

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA -1



Université Saad Dahleb Blida-1



Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en
pharmacie

Intitulé:

Exploration du bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

Présentée par : CHERIFI Zaki

Directrice de memoire :

Dr.AOUAM.N Maitre Assistante en Hémobilogie – Transfusion Sanguine au CHU BLIDA

Membre du jury :

Président du jury: Pr ABDI Professeur en BIOCHIMIE au CHU BLIDA

Examineur : Pr HAMIDA Professeur en médecine interne au CHU BLIDA

Année universitaire : 2021/2022

بسم الله الرحمن الرحيم

ينبغي علينا نحن الصيادلة و الاطباء ان نطالع و نطلع على طب النبوي و ما يحويه من حقائق علمية دقيقة يعجز عن ادراكها كبار العلماء و احدث التجهيزات هذه الحقائق تكشف عن الاسباب الاولية الباطنة للأمراض و ما يسببها في المقابل لم يبلغ العلماء الغرب ادراكهم سوى الاسباب السطحية الثانوية لهذا تجد ان

- (1) معظم العلاجات تحوي اثار جانبية او تقلل من قوة الجسم و قدرته في مواجهة الامراض
 - (2) معظم العلاجات عبارة عن تخفيف او اخفاء اعراض المرض
 - (3) عجزهم عن ادراك الاسباب الاولية لأمراض ادى الى عجزهم عن التوصل الى طرق الوقاية فتجد المريض يشفى و بعد مدة يعاوده المرض
 - (4) عجز العلماء عن التوصل الى نموذج كامل ومتكامل في نمط العيش و اسلوب الحياة من مأكلات ومشرب و مرقد وملبس و طهارة و...و... يضمن لإنسان قوته و طول عمره و يحقق له راحته النفسية و الجسمية وهذه هي معايير نجاح الطب و قطاع الصحة (طول الاعمار , قوة الافراد , راحة و الصحة, عدد المرضى و نسبة الوفيات)
- غياب هذا النموذج المتكامل في ثقافة البشرية ادى الى ظهور امراض خطيرة مميتة كالسرطان بأشكاله و امراض القلب بأنواعه و غيرها الكثير الكثير التي تصرف عليها الملايين و الملايير لعلاجها .

ربما يتوهم البعض ان الطب النبوي لا يحتوي سوى طرق الوقاية من الامراض و التوعية لكن من اطلع على الطب النبوي يجد فيه طرق العلاج عديدة متعددة منها التداوي بالاعشاب , العلاج بالحمية و الاغذية , العلاج بالتنظيف و التدخين , علاج بالصوت و الرقية (القرءان) و الحجامة كل تلك الطرق سهلة غير مضرة و لا مؤلمة لا تحتاج الى شق البطن و العمليات الجراحية و غيرها مما تحويه من مخاطر بالاضافة الى هذا فهذه الطرق غير مكلفة و لا تحتاج الى التجهيزات و الالات الباهظة الثمن كما ان المواد الاولية لتداوي بالطب النبوي متوفرة و موجودة لا تحتاج اموال طائلة لاستخراجها و استعمالها عكس الادوية التي نتداوى بها دائما طريح rupture .

الواقع يقول بان الدول العالم تصرف اموالها و علماءها في اكتشاف طرق العلاج و الادوية لأسف الشديد غفلوا و تغافلوا و لم يهتموا بطرق الوقاية و نشر و ترويج للنموذج الكامل المتكامل للفرد في اسلوب عيشه . ان العمل على ترويج لهذا النموذج و التوعية للطرق الوقائية يساعد الاقتصاد و يخفف من ثقل ميزانية قطاع الصحة و يقلل هدر الاموال .

يعود سبب تغافل عن هذا المطلب و هذا الركن هو جشع الدول وسعي الشركات للبيع ادويتها و تحقيق الارباح على حساب الدول و نحن المساكين نبيع و نتبع , مثلنا نحن كمثل حمار يحمل اسفارا .

ينبغي علينا الرجوع الى الطب النبوي و العمل به وذلك بدمجه مع الطب الغربي .

اقول لمن طموحه العلم ان بداية العلم و منتهاه هو الوحي الالهي به انطلق العلماء الامم و اليه سيصلوا ان الرحمة الواسعة اللامتناهية لله سبحانه وتعالى تقضي بهداية البشرية الى سبل راحتهم و صحتهم و هدايتهم الى طرق علاج اسقامهم و الامهم وها هو رسولنا صلى الله عليه و اله بعثه الله رحمة لنا و جعله نسخة و نموذجا لإنسان الكامل المتكامل فهو خير خلق الله .

لا ينبغي علينا انتظار نتائج قطعية لأعمالنا , ما دمنا نعلم ان اعمالنا هي اداء التكليف و الواجبات لله سبحانه وتعالى , فهذه هي النتيجة . و الحمد لله اولاً و اخراً .

الدكتور شريفي زكي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ ۝ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ ۝
مَلِكِ يَوْمِ الدِّينِ ۝ إِيَّاكَ نَعْبُدُ وَإِيَّاكَ نَسْتَعِينُ ۝
إِهْدِنَا الصِّرَاطَ الْمُسْتَقِيمَ ۝ صِرَاطَ الَّذِينَ أَنْعَمْتَ
عَلَيْهِمْ ۝ غَيْرِ الْمَغْضُوبِ عَلَيْهِمْ وَلَا الضَّالِّينَ ۝

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience D'accomplir ce Modeste travail.

À notre Directrice de thèse Dr. AOUM.N, vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail, nous vous remercions de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail.

Nous tenons également à remercier les membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de siéger notre soutenance:

Professeur ABDI, qui nous a fait l'honneur de présider ce jury Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements et notre profond respect.

Professeur HAMIDA, d'avoir bien voulu évaluer et examiner notre travail, veuillez croire en l'expression de notre vive reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.

A Docteur MAHFOUD notre prof magique et magnifique j'ai jamais vu comme notre prof c'est le plus impressionnant et le plus intelligent.

A tous le personnel du laboratoire centrale FRANTZ FANON de Blida , veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et nos sincères remerciements .

Enfin, nos sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicace:

Je dédie ce modeste travail :

À ma **très chère mère** Source inépuisable de tendresse, d'amour et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand soutien moral. Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance.

À mon **très cher père** Pour votre soutien et votre gentillesse de tous les instants, Pour tous les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation sur le plan culturel et affectif. Vous n'avez pas cessé de me soutenir et de m'encourager tout au long de ces années.

À toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin à accomplir ce travail en particulier mes collègues et amis : **BOUKLACHI HOUSSAM**
OUSSAMA KERRACHE, ISHAK BOUZOURINE, MAHIEDDINE
FEKNOUS , DJAMEL MELZI, WALID FLITI, OUZGHARA RIDHA.

Résumé

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une maladie multifactorielle résultant de l'interaction entre des facteurs de risque environnementaux, cliniques et biologiques. La thrombophilie biologique correspond à la présence d'un facteur de risque biologique acquis ou constitutionnel prédisposant à la (MTEV). Des recommandations récentes ont repris les indications de la recherche des facteurs biologiques de risque dans le cadre de la MTEV ; ainsi le caractère provoqué ou non, l'âge de survenue du 1er événement, le caractère récidivant et l'histoire familiale sont à prendre en compte pour l'indication du bilan de thrombophilie. Ainsi on distingue des facteurs de risque biologiques sévères et non sévères qui peuvent avoir un impact sur la durée de l'anticoagulation chez les patients présentant une MTEV. Il est donc important de diagnostiquer la thrombophilie et d'utiliser un traitement anticoagulant adapté. Ainsi l'évaluation de la thrombophilie peut être utile pour le proposus et aider à l'évaluation du rapport bénéfice/risque dans la durée du traitement anticoagulant. Dans certains cas, comme le déficit en antithrombine (AT), il peut être également utile chez les patients symptomatiques traités par héparine et chez les parents asymptomatiques, notamment les femmes en âge de procréer. Par ailleurs, l'interprétation des résultats du bilan de thrombophilie nécessite une parfaite connaissance des performances des tests utilisés et l'intégration de l'ensemble des éléments clinicobiologiques et thérapeutiques dans la démarche diagnostique. La collaboration clinico biologique est capitale pour guider les indications du bilan de thrombophilie, identifier les facteurs de risque biologiques et discuter leur impact sur la prise en charge thérapeutique des patients dans le cadre de réunions multidisciplinaires.

Mots clés Thrombophilie ; Maladie thromboembolique veineuse .

Summary

Venous thromboembolic disease (VTE) is a multifactorial disease resulting from the interaction between environmental, clinical and biological risk factors. Biological thrombophilia corresponds to the presence of an acquired or constitutional biological risk factor predisposing to VTE. Recent recommendations have taken up the indications for the search for biological risk factors in the context of VTE; thus the provoked character or not, the age of onset of the 1st event, the recurrent character and the family history are to be taken into account for the indication of the thrombophilia assessment. Thus, a distinction is made between severe and non-severe biological risk factors that can have an impact on the duration of anticoagulation in patients with VTE. It is therefore important to diagnose thrombophilia and to use appropriate anticoagulant treatment. Thus, the evaluation of thrombophilia can be useful for the proband and help to assess the benefit/risk ratio over the duration of anticoagulant treatment. In some cases, such as antithrombin (AT) deficiency, it may also be useful in symptomatic patients treated with heparin and in asymptomatic relatives, especially women of childbearing age. In addition, the interpretation of the results of the thrombophilia assessment requires a perfect knowledge of the performance of the tests used and the integration of all the clinical, biological and therapeutic elements in the diagnostic process. Clinical-biological collaboration is essential to guide the indications for thrombophilia assessment, identify biological risk factors and discuss their impact on the therapeutic management of patients in the context of multidisciplinary meetings.

