.

A monsieur le Dr Pascal PRIOLLET : merci pour tout ! Merci de m'avoir invité au congrès du collège de pathologie vasculaire en 2018 alors que nous ne nous connaissions pas. Merci de m'avoir rapidement proposé plusieurs sujets de Thèse intéressants alors que je n'étais pas encore interne dans votre service, merci pour vos conseils et votre bienveillance. Et enfin merci pour toutes les connaissances et compétences que vous m'avez apporté lors de mon semestre en médecine vasculaire. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A ma directrice de Thèse, le Dr Alexandra YANNOUSOS. Merci d'avoir tout de suite accepté d'encadrer ma Thèse et de diriger ce travail. Merci notamment de m'avoir aidé à synthétiser, je sais que ce n'était pas une tâche facile. Merci pour tout ce que tu m'as appris que ce soit pendant mon semestre à Saint Joseph ou après.

Merci à l'ensemble des médecins et personnels du service de médecine vasculaire du Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph. Apprendre la médecine avec vous fut un privilège pour moi. Merci à tous !

A l'ensemble des médecins généralistes ayant participé à cette étude et sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé, soyez assurés de ma sincère reconnaissance.

A ma tutrice de DES, le Dr Clémence PETER, merci pour nos discussions toujours instructives et pour m'avoir guidé au fil des semestres. Merci aux Docteurs Martin BUISSON et Jean louis BOUJENAH, mes maitres de stage de niveau 1.

Merci à l'ensemble de mes anciens chefs qui m'ont encadré au jour le jour et qui m'ont permis de devenir meilleur que je n'étais. Merci en particulier aux Docteurs Alexis MATHIAN, Miguel HIE, Maxime DELRUE, Alexandre CINAUD, Vincent JACHIER, Alexandre VALLEE, Laura PETRUESCU, Nina BOUKANGA, Sylvia GARCIA. Merci au Dr Sandrine MAIRESSE pour sa patience, sa pédagogie et sa gentillesse. Merci au Dr Jacqueline CONNARD pour son soutien et sa passion communicative de l'hémostase lors du DU. Un merci spécial aux Docteurs Simon ESCODA et Alexis MANDELCWAJG qui ont réussi l'exploit de me réconcilier avec la pédiatrie.

Une mention spéciale à Julien CALVANI et Jérôme DIDIER, mes anapaths préférés. Merci également à tous mes co-internes rencontrés au cours des semestres : Benoit, Farid, Philippe, Benjamin, Lan-Ahn, Pierre-Yves, Mahado, Cécile, Shareen, Lorenzo, Edouard, Aaron, Swann, Axel, Isabelle, Marion, Solène, Jason, Mathieu, Sarah, Blandine. Mes sincères excuses aux personnes que j'ai pu oublier.

A l'ensemble du personnel soignant et médical que j'ai eu l'opportunité de rencontrer au cours de ma formation médicale.

A mon chef éternel, le Dr Jacques CAMONIS, qui m'a tout appris en tant que chercheur et m'a vu choisir la côté obscur. A mes anciens collègues et amis de l'Institut Curie.

A mes amis que je n'ai manifestement pas réussis à perturber malgré les nombreuses photos médicales qui encombrant mon téléphone depuis plusieurs années : Val, Julien, Véro, Jack, Thor, Tiphaine, Emilie, David, Belga, Agnès, Kinder, Zaz, ...

Merci infiniment à ma famille pour les relectures et à mes parents, toujours présents et soutenant depuis le début, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Promis je n'enchaînerai pas avec un troisième doctorat...

Et enfin des remerciements particuliers à Caroline qui partage ma vie depuis plusieurs années, qui m'a toujours soutenu lors des moments difficiles. Merci pour tout ce que tu m'apportes chaque jour, sans toi la vie serait beaucoup moins belle...

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	7
ABBREVIATIONS.....	9
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	10
RÉSUMÉ.....	11
ABSTRACT.....	12
PRÉAMBULE.....	13
PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION.....	14
I. EPIDEMIOLOGIE.....	14
1. Epidémiologie générale de la maladie thromboembolique veineuse.....	14
2. Thrombophilie héréditaire et acquise.....	15
3. Thrombose et cancer.....	16
II. BILAN ETIOLOGIQUE DE LA MTEV.....	18
1. Bilan de thrombophilie biologique.....	19
2. Recherche de cancer occulte.....	22
DEUXIÈME PARTIE : MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	24
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	24
II. TYPE D'ETUDE.....	24
III. POPULATION.....	24
IV. RECUEIL DE DONNEES.....	25
1) Trois questions à choix unique permettant de décrire les caractéristiques principales des praticiens :.....	25
2) Quatre questions courtes (QFDR, QC 1, QC2, QC3) :.....	25
3) Quatre cas cliniques (CC1, CC2, CC3, CC4).....	26
4) Trois questions finales.....	27
TROISIÈME PARTIE : RÉSULTATS.....	29
I. CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON.....	29
II. FACTEURS DE RISQUE DE MTEV.....	30
III. PRESCRIPTION D'UNE ENQUETE ETIOLOGIQUE.....	31
1. Patients asymptomatiques.....	31
2. Patients symptomatiques.....	32
a) Prescription du bilan de thrombophilie.....	32
b) Prescription du bilan de cancer occulte.....	35
IV. RECOURS A UN AVIS SPECIALISE.....	37

QUATRIÈME PARTIE : DISCUSSION	39
I. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....	39
II. REALISATION DU BILAN DE THROMBOPHILIE HEREDITAIRE.....	40
1. Patients asymptomatiques	40
2. Patients symptomatiques	41
III. PRESCRIPTION DU BILAN RECHERCHANT UN CANCER OCCULTE	44
1. Frottis, mammographie et marqueurs tumoraux.....	45
2. Scanner TAP et TEP	46
IV. LIMITES DE L'ETUDE	48
CONCLUSION.....	51
BIBLIOGRAPHIE	52
ANNEXES	56

ABBREVIATIONS

ACC : Anticoagulant circulant de type lupique

AFFSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AT : Antithrombine

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Anti-vitamine K

EP : Embolie pulmonaire

EPO : Erythropoïétine

FAI2R : Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares

FCU : Frottis cervico-utérin

FOGD : Fibroscopie oeso gastro duodénale

GEHT : Groupe d'étude en hémostase et thrombose

HPN : Hémoglobinurie paroxystique nocturne

JAK2 : Janus kinase 2

LMC : Leucémie myéloïde chronique

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse

NFS : Numération formule sanguine

PC : Protéine C

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PS : Protéine S

PSA : Prostate specific antigen

RPCA : Résistance à la protéine C activée

SAPL : Syndrome des anti-phospholipides

Scanner TAP : Scanner thoraco-abdomino-pelvien

Scanner TEP : Scanner par tomographie par émission de positrons

TE : Thrombocytémie essentielle

TVP : Thrombose veineuse profonde

TVS : Thrombose veineuse superficielle

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Taux de mortalité attribué à la MTEV en France en 2010.....	15
Tableau 1 : Facteurs de risque de MTEV selon les recommandations 2019.....	19
Tableau 2 : Critères de classification du SAPL dits critères de Sydney 2006.....	21
Tableau 3 : Proportions de médecins répondeurs par département.....	29
Tableau 4 : Caractéristiques des médecins répondeurs.....	30
Tableau 5 : Facteurs de risque de MTEV selon les médecins répondeurs.....	31
Tableau 6 : Prescription du bilan de thrombophilie chez des patients asymptomatiques.....	31
Tableau 7 : Prescription du bilan biologique en fonction des cas clinique.....	33
Tableau 8 : Prescription des examens du bilan de thrombophilie en fonction des cas clinique.....	34
Tableau 9 : Prescription du bilan recherchant un cancer occulte en fonction des cas clinique.....	36
Tableau 10 : Prescription du bilan recommandé pour la recherche de cancer occulte.....	37
Figure 2 : Recours à un avis spécialisé en fonction des cas clinique.....	38

RÉSUMÉ

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une maladie grave et fréquente. L'enquête étiologique est primordiale en cas de MTEV idiopathique, particulièrement chez un patient âgé où la MTEV peut être la première manifestation d'un cancer occulte. Le médecin généraliste est l'acteur principal du suivi et participe à la réalisation du bilan étiologique dans le cadre d'une prise en charge globale. Les dernières recommandations françaises ont été actualisées en 2019. La recherche d'un cancer occulte est maintenant encadrée par des recommandations.

Nous avons réalisé une étude descriptive auprès de médecins généralistes d'Ile-de-France tirés au sort en les interrogeant sur leurs habitudes de prescriptions du bilan étiologique de MTEV à l'aide de cas cliniques fictifs et d'un questionnaire Google Forms.

La grande majorité des médecins interrogés estime que la MTEV est fréquente en médecine générale mais certains facteurs de risque sont mal connus. Il existe une large prescription du bilan de thrombophilie héréditaire, souvent non indiquée, et le bilan de thrombophilie réalisé est souvent incomplet. La recherche d'un cancer occulte reste largement effectuée lors d'une situation de MTEV idiopathique, mais le bilan est également souvent incomplet. L'utilisation systématique du scanner TAP est fréquente alors que les examens du dépistage national de cancer ne sont pas toujours actualisés.

Les réponses des médecins sont hétérogènes de par la complexité des situations et leur volonté de sécuriser le patient. Il serait intéressant d'intensifier la diffusion des nouvelles recommandations à l'ensemble des médecins spécialistes en médecine générale.

Mots clés : médecine générale, soins primaires, bilan étiologique, maladie thromboembolique veineuse, thrombophilie héréditaire, SAPL, cancer occulte, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire.

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is a serious and frequent disease. Etiological investigation is essential in idiopathic VTE, particularly in an elderly patient where MTEV is sometimes the first manifestation of occult cancer. The general practitioner is the main actor of the follow-up and participates in the etiological assessment as part of a comprehensive care. The latest French recommendations were updated in February 2019. The search for an occult cancer is now framed by the recommendations.

We conducted a descriptive study among general practitioners in Ile-de-France by drawing lots and asking the practitioners about their habits of etiological assessment of VTE using fictitious clinical cases and a Google Forms questionnaire.

The majority of physicians surveyed believe that VTE is common in general practice, but some risk factors are poorly known. The laboratory investigation of hereditary thrombophilia is often not indicated, and incomplete. The search for an occult cancer remains largely carried out during an idiopathic VTE situation, but the assessment is also often incomplete. The use of routine scanner exam is frequent, while national cancer screening is not always up to date.

The answers of the doctors are heterogeneous because of the complexity of the situations and their wish to secure the patient. It would be interesting to intensify the dissemination of the new recommendations to all general practitioners.

Keywords: primary care, general medicine, etiological investigation, venous thromboembolism, deep thrombosis, pulmonary embolism, hereditary thrombophilia assessment, occult cancer.

PRÉAMBULE

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une maladie grave et fréquente avec environ 120 000 hospitalisations par an en France et un taux de mortalité atteignant 350 pour 100 000 habitants si l'on considère l'ensemble des décès associés directement ou indirectement au diagnostic (1).

De nombreux acteurs sont impliqués dans la prise en charge de la MTEV qui reste une cause de consultation fréquente en médecine générale (2–4). Le médecin généraliste a donc un rôle essentiel dans la prise en charge initiale de la MTEV (5–7). Lors du diagnostic d'embolie pulmonaire (EP), les médecins hospitaliers sont souvent en première ligne après le diagnostic mais le médecin généraliste est l'acteur principal du suivi et participe à la réalisation du bilan étiologique dans le cadre d'une prise en charge globale (8,9).

L'enquête étiologique est primordiale en cas de MTEV idiopathique, tout particulièrement chez les patients âgés où la MTEV est parfois la première manifestation d'un cancer occulte (10–12). Les dernières recommandations françaises ont été publiées récemment en février 2019 (13). La recherche d'un cancer occulte est maintenant définie de manière pluri disciplinaire. Les recommandations pour la prescription du bilan de thrombophilie héréditaire, initialement publiées en 2009, ont également été actualisées (13).

Cependant, ces recommandations sont complexes notamment concernant les indications du bilan de thrombophilie et paraissent parfois difficilement applicables en médecine générale. Les différentes situations cliniques, l'intrication des facteurs de risques et des antécédents familiaux rend souvent la décision de bilan étiologique difficile pour les médecins et fait parfois l'objet d'une discussion pluridisciplinaire. En particulier, certaines données suggèrent que la majorité des prescriptions de bilan de thrombophilie ne sont pas justifiées (14).

Nous avons souhaité réaliser une étude observationnelle descriptive afin d'évaluer les habitudes de prescription des spécialistes en médecine générale d'Ile-de-France, de manière concomitante à la parution des nouvelles recommandations françaises. L'objectif est également d'identifier les points à préciser ou à développer dans le but d'améliorer la prise en charge de la MTEV en médecine générale.

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

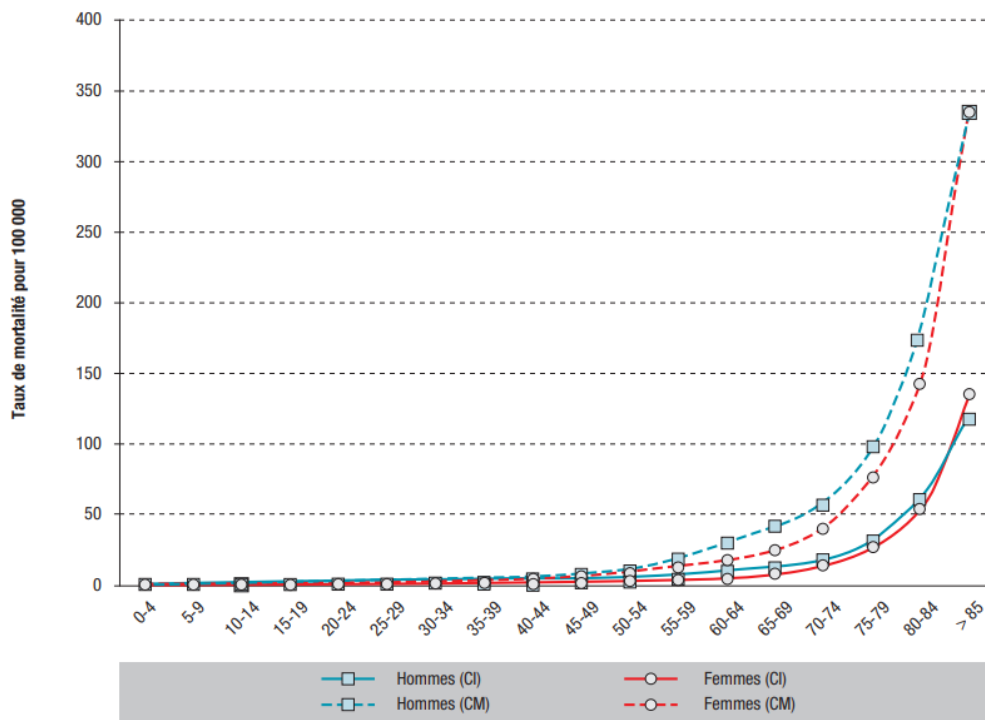
I. EPIDEMIOLOGIE

1. Epidémiologie générale de la maladie thromboembolique veineuse

La MTEV est une pathologie fréquente dont les dernières évaluations épidémiologiques datent de 2010 en France (1). L'incidence annuelle de patients hospitalisés avec un diagnostic principal de MTEV était de 86 cas pour 100 000 habitants et de 187 pour 100 000 habitants en diagnostic principal et/ou en diagnostic associé, dans ces travaux sur les bases de données du PMSI.