Keywords Thrombophilia; Venous thromboembolic disease.

المخلص

مرض الانسداد التجلطي الوريدي (VTE) هو مرض متعدد العوامل ينتج عن التفاعل بين عوامل الخطر البيئية والسريرية والبيولوجية. يقابل استعداد التخثر البيولوجي وجود عامل خطر بيولوجي مكتسب او وراثي يؤهب لـ VTE. اتخذت التوصيات الأخيرة مؤشرات للبحث عن عوامل الخطر البيولوجية في سياق VTE ؛ وبالتالي فإن الطابع المستفز أم لا ، وعمر بداية الحدث الأول ، والشخصية المتكررة وتاريخ العائلة يجب أن يؤخذ في الاعتبار للإشارة إلى تقييم نسبة قابلية للتخثر. وبالتالي ، يتم التمييز بين عوامل الخطر البيولوجية الشديدة وغير الشديدة التي يمكن أن يكون لها تأثير على مدة منع تخثر الدم لدى مرضى VTE. لذلك من المهم تشخيص التهاب الوريد الخثاري واستخدام العلاج المناسب المضاد للتخثر. وبالتالي ، يمكن أن يكون تقييم نسبة قابلية للتخثر مفيداً للمشكلة ويساعد في تقييم نسبة الفائدة / المخاطرة على مدار فترة العلاج بمضادات التخثر.

في بعض الحالات ، مثل نقص مضاد الثرومبين (AT) ، قد يكون مفيداً أيضاً في المرضى الذين يعانون من أعراض والذين يعالجون بالهيبارين والأقارب الذين لا تظهر عليهم أعراض ، وخاصة النساء في سن الإنجاب. بالإضافة إلى ذلك ، يتطلب تفسير نتائج تقييم أهبة التخثر معرفة كاملة بأداء الاختبارات المستخدمة ودمج جميع العناصر السريرية والبيولوجية والعلاجية في عملية التشخيص. يعد التعاون السريري البيولوجي ضرورياً لتوجيه المؤشرات لتقييم نسبة قابلية التخثر ، وتحديد عوامل الخطر البيولوجية ومناقشة تأثيرها على الإدارة العلاجية للمرضى في سياق الاجتماعات متعددة التخصصات.

الكلمات المفتاحية : Thrombophilia؛ مرض الانسداد التجلطي الوريدي.

Sommaire

Sommaire.....	I
Liste des figures	II
Liste des tableaux.....	III
Liste d'abréviations.....	IV
Introduction et Objectif	1
Chapitre I : La Maladie ThromboEmbolique Veineuse MTEV	2
1/ Définition de la maladie thrombo embolique veineuse	2
2 /Epidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse.....	2
3/Rappel physiologique de l'hémostase	3
3.1 Hémostase primaire	4
3.2 La Coagulation Plasmatique.....	5
3.2.1 Déroulement de la coagulation	5
3.2.2 Inhibiteurs physiologiques de la coagulation	7
3.3 Fibrinolyse	10
4/ Physiopathologie de la maladie thrombo-embolique veineuse	12
5 /Facteurs de risque de la MTEV	15
5.1. Facteurs de risque génétique	15
5.1.1 Déficits constitutionnels en inhibiteurs de la coagulation.....	15
5.1.2 Polymorphismes génétiques	18
5.1.3 Relation entre le type d'anomalie ou du génotype et le risque thrombotique	19
5.1.4 Autres facteurs de risques génétique.....	20
5.2. Facteurs de risques acquis	21
5.2.1 Les facteurs de risque permanents	22

5.2.1.1 Les facteurs biologiques de risque acquis de MTEV	22
5.2.1.2 Facteurs de risque environnementaux :	24
5.2.2 Les facteurs de risque transitoires.....	24
6 . Présentation clinique et diagnostic de la MTEV	25
7.Traitement	26
Chapitre II :Le Bilan de thrombophilie au cours de la MTEV	29
1/ Chez qui réaliser un bilan de thrombophilie ?	29
1.Bilan de thrombophilie constitutionnelle	29
2. Rechercher un syndrome des antiphospholipides (SAPL).....	30
3. Quand faut-il explorer HPN ?	31
2/Quand réaliser un bilan de thrombophilie ?.....	31
3/Quel bilan de thrombophilie réaliser pour rechercher un facteur de risque constitutionnel ou acquis ?	33
a) Bilan de coagulation de routine.....	33
b) Dosage du fibrinogène	33
c) Dosage d'activité des inhibiteurs de la coagulation	33
d) Diagnostic biologique de mutations du Facteur V Leiden	37
e) Détection de la mutation de FII Leiden :	37
f) Recherche des Anti phospholipide.....	37
g) Recherche de la mutation JAK2 (V617F) et/ou une recherche d'HPN :	39
4 /Récidive de la MTEV	39
5/ Impact des résultats du bilan de thrombophilie sur la prise en charge thérapeutique	40
5.1 Type de traitement	40
5.2 Durée de traitement	41

6/Impact de la connaissance d'une thrombophilie biologique sur la prise en charge d' une personne ayant déjà présenté une MTEV en cas d'exposition future à une circonstance à risque thromboembolique ?.....	44
7/ l'intérêt du dépistage de thrombophilie biologique chez les membres de la famille n'ayant pas fait de MTEV	45
Conclusion	47
Bibliographie	49
Annexes.....	59

Liste des figures

Figure1: Les trois étapes de l'hémostase	3
Figure2: Schéma synoptique de l'hémostase primaire	4
Figure3: Schéma de la coagulation.....	6
Figure4: Schéma de la molécule d'antithrombine	7
Figure5: mécanismes anticoagulants de l'antithrombine	8
Figure6: Schéma de la molécule de protéine C.....	8
Figure7: Schéma de la molécule de protéine S	9
Figure8: Les mécanismes anticoagulants du système de la protéine C.....	10
Figure9: Activateurs et inhibiteurs du système du plasminogène plasmatique.....	11
Figure 10: La triade de Virchow	12
Figure 11: Mécanismes physiopathologiques de l'immunothrombose	14
Figure 12: Mutation du facteur V associées à une diminution de la réponse plasmatique à la PCa	19
Figure13 : Recommandations du bilan de thrombophilie constitutionnelles.....	30
Figure 14 : recommandations pour la recherche de SAPL	31
figure 15 : recommandations pour la recherche d HPN.....	31
Figure 16 : principe de dosage AT	33
Figure 17 : principe de dosage PC	34
figure 18 : critères de classification du syndrome des SAPL PC	40
Figure19 : Durée optimale de traitement anticoagulant en fonction des facteurs de risque.....	43

Liste des tableaux

Tableau1: Classification des déficits héréditaires en antithrombine	16
Tableau2: Classification des déficits héréditaires en protéine C	17
Tableau3: Classification des déficits héréditaires en protéine S.....	18
Tableau4 : Définition des facteurs de risque cliniques de MVTE.....	25
Tableau 5 : Modalités d'administration des traitements anticoagulants injectables pour le traitement de l'EP et de la TVP	28
Tableau6 : Dosages des inhibiteurs de la coagulation : antithrombine, protéine C, protéine S.	32
Tableau 7 : Les différents types de déficit en inhibiteurs de la coagulation.....	36
Tableau8 : Définition des facteurs de risque de récurrence thromboembolique intervenant dans la décision de la durée du traitement anticoagulant.....	42

Liste d'abréviations

ACCP : American College Chest Physicians

ACL : anticorps Anti Cardiolipines

AOD : Anticoagulants oraux directs

ADP : adénosine tri phosphate

AC : activité anti coagulante

AM : activité amidolytique

AP : Angiographie pulmonaire

APL : anticorps antiphospholipides

AT : Antithrombines

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Antivitamines K

Bp : bindingprotein

b2GP1 : anti-b2-glycoprotéine-I

CBS : cystathionine B synthétase

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

COP : Contraception oestroprogestative

COC : Contraceptifs oraux combinés

COVID-19 : Coronavirus disease 2019

CRP : Protéine C réactif

DD : D-dimère

DDU : D-dimer Equivalent Units

ED : Echo-Doppler

ELISA : Enzyme linked immunosorbent assay

EP : Embolie pulmonaire

ETEV : Évènement thromboembolique veineux

FBR : facteur de risque biologique

FNS : Formule de numération sanguine

FVL : facteur V Leiden

FT : Facteur tissulaire

Gp : glycoprotéine

GWAS : étude d'association pangénomique

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HMWK : Kalikrène de haut poids moléculaire