En France on estime l'incidence à environ 100 000 à 120 000 embolies pulmonaires (EP) par an, et ce diagnostic est retrouvé comme causal au décès dans près de 30% des autopsies. L'âge moyen au diagnostic était d'environ 68 ans mais semblait plus élevé chez les femmes (70 ans) que chez les hommes (65 ans) (1). Chez l'adulte, l'incidence des hospitalisations pour MTEV reste faible avant 60 ans mais augmente de manière exponentielle à partir de 60 ans.

Le taux brut de mortalité de la MTEV était en 2010 respectivement de 8,1 décès en cause initiale et de 22,9 décès en cause multiple pour 100 000 habitants. Ces travaux montrent également que, tout comme le taux d'hospitalisation, la mortalité attribuable directement ou indirectement à la maladie thromboembolique veineuse est faible avant 50 ans mais augmente de manière exponentielle avec l'âge des patients (Figure 1).



CI : cause initiale ; CM : causes multiples.

Source : Base des causes médicales de décès 2010 (Inserm-CépiDc). Champ : France entière, tous âges.

Figure 1: Taux de mortalité attribué à la MTEV en France en 2010.

Taux exprimés en fonction de l'âge et du sexe. Olié *et.al.* 2010 (1).

Ces résultats confirment l'importance des événements thromboemboliques veineux en santé publique à l'échelle internationale.

2. Thrombophilie héréditaire et acquise

La mutation hétérozygote du Facteur V R506Q, dite Leiden, est la plus fréquente des thrombophilies héréditaires en France, et modifie le site de clivage du facteur V par la protéine C. Ceci empêche l'inhibition du facteur V par la protéine C et est à l'origine du processus de résistance à la protéine C activée (RPCA). Le sur-risque attribuable isolé est cependant modéré (15–17).

La mutation hétérozygote du gène codant pour la prothrombine (facteur II) est un polymorphisme nucléotidique situé en position 20210 dans une région non codante. Cette modification nucléotidique conserve la fonction de la protéine mais va augmenter l'efficacité

de l'épissage, ce qui majore la synthèse du facteur II et favorise la MTEV. La prévalence est estimée à environ 2% de la population française (16,17).

La protéine C (PC) est un inhibiteur physiologique de la coagulation dont l'effet anticoagulant passe par l'inhibition du Facteur V et du facteur VIII. Le déficit en PC est consécutif à une mutation autosomique récessive du gène PROC qui engendre une baisse du taux de PC. La prévalence du déficit hétérozygote est estimée à environ 0.1% dans la population générale en France (18).

Tout comme la PC, la protéine S (PS) est essentielle au fonctionnement du facteur V en agissant comme un cofacteur de la PC. Ainsi un déficit en PS entraîne une baisse d'activité de la PC et donc une baisse d'inhibition du facteur V (18).

Le déficit hétérozygote en antithrombine (AT) est peu fréquent. Le risque thrombotique dépend du type de déficit mais est globalement très supérieur à celui des anomalies les plus courantes. En particulier le type I est le plus associé au risque de thrombose contrairement au type II HBS qui est presque équivalent au risque en absence de déficit (18,19).

Les anomalies fréquentes comme la mutation hétérozygote des facteurs II ou V ont une pénétrance plus faible que les anomalies rares tels que le déficit en AT, PC ou PS (20).

Les autres facteurs de risque identifiés (hypodysfibrinogénémie, hyperhomocystéinémie, taux élevé de facteur VIII, ...) sont beaucoup plus rares. L'intérêt de leur dépistage n'a pas été démontré et n'est donc pas recommandé (13,21).

3. Thrombose et cancer

Plusieurs études prospectives se sont intéressées à l'incidence de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients avec cancer.

Notamment, Khorana décrit une cohorte de plus de 3 000 patients traités par chimiothérapie et retrouve une incidence de 1.93% après un suivi de moins de 3 mois (22). L'incidence de MTEV variait fortement en fonction du site de la tumeur primitive avec les plus hautes incidences pour les cancers gastro intestinaux, les cancers pulmonaires et les lymphomes. Ce travail a permis d'identifier les facteurs de risque de thrombose des patients avec cancer et de mettre au point

le score de Khorana prédictif d'un événement thromboembolique veineux sous chimiothérapie (22).

En 2010, une étude observationnelle prospective menée par une équipe autrichienne retrouve une incidence de 7.4% de cancers après un suivi médian de 656 jours chez des patients sélectionnés avec un cancer actif n'ayant pas reçu de chimiothérapie dans les 3 derniers mois (23). Il est montré que l'incidence d'un cancer méconnu au moment de l'épisode thrombotique est d'environ 10% à 12 mois (11). Ce taux est revu à la baisse quelques années plus tard notamment avec l'essai SOME et par une méta analyse récente de 2017 qui retrouve une incidence d'environ 5% de cancers occultes détectés à 12 mois dans le cadre d'une MTEV idiopathique chez les patients de plus de 50 ans (10,12). En 2016 le registre français REMOTEV avait montré la détection d'un cancer occulte chez 13% des patients consultant pour MTEV idiopathique (24). Les cancers les plus pourvoyeurs de thrombose étaient le gliome de haut grade (31.2%), le cancer colorectal (14.8%) ainsi que les cancers du pancréas, de l'estomac et les lymphomes (11.5% chacun).

Une étude de cohorte réalisée au Danemark en 2000 montre que le risque de diagnostiquer un cancer asymptomatique augmente pendant l'année suivant un événement thromboembolique veineux (25). Ces mêmes travaux ont comparé le pronostic des patients avec cancer dont le diagnostic a été posé pendant ou après un épisode thromboembolique veineux, à un groupe contrôle composé de patients avec cancer n'ayant pas développé de thrombose. Le taux de survie à 1 an des patients présentant une thrombose était de 12% contre 36% dans le groupe témoin ($p < 0.01$). Environ 44% des patients avec un cancer diagnostiqué au moment de la thrombose avaient une maladie métastatique contre 35.1% des patients du groupe contrôle cancéreux sans diagnostic de MTEV (prévalence de 1.26 avec IC à 95% [1.13 ; 1.40]) (25).

L'histologie du cancer a également un impact sur le risque thrombotique. Dans les cancers du poumon, le risque de thrombose est augmenté chez les patients ayant un adénocarcinome par rapport à ceux ayant un carcinome épidermoïde (26). De même dans le cancer colorectal, l'adénocarcinome semble être le type histologique le plus à risque.

Au total, les principaux facteurs de risque de thrombose identifiés dans les études épidémiologiques chez les patients cancéreux sont le site primitif du cancer, l'histologie à type

d'adénocarcinome, le stade métastatique, un traitement par hormonothérapie ou chimiothérapie, la chirurgie, l'utilisation d'EPO ou de transfusion de produits sanguins.

Le cas des thromboses portées sur foie non cirrhotique est particulier avec une forte proportion de syndrome myéloprolifératif (27%) retrouvée après bilan étiologique (27,28).

II. BILAN ETIOLOGIQUE DE LA MTEV

La prescription d'un bilan étiologique dans le cadre d'une MTEV repose sur la présence ou l'absence de facteurs de risque et donc sur la nature idiopathique ou provoquée de la thrombose. L'impact attribuable à chaque facteur de risque, sur l'incidence de la MTEV, a été estimé, initialement par l'exploitation des données de la cohorte d'Olmsted County aux Etats Unis. Les résultats montrent que 59% des événements thromboemboliques veineux observés dans cette population durant la période 1976-1990 surviennent lors d'une institutionnalisation ou d'une hospitalisation aiguë. En particulier une hospitalisation en service de médecine ou de chirurgie était responsable de respectivement 22% et 24% des événements (29).

En France, l'AFSAPS a considéré en 2009, qu'une MTEV est provoquée si le patient présente une immobilisation prolongée de plus de 3 jours pour une cause médicale (AVC, décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë, sepsis), une chirurgie récente (orthopédique, abdominale lourde, neurochirurgie ou carcinologique) ou une fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois avec immobilisation prolongée par plâtre ou attelle (7). De plus, le SAPL et le cancer actif sont considérés comme deux facteurs majeurs persistants.

La liste des facteurs persistants majeurs du Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire est plus large et comprend en plus les antécédents personnels de MTEV, le déficit en antithrombine, certaines maladies inflammatoires chroniques (Lupus, Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin, maladie de Bechet) le syndrome néphrotique, l'âge et l'obésité (5).

En février 2019, les recommandations françaises inter société précisent l'importance des différents facteurs de risque (Tableau 1). Une MTEV est définie comme idiopathique si elle survient en l'absence d'un facteur transitoire majeur ou persistant majeur (13).

	Transitoire	Persistant
Majeur ^a	Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois Contraception estroprogestative ^b , grossesse ^b , <i>post-partum</i> ^b , traitement hormonal de la ménopause ^b	Cancer actif
Mineur ^c	Chirurgie avec anesthésie générale < 30 minutes dans les 2 derniers mois Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite ≥ 3 jours Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois Voyage > 6 heures	Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique
<p>Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.</p> <p>^a Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme majeurs car ils ont un impact majeur sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant.</p> <p>^b Ces facteurs sont définis comme mineurs transitoires dans la classification de Kearon et al. Toutefois, dans notre classification, ils sont classés comme majeurs transitoires car le risque de récurrence après arrêt de traitement est aussi faible (une fois le facteur absent) qu'après une chirurgie et que leur impact est donc majeur sur la décision de stopper le traitement anticoagulant.</p> <p>^c Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme mineurs car ils ont un impact mineurs ou non démontré sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant (il s'agit donc de facteurs de modulation).</p>		

Tableau 1 : Facteurs de risque de MTEV selon les recommandations 2019

Recommandations françaises multi-sociétés de bonne pratique pour la prise en charge de la MTEV chez l'adulte. Sanchez *et.al.* 2019 (13).

1. Bilan de thrombophilie biologique

La recherche d'une thrombophilie biologique s'applique préférentiellement en cas de thrombose idiopathique, récidivante ou de site atypique, chez un patient jeune.

Les recommandations françaises ont été élaborées initialement par le GEHT en 2009 puis révisées récemment en 2019 (13,30). Lorsqu'un bilan de thrombophilie héréditaire est indiqué, il est suggéré de rechercher, dans un laboratoire spécialisé, les déficits en AT, en PC et en PS, la mutation du Facteur V Leiden et la mutation G20210A du Facteur II, entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois après le diagnostic de thrombose.

Les recommandations françaises de février 2019 suggèrent ainsi de réaliser ce bilan :

- chez les patients ayant un premier épisode de TVP proximale ou d'EP, non provoqué, avant l'âge de 50 ans associé à une histoire familiale thromboembolique au 1^{er} degré.
- chez les patients avec un événement thromboembolique veineux récidivant comprenant au moins un épisode de TVP proximale ou d'EP et au moins un épisode non provoqué, avant 50 ans.

- chez les patients avec thrombose veineuse non provoquée de site atypique (splanchnique, membre supérieur, cérébrale).

A la différence des recommandations de 2009 du GEHT, les nouvelles recommandations françaises rejoignent les recommandations anglo-saxonnes de 2010 selon lesquelles la recherche de thrombophilie héréditaire n'est pas indiquée devant un premier épisode proximal idiopathique chez des patients sans antécédents familiaux (30,31).

Dans les autres situations de thrombose il est suggéré de prendre l'avis d'un centre expert.

Concernant la recherche de thrombophilie familiale, il est suggéré d'effectuer ce bilan biologique chez des apparentés asymptomatiques en cas de thrombophilie héréditaire sévère du cas index : déficit en AT, PC, PS, mutation double hétérozygote et homozygote du facteur V ou du facteur II. Les recommandations conseillent de limiter le bilan en première intention à l'anomalie identifiée chez le cas index. Si l'anomalie est retrouvée, il est suggéré de réaliser un bilan de thrombophilie complet. Lorsqu'un bilan de thrombophilie héréditaire est indiqué chez les apparentés asymptomatiques, il est recommandé d'adresser le sujet dans un centre agréé, expert en thrombose (13).

Concernant le SAPL, il représente un facteur de risque de thrombose à la fois veineuse et artérielle, en priorité chez la femme en âge de procréer. Les critères diagnostics ont été définis en 1999 et mis à jour en 2006 (32,33). Ils comprennent des manifestations cliniques, thromboembolique et/ou obstétricale, ainsi que des critères biologiques persistants (Tableau 2) (34). L'association des deux types de critères est nécessaire pour le diagnostic syndromique.

La présence de critère biologique sans critère clinique correspond à une « biologie antiphospholipides » (APL). En effet, la présence d'une biologie de type APL n'est pas rare et retrouvée chez 1 à 5% des patients asymptomatiques ne présentant pas de SAPL (35). Ces anticorps ne sont pas spécifiques et leur recherche doit donc être effectuée chez des patients sélectionnés.

Critères cliniques :	Critères biologiques :
<ul style="list-style-type: none"> - Thrombose vasculaire: au moins un épisode thrombotique artériel, veineux ou des petits vaisseaux, touchant tout tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif et validé (aspect typique à l'imagerie ou lors de l'examen anatomopathologique ; la thrombose doit être présente sans qu'il y ait une inflammation vasculaire sous jacente). <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Morbidité obstétricale: Survenue d'au moins une mort fœtale inexplicquée, avant la 10e semaine d'aménorrhée, avec morphologie foetale normale documentée par une échographie ou par examen macroscopique OU survenue d'au moins une naissance prématurée avant la 34e semaine d'aménorrhée, d'un fœtus morphologiquement normal, en rapport avec la survenue d'une éclampsie ou d'une prééclampsie sévère ou avec démonstration d'une insuffisance placentaire OU survenue d'au moins 3 fausses couches consécutives et inexplicquées avant la 10e semaine d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticorps anticardiolipines (IgG et/ou IgM) présents à au moins 2 reprises, à au moins 12 semaines d'intervalle, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40 UGPL ou MPL ou > 99e percentile) mesuré par une technique ELISA standardisée <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Lupus anticoagulant présent à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, détection selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Anticorps anti-beta2GPI (IgG ou IgM) présents à un titre > au 99e percentile, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle selon une technique ELISA standardisée

Tableau 2 : Critères de classification du SAPL dits Critères de Sydney 2006.
D'après les données du FAI2R (33).

L'actualisation de février 2019, recommande la recherche spécifique de SAPL chez les patients de moins de 50 ans (13) :

- en cas de premier épisode de TVP proximale ou d'embolie pulmonaire, idiopathique.
- en cas de thrombose de site atypique (thrombose veineuse cérébrale, thrombose splanchnique, thrombose des membres supérieurs).
- en cas de MTEV récidivante.
- en cas de contexte évocateur (nécrose cutanée, antécédents obstétricaux) quel que soit le contexte de survenue (MTEV idiopathique ou provoquée, proximale ou distale).

Par ailleurs, en cas de prescription estroprogestative chez une femme jeune, la HAS ne recommande pas de réaliser systématiquement un bilan de thrombophilie héréditaire avant une prescription de contraception hormonale combinée (36). Néanmoins, la prescription d'une contraception estroprogestative n'est pas recommandée en cas d'antécédent familial au premier degré avant l'âge de 50 ou 60 ans. Dans ce dernier cas la réalisation du bilan de thrombophilie héréditaire est recommandée avant prescription d'une contraception estroprogestative ou après si cela n'a pas été fait avant chez une femme ayant des antécédents familiaux.

2. Recherche de cancer occulte

Récemment, les recommandations françaises multi-sociétés parues en février 2019, ont permis de clarifier la prise en charge à but étiologique (13).

Il n'est pas proposé de seuil d'âge pour rechercher un cancer occulte dans ces nouvelles recommandations. Ainsi, chez les patients présentant un épisode de MTEV provoqué par un facteur de risque transitoire majeur, il est recommandé de ne pas faire la recherche systématique de cancer occulte. En revanche, chez les patients présentant un premier épisode non provoqué de MTEV, il est recommandé d'effectuer un examen physique attentif en recueillant les antécédents néoplasiques personnels et familiaux. Cette évaluation doit être répétée au cours des six premiers mois de suivi. Les investigations doivent être orientées en fonction des éventuelles anomalies observées. Il convient de réaliser une radiographie de thorax (si un scanner thoracique n'a pas été réalisé pour le diagnostic d'embolie pulmonaire), une numération formule sanguine (NFS) ainsi qu'une calcémie et de mettre à jour les dépistages recommandés dans la population générale (sauf si ces examens ont été réalisés dans l'année):

- frottis cervico utérin (FCU) chez toutes les femmes,
- mammographie chez les femmes de plus de 50 ans,
- dosage du taux de PSA chez les hommes de plus de 50 ans,

Les éventuelles explorations complémentaires doivent être guidées par les résultats des premiers examens. En particulier, la réalisation systématique d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) n'est pas recommandée, tout comme celle d'une fibroscopie bronchique ou le dosage des marqueurs tumoraux (5,6,13). Chez les patients suivis pour une récurrence idiopathique de MTEV sous anticoagulation bien menée, il est recommandé de rechercher un cancer en effectuant les mêmes examens qu'au cours du premier épisode, en recherchant la mutation JAK2, et en réalisant un scanner TAP et/ou un scanner TEP (13).

Les syndromes myéloprolifératifs comme la maladie de Vaquez, la leucémie myéloïde chronique (LMC) ou la thrombocytémie essentielle (TE) ont pour point commun la prolifération clonale néoplasique intra médullaire de cellules de la lignée myéloïde ainsi qu'un risque de thrombose veineuse accru, notamment splanchnique (37). La mutation JAK2 V617F n'est ni systématiquement retrouvée (présente dans 95% des maladies de Vaquez mais seulement 50% des LMC et des TE) ni la seule anomalie à rechercher en cas d'absence. Le séquençage de l'exon

12 de JAK2, la recherche d'une mutation du récepteur à la Calréticuline ou de MPL peut alors être effectuée dans certains centres spécialisés (21). Chez les patients présentant un premier épisode non provoqué de MTEV avec une NFS normale, il est suggéré de ne pas réaliser de recherche des mutations associées aux syndromes myéloprolifératifs, sauf en cas de thrombose de site atypique : splanchnique, membre supérieur, cérébrale (13). En effet, dans quelques très rares cas, la NFS est normale et le syndrome myéloprolifératif est diagnostiqué dans le cadre du bilan étiologique d'une thrombose de site inhabituel (21).

Enfin, concernant le lien entre cancer et thrombose veineuse superficielle, il a été suggéré qu'une TVS pouvait indiquer la survenue prochaine d'un cancer. Plusieurs études négatives ont incité à la prudence jusqu'à ce qu'une étude de plus grande ampleur retrouve finalement une association entre une TVS et un cancer l'année suivant le diagnostic (38–40). Les recommandations incitent désormais à évoquer une néoplasie en particulier lorsque la TVS est idiopathique, qu'elle survient sur une veine non variqueuse, lorsqu'elle récidive ou qu'il existe des complications thromboemboliques (41,42).

DEUXIÈME PARTIE : MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de notre travail est d'étudier la pratique des médecins généralistes de la région Ile-de-France concernant la prescription du bilan étiologique face à différentes situations cliniques d'épisode de MTEV confirmée, qu'elle soit idiopathique ou provoquée.

Les objectifs secondaires sont :

- d'étudier la prescription des examens lorsqu'un cancer occulte doit être éliminé
- de déterminer dans quelle situation le médecin généraliste est amené à consulter l'avis d'un confrère spécialisé en médecine vasculaire.

II. TYPE D'ETUDE

Nous avons réalisé une étude descriptive régionale sous la forme d'une enquête déclarative. Le recueil de données a été réalisé par l'intermédiaire d'un questionnaire en ligne, avec retour de réponse automatique.

III. POPULATION

Nous nous sommes intéressés à un échantillon de médecins généralistes de la région Ile-de-France, inscrits sur le site www.ameli.fr et ayant renseigné leur numéro de téléphone et/ou leur adresse mail. Les praticiens ont été tirés au sort de manière aléatoire à l'aide d'un programme informatique. Les médecins ont d'abord été contactés par téléphone afin d'obtenir leur accord pour l'envoi d'un questionnaire. Les médecins non répondeurs après le premier envoi étaient relancés trois fois. L'objectif était d'obtenir 100 réponses complètes. Nous avons donc tiré au sort 500 médecins généralistes compte tenu du taux de réponse obtenu dans les travaux similaires. Nous avons estimé la quantité de praticiens à contacter dans chaque département d'Ile-de-France en fonction du nombre de praticiens inscrits dans chaque département afin

d'obtenir une répartition départementale équivalente dans notre échantillon à celle de la population des médecins généralistes d'Ile-de-France.

IV. RECUEIL DE DONNEES

Le recueil des données a été effectué via un questionnaire électronique de type Google Forms, envoyé aux médecins généralistes d'Ile-de-France tirés au sort (visible à l'Annexe 1).

Notre questionnaire comporte plusieurs parties :

1) Trois questions à choix unique permettant de décrire les caractéristiques principales des praticiens :

- Nombre d'années d'installation
- Exercice libéral exclusif ou mixte avec part hospitalière
- Formation en médecine vasculaire

2) Quatre questions courtes (QFDR, QC 1, QC2, QC3) :

- Une première question à choix multiples (QFDR) permettant d'étudier la notion de facteur de risque de thrombose veineuse selon les médecins généralistes répondants parmi :
 - La chirurgie, l'alitement, la réduction de mobilité d'un membre
 - La grossesse ou le post-partum
 - La présence d'un cancer actif
 - Le syndrome des antiphospholipides (SAPL)
 - Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
- Trois cas cliniques courts avec une question à choix simple de type: « réalisez-vous un bilan de thrombophilie », OUI ou NON ?
 - QC1: jeune patiente sans antécédent personnel ou familial consultant dans le cadre de la prescription d'une première pilule estroprogestative, en l'absence d'antécédent personnel ou familial de MTEV.

- QC2: jeune patiente consultant pour une première prescription de pilule avec un antécédent familial d'embolie pulmonaire idiopathique chez sa mère à l'âge de 32 ans.
- QC3: patient âgé sans antécédent personnel et asymptomatique dont la sœur est atteinte d'une thrombophilie constitutionnelle (mutation facteur V Leiden hétérozygote).

3) Quatre cas cliniques (CC1, CC2, CC3, CC4)

Chaque cas est construit selon le même principe avec :

- Une première question fermée OUI/NON concernant la réalisation ou non d'un bilan étiologique
- Une seconde question à choix multiples pour les médecins ayant répondu positivement à la réalisation du bilan, qui détaille différents examens à disposition du praticien. Les médecins sont libres de ne cocher aucune ou toutes les réponses proposées :
 - Examen physique complet ; frottis cervical utérin s'il s'agit d'une patiente
 - Examens biologiques avec Biologie standard (NFS, CRP, VS, bilan hépatique, ionogramme sanguin, urée, créatininémie); TP, TCA, fibrinogène ; recherche de la mutation facteur V ; recherche de la mutation facteur II ; déficit en antithrombine ; déficit en protéine C ; déficit en protéine S ; recherche d'anticorps anti cardiolipine et anti beta 2 GP1 ; recherche d'anticoagulant circulant de type lupique (ACC) ; recherche de la mutation JAK2 ; recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne ; recherche d'hyperhomocystéinémie ; dosage du PSA si le patient est un homme ; dosage d'autres marqueurs tumoraux (CA 125, ACE, CA 19-9, CA 15.3).
 - Examens radiologiques : radiographie de thorax ; mammographie pour les femmes ; scanner TAP ; scanner TEP.
- Une troisième et dernière question fermée OUI/NON sur la demande d'avis à un confrère médecin vasculaire.

⇒ **CAS CLINIQUE 1** CC1: Patient de 38 ans, immobilisé pour fracture opérée de la malléole externe, présentant une thrombose veineuse profonde de la veine fémorale superficielle gauche.

Le cas présenté est un cas de thrombose veineuse profonde chez un patient jeune mais dont le caractère provoqué est évident avec un antécédent récent de fracture, chirurgie du membre inférieur et immobilisation. Il s'agit d'étudier la prescription du bilan étiologique devant une thrombose veineuse profonde avec facteur déclenchant majeur.

⇒ **CAS CLINIQUE 2** CC2: Patiente de 65 ans, tabagique, prise en charge pour premier épisode d'embolie pulmonaire proximale, idiopathique. Ce second cas concerne la prescription du bilan étiologique d'une patiente de plus de 50 ans prise en charge pour une thrombose sans facteur déclenchant fort retrouvé mais avec un tabagisme actif.

⇒ **CAS CLINIQUE 3** CC3: Patient de 67 ans, tabagique, présentant une récurrence de thrombose veineuse superficielle sur veine non variqueuse du membre inférieur droit. Le troisième cas étudie la prescription du bilan étiologique chez un patient âgé de plus de 50 ans consultant pour une thrombose veineuse superficielle mais qui n'est pas expliquée par une insuffisance veineuse superficielle car la veine est non variqueuse.

⇒ **CAS CLINIQUE 4** CC4: Patiente de 37 ans, obèse, présentant une thrombose veineuse profonde jambière après un voyage en train d'environ 8 heures. Ce dernier cas concerne une nouvelle fois une patiente jeune avec plusieurs facteurs de risque non majeurs.

4) Trois questions finales

- Considérez-vous que la MTEV est une pathologie fréquente en médecine générale?
- Avez-vous utilisé des sources documentaires pour répondre à ce questionnaire?
Si OUI lesquelles?
- Commentaire libre général.

L'envoi a été effectué par mail via Google Forms après premier accord téléphonique aux médecins généralistes tirés au sort. Le recueil des données a été effectué du 18/03/2019 au 02/08/2019. Trois relances ont été effectuées par mail.

Toutes les données étaient stockées et automatiquement synthétisées sur la plateforme Google Forms. Nous avons réalisé un transfert de ces données vers un fichier EXCEL® afin de pouvoir les exploiter et les analyser, de manière anonyme. Nous n'avons analysé que les réponses complètes. Les données ont été analysées par le logiciel Microsoft EXCEL® 2007. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages.

TROISIÈME PARTIE : RÉSULTATS

Sur les 500 médecins tirés au sort, nous avons pu contacter 279 médecins dont 241 ont accepté de répondre pour 102 réponses dont 101 réponses complètes qui ont été analysées. Le taux de réponse moyen rapporté au nombre de médecins ayant accepté de répondre était d'environ 42% (Annexes 2 et 3).

I. CARACTERISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON

La proportion de médecins inscrits dans chaque département rapportée au nombre de médecins inscrits au total en Ile-de-France, est similaire à la proportion de médecins répondeurs dans chaque département (Tableau 3).

Département d'exercice	Proportion de médecins par département rapportée au nombre de médecins inscrits au total (%)	Proportion de médecins répondeurs rapportée au nombre de médecins inscrits dans le département (%)
Paris (75)	22,3	24,8
Essonne (91)	9,4	9,9
Seine et Marne (77)	11,0	9,9
Seine Saint Denis (93)	11,6	11,9
Hauts de Seine (92)	13,4	12,9
Yvelines (78)	11,9	11,9
Val D'Oise (95)	9,5	8,9
Val de Marne (94)	10,9	10,9
TOTAL	100	100

Tableau 3 : Proportion de médecins répondeurs par département

Colonne 1 : nombre de praticiens inscrits rapporté au nombre total de praticiens inscrits en Ile-de-France sur l'annuaire Améli à la date du tirage au sort

Colonne 2 : nombre de praticiens ayant participé à l'étude par département, rapporté au nombre de praticiens total ayant participé à l'étude.

Les caractéristiques des médecins ayant participé à l'étude sont résumées dans le tableau 4.