HNF : Héparine non fractionnée

HPTEC : Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

HBS : Heparin Binding Site

HPN : Hémoglobinurie paroxystique nocturne

IC : Intervalle de confiance

IMC : Indice de masse corporelle

INR : International Normalized Ratio

IP: Intervalle de probabilité

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse

MTHFR : Methyl tétra hydro folate reductase

NETs : neutrophil extracellular traps

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds Ratio

PA : plasminogène

PAF : platelet activating factor

PAI : Plasminogen Activator inhibitor

PC : protéine C

PE : Pleiotropic Effect

PDF : produits de dégradation de la fibrine

PEC : Prise en charge

PESI : Pulmonary Embolism Severity Index

PL : phospholipide

PK : Prékalikrène

PS : protéine S

PV : polyglobulie

PNA : paranitroaniline

RR : risque relatif

RS : Reactive site

RPCA: Résistance à la PCa

SAPL: Syndrome dans antiphospholipides

SC : Sous cutanée

SMP : syndrome myeloproliférative

THS : traitement hormonal substitutif

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigüe

SPC : Score de Probabilité Clinique

TDC : Thrombolyse dirigée par cathéter

TDM : Tomodensitométrie

TEV : Thromboembolie veineuse

TFPI : Tissue factor pathway inhibitor

TP: Temps de prothrombine

TCA: Temps de céphaline activé

TRT : Traitement

TV : Thrombose veineuse

TVP : Thrombose veineuse profonde

t-PA : activateur tissulaire du plasminogène

TAFI : inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine

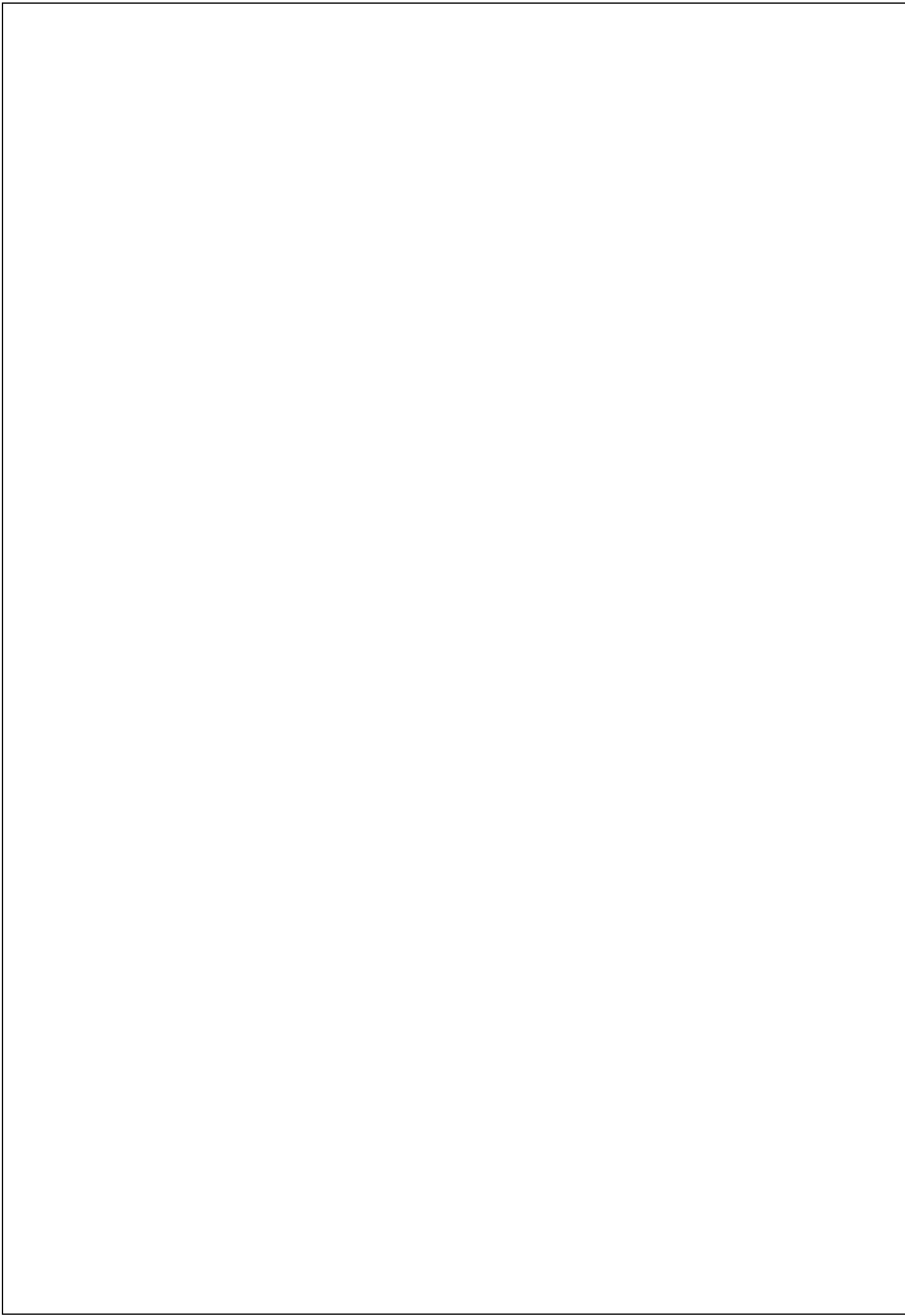
TE : thrombocytémie

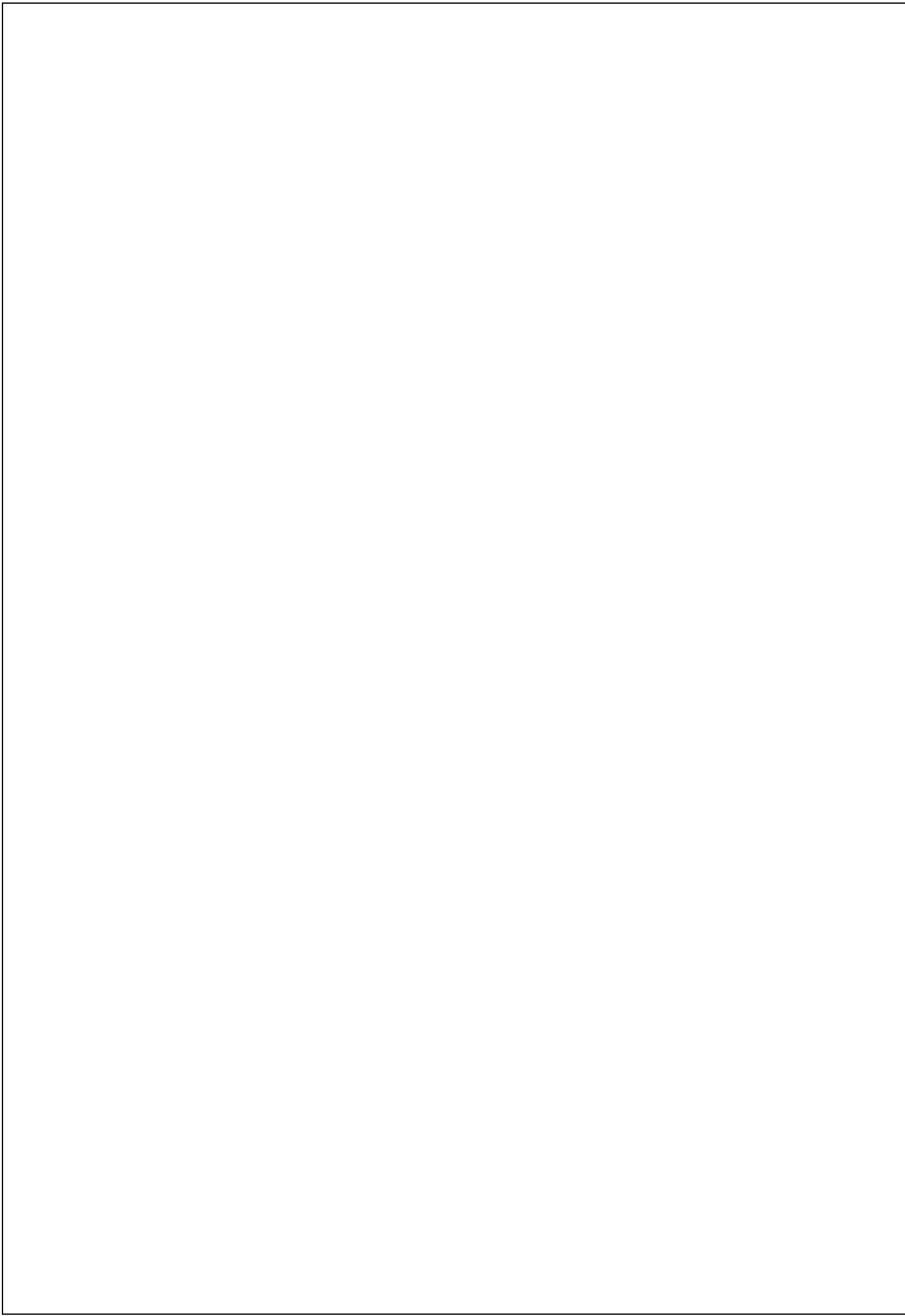
u-PA : urokinase

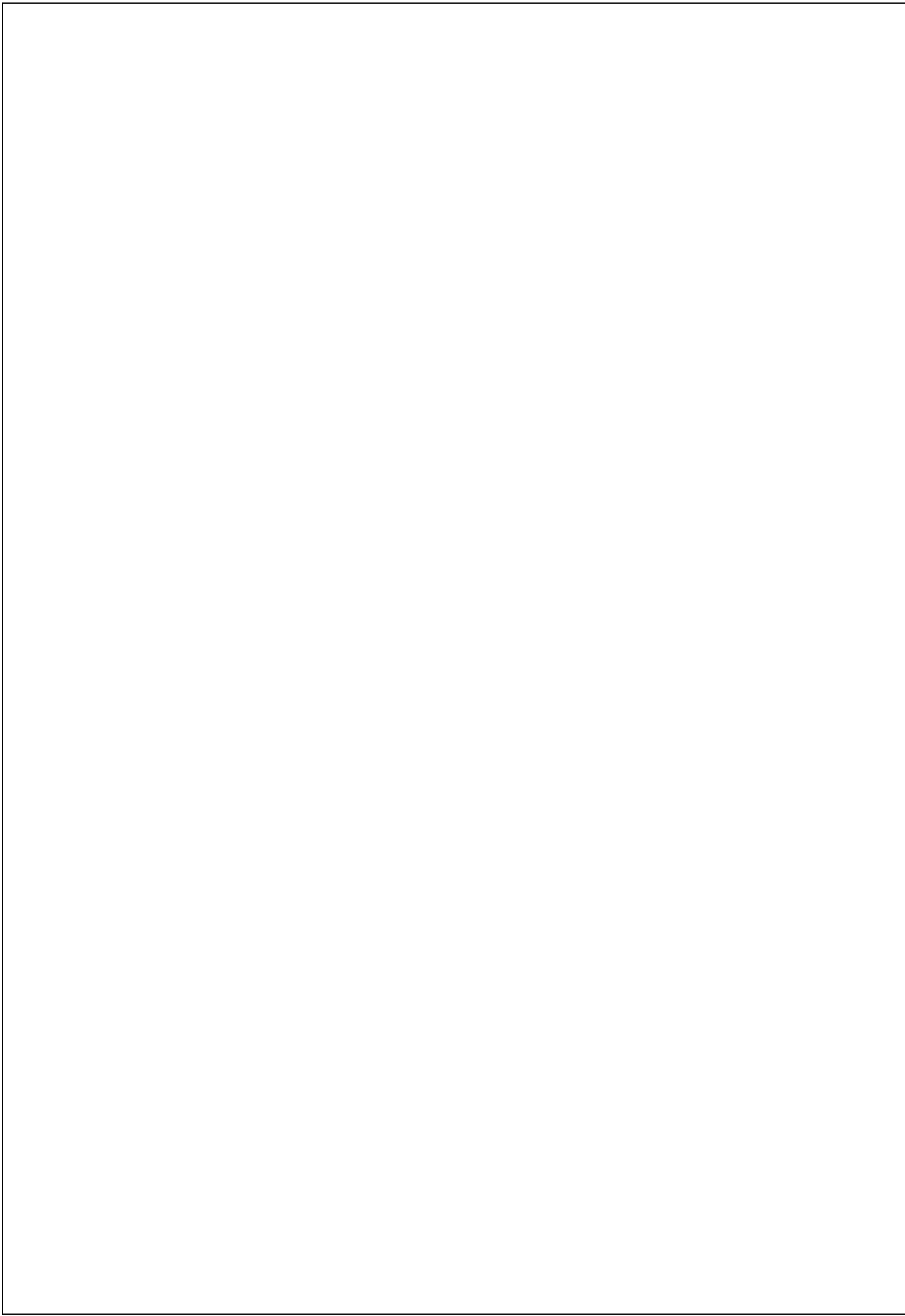
dRVVT: temps de venin de vipéruusel dilué