Caractéristique de l'échantillon		n (%)
Genre	Homme	48 (47,5)
	Femme	53 (52,5)
Durée d'exercice	Moins de 10 ans	34 (33,7)
	Entre 10 et 20 ans	15 (14,8)
	Plus de 20 ans	52 (51,5)
Type d'exercice	Exercice libéral exclusif	88 (87,2)
	Exercice mixte avec part hospitalière	13 (12,8)
	Formation en médecine vasculaire	4 (3,9)

Tableau 4 : Caractéristiques des médecins réponders

n : nombre de praticiens

% : nombre de praticiens réponders rapporté au nombre total de praticiens

La population étudiée était composée de 52.5% de femmes et de 47.5% d'hommes (n=53 et 48 respectivement). Plus de la moitié des praticiens interrogés étaient installés depuis au moins 20 ans (51% n= 52). Les deux tiers des praticiens interrogés sont installés depuis plus de 10 ans (n=67) (Tableau 4). La majorité des praticiens exerce une activité libérale exclusive (87%, n= 88) et près de 10% des médecins interrogés ont une activité hospitalière associée à leur activité libérale (13 %, n=13).

La quasi-totalité des médecins interrogés (96% n= 97) n'avaient pas de formation particulière en médecine vasculaire par l'obtention de Diplôme d'Université spécifique (DU), de Diplôme d'Etude Spécialisé Complémentaire (DESC) ou via la capacité d'angiologie (Tableau 4).

II. FACTEURS DE RISQUE DE MTEV

Sur les 101 médecins interrogés 75% (n=75) estiment que la maladie thromboembolique veineuse est une pathologie fréquemment rencontrée en médecine générale.

La quasi-totalité des 101 médecins interrogés considèrent que la chirurgie récente, une réduction de mobilité, la grossesse/post-partum et la présence d'un cancer actif sont des facteurs de risque.

Contexte clinique	Nombre de médecins considérant le contexte clinique comme un facteur de risque de MTEV n (%)
Chirurgie, l'alitement, la réduction de mobilité d'un membre	99 (98)
Grossesse ou post-partum	87 (86,1)
Présence d'un cancer actif	90 (89,1)
Syndrome des anti phospholipides (SAPL)	70 (69,3)
Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)	27 (26,7)

Tableau 5 : Facteurs de risque de MTEV selon les médecins répondants

n : nombre de praticiens

% : nombre de praticiens répondants rapporté au nombre total de praticiens

Un tiers des praticiens ne considèrent pas le SAPL comme facteur de risque de thrombose. Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) ne sont pas considérées comme des facteurs de risque par trois quarts (n=74) des médecins interrogés (Tableau 5).

III. PRESCRIPTION D'UNE ENQUETE ETIOLOGIQUE

1. Patients asymptomatiques

Nous avons proposé 3 situations cliniques chez des patients asymptomatiques, questionnant les médecins sur la réalisation du bilan de thrombophilie.

Contexte clinique	Nombre de médecins réalisant un bilan de thrombophilie n (%)
QC1	3 (2)
QC2	88 (87,1)
QC3	40 (39,6)

Tableau 6 : Prescription du bilan de thrombophilie chez des patients asymptomatiques

n : nombre de praticiens

% : nombre de praticiens prescripteurs rapporté au nombre total de praticiens

QC 1 : Quatre-vingt-dix-huit pour cent des médecins interrogés (n =98) ne réalisent pas de bilan chez une femme jeune sans antécédent personnel ou familial consultant dans le cadre de la prescription d'une première pilule estroprogestative (Tableau 6).

QC 2 : Quatre-vingt-sept pour cent (n=88) d'omnipraticiens réalisent un bilan de thrombophilie héréditaire chez une femme jeune avec antécédent familial d'embolie pulmonaire idiopathique chez sa mère à l'âge de 32 ans, et consultant pour première prescription de pilule estroprogestative (Tableau 6).

QC 3 : Sur les 101 médecins répondants, 40% (n=40) réalisent un bilan de thrombophilie chez un patient de 71 ans sans antécédent personnel et asymptomatique mais dont la sœur est atteinte d'une mutation du facteur V (Tableau 6).

2. Patients symptomatiques

a) *Prescription du bilan de thrombophilie*

Nous avons comptabilisé pour chaque cas clinique, le nombre de praticiens réalisant un bilan de thrombophilie héréditaire complet comprenant les 5 éléments suivants : la recherche de mutation du facteur V, la recherche de mutation du facteur II, la recherche d'un déficit en PC, la recherche d'un déficit en PS et la recherche d'un déficit en AT. Le bilan de SAPL complet comprenait la recherche des anticorps anti-cardiolipine et anti-beta 2GP1 ainsi que la recherche de l'anticoagulant circulant lupique. Tout comme pour le bilan de thrombophilie héréditaire, nous avons comptabilisé les prescriptions du bilan de SAPL complètes et incomplètes.

Le nombre de praticiens prescrivant le bilan biologique standard (NFS, CRP, VS, bilan hépatique, ionogramme sanguin, urée, créatininémie), le bilan d'hémostase standard (TP, TCA, fibrinogène) et le dosage de l'homocystéine a également été évalué.

Examens paracliniques		CC1	CC2	CC3	CC4
Pourcentage de praticiens réalisant un bilan étiologique n (%)		31 (30,7)	99 (98)	73 (72,3)	50 (49,5)
Biologie standard n (%1 ; %2)		26 (83,9 ; 25,7)	94 (94,9 ; 93,1)	64 (87,7 ; 63,4)	42 (84 ; 41,6)
Hémostase standard n (%1 ; %2)		25 (80,6 ; 24,8)	83 (83,8 ; 82,2)	55 (75,3 ; 54,5)	37 (74 ; 36,6)
Bilan de thrombophilie	Bilan de thrombophilie total n (%1 ; %2)	18 (58,1 ; 17,8)	57 (57,6 ; 56,4)	46 (63 ; 45,5)	32 (64 ; 31,7)
	Bilan de thrombophilie complet n (%*)	6 (33,3)	35 (61,4)	26 (56,5)	22 (68,8)
	Bilan de thrombophilie incomplet n (%*)	12 (66,7)	22 (38,6)	20 (43,5)	10 (31,2)
Bilan de SAPL	Bilan de SAPL total n (%1 ; %2)	8 (25,8 ; 7,9)	30 (30,3 ; 29,7)	23 (31,5 ; 22,7)	22 (44 ; 21,8)
	Bilan de SAPL complet n (%*)	5 (62,5)	20 (66,7)	11 (47,8)	13 (59,1)
	Bilan de SAPL incomplet n (%*)	3 (37,5)	10 (33,3)	12 (52,2)	9 (40,9)
Recherche d'hyperhomocystéinémie n (%1 ; %2)		2 (6,5 ; 1,9)	12 (12,1 ; 11,9)	6 (8,2 ; 5,9)	3 (6 ; 2,9)

Tableau 7 : Prescription du bilan biologique en fonction des cas cliniques

CC1 à 4 : cas clinique 1 à 4.

n : nombre de praticiens ayant prescrit l'examen

%1 : nombre de praticiens prescripteurs rapporté au nombre de praticiens ayant réalisé un bilan étiologique

%2 : nombre de praticiens prescripteurs rapporté au nombre total de praticiens ayant répondu au questionnaire

%* : nombre de praticiens prescripteurs rapporté au nombre de praticiens ayant réalisé un bilan de thrombophilie ou de SAPL

Dans le cas CC1, près d'un tiers (n=31) des praticiens effectuent un bilan étiologique chez un patient de 38 ans, immobilisé pour fracture opérée de la malléole externe droite, présentant une thrombose veineuse profonde de la veine fémorale gauche. Parmi eux, 18 médecins recherchent une thrombophilie représentant plus de la moitié des prescripteurs. Les deux tiers des médecins réalisant un bilan de thrombophilie prescrivent un bilan incomplet (67%, n=12). Huit médecins recherchent un SAPL représentant 26% des médecins prescripteurs chez ce patient dont 3 prescrivent un bilan incomplet (37.5%). Le bilan biologique standard est prescrit par la très grande majorité (84% n=26) des médecins ayant souhaité réaliser une enquête étiologique, et représente environ un quart des médecins interrogés (Tableau 7).

Le cas CC2 présente une patiente de 65 ans, tabagique, prise en charge pour premier épisode d'EP proximale idiopathique, pour qui 98% (n=99) des médecins interrogés souhaitent réaliser un bilan étiologique. Le bilan biologique standard est réalisé par la grande majorité des médecins prescripteurs (n=94). Le bilan de thrombophilie héréditaire est prescrit par plus de la

moitié (n=57) des praticiens mais de prescription incomplète pour plus d'un tiers d'entre eux (n=22). La recherche d'un SAPL est prescrite par un tiers (n=30) des médecins interrogés et la recherche d'une hyperhomocystéinémie est réalisée par 12% (n=12) des médecins réalisant un bilan étiologique chez cette patiente (Tableau 7).

Près de trois quarts des médecins (n=73) ont réalisé un bilan étiologique chez le patient du cas CC3 âgé de 67 ans, tabagique et consultant pour une récurrence de TVS sur une veine non variqueuse. Parmi eux, près des deux tiers des médecins (63% n=46) prescrivent un bilan de thrombophilie héréditaire dont plus de la moitié (n=26) sont complets. Vingt-trois médecins recherchent un SAPL chez ce patient mais plus de la moitié des bilans prescrits sont incomplets (n=12) (Tableau 7).

Enfin, dans le cas CC4, la moitié (n=50) des médecins interrogés prescrivent un bilan étiologique dont la majorité réalise un bilan biologique standard et d'hémostase standard (84%, n= 42 et 74%, n=37). Soixante-quatre pour cent (n=32) des praticiens réalisant un bilan étiologique prescrivent un bilan de thrombophilie qui est complet dans 69% des cas (n=22). La recherche de SAPL est effectuée par 44% (n=22) des médecins prescripteurs et s'avère complète dans 59% des cas (n=13) (Tableau 7).

Examens paracliniques	CC1	CC2	CC3	CC4	Moyenne de prescription sur les 4 cas cliniques %
Prescription de bilan de thrombophilie total n	18	57	46	32	
Recherche de la mutation du Facteur V n (%)	13 (72,2)	48 (84,2)	35 (76,1)	27 (84,4)	79,20%
Recherche de la mutation du Facteur II n (%)	7 (38,9)	38 (66,7)	30 (65,2)	22 (68,8)	59,90%
Recherche d'un déficit en Antithrombine n (%)	12 (66,7)	50 (87,7)	41 (89,1)	29 (90,6)	83,50%
Recherche d'un déficit en protéine C n (%)	17 (94,4)	55 (96,5)	44 (95,7)	30 (93,8)	95,10%
Recherche d'un déficit en protéine S n (%)	16 (88,9)	51 (89,5)	41 (89,1)	30 (93,8)	90,30%

Tableau 8 : Prescription des examens du bilan de thrombophilie en fonction des cas cliniques

CC1 à 4 : cas clinique 1 à 4.

n : nombre de praticiens ayant prescrit l'examen

% : nombre de praticiens prescripteurs rapporté au nombre de praticiens ayant réalisé un bilan de thrombophilie

Sur l'ensemble des 4 cas présentés, lorsque les praticiens réalisent un bilan de thrombophilie héréditaire, ce sont les dosages de la PC et de la PS qui sont majoritairement prescrits dans respectivement 95% et 90% des cas (Tableau 8). La recherche d'un déficit en AT est réalisée dans 84% des bilans de thrombophilie prescrits. La mutation du facteur V est le deuxième examen le moins prescrit, dans près de 80% des cas, après la recherche de la mutation du facteur II présente dans seulement 60% des prescriptions de bilan de thrombophilie.

b) Prescription du bilan de cancer occulte

Trente-et-un praticiens réalisent un bilan étiologique (31%) chez le patient de 38 ans du cas CC1, immobilisé pour fracture opérée de la malléole externe droite et présentant une thrombose veineuse profonde de la veine fémorale superficielle gauche. La radiographie thoracique est effectuée par 4 médecins correspondant à 13 % des médecins prescripteurs. Un peu plus d'un médecin prescripteur sur cinq réalise un scanner TAP (n=7) correspondant à un peu moins de 10% de l'ensemble des médecins interrogés (Tableau 9).

La quasi-totalité des praticiens interrogés (n=99, 98%) réalisent un bilan étiologique dans le cas CC2 présentant une patiente de 65 ans, tabagique, consultant pour premier épisode d'embolie pulmonaire proximale idiopathique. Près des deux tiers des praticiens réalisant un bilan étiologique (65%, n =64) prescrivent un scanner TAP et près d'un quart prescrit le scanner TAP en plus de la radiographie thoracique (n=24, 24%). Le scanner TEP est prescrit par 6% des médecins (n=6). La mise à jour complète du dépistage national des cancers gynécologiques par mammographie associée au frottis cervico-utérin n'est réalisée que par 39% des médecins réalisant une enquête étiologique. Moins de la moitié des praticiens (n=47, 48%) réalisent le frottis cervico-utérin et 55% (n=54) prescrivent une mammographie chez cette patiente. Dans le cas CC2 le dosage des marqueurs tumoraux et la recherche de la mutation JAK2 sont réalisés par respectivement 17% (n=17) et 5% (n=5) des médecins (Tableau 9).

Plus de soixante-dix pour cent des médecins (n=73) décident d'effectuer un bilan étiologique chez un patient âgé de 67 ans, tabagique et consultant pour une récurrence de TVS sur une veine saine, comme décrit dans le cas CC3. Près des deux tiers des médecins prescripteurs réalisent un scanner TAP (n=48) correspondant à moins de la moitié du total des médecins interrogés.

La radiographie de thorax associée au scanner TAP est demandée par 26% des médecins prescripteurs (n=19) soit moins d'un médecin interrogé sur cinq. Le dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA est effectué par 62% des praticiens effectuant une enquête étiologique (n= 45) (Tableau 9).