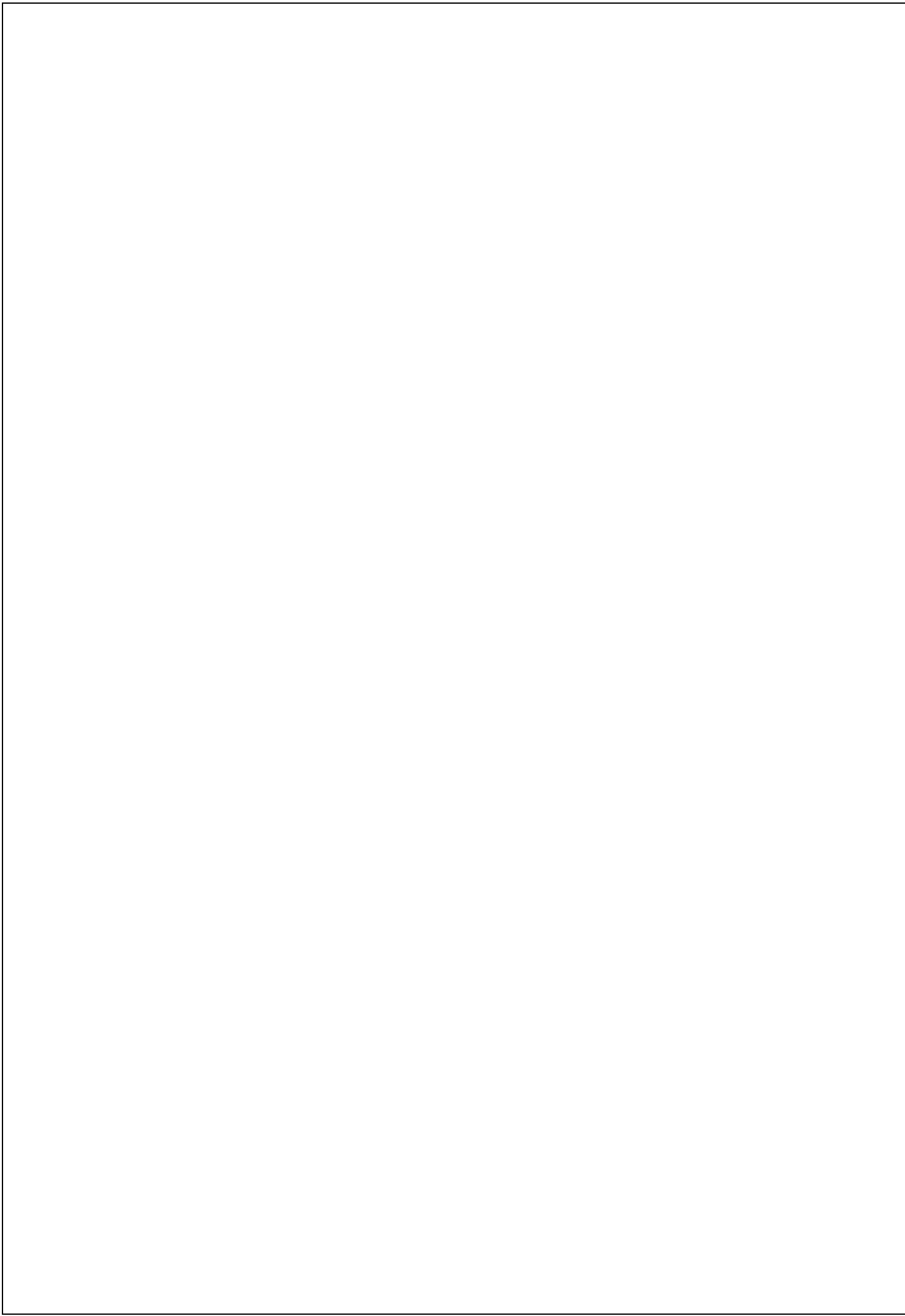
VS : Vitesse de sédimentation

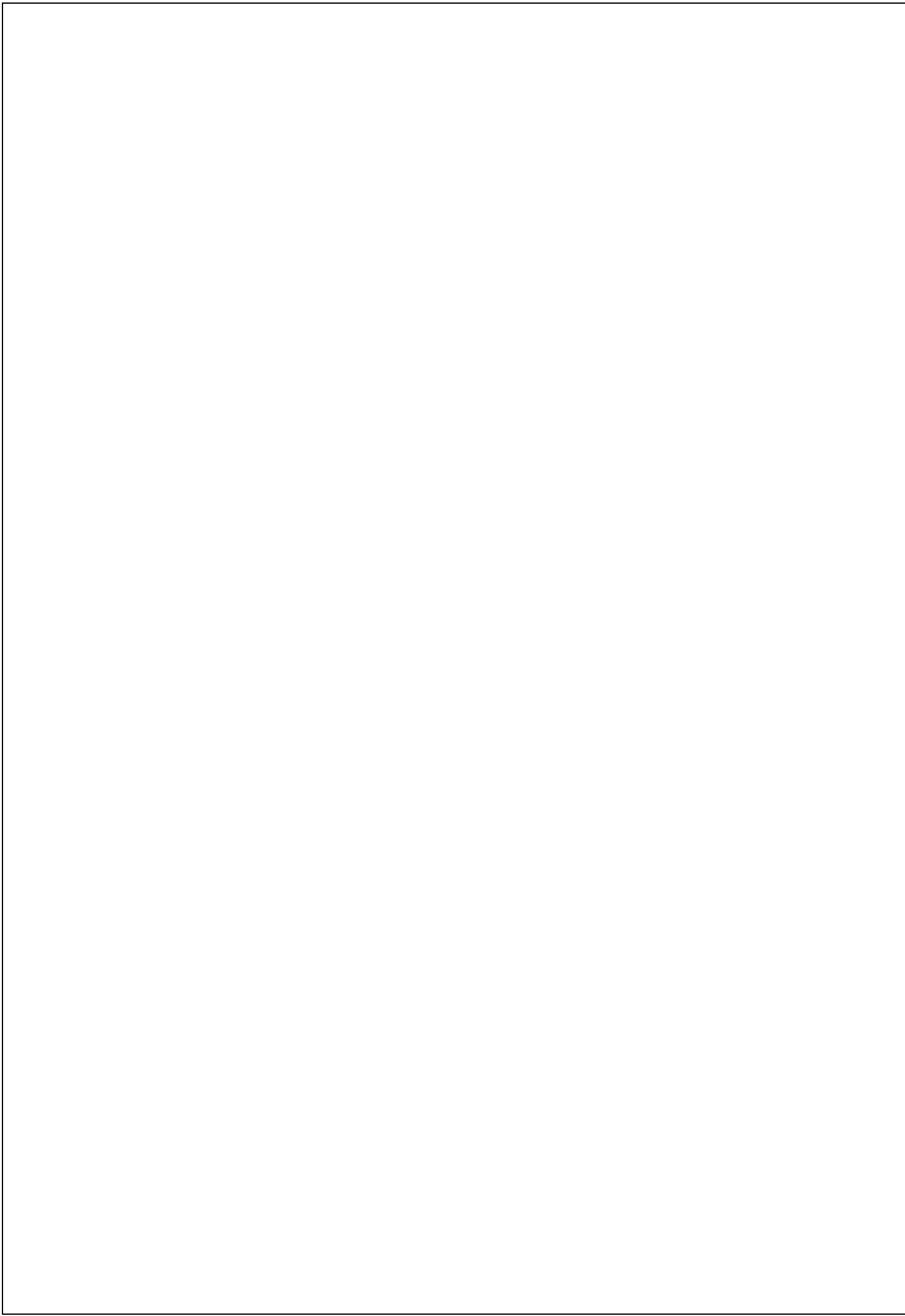
VWF : Facteur de Willebrand











INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), qui comprend principalement les thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP), est une affection complexe, résultant de l'interaction de nombreux facteurs de risque d'origine diverse, génétiques ou acquis, qui isolément ou associés, vont constituer une prédisposition individuelle aux événements thrombotiques .

La thrombophilie biologique est défini par la présence d'un facteur biologique de risque (FBR) acquis ou constitutionnel prédisposant à la (MTEV) dont les principaux facteurs biologiques de risque sont les déficits en inhibiteurs de la coagulation comme le déficit en antithrombine (AT), en protéine C (PC) ou en protéine S (PS), les mutations génétiques comme le facteur V Leiden ou la mutation de la prothrombine ainsi que la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL). D'autres anomalies existent comme l'élévation des FVIII, les dysfibrinogénémies et l'hyperhomocystéinémie, etc mais qui reste rare .

La pratique des explorations de thrombophilie est désormais courante, elles ont permis d'identifier des situations cliniques dans lesquelles ces explorations ont été proposées. Ces indications d'exploration demandent cependant à être précisées. En effet, ces explorations ne tiennent bien souvent pas compte de la part de facteurs de risques acquis, souvent prépondérante dans la survenue de la pathologie, et mal renseignées.

Ainsi en l'absence de recommandations fondées, il est inévitable que les pratiques varient en fonction des équipes. Ainsi Les décisions sont influencées par l'accumulation des demandes pour les services cliniques et de laboratoires et l'intérêt porté par les praticiens en charge de ces tests.

OBJECTIF :

Sans remettre en cause l'intérêt de l'évaluation d'une thrombophilie biologique dans des études de recherche afin d'améliorer les connaissances physiopathologiques, nous nous focaliserons sur les indications de bilan de thrombophilie selon les dernières recommandations et l'intérêt en pratique clinique de la connaissance des facteurs biologiques de risque dans la prise en charge thérapeutiques des patients avec MTEV, considérant que les tests ne sont vraiment utiles que si leurs résultats changent le pronostic des patients.

Chapitre I : La Maladie Thrombo Embolique Veineuse

MTEV

1/Définition de la maladie thrombo embolique veineuse :

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), regroupant l'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP), est une pathologie fréquente touchant 1,6 individu par mille et elle constitue un enjeu majeur de santé publique. De plus, elle est associée à une gravité particulière, puisque l'EP constitue la 3^{ème} cause de décès cardiovasculaire à ce jour .(1)

La survenue d'un épisode de MTEV peut être favorisée par l'action de certains facteurs de provocation reconnus, dont le pouvoir thrombogène peut varier d'un facteur à un autre (2)

La TVP est la conséquence de la formation d'un caillot sanguin dans une veine profonde, souvent au niveau des membres inférieurs. La migration du caillot à partir du réseau veineux profond peut entraîner l'obstruction de l'artère pulmonaire ou de l'une de ses branches constituant ainsi une EP.

2/ Epidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse :

L'incidence annuelle de la TVP est de 60 à 100 pour 100 000 au niveau international. L'incidence annuelle de l'EP se situe entre 23 et 107 pour 100 000 sur le plan international (3)

L'incidence annuelle d'un premier épisode de MTEV augmente de façon quasi exponentielle avec l'âge, passant d'environ 0,28 pour 1000 personnes entre 20 et 39 ans à 5 pour 1000 personnes après 75 ans (4) ,

L'analyse par tranches d'âge révèle que l'incidence est discrètement supérieure chez la femme jeune (avant 40 ans), et légèrement plus élevée chez les hommes au-delà de cet âge (5)(6)

La Maladie Thrombo Embolique Veineuse MTEV

Dans les pays industrialisés, la MTEV constitue la troisième cause de mortalité cardiovasculaire après l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux.

3/Rappel physiologique de l'hémostase :

L'hémostase est l'ensemble des processus physiologiques visant à maintenir l'écoulement fluide du sang, à prévenir les hémorragies spontanées et à arrêter le saignement après une rupture vasculaire, il s'agit d'un des systèmes enzymatiques et cellulaire le plus complexes. On distingue trois phases l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse, qui sont en fait étroitement liées (9).

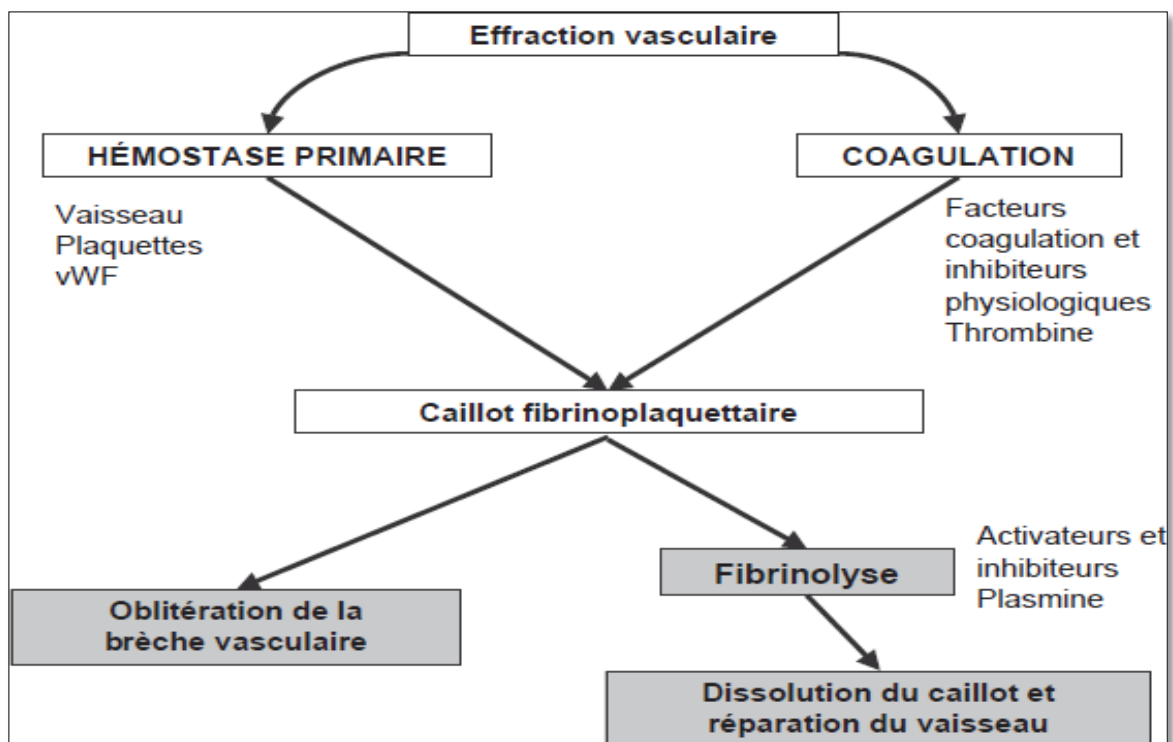


Figure1: Les trois étapes de l'hémostase (10)

3.1 Hémostase primaire :

L'hémostase primaire : correspond à l'ensemble des interactions entre la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines et les protéines adhésives qui aboutissent à l'obturation de la brèche vasculaire grâce à la formation d'un thrombus blanc essentiellement plaquettaire.(155)

L'hémostase primaire se déroule grâce aux fonctions plaquettaires d'adhésion au sous-endothélium, d'agrégation (voies de l'adénosine diphosphorique [ADP], du thromboxane) et relargage plaquettaire de substances vasoactives et procoagulantes contenues dans les granules denses et les granules alpha.