Examens paracliniques		CC1	CC2	CC3	CC4
Pourcentage de praticiens réalisant un bilan étiologique n (%)		31 (30,7)	99 (98)	73 (72,3)	50 (49,5)
Examens d'imagerie	Radiographie thoracique n (%1 ; %2)	4 (12,9 ; 3,9)	46 (46,5 ; 45,5)	30 (41,1 ; 29,7)	13 (26 ; 12,9)
	Scanner TAP n (%1 ; %2)	7 (22,6 ; 6,9)	64 (64,7 ; 63,4)	48 (65,8 ; 47,5)	16 (32 ; 15,8)
	Radiographie thoracique et scanner TAP n (%1 ; %2)	1 (3,2 ; 1)	24 (24,2 ; 23,8)	19 (26 ; 18,8)	6 (12 ; 5,9)
	Scanner TEP n (%1 ; %2)	0	6 (6,1 ; 5,9)	1 (1,4 ; 0,9)	0
Dépistage des cancers gynécologiques	Frottis cervico utérin n (%1 ; %2)		47 (47,5 ; 46,5)		21 (42 ; 20,8)
	Mammographie n (%1 ; %2)		54 (54,5 ; 53,5)		11 (22 ; 10,9)
	Frottis cervico utérin et mammographie n (%1 ; %2)		39 (39,4 ; 38,6)		9 (18 ; 8,9)
Dépistage du cancer de prostate par dosage du PSA n (%1 ; %2)		1 (3,2 ; 1)		45 (61,6 ; 44,6)	
Dosage des marqueurs tumoraux n (%1 ; %2)		0	17 (17,2 ; 16,8)	8 (11 ; 7,9)	0
Recherche de la mutation JAK2 n (%1 ; %2)		0	5 (5,1 ; 4,9)	3 (4,1 ; 3)	3 (6 ; 3)
Recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne n		0	0	0	0

Tableau 9 : Prescription du bilan recherchant un cancer occulte, en fonction des cas cliniques

CC1 à 4 : cas clinique 1 à 4.

n : nombre de praticiens ayant prescrit l'examen

%1 : nombre de praticiens prescripteurs rapporté au nombre de praticiens ayant réalisé un bilan étiologique

%2 = nombre de praticiens prescripteurs rapporté au nombre total de praticiens répondeurs

Concernant le cas CC4, la moitié (50% n=50) des médecins interrogés prescrit un bilan étiologique chez une patiente de 37 ans, obèse, présentant une TVP distale après un voyage en train de plus de 8h. Près d'un tiers des médecins prescripteurs (32%, n=16) réalise un scanner TAP et 12% des médecins (n=6) prescrivent la radiographie thoracique et le scanner TAP. Seuls 18% (n=9) des praticiens prescrivent un bilan gynécologique complet avec frottis et mammographie. Le frottis cervico-utérin est prescrit par 42% des médecins (n=21) contre 22% (n=11) prescrivant une mammographie (Tableau 9).

Examens paracliniques	CC2	CC3	CC4
Pourcentage de praticiens réalisant un bilan étiologique n (%)	99 (98)	73 (72,3)	50 (49,5)
Prescription du bilan recommandé (1) n (%1 ; %2)	12 (12,1 ; 11,9)	9 (12,3 ; 8,9)	2 (4 ; 2)
Prescription du bilan recommandé (2) n (%1 ; %2)	37 (37,4 ; 36,6)	38 (52,1 ; 37,6)	9 (18 ; 8,9)

Tableau 10 : Prescription du bilan recommandé pour la recherche de cancer occulte.

CC2 à 4 : cas clinique 2 à 4.

Prescription du bilan recommandé (1) : Examen physique + biologie standard + radiographie thoracique + PSA ou (FCU + mammographie)

Prescription du bilan recommandé (2) : prescription du bilan recommandé (1) avec imagerie par radiographie thoracique et/ou scanner TAP

n : nombre de praticiens ayant prescrit l'examen

%1 : nombre de praticiens prescripteurs rapporté au nombre de praticiens ayant réalisé un bilan étiologique

%2 = nombre de praticiens prescripteurs rapporté au nombre total de praticiens répondants

Dans les 3 cas évaluant l'enquête étiologique à la recherche d'un cancer occulte (CC2 à CC4), nous avons comptabilisé la proportion de bilans compatibles avec les dernières recommandations. Le bilan recommandé, appelé « bilan recommandé (1) », comprend un examen physique complet, un bilan biologique standard associé à la réalisation d'une radiographie thoracique et du dépistage des cancers : mammographie et frottis cervico-utérin pour les femmes, dosage du PSA pour les hommes. Nous avons également quantifié les praticiens réalisant un bilan appelé « bilan recommandé (2) » avec prescription de tous les examens recommandés déjà cités mais comprenant également un scanner TAP en plus ou à la place de la radiographie thoracique.

Au total, le bilan complet recommandé à la recherche d'un cancer occulte n'est réalisé que par 36% des praticiens en moyenne lorsqu'il est indiqué sur les 3 cas CC2 à CC4 (Tableau 10).

IV. RECOURS A UN AVIS SPECIALISE

Les médecins prescripteurs sont respectivement 49% et 51% à adresser les patients des cas CC1 et CC4 en consultation spécialisée. Ce taux atteint 70% pour la patiente de 65 ans avec EP

idiopathique du cas CC2 et 74% pour le patient de 67 ans avec TVS récidivante du cas CC3 (Figure 2).

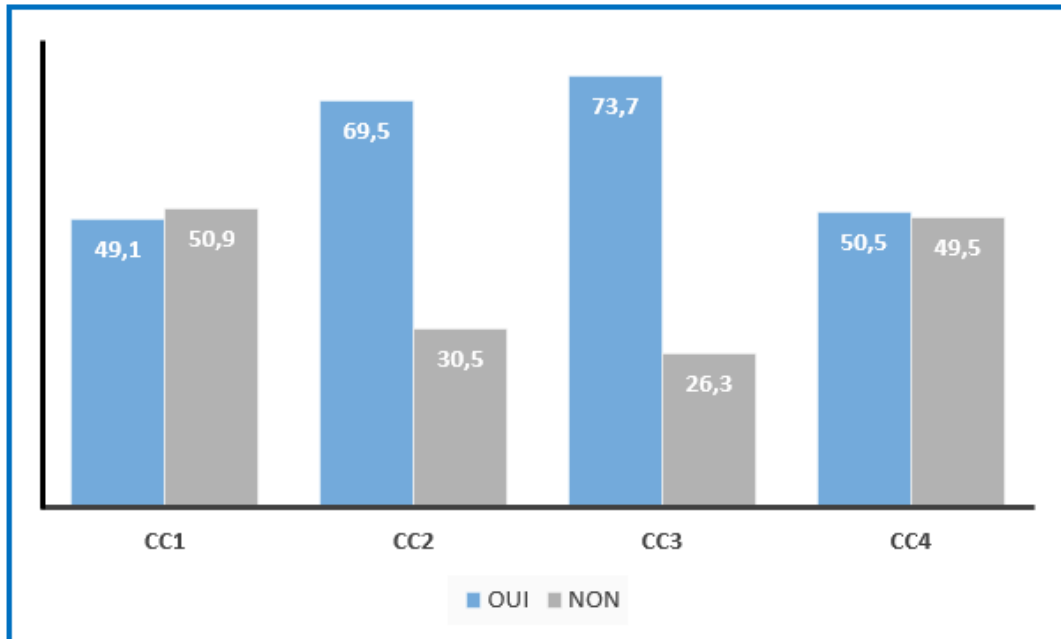


Figure 2 : Recours à un avis spécialisé en fonction des cas cliniques.

CC1 à 4 : cas clinique 1 à 4.

Expression en pourcentage par rapport au nombre total de médecins répondeurs.

QUATRIÈME PARTIE : DISCUSSION

La grande majorité des médecins interrogés estime que la MTEV est fréquente en médecine générale mais notre étude montre que certains facteurs de risque sont mal connus. Notamment près d'un médecin sur quatre considère que le SAPL n'est pas un facteur de risque de thrombose (Tableau 5).

Il existe une large prescription du bilan de thrombophilie héréditaire, parfois non indiquée, en particulier au cours d'une MTEV provoquée. Indépendamment de l'indication, le bilan de thrombophilie héréditaire réalisé était majoritairement incomplet (Tableau 7).

La recherche d'un cancer occulte reste largement effectuée lors d'une situation de MTEV idiopathique. L'utilisation du scanner TAP systématique est fréquente alors que les examens du dépistage national de cancer ne sont pas toujours actualisés (Tableau 8).

Les recommandations sont complexes et peuvent être difficiles à interpréter. Certaines situations peuvent donc nécessiter une concertation pluridisciplinaire. Les réponses des médecins sont hétérogènes du fait de la complexité des situations, ce qui tend à soutenir les recommandations privilégiant l'avis d'un centre expert.

I. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Le nombre de médecins répondeurs dans chaque département est comparable au nombre de médecins référencés sur l'annuaire de la CPAM en tant que médecins généralistes dans chaque département. L'échantillon étudié est représentatif de la population des médecins généralistes d'Ile-de-France (Tableau 3, Annexe 3).

Selon la dernière évaluation démographique des médecins et professionnels de santé par la CPAM en 2017, les médecins omnipraticiens d'Ile-de-France sont répartis entre 60% d'hommes et 40% de femmes (43). La proportion de femmes est plus importante dans notre échantillon. De même, les praticiens installés depuis moins de 10 ans représentent un tiers des médecins de notre échantillon (Tableau 4) alors qu'ils ne sont que 10% dans l'évaluation de 2017. Ces

résultats peuvent s'expliquer par l'envoi électronique du questionnaire et par un taux de réponse plus important des praticiens jeunes, davantage familiarisés avec l'outil informatique.

La grande majorité des praticiens exerce une activité libérale exclusive et plus d'un médecin sur dix partage son activité avec une part hospitalière (Tableau 4). Ce résultat est similaire aux données connues puisque la CPAM retrouvait un taux de 10.1% de médecins omnipraticiens exerçant une activité mixte avec part hospitalière en 2017 (43).

Les médecins interrogés n'ont pas suivi de formation particulière en médecine vasculaire pour 96.1% d'entre eux (Tableau 4). Ceci élimine la surreprésentation de médecins angiologues, inscrits en tant que médecins généralistes mais non représentatifs de la population des omnipraticiens.

II. REALISATION DU BILAN DE THROMBOPHILIE HEREDITAIRE

Lorsque cela est indiqué, la recherche de thrombophilie héréditaire doit comprendre la recherche des déficits en AT, en PC et en PS, de la mutation du Facteur V Leiden et de la mutation G20210A du Facteur II (13).

1. Patients asymptomatiques

La grande majorité des médecins ne réalisent pas de bilan de thrombophilie chez une jeune patiente asymptomatique sans antécédent avant prescription d'une première contraception orale estroprogestative (QC1, Tableau 6). Ceci est en accord avec les recommandations de la HAS de 2015 qui précisent que le dépistage systématique avant une première prescription de contraception estroprogestative n'est pas recommandé en absence d'antécédent personnel ou familial thromboembolique (36,44).

La quasi-totalité des médecins généralistes interrogés prescrit un bilan de thrombophilie en cas d'antécédent familial au premier degré d'embolie pulmonaire précoce idiopathique (QC2, Tableau 6). Cette attitude est cohérente avec les recommandations françaises (13,30). Le bilan biologique lors de la prescription d'une contraception estroprogestative doit comporter un bilan de thrombophilie en cas d'antécédent de MTEV personnel ou familial survenue chez un

apparenté au premier degré avant l'âge de 50 ou 60 ans (44). Il est suggéré d'adresser la patiente dans un centre expert (13). Notamment, il existe un effet synergique de l'association contraception estroprogestative combinée avec la mutation hétérozygote du facteur V, sur le risque de MTEV (45). Néanmoins, quasiment un médecin sur dix prescrit une pilule estroprogestative sans avoir réalisé le bilan de thrombophilie héréditaire chez cette patiente (QC2, Tableau 6).

Enfin, près de la moitié des praticiens prescrit un bilan de thrombophilie chez un patient de 71 ans asymptomatique dont la sœur est porteuse d'une mutation hétérozygote du Facteur V (QC3, Tableau 6), alors que ce bilan n'est pas indiqué dans les recommandations (13,20). La découverte d'une mutation du facteur V, prévalente dans la population générale (5%), n'engendrerait ici aucune modification de prise en charge (20,46,47).

2. Patients symptomatiques

Le bilan de thrombophilie héréditaire n'était indiqué dans aucune des situations cliniques présentées, selon les recommandations, en raison du caractère provoqué de la MTEV dans le cas CC1, en raison de l'âge des patients dans les cas CC2 et CC3 et en raison du caractère distal de la TVP dans le cas CC4. Cependant, ce bilan a été largement prescrit par les médecins souhaitant réaliser une enquête étiologique, et souvent de manière incomplète (Tableau 7). La prescription du bilan de SAPL, également non indiquée, est non négligeable mais moins fréquente que celle du bilan de thrombophilie. Lorsque le bilan de thrombophilie héréditaire est prescrit, la recherche des mutations des facteurs II et V est moins souvent demandée (Tableau 8). Ceci pourrait s'expliquer par le recueil obligatoire du consentement écrit du patient, considéré comme chronophage comme expliqué par quelques praticiens dans les commentaires libres. Ce sont donc l'indication et le contenu recommandé du bilan de thrombophilie qui semblent incomplètement connus.

Les réponses concernant le bilan étiologique dans les 4 situations cliniques de MTEV présentées doivent être interprétées avec les résultats de la question sur les facteurs de risque (Tableau 5). La majorité des médecins interrogés considère 4 des 5 facteurs de risque. Peu de praticiens considèrent que les maladies inflammatoires chroniques représentent un facteur de risque de MTEV. Les MICI n'étaient pas mentionnées dans les recommandations françaises GEHT de 2009,

comparativement à la chirurgie ou la grossesse et le post-partum (30). Plusieurs études ont retrouvé un risque de thrombose veineuse et artérielle accru particulièrement dans les cas de MICI en poussée et prédominant en ambulatoire (44). En février 2019, les nouvelles recommandations intègrent les MICI comme facteur de risque persistant mineur, et les considèrent comme des facteurs de modulation de la poursuite du traitement. De plus, environ un tiers des médecins considère que le SAPL n'est pas un facteur de risque de thrombose veineuse.

Lors d'une situation de MTEV provoquée chez un patient jeune, environ un tiers des praticiens réalise un bilan de thrombophilie (CC1, Tableau 7). La majorité des médecins interrogés adopte la bonne attitude mais plus de la moitié indique toutefois adresser ce patient à un confrère médecin vasculaire. A la lecture des commentaires libres pour ce premier cas clinique, il semble que plusieurs médecins n'aient pas réalisé le bilan étiologique eux-mêmes mais aient préféré adresser le patient pour avis spécialisé, afin de ne pas commettre d'erreur dans la prescription du bilan. Le taux de réponse, conformément aux recommandations, à la question sur la réalisation ou pas d'un bilan de thrombophilie dans ce contexte doit donc être nuancé.

Le bilan de thrombophilie héréditaire avec recherche des mutations des facteurs V et II, et des taux de PC, PS et AT est prescrit par plus de la moitié des médecins généralistes dans les deux cas CC2 et CC3, contrairement aux recommandations du GEHT 2009 et de l'actualisation de 2019, car ces deux patients ont plus de 50 ans (13,30). Ces bilans sont incomplets dans la moitié des cas (Tableaux 7 et 8). La prescription du bilan de SAPL est également majoritairement incomplète.

Le cas clinique 4 présente une patiente jeune avec un premier épisode de thrombose veineuse profonde distale associé à un facteur de risque non majeur d'après les nouvelles recommandations. Ces dernières considèrent les voyages de plus de 6 heures comme facteur de risque transitoire, également mineur sur la récurrence (13). L'obésité n'est pas reprise dans l'actualisation des recommandations. La MTEV présentée dans ce cas CC4 n'est donc pas provoquée telle que définie par les nouvelles recommandations. En revanche la réalisation du bilan de thrombophilie héréditaire (tout comme la recherche d'un SAPL) n'est ici pas indiquée en raison de la localisation distale de ce premier épisode et de l'absence d'antécédent familial au premier degré, tandis que deux tiers environ des médecins réalisent une enquête étiologique

(13,30,42) (Tableau 7). Les dernières recommandations de 2019 suggèrent, dans le cas d'une TVP idiopathique proximale chez une femme jeune, de ne pas effectuer de bilan de thrombophilie héréditaire en cas de premier épisode sans antécédent familial mais elles encouragent la recherche d'un SAPL (13). Cependant, les recommandations de 2009 proposaient la réalisation du bilan de thrombophilie héréditaire devant une thrombose idiopathique (30) ce qui peut expliquer les prescriptions des médecins.

La présence d'une thrombophilie héréditaire peut augmenter le risque de premier épisode de maladie thromboembolique veineuse chez les patients porteurs de l'anomalie (20). Mais en dehors de la découverte d'un SAPL ou de certains déficits en AT, la mise en évidence d'une thrombophilie héréditaire après diagnostic de MTEV n'augmente pas de manière significative le risque de récurrence par rapport au patient non porteur de ces anomalies (46). Ainsi, la découverte d'une thrombophilie ne modifiera que rarement l'attitude thérapeutique (20,46,47). De plus, indépendamment du coût de ces examens, il apparaît que les tests génétiques réalisés dans le cadre d'un dépistage familial de thrombophilie, ont un impact psychologique non négligeable et peuvent détériorer la qualité de vie des patients (48).

En 2018, l'équipe de l'Hôtel-Dieu à Paris s'est intéressée à la concordance et aux justifications des bilans de thrombophilie prescrits en médecine de ville mais adressés dans ce centre de référence (14). Ce travail, sur 58 patients, retrouve au total 72% de demandes de bilan de thrombophilie non justifiées, au regard des recommandations du GEHT 2009.

Les prescriptions en dehors des strictes recommandations sont également très répandues en milieu hospitalier comme démontré en 2012 dans une étude observationnelle réalisée dans le cadre d'une thèse de médecine à l'hôpital de La Rochelle (49).

Enfin, la recherche d'une hyperhomocystéinémie, non recommandée dans le bilan, est globalement prescrite de manière marginale mais concerne tout de même plus d'un prescripteur sur dix dans le cas CC2 (Tableau 7).

III. PRESCRIPTION DU BILAN RECHERCHANT UN CANCER OCCULTE

Notre étude retrouve un grand nombre de prescriptions de scanner TAP injustifiées dans le cadre d'une MTEV provoquée mais également la prescription fréquente de cet examen, parfois associé à la radiographie thoracique, lorsqu'une enquête étiologique est indiquée. Les mises à jour des dépistages nationaux de cancer sont insuffisamment prescrites lorsqu'elles sont indiquées et sont souvent incomplètes lorsqu'elles sont réalisées, notamment chez les femmes. Ainsi le bilan complet recommandé, lorsqu'il est indiqué, est prescrit par un tiers des praticiens en moyenne. Le dosage non justifié des marqueurs tumoraux est également fréquemment observé. Cependant, les nouvelles recommandations françaises sont récentes et non encore largement diffusées.

Lors d'un épisode de MTEV idiopathique, il est désormais recommandé d'effectuer un examen physique complet et de recueillir les antécédents néoplasiques personnels et familiaux (13). Cette évaluation doit être répétée au cours des six premiers mois de suivi. Les nouvelles recommandations françaises conseillent de réaliser une radiographie de thorax (si un scanner thoracique n'a pas été réalisé pour le diagnostic d'EP), ainsi qu'un bilan biologique standard comprenant notamment une NFS et une calcémie. Il est recommandé de mettre à jour les dépistages de cancer organisés dans la population générale et ainsi de réaliser un FCU chez toutes les femmes sans limite d'âge, une mammographie pour les femmes de plus de 50 ans et le dosage du taux de PSA chez les hommes âgés de plus de 50 ans (13).

Le cas CC2 explore le bilan réalisé chez une patiente âgée de 65 ans, tabagique, avec diagnostic d'embolie pulmonaire proximale idiopathique, et chez qui la quasi-totalité des médecins interrogés prescrit un bilan étiologique. Le cas CC3 présente un patient de 67 ans avec récurrence de thrombose veineuse superficielle sur veine saine. Une majorité de cliniciens prescrit, tel que recommandé, un bilan étiologique chez ces patients (13,42) (Tableau 9).

Si le bilan de thrombophilie héréditaire n'est pas indiqué en raison du caractère distal de la TVP du cas CC4, la recherche d'un cancer occulte est justifiée car la patiente présente une MTEV qui n'est pas strictement provoquée (présence d'un facteur de risque mineur sans facteur transitoire majeur). Il n'existe pas de seuil d'âge dans les recommandations françaises à partir duquel il est conseillé de rechercher un cancer en cas de MTEV idiopathique. La moitié

seulement des médecins a réalisé un bilan étiologique chez cette patiente probablement car le caractère idiopathique de l'épisode est plus difficile à déterminer.

1. Frottis, mammographie et marqueurs tumoraux

On observe un défaut de prescription dans la mise à jour des dépistages organisés des cancers, notamment gynécologiques. Le FCU est prescrit par moins de la moitié des praticiens effectuant une enquête étiologique chez les patientes CC2 et CC4 (Tableau 9). La HAS recommande en 2010 la réalisation du FCU tous les 3 ans après 2 frottis normaux à 25 et 26 ans, et à toutes les femmes de 25 à 65 ans dans le cadre du dépistage national du cancer du col de l'utérus. La HAS précise également que le médecin généraliste joue un rôle central dans l'application et la coordination de ce dépistage avec les autres professionnels de santé impliqués (50). Par ailleurs, la mammographie n'est réalisée que par la moitié des médecins interrogés alors qu'elle est indiquée dans le cas CC2 car la patiente est âgée de plus de 50 ans (13). Dans ce même cas, la mammographie et le FCU sont peu prescrits ensemble et le bilan est donc souvent incomplet.

Respectivement 17% et 11% des praticiens réalisent le dosage des marqueurs tumoraux dans les cas CC2 et CC3. Le dosage des marqueurs tumoraux proposés (CA19-9, CA15-3, ACE, CA125) n'est pas recommandé pour le dépistage ou le diagnostic de cancer et devrait être utilisé essentiellement dans le cadre du suivi d'un cancer déjà diagnostiqué et pour évaluation de la réponse aux traitements (51). Dans le cas CC3, le dosage du PSA est manquant dans plus d'un tiers des prescriptions.

La recherche de la mutation JAK2 V617F est très peu prescrite en première intention, conformément aux recommandations. Chez les patients présentant un premier épisode idiopathique de MTEV sans anomalie de la NFS, les nouvelles recommandations suggèrent de ne pas rechercher systématiquement la mutation JAK2 ou les autres mutations associées aux syndromes myéloprolifératifs. Cependant, ces recherches sont recommandées en cas de thromboses sur site atypique (splanchnique, membre supérieur, ou cérébrale) ou lors d'une

récidive non provoquée de MTEV sous traitement anticoagulant bien conduit, même en cas de NFS normale (13).

La recherche d'HPN n'a jamais été prescrite dans aucun cas clinique, et n'était pas indiquée.

2. Scanner TAP et TEP

Si l'on s'intéresse à la réalisation d'examens d'imagerie dans le cas de la MTEV provoquée du cas CC1, près d'un médecin sur cinq prescrivant une enquête étiologique réalise un scanner TAP. Un médecin prescrit à la fois la radiographie de thorax et le scanner TAP chez ce patient (Tableau 9). Ces prescriptions sont injustifiées, selon les recommandations, dans ce contexte de MTEV provoquée et sans point d'appel clinique (13).

Les médecins souhaitant initier une enquête étiologique ont réalisé un scanner TAP en première intention dans deux tiers des cas, pour la patiente CC2, mais plus d'un quart d'entre eux prescrit à la fois le scanner TAP et la radiographie de thorax. Les résultats sont similaires dans le cas CC3. Cette redondance pourrait être expliquée par l'accessibilité différente des deux examens en médecine de ville, mais engendre une double irradiation injustifiée. Précisons pour le cas CC2 que le diagnostic d'EP était établi et qu'un angioscanner thoracique avait donc déjà permis de visualiser le parenchyme pulmonaire (même si l'analyse fine du parenchyme nécessite un examen dédié avec coupes fines). Les médecins ayant choisi le scanner TAP ont possiblement voulu explorer l'étage abdomino-pelvien sachant que l'imagerie thoracique avait déjà été réalisée.

Dans le cas CC4, peu de praticiens prescrivent un scanner TAP en présence d'une TVP distale mais en absence de facteur déclenchant majeur. Comme déjà discuté dans le chapitre III.1., un bilan à la recherche d'un cancer occulte est justifié dans le cas CC4 mais il est recommandé de débiter les investigations par un bilan minimal sans recours systématique au scanner TAP.

En 2004, la rentabilité diagnostique du scanner TAP avait été évaluée dans l'étude italienne prospective randomisée SOMIT (52). Un groupe de 99 patients avec bilan complet comprenant imagerie abdominale par échographie ou scanner, FOGD et coloscopie, mammographie et marqueurs tumoraux, était comparé à un second groupe de 102 patients bénéficiant d'un bilan limité initial avec examen physique, biologie de routine et radiographie de thorax. La réalisation

d'un bilan d'imagerie exhaustif permettait de diagnostiquer plus précocement un cancer occulte en cas de MTEV idiopathique dans cette étude, comparativement à l'absence de bilan. Par ailleurs les cancers découverts étaient à un stade moins avancé dans le groupe « bilan exhaustif » que dans le groupe « examen limité ». En revanche il n'existait pas de différence significative sur la mortalité par cancer entre les deux groupes.

En 2012 au Royaume-Uni, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a recommandé la réalisation d'un scanner abdomino-pelvien (et d'une mammographie chez les femmes) en cas de première MTEV idiopathique chez un patient âgé de 40 ans ou plus, et qui ne présente pas de point d'appel après la réalisation d'un premier bilan minimal comprenant un examen physique, une radiographie de thorax et des examens sanguins (50).

L'essai SOME démontre en 2015 que la réalisation systématique du scanner abdomino-pelvien (AP) après un premier épisode de MTEV idiopathique n'apporte pas de bénéfice si l'évaluation clinique et paraclinique simple initiale est bien conduite (10). Les patients étaient randomisés en deux groupes : bilan minimal et bilan minimal associé au scanner AP. Le bilan minimal comprenait alors un interrogatoire, un examen physique, un bilan biologique avec ionogramme sanguin, NFS, bilan hépatique et radiographie du thorax. La mammographie était réalisée si la patiente était âgée de plus de 50 ans et le frottis cervico-utérin était réalisé de 18 à 70 ans. Le toucher rectal et le dosage du PSA étaient effectués chez les patients de plus de 40 ans. Dans le second groupe les patients bénéficiaient à la fois du bilan minimal et d'un scanner AP. Il n'existait pas de différence significative en termes de nombre de cancers diagnostiqués à un an après MTEV, avec respectivement 14 cancers pour les patients ayant bénéficié du bilan limité contre 19 cancers avec bilan limité associé au scanner AP ($p=0.28$) (10). De plus il n'existait pas de différence de délai diagnostique avec une moyenne de 4 et 4.2 mois dans les deux groupes ($p=0.88$) ni de différence de mortalité par cancer à un an avec 1.4% et 0.9% ($p=0.75$).

Plusieurs autres études ont montré des résultats similaires et ont suggéré qu'une recherche extensive systématique de cancer n'apportait pas de bénéfice sur la survie des patients comparativement à un bilan minimal (10,53,54).

Suite à ces différentes publications les accords d'experts ont privilégié la réalisation du bilan minimal à la recherche de point d'appel de cancer sans recommander la réalisation

systematique du scanner TAP (55). Les nouvelles recommandations françaises inter société de février 2019 rejoignent ces lignes directrices (13).

Néanmoins, il n'existe pas de score validé permettant d'évaluer le risque de cancer du patient présentant une MTEV idiopathique à l'échelle individuelle. Pour cette raison, l'avis de la société allemande d'hématologie et d'oncologie est plus nuancé et recommande de discuter chacun des examens avec le patient, l'objectif étant le diagnostic d'un cancer à un stade précoce et potentiellement curable avec les récents progrès des différentes chimiothérapies anticancéreuses (56).

Le scanner TEP n'a été que peu prescrit dans le cas CC2, prescrit par un seul praticien dans le cas CC3 mais n'a pas été réalisé dans les cas CC1 et CC4, possiblement en raison de son accessibilité limitée et de son coût plus important. Il n'est pas indiqué en première intention dans les recommandations.

En 2016 l'apport du scanner TEP a été étudié dans le cadre d'un essai randomisé avec deux groupes de patients présentant une MTEV idiopathique (53). Un groupe bénéficiait d'un bilan minimal seul et le second groupe était exploré par bilan minimal associé au scanner TEP. A l'issue du bilan il existait une tendance à une augmentation du nombre de cancers diagnostiqués dans le groupe bénéficiant du scanner TEP avec 11 cancers détectés dont 4 à un stade avancé (lymphome, poumon, colon, ovaire) contre 4 cancers détectés dans le groupe bilan limité dont 2 à un stade avancé (colon, endomètre) ($p=0.07$). En revanche, au cours des 2 ans de suivi les auteurs retrouvent 9 cancers (dont 5 à un stade avancé) dans le groupe de patient avec bilan minimal initial, versus 1 dans le bras TEP ($p=0.01$).

IV. LIMITES DE L'ETUDE

La première limite vient de la taille de l'échantillon qui comprend 101 médecins. La difficulté à recruter des médecins répondant réellement aux questions ne nous a pas permis d'obtenir plus de réponses, malgré un temps de remplissage du questionnaire que nous espérions raisonnable. Une des explications peut être que la plateforme Google Forms ne permet pas aux praticiens de remplir le questionnaire depuis un téléphone portable ou une tablette. De ce fait, plusieurs praticiens nous ont signalé (lors des relances par mails) avoir déjà répondu au questionnaire mais leurs réponses n'ont pas été enregistrées par la plateforme.