Classiquement, la plaquette adhère au collagène du sous endothélium grâce à son récepteur de membrane. D'autres glycoprotéines de surface interviennent: la glycoprotéine GPIb-IX qui permet l'adhésion des microfibrilles par l'intermédiaire du facteur de vonWillebrand, et la glycoprotéine GPIIb/IIIa qui forme un pont entre les plaquettes par l'intermédiaire du fibrinogène. Les plaquettes activées expriment à leur surface des phospholipides chargés négativement et de nouvelles glycoprotéines, et s'agrègent entre elles suivant des voies d'agrégation mettant en jeu l'ADP, le thromboxane A₂, le collagène, la thrombine, mais aussi la sérotonine, le platelet activating factor (PAF), l'adrénaline, etc.(11)(12)

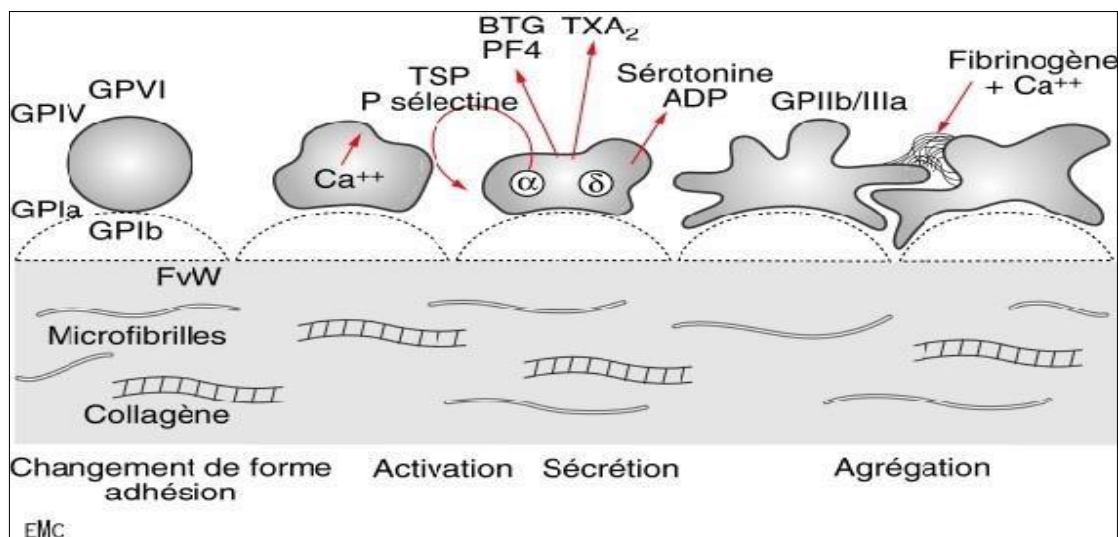


Figure2: Schéma synoptique de l'hémostase primaire (13)

3.2 La Coagulation Plasmatique :

Elle correspond à la consolidation du thrombus plaquettaire par la formation du réseau de fibrine qui est l'aboutissement d'une chaîne de réactions enzymatiques (entraînant l'activation en chaîne de facteurs plasmatiques de la coagulation, circulant sous forme de précurseurs inactifs) se déroulant à la surface des membranes cellulaires (en particulier des plaquettes). Cette cascade enzymatique subit une auto amplification très importante limitée par la présence des inhibiteurs de la coagulation (14)

Les réactions enzymatiques se font suite sur des surfaces chargées négativement et font intervenir des enzymes (facteur VII, IX, X), des substrats (facteur II et fibrinogène), des cofacteurs (facteur tissulaire, facteur VIII, facteur V) et kininogène de haut poids moléculaire (HMWK). Le calcium sert de pont entre les molécules chargées négativement et est donc essentiel à chacune des étapes.

Les surfaces sont le collagène sous endothélial (activant la voie intrinsèque), la membrane d'une cellule exprimant le facteur tissulaire (activant la voie extrinsèque), les microvésicules de phosphatidylsérine plaquettaire ou endothéliale.

3.2.1 Déroulement de la coagulation

1. Etape d'initiation :

In vivo, l'hémostase est initiée par le contact du facteur tissulaire avec le facteur VII en présence de calcium. Le facteur tissulaire (FT), protéine intrinsèque, est exprimé à la surface des cellules endothéliales soumises à une agression mais aussi des polynucléaires lors du sepsis. Le complexe [facteur VII activé - facteur tissulaire - calcium] permet l'activation du facteur IX à faible concentration et du facteur X à plus forte concentration.

Le facteur X peut être activé par le complexe activateur du X : IXa - VIIIa - Ca⁺⁺ - phospholipide, via l'activation du IX qui se lie à son cofacteur, le facteur VIII, à la surface des

La Maladie Thrombo Embolique Veineuse MTEV

PL membranaires. Le facteur Xa a une double fonction : l'activation ultérieure de la coagulation et la limitation du processus. Le facteur X activé va former le complexe activateur du II (prothrombinase) en se liant au facteur Va, toujours sur les PL membranaires et en présence de calcium. Ce complexe permet la formation de première traces de thrombine .

2.Etape d'amplification :

La thrombine, enzyme-clé de la coagulation, est au centre des principales boucles d'amplification : elle active les cofacteurs V et VIII, le F-XI, le F-XIII, les plaquettes. D'autre part, le complexe FT – VIIa active le F-VIII par phénomène d'auto activation.

La thrombine pouvant être libérée dans le torrent circulatoire et exercer ses actions pléiotropiques (transformation du fibrinogène en fibrine, activation de la plaquette, fibrinolyse), pro-inflammatoires, vasoréactives et paradoxalement anticoagulantes par son action sur la protéine C qu'elle active.

La classique voie endogène de la coagulation initiée par le F-XII n'occupe qu'une place accessoire in vivo, et ce n'est que tardivement que la thrombine active le F-XI. D'autre part, le F-XII ne participe pas de façon importante à la formation du caillot. Son rôle principal est d'activer la fibrinolyse. (15)

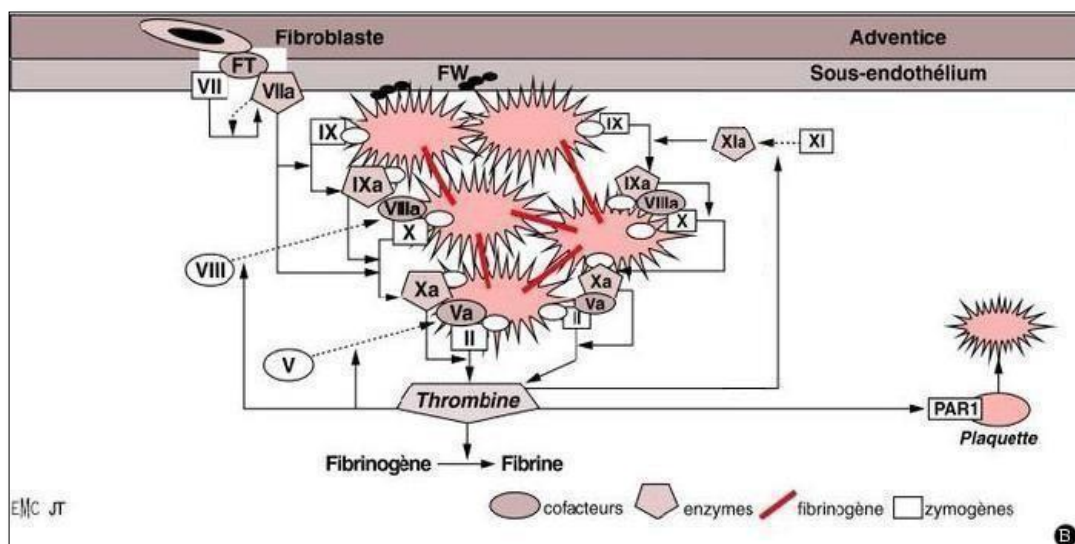


Figure3: Schéma de la coagulation(16)

3.2.2 Inhibiteurs physiologiques de la coagulation

a) Antithrombine ATIII :

❖ Structure et synthèse :

L'antithrombine est une glycoprotéine monocaténaire synthétisée par l'hépatocyte. Elle appartient à la famille des inhibiteurs de sérine-protéase ou serpins. L'AT comporte deux sites fonctionnels fondamentaux : le site réactif et le domaine de liaison à l'héparine (17)

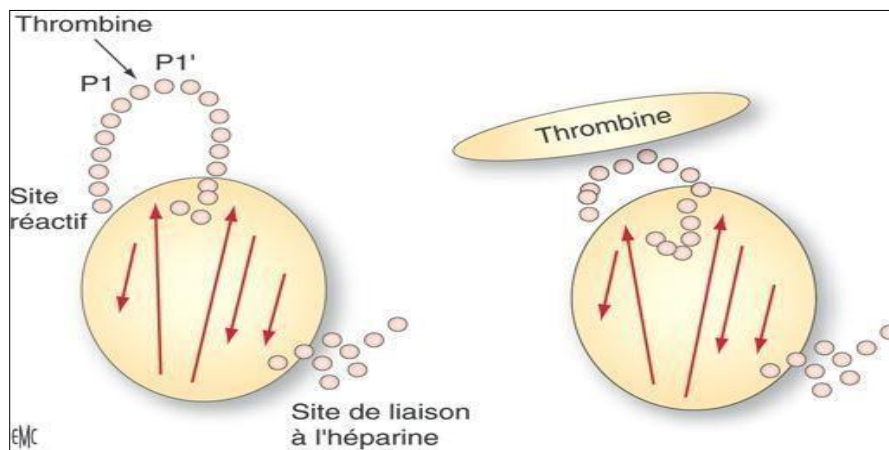


Figure 4: Schéma de la molécule d'antithrombine(18)