La généralisation de cet échantillon à l'ensemble de la population des médecins généralistes d'Ile-de-France est à discuter mais nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans différents travaux de médecine générale notamment en 2015 dans la région Midi-Pyrénées et en 2012 en Haute-Normandie (2,3).

Dans le cadre du bilan étiologique on constate une large sur-prescription des examens complémentaires biologiques et morphologiques, qu'un bilan soit justifié ou qu'il ne soit pas indiqué selon les recommandations. Notre étude est basée sur des cas supposés et non réels, ce qui limite les données fournies aux praticiens et pourrait inciter le médecin à prescrire plus d'examens. La prise en charge étiologique est donc potentiellement différente de ce qu'elle aurait été en réalité, ce qui a pu participer à l'augmentation des prescriptions d'examens biologiques et morphologiques. Cependant, en cas de MTEV idiopathique ou de circonstance inhabituelle, plus des deux tiers des praticiens adressent leur patient en consultation spécialisée. La recherche de cancer occulte, lorsqu'elle est indiquée, est effectuée par une large majorité de praticiens, même si le bilan effectué est différent du bilan recommandé.

Un champ libre facultatif était prévu dans le questionnaire pour recueillir les sources éventuelles des praticiens mais il n'a quasiment jamais été utilisé et les réponses ne sont pas interprétables.

La prise en charge en cabinet de médecine générale est plus délicate qu'en réunion pluridisciplinaire. La nature idiopathique ou provoquée est, dans certaines situations, difficile à analyser. Ceci peut expliquer la large prescription du bilan de thrombophilie et d'examens d'imagerie en absence d'indication ainsi qu'une volonté de sécuriser le patient, dans une thématique décrite comme complexe dans les commentaires libres du questionnaire.

Ces résultats soutiennent la mise en place d'un réseau ville-hôpital favorisant la prise en charge ambulatoire sécurisée d'un patient sortant de l'hôpital, ou le recours rapide à des soins spécifiques pour un patient consultant en médecine de ville. Il existe peu de données concernant les anomalies de l'hémostase et les thrombophilies diagnostiquées en soins primaires. En 2016, une thèse de médecine s'est intéressée aux anomalies hématologiques retrouvées en consultation de médecine générale et à l'intérêt d'un réseau de soin ville-hôpital en hématologie (57). Plus d'un tiers des médecins généralistes français interrogés, à l'échelle

nationale, signalait un diagnostic d'anomalie de l'hémostase/thrombophilie chez 5 patients ou plus durant l'année précédente.

Au Royaume-Uni, le réseau de Sheffield a instauré une prise en charge standardisée pour les patients suivis pour une MTEV (58). La satisfaction du patient semble majorée et cette approche tend à diminuer la durée de séjour hospitalier. En France il existe plusieurs réseaux ville-hôpital centrés sur la MTEV dont le réseau GRANTED existant depuis 2005. Une de ses activités principales consiste en la formation du patient à l'utilisation des traitements anticoagulants via l'éducation thérapeutique. Initialement construit comme un réseau de communication entre médecins vasculaires libéraux et hospitaliers, GRANTED s'est réellement développé suite à l'implication de médecins d'autres spécialités (59).

CONCLUSION

La Maladie Thrombo Embolique Veineuse (MTEV) est une pathologie potentiellement grave et paraissant fréquente aux médecins généralistes interrogés. Une thrombophilie biologique doit être recherchée dans certaines situations précises. La MTEV peut également être révélatrice de pathologie plus grave, notamment de cancers, dont la recherche a été récemment standardisée par de nouvelles recommandations. La prescription du bilan étiologique dépend en particulier de la nature idiopathique de la MTEV.

Notre étude des pratiques en ville dans la région d'Ile-de-France montre que les facteurs de risque majeurs de MTEV sont connus mais que certaines pathologies (comme la maladie de Crohn ou le syndrome des antiphospholipides) ne sont pas perçues comme des facteurs de risque.

Les symptômes évocateurs de cancer occulte sont le plus souvent recherchés dans le cadre d'une MTEV idiopathique conduisant à un bilan étiologique adapté. Néanmoins notre étude montre que le recours systématique au scanner thoraco-abdomino-pelvien est fréquent, alors que les dernières recommandations suggèrent une prescription en seconde intention en cas d'anomalie du bilan initial. La mise à jour des dépistages systématiques de cancer, notamment gynécologique, est assez souvent oubliée. De même, on constate une large prescription des examens complémentaires biologiques, et en particulier du bilan de thrombophilie constitutionnelle, non indiqué dans un contexte de MTEV provoquée. Certains examens comme le dosage des marqueurs tumoraux sont prescrits mais non indiqués. Nos résultats sont comparables avec les études précédentes sur la prise en charge de la MTEV en médecine générale.

Cette large prescription d'examens peut s'expliquer dans une discipline où le praticien est confronté à une situation complexe avec la volonté de sécuriser le patient.

Les réponses des praticiens interrogés ne sont probablement pas le reflet de l'impact des nouvelles recommandations françaises récentes de février 2019, non encore largement diffusées. En revanche, cette étude permet de faire un état des lieux de la prise en charge étiologique de la MTEV en médecine générale dans la région Ile-de-France. Il serait intéressant d'intensifier la diffusion des nouvelles recommandations de février 2019 (souhaitée par les médecins interrogés) et de réitérer ce travail sur la même population, afin d'évaluer la modification des pratiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Olie V, Chin F, De Peretti C. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. *J Mal Vasc.* oct 2013;38(5):308.
2. Janas A. Evaluation de la pratique clinique des médecins généralistes de la région Midi-Pyrénées concernant la prescription du bilan étiologique dans la maladie thromboembolique veineuse. Thèse de médecine. Université de Toulouse, 2015.
3. Saada A. État des lieux de la prise en charge de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs en Haute-Normandie en médecine générale. Université de Caen, 2012.
4. Chapman NH. Venous thromboembolism – management in general practice. *Australian Family physician* Vol. 38, No. 1/2, January/February 2009
5. Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire : CAT pour l'évaluation étiologique d'une maladie thrombo-embolique veineuse [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://cemv.vascular-e-learning.net/Valmi/B12.pdf>
6. Collège des Enseignants de Pneumologie 2017 : embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. [Internet]. 2017. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wpcontent/uploads/2017/08/item_224_MTEV.pdf
7. AFFSAPS. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. 2009.
8. Yannoutsos A, Lazareth I, Priollet P. Occult cancer screening and idiopathic venous thromboembolic disease: Where do we stand? *JMV-J Médecine Vasc.* déc 2018;43(6):339-41.
9. Ben Omrane C. Prise en charge de pathologies complexes en médecine ambulatoire (dans le cadre d'un réseau de soins) et aux urgences hospitalières : étude comparative. Thèse de médecine. Université Paris Diderot, 2010.
10. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 20 août 2015;373(8):697-704.
11. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic Review: The Trousseau Syndrome Revisited: Should We Screen Extensively for Cancer in Patients with Venous Thromboembolism?. *Ann Intern Med.* 2008;149:323–333. doi: 10.7326/0003-4819-149-5-200809020-00007. *Annals of Internal Medicine.* 2008;
12. N. Van-Es, G. Le Gal et. al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Annals of Internal Medicine.* 2017;
13. Sanchez O. Recommandations multi-sociétés de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie thrombo-embolique veineuse chez l'adulte. *Revue des Maladies respiratoires* Volume 36, Issue 2, February 2019, Pages 249-283. févr 2019;

14. Bonniot GH, Coté B, Emmerich J. Concordance et justification de bilans de thrombophilie dans un centre de référence. Congrès du Collège Français de Pathologie Vasculaire; 2019.
15. Rosendaal F. Venous thrombosis: a multicausal disease. *The Lancet*. avr 1999;353(9159):1167-73.
16. Emmerich J. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001 Sep;86(3):809-16.
17. Meyer G, Emmerich J, Helley D, Arnaud E, Nicaud V, Alhenc-Gelas M, et al. Factors V Leiden and II 20210A in patients with symptomatic pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Am J Med* 2001;110(1):12-15.
18. Mannucci PM. The real value of thrombophilia markers in identifying patients at high risk of venous thromboembolism. *Expert Review of Hematology*. 18 Sep 2014. :757-65.
19. Zeng W, Tang L, Jian X-R, Li Y-Q, Guo T, Wang Q-Y, et al. Genetic analysis should be included in clinical practice when screening for antithrombin deficiency. *Thromb Haemost*. mars 2015;113(02):262-71.
20. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives: A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost*. 2013;110(10):697-705.
21. Salvagno GL, Pavan C, Lippi G. Rare thrombophilic conditions. *Ann Transl Med*. sept 2018;6(17):342-342.
22. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 15 mai 2008;111(10):4902-7.
23. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac A-L, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 9 déc 2010;116(24):5377-82.
24. Cordeanu E. Cancer occulte et maladie thromboembolique veineuse : résultats du Registre REMOTEV. *J Mal Vasc*. mars 2016;Volume 41, n° 2:122-3.
25. Sørensen HT, Møllekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 21 déc 2000;343(25):1846-50.
26. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost*. oct 2004;2(10):1760-5.
27. Turon F, Cervantes F, Colomer D, Baiges A, Hernández-Gea V, Garcia-Pagán JC. Role of calreticulin mutations in the aetiological diagnosis of splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol*. janv 2015;62(1):72-4.
28. Bureau C, Laurent J, Robic MA, Christol C, Guillaume M, Ruidavets JB, et al. Central obesity is associated with non-cirrhotic portal vein thrombosis. *J Hepatol*. févr 2016;64(2):427-32.
29. Heit J. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 10 juin 2002;162(11):1245-1248.

30. Recommandations on testing for Thrombophilia in venous thromboembolic disease : a french consensus guideline. *J Mal Vasc* 2009; 34:156-203. 2009;
31. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* avr 2010;149(2):209-20.
32. Miyakis S et. al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS. 2006;*J Thromb Haemost*,(4):295-306.
33. Gomez-Puerta J, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* mars 2014;olumes 48–49:Pages 20-25.
34. filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares. Critères de classification du syndrome des antiphospholipides [Internet]. Disponible sur: 5. <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/syndrome-des-antiphospholipides/criteres/criteres-de-classification-sapl>
35. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* févr 2014;48-49:20-5.
36. Collège de la HAS. Dépistage systématique de la thrombophilie avant une primoprescription de contraception hormonale combinée [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/recommandations_depistage_trombophilie_chc.pdf
37. Stefano VD, Qi X, Betti S, Rossi E. Splanchnic vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms: molecular-driven diagnosis and long-term treatment. *Thromb Haemost.* mars 2016;115(02):240-9.
38. Prandoni P, Casiglia E, Tikhonoff V, Leizorovicz A, Decousus H, on behalf of the Calisto Investigators. The risk of subsequent cancer and arterial cardiovascular events in patients with superficial vein thrombosis in the legs. *Blood.* 27 oct 2011;118(17):4719-22.
39. Van Doormaal F et al. Idiopathic superficial thrombophlebitis and the incidence of cancer in primary care patients. *Ann Fam Med.* 2010;(8):47-50.
40. Galanaud J-P, Arnoult AC, Sevestre M-A, Genty C, Bonaldi M, Guyard A, et al. Impact of anatomical location of lower limb venous thrombus on the risk of subsequent cancer. *Thromb Haemost.* 2014;112(12):1129-36.
41. Galanaud J-P, Genty C, Sevestre M-A, Brisot D, Lausecker M, Gillet J-L, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis: The OPTIMEV study. *Thromb Haemost.* 2011;105(01):31-9.
42. Quéré I, Elias A, Maufus M, Elias M, Sevestre M-A, Galanaud J-P, et al. Questions non résolues sur la maladie thrombo-embolique veineuse. Consensus de la Société française de médecine vasculaire (SFMV). *JMV-J Médecine Vasc.* févr 2019;44(1):e1-47.
43. Assurance Maladie. Données statistiques des professionnels de santé libéraux [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/demographie/age-et-sexe.php>
44. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire [Internet]. 2013. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/contraception_chez_la_femme_a_risque_cardiovasculaire_-_annexe.pdf

45. Plu-Bureau G, Horellou M-H, Gompel A, Conard J. Contraception hormonale et risque thromboembolique veineux : quand demander une étude de l'hémostase ? Et laquelle ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avr 2008;36(4):448-54.
46. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 21 sept 2017;377(12):1177-87.
47. Emmerich J. Quel bilan de thrombophilie en pratique? Communication orale, congrès Collège Française de Pathologie Vasculaire. Paris, mars 2018.
48. Eichinger S. Consequences of thrombophilia screening for life quality in women before prescription of oral contraceptives and family members of VTE patients. *Hamostaseologie.* 2009;1:110-1.
49. Dupui J. Évaluation de la pertinence et de l'impact de la prescription des bilans de thrombophilie au centre hospitalier de La Rochelle. Thèse de médecine. Université de Poitiers. 2012.
50. Collège de la HAS. Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. 2010.
51. Sarivalasis A. Marqueurs tumoraux : quelle utilité en pratique clinique ? *Rev Médicale Suisse.* 2013;6.
52. Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost.* juin 2004;2(6):884-9.
53. Robin P, Le Roux P-Y, Planquette B, Accassat S, Roy P-M, Couturaud F, et al. Limited screening with versus without 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* févr 2016;17(2):193-9.
54. Piccioli A. Cancer Screening in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 17 déc 2015;373(25):2473-5.
55. Delluc A, Antic D, Lecumberri R, Ay C, Meyer G, Carrier M. Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* oct 2017;15(10):2076-9.
56. Matzdorff A, Riess H, Bergmann F, Bisping G, Koschmieder S, Parmentier S, et al. Cancer Screening in Patients with Idiopathic Venous Thromboembolism - a Position Paper of the German Society of Hematology and Oncology Working Group on Hemostasis. *Oncol Res Treat.* 2015;38(9):454-8.
57. Lourenco J. Anomalies hématologiques rencontrées en soins primaires et réseau de soins ville-hôpital en hématologie. Thèse Médecine. Université Paris Descartes. 2016.
58. Condliffe R. Pathways for outpatient management of venous thromboembolism in a UK centre. *Thromb J* [Internet]. déc 2016 [cité 22 août 2019];14(1). Disponible sur: <http://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-016-0120-2>
59. Blaise S, Yver J, Fontaine M, Satger B, Viallet P, Roger B, et al. La coordination des soins au sein de GRANTED, le réseau de santé ville-hôpital des pathologies vasculaires Sud Isère. *J Mal Vasc.* sept 2011;36(5):321-2.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Questionnaire Google Forms adressé aux médecins généralistes.