❖ Mode d'action :

L'antithrombine (AT) se lie aux facteurs activés, en particulier à la thrombine et au Xa, rendant ainsi ces deux facteurs inactifs. L'action de l'AT est fortement augmentée de façon physiologique en se fixant aux héparanes-sulfates de la paroi vasculaire, et de façon thérapeutique par l'héparine (17)

Les mécanismes d'inhibition de la thrombine et du facteur Xa sont un peu différents selon l'enzyme cible : dans le cas de la thrombine, les héparane sulfates se lient à la fois à l'AT et à la thrombine, alors que dans le cas du facteur Xa, il n'y a pas d'interaction directe des héparane sulfates avec l'enzyme et seule l'interaction héparane sulfates-AT conditionne l'inhibition du facteur Xa(19)

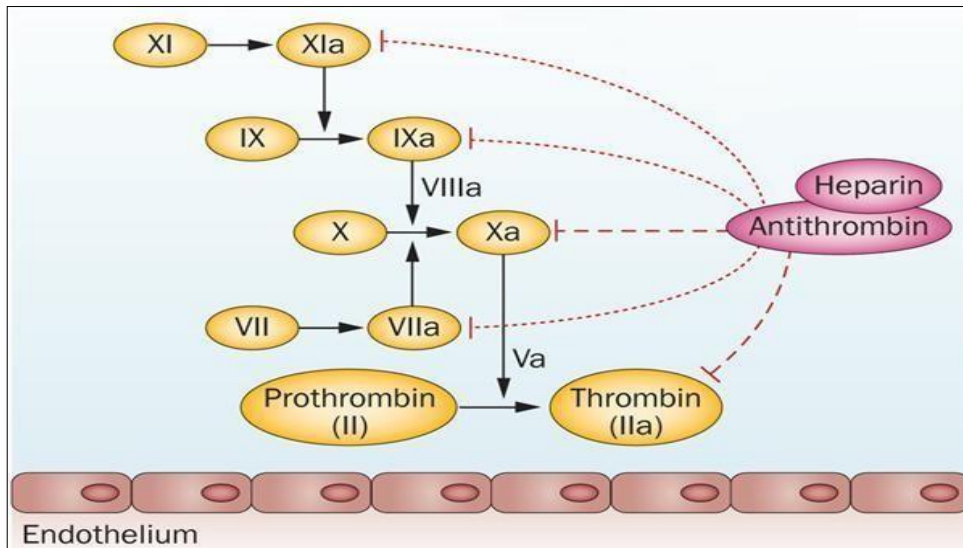


Figure 5 : mécanismes anticoagulants de l'antithrombine(20)

b) Système de la protéine C :

❖ Structure et synthèse

La protéine C est une glycoprotéine vitamine K dépendante. L'extrémité N-terminale contient le domaine (GLA) indispensables à sa fixation par le calcium aux phospholipides (PL). La chaîne lourde contient un site de clivage Arg-Leu pour la thrombine et un site catalytique(17).

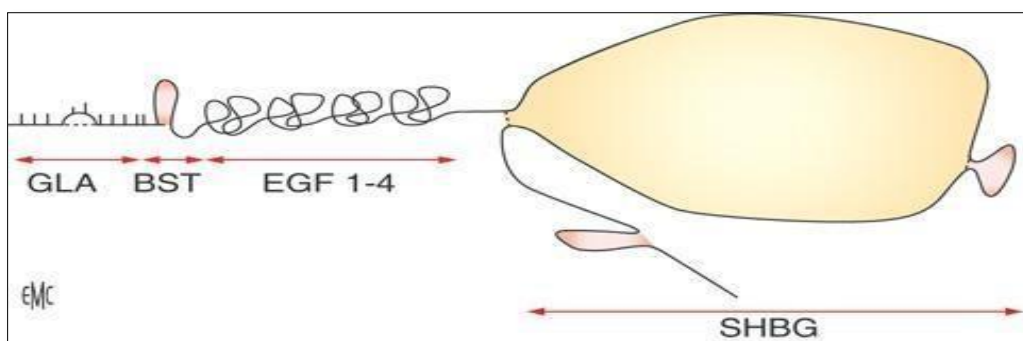


Figure 6 : Schéma de la molécule de protéineC (18)

La Maladie Thrombo Embolique Veineuse MTEV

La protéine S : est une protéine vitamine K dépendante synthétisée par le foie mais aussi peut être produite par les cellules endothéliales.

Dans le plasma, la PS circule principalement sous deux formes, une forme libre (40 %) et une forme liée (60 %) à une protéine régulatrice du système du complément, la C4b-bindingprotein (C4b-BP). La PS ne se lie qu'à l'isoforme bêta de la C4b-BP (80 % de la C4b-BP circulante)(21).

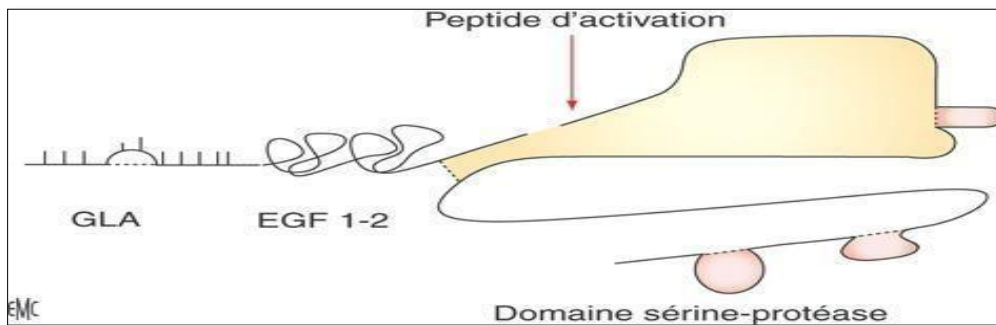


Figure 7: Schéma de la molécule de protéine S (18)

❖ **Mode d'action :**

Le système de la PC joue un rôle majeur dans la régulation du processus thrombogène, tout particulièrement au niveau de la microcirculation(17).

La PC est activé par la thrombine fixée sur la thrombomoduline présente à la surface de l'endothélium vasculaire. Ses substrats, les facteurs procoagulants VIIIa et Va, sont rapidement inactivés par protéolyse. Cette activité s'exerce à la surface de plaquettes en présence de calcium et nécessite un cofacteur, la protéine S.

La PS est un cofacteur non enzymatique de la PCa, Elle possède également in vitro une activité inhibitrice directe sur les facteurs Xa et Va. Il est classiquement admis que seule la fraction libre de la PS a une activité anticoagulante(21).

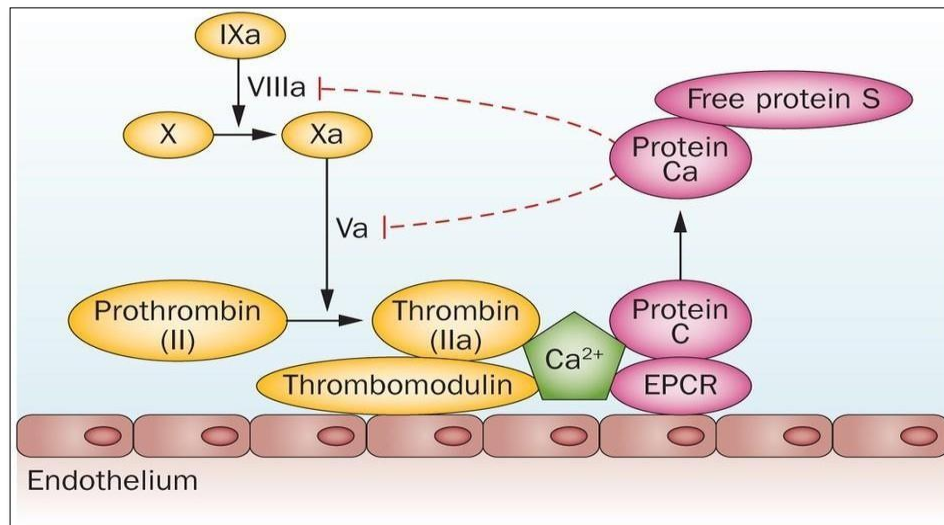


Figure 8: Les mécanismes anticoagulants du système de la protéineC (20)

c) Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire(TFPI) :

Le TFPI inhibe l'activité catalytique d'un complexe FT-VIIa en deux étapes ; dans un premier temps, le TFPI se fixe au FXa ; Puis le complexe TFPI-Xa s'associe au complexe FT-VII a pour former le complexe quaternaire inactif FXa-TFPI-FT-FVIIa (justifiant la nécessité de la présence du Xa pour initier l'inhibition par le TFPI).