Bilan étiologique de la maladie veineuse thrombo embolique en médecine générale.

- Sexe :

Homme

Femme

- Durée d'installation en médecine générale

Moins de 10 ans

Entre 10 et 20 ans

Plus de 20 ans

- Mode d'exercice

Libéral exclusif

Mixte avec part hospitalière

- Formation en médecine vasculaire (DESC/capacité/DU)

OUI

NON

Questions isolées

1/ Quel(s) sont pour vous les facteur(s) de risque de Maladie Thrombo Embolique Veineuse parmi les contextes cliniques suivant ?

- **Chirurgie, alitement, réduction de mobilité d'un membre**
- **Grossesse ou post-partum**
- **Cancer actif**
- **Syndrome des antiphospholipides**
- **Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI)**

2/ Une patiente de 22 ans sans antécédent personnel ni familial vous consulte pour première prescription d'une pilule estroprogestative. Réalisez-vous un bilan de thrombophilie ?

OUI ou NON

3/ Une patiente de 18 ans sans antécédent thrombo embolique consulte pour première prescription d'une pilule estroprogestative. Sa mère a un antécédent d'embolie pulmonaire idiopathique à l'âge de 32 ans. Réalisez-vous un bilan de thrombophilie ?

OUI ou NON

4/ Un patient de 71 ans asymptomatique et sans antécédent thrombo embolique, dont la sœur est atteinte d'une mutation du facteur V. Réalisez-vous un bilan de thrombophilie ?

OUI ou NON

Cas clinique 1 (CC1)

1/ Patient de 38 ans, immobilisé pour fracture opérée de la malléole externe, présentant une thrombose veineuse profonde de la veine fémorale superficielle gauche.

Réaliseriez-vous un bilan étiologique de l'épisode thromboembolique veineux chez ce patient ?

OUI ou NON

Si OUI, quel bilan réalisez-vous?

Examen physique

- Examen physique complet

Examens biologiques

- Biologie standard (NFS, CRP/VS, bilan hépatique, iono, urée, créat)
- TP, TCA, fibrinogène
- Recherche mutation facteur V Leiden
- Recherche mutation facteur II Leiden
- Dosage de l'activité Antithrombine
- Activité Protéine C
- Activité Protéine S
- Anticorps anticardioline et anticorps anti beta 2GP1
- Recherche d'anticoagulant circulant de type lupique
- Recherche de la mutation JAK2
- Recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Recherche d'hyperhomocystéinémie
- Dosage du PSA
- Dosage d'autres marqueurs tumoraux (CA 125, ACE, CA 19-9, CA 15.3)

Examens radiologiques

- Radiographie de Thorax
- Scanner thoraco abdomino pelvien
- TEP Scanner

Adressez-vous ce patient à un confrère médecin vasculaire pour le bilan complémentaire?

OUI ou NON

Commentaire libre



Cas clinique 2 (CC2)

Patiente de 65 ans, tabagique, prise en charge pour premier épisode d'embolie pulmonaire proximale, idiopathique.

Réaliseriez-vous un bilan étiologique de l'épisode thromboembolique veineux chez ce patient ?

OUI ou NON

Si OUI, quel bilan réalisez vous?

Examen physique

- **Frottis cervical utérin**
- **Examen physique complet**

Examens biologiques

- **Biologie standard (NFS, CRP/VS, bilan hépatique, iono, urée, créat)**
- **TP, TCA, fibrinogène**
- **Recherche mutation facteur V Leiden**
- **Recherche mutation facteur II Leiden**
- **Dosage de l'activité Antithrombine**
- **Activité Protéine C**
- **Activité Protéine S**
- **Anticorps anticardiolipine et anticorps anti beta 2GP1**
- **Recherche d'anticoagulant circulant de type lupique**
- **Recherche de la mutation JAK2**
- **Recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne**
- **Recherche d'hyperhomocystéinémie**
- **Dosage d'autres marqueurs tumoraux (CA 125, ACE, CA 19-9, CA 15.3)**

Examens radiologiques

- **Radiographie de Thorax**

- **Mammographie**
- **Scanner thoraco abdomino pelvien**
- **TEP Scanner**

Adressez-vous ce patient à un confrère médecin vasculaire pour le bilan complémentaire?

OUI ou NON

Commentaire libre

Cas clinique 3 (CC3)

Patient de 67 ans, tabagique, présentant une récurrence de thrombose veineuse superficielle sur veine non variqueuse du membre inférieur droit.

Réaliseriez-vous un bilan étiologique de l'épisode thromboembolique veineux chez ce patient ?

OUI ou NON

Si OUI, quel bilan réalisez-vous?

Examen physique

- **Examen physique complet**

Examens biologiques

- **Biologie standard (NFS, CRP/VS, bilan hépatique, iono, urée, créat)**
- **TP, TCA, fibrinogène**
- **Recherche mutation facteur V Leiden**
- **Recherche mutation facteur II Leiden**
- **Dosage de l'activité Antithrombine**
- **Activité Protéine C**
- **Activité Protéine S**
- **Anticorps anticardiolipine et anticorps anti beta 2GP1**
- **Recherche d'anticoagulant circulant de type lupique**
- **Recherche de la mutation JAK2**
- **Recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne**
- **Recherche d'hyperhomocystéinémie**
- **Dosage du PSA**
- **Dosage d'autres marqueurs tumoraux (CA 125, ACE, CA 19-9, CA 15.3)**

Examens radiologiques

- Radiographie de Thorax
- Scanner thoraco abdomino pelvien
- TEP Scanner

Adressez-vous ce patient à un confrère médecin vasculaire pour le bilan complémentaire?

OUI ou NON

Commentaire libre

Cas clinique 4 (CC4)

Patiente de 37 ans, obèse, présentant une thrombose veineuse profonde jambière après un voyage en train d'environ 8 heures. Réaliseriez-vous un bilan étiologique de l'épisode thromboembolique veineux chez cette patiente ?

OUI ou NON

Si OUI, quel bilan réalisez-vous?

Examen physique

- Frottis cervical utérin
- Examen physique complet

Examens biologiques

- Biologie standard (NFS, CRP/VS, bilan hépatique, iono, urée, créat)
- TP, TCA, fibrinogène
- Recherche mutation facteur V Leiden
- Recherche mutation facteur II Leiden
- Dosage de l'activité Antithrombine
- Activité Protéine C
- Activité Protéine S
- Anticorps anticardiolipine et anticorps anti beta 2GP1
- Recherche d'anticoagulant circulant de type lupique
- Recherche de la mutation JAK2
- Recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Recherche d'hyperhomocystéinémie
- Dosage d'autres marqueurs tumoraux (CA 125, ACE, CA 19-9, CA 15.3)

Examens radiologiques

- Radiographie de Thorax

- Mammographie
- Scanner thoraco abdomino pelvien
- TEP Scanner

Adressez-vous ce patient à un confrère médecin vasculaire pour le bilan complémentaire?

OUI ou NON

Questions finales

1. Considérez-vous que la maladie thrombo embolique veineuse est une pathologie fréquente en médecine générale?

OUI ou NON

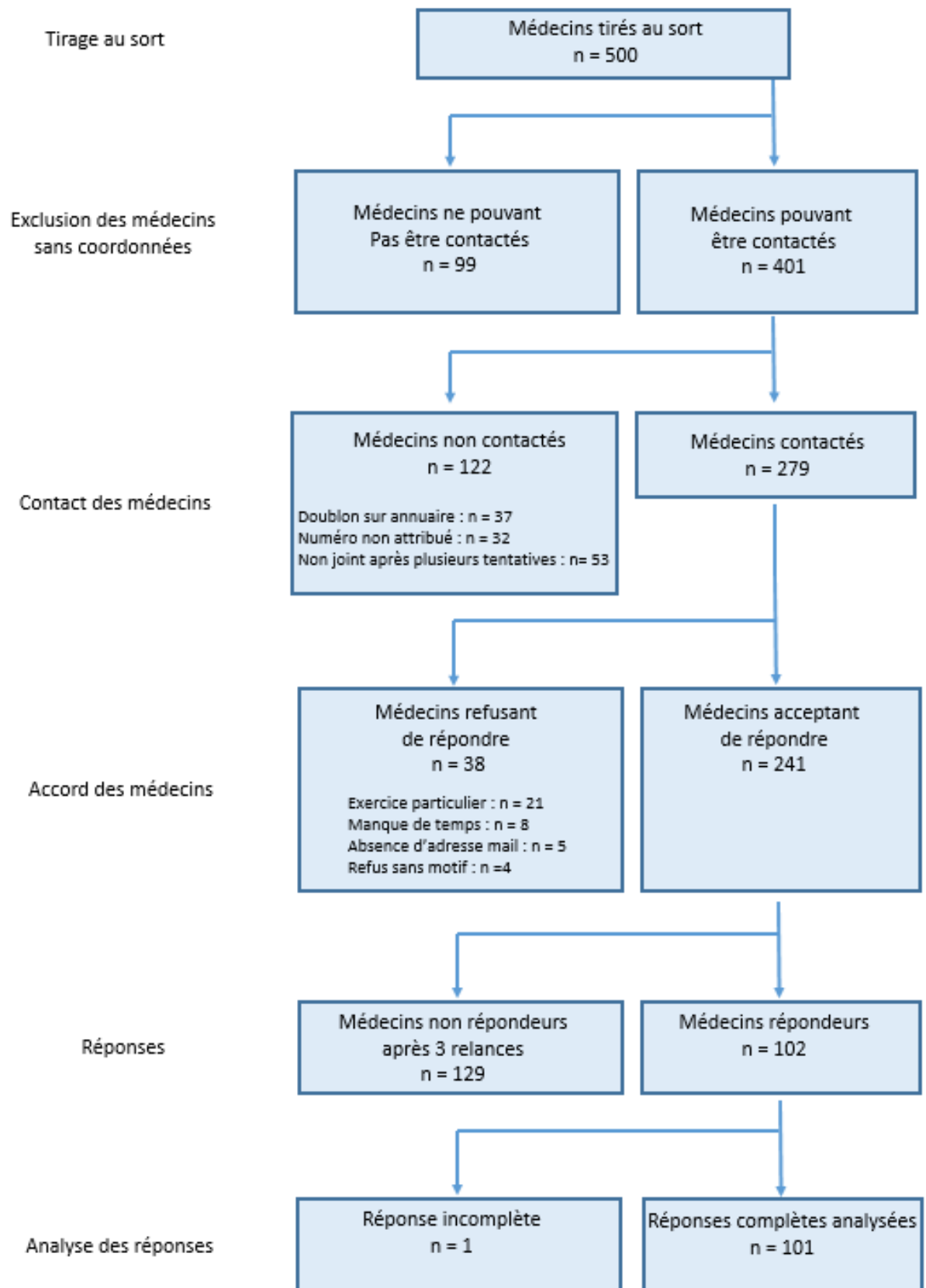
2. Avez-vous utilisé des sources documentaires pour répondre à ce questionnaire? Si OUI lesquelles?

A rectangular text input field with a light gray border. On the right side, there are three small square buttons stacked vertically, each containing a small upward-pointing triangle. On the bottom left and bottom right corners, there are small square buttons containing left and right-pointing triangles, respectively.

3. Commentaire libre général

A rectangular text input field with a light gray border. On the right side, there are three small square buttons stacked vertically, each containing a small upward-pointing triangle. On the bottom left and bottom right corners, there are small square buttons containing left and right-pointing triangles, respectively.

ANNEXE 2 : Diagramme de flux



ANNEXE 3 : Taux de réponse des praticiens par département

Département d'exercice	Nombre d'inscrits dans l'annuaire CPAM n	Taille de l'échantillon après tirage au sort n	Taille de l'échantillon après exclusion des médecins sans coordonnées n	Médecins contactés n	Médecins ayant donné leur accord n	Médecins ayant répondu au questionnaire n	Taux de réponse/médecin d'accord %
Paris (75)	1766	117	91	80	69	25	36,2
Essonne (91)	748	48	44	33	27	10	37,0
Seine et Marne (77)	873	52	47	19	25	10	40,0
Seine Saint Denis (93)	919	56	39	33	28	12	42,9
Hauts de Seine (92)	1063	65	52	40	30	13	43,3
Yvelines (78)	944	60	51	24	22	12	54,5
Val D'Oise (95)	753	47	38	23	18	9	50,0
Val de Marne (94)	865	55	39	27	22	11	50,0
TOTAL	8291	500	401	279	241	101	41,9

PRESCRIPTION DU BILAN ETIOLOGIQUE DANS LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE : EVALUATION DE LA PRATIQUE DES MEDECINS GENERALISTES D'ILE DE FRANCE.

Résumé :

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une maladie grave et fréquente. L'enquête étiologique est primordiale en cas de MTEV idiopathique, particulièrement chez un patient âgé où la MTEV peut être la première manifestation d'un cancer occulte. Le médecin généraliste est l'acteur principal du suivi et participe à la réalisation du bilan étiologique dans le cadre d'une prise en charge globale. Les dernières recommandations françaises ont été actualisées en 2019. La recherche d'un cancer occulte est maintenant encadrée par des recommandations.

Nous avons réalisé une étude descriptive auprès de médecins généralistes d'Ile-de-France tirés au sort en les interrogeant sur leurs habitudes de prescriptions du bilan étiologique de MTEV à l'aide de cas cliniques fictifs et d'un questionnaire Google Forms.

La grande majorité des médecins interrogés estime que la MTEV est fréquente en médecine générale mais certains facteurs de risque sont mal connus. Il existe une large prescription du bilan de thrombophilie héréditaire, souvent non indiquée, et le bilan de thrombophilie réalisé est souvent incomplet. La recherche d'un cancer occulte reste largement effectuée lors d'une situation de MTEV idiopathique, mais le bilan est également souvent incomplet. L'utilisation systématique du scanner TAP est fréquente alors que les examens du dépistage national de cancer ne sont pas toujours actualisés.

Les réponses des médecins sont hétérogènes de par la complexité des situations et leur volonté de sécuriser le patient. Il serait intéressant d'intensifier la diffusion des nouvelles recommandations à l'ensemble des médecins spécialistes en médecine générale.

Mots clés : médecine générale, soins primaires, bilan étiologique, maladie thromboembolique veineuse, thrombophilie héréditaire, SAPL, cancer occulte, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire.

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**