In vivo, l'héparine déplace le TFPI fixé aux glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire, avec pour conséquence une augmentation de son activité inhibitrice(2).

3.3 Fibrinolyse :

Le système fibrinolytique correspond à la conversion d'un pro-enzyme, le plasminogène, en un enzyme actif, la plasmine dont les deux fonctions principales sont de détruire le caillot de fibrine et de participer à la dégradation des matrices extracellulaires. Cette conversion s'effectue sous l'action de deux activateurs du plasminogène (PA), de type tissulaire (t-PA) et urinaire (u-PA). L'activation du plasminogène médiée par le t-PA est impliquée dans la



—

4/Physiopathologie de la maladie thromboembolique veineuse :

La physiopathologie de la MTEV est complexe et multifactorielle (24). En effet, la survenue d'un évènement thrombotique est toujours la conséquence d'une rupture de l'équilibre physiologique existant entre les processus pro et anticoagulants.

En 1856, Rudolph Virchow décrivait pour la première fois les trois mécanismes physiopathologiques essentiels contribuant à la survenue de la MTEV. Ces trois mécanismes sont connus depuis, sous le nom de : « triade de Virchow » (Figure 10).

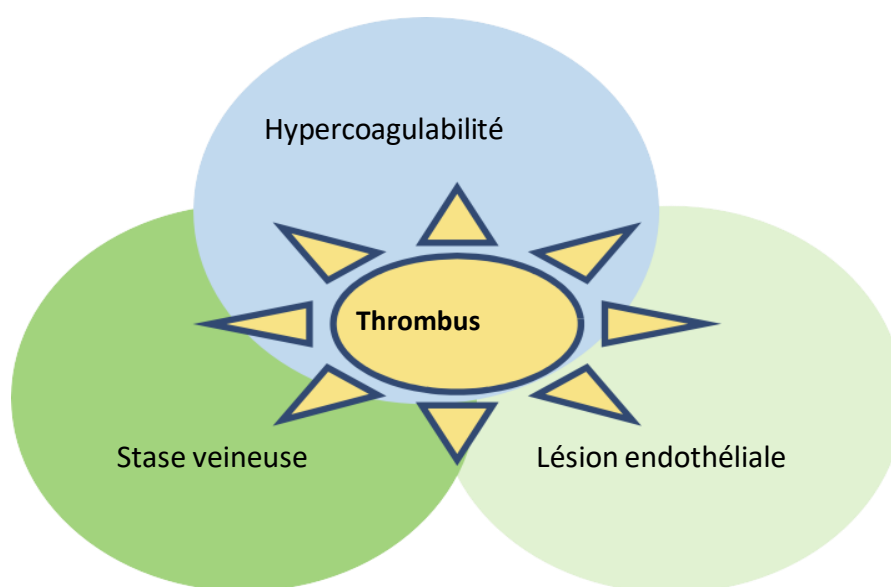


Figure 10: La triade de Virchow.

Il s'agit d'abord de **l'hypercoagulabilité** qui est la composante la plus importante dans la survenue d'une MTEV. L'état d'hypercoagulabilité peut être constitutionnel ou acquis à l'origine d'une augmentation de la viscosité sanguine. Plusieurs pathologies, notamment inflammatoires ou cancéreuses, contribuent de façon certaine à majorer l'état d'hypercoagulabilité en induisant l'activation de la cascade de coagulation de façon inappropriée.

Le deuxième mécanisme est la présence d'une **lésion de la paroi endothéliale** favorisant l'exposition du sous-endothélium au sang circulant, ce qui déclenche les processus d'adhésion

plaquettaire au facteur de vonWillebrand (VWF) et au collagène en initiant la cascade de la coagulation.

Le dernier mécanisme est **la stase veineuse** qui est un ralentissement de la circulation sanguine dans les veines, pouvant être lié à l'immobilisation, l'insuffisance veineuse, la grossesse ou le cancer. (25)

Plus récemment, des preuves impliquant le système immunitaire et la réponse inflammatoire dans la MTEV s'accumulent.

En effet, plusieurs facteurs de risque connus de MTEV comme l'obésité, la chirurgie, le cancer, et plus récemment les infections virales comme la Covid-19 modulent la thrombose via des médiateurs inflammatoires. On parle ainsi du concept **d'immunothrombose**.

A l'inverse de la thrombose artérielle impliquant la présence d'une lésion endothéliale avec exposition du sous-endothélium, l'inflammation endothéliale peut être à l'origine de la survenue d'une thrombose sur veine saine. L'activation des cellules endothéliales, des plaquettes et des leucocytes et la libération de microparticules exposant le facteur tissulaire pourraient initier la coagulation et la génération de thrombine (26).

Comme le montre la Figure 11, une coopération entre les plaquettes, les neutrophiles et les monocytes permet de déclencher la coagulation et l'immunothrombose dans les vaisseaux sanguins intacts dans le cadre de la réponse immunitaire innée (27) .

Les monocytes activés initient la voie extrinsèque de la coagulation en exprimant le facteur tissulaire activé et en libérant des microvésicules portant le FT. Les neutrophiles activés génèrent les «neutrophil extracellular traps» (NETs) qui se lient au facteur tissulaire activé, localisant ainsi la voie extrinsèque aux niveaux des sites d'infection et d'inflammation (28) . De plus, la coagulation est indirectement alimentée par des enzymes des neutrophiles qui s'immobilisent et se concentrent sur les NETs. En conséquence, l'élastase des neutrophiles clive les anticoagulants naturels, y compris l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire alpha (TFPIα), propageant ainsi la coagulation. Le VWF lié au NETs favorise le recrutement et l'activation des plaquettes. Les plaquettes ont des fonctions de soutien supplémentaires pendant l'immunothrombose.

De manière correspondante, les polyphosphates sécrétés par les plaquettes activent le facteur XII et initient la phase contact de la coagulation. En outre, la protéine disulfure isomérase

dérivée des plaquettes et des cellules endothéliales soutient probablement l'activation du facteur tissulaire intra vasculaire dérivé des leucocytes et des microvésicules. Le système du complément (comprenant C3a et C5a) soutient également l'immunothrombose, par exemple en déclenchant l'activation plaquettaire (29)(30)(31)

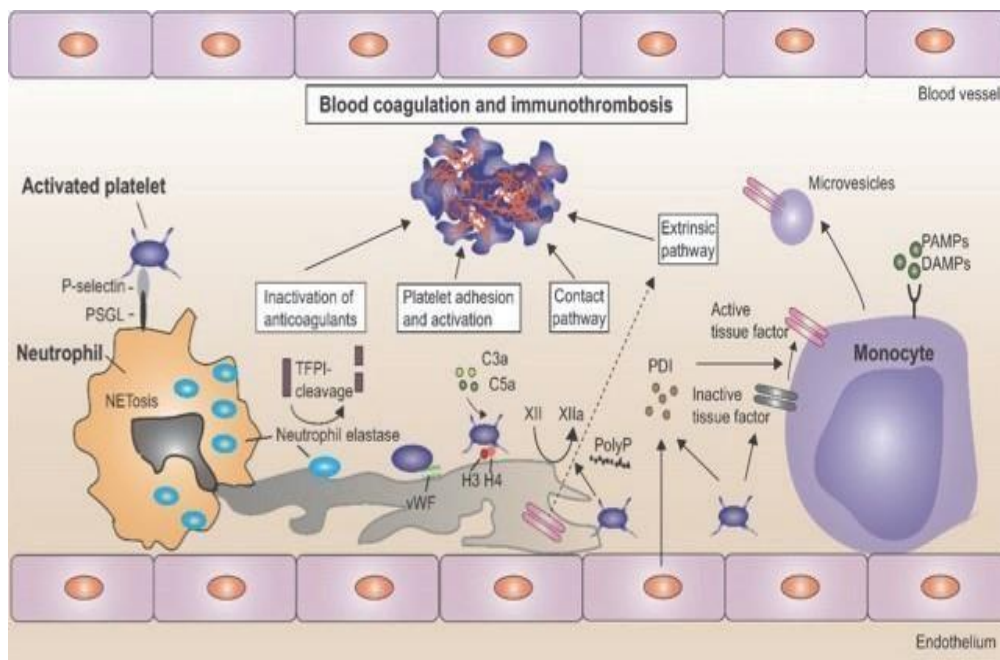


Figure 11: Mécanismes physiopathologiques de l'immunothrombose(27)

5 /Facteurs de risque de la MTEV :

La survenue de la MTEV dépend de différents facteurs de risque environnementaux ou génétiques (35)(34). Néanmoins, les facteurs de risque connus ne permettent d'expliquer que 50% des cas de MTEV; les épisodes sans étiologie sont dits non-provoqués ou «idiopathiques».

5.1. Facteurs de risque génétique :

La composante génétique de la MTEV est forte puisque des études de ségrégation familiale ont montré une héritabilité supérieure à 50% avec un risque 2,5 fois plus élevé chez les apparentés par rapport à la population générale (36).

De nombreuses études ont montré que la présence d'un antécédent familial de MTEV constitue un facteur de risque de la MTEV (37) indépendamment de la présence d'une anomalie du bilan de thrombophilie constitutionnelle classique (38).

Zoller et al. ont observé un risque relatif (RR) familial de 2-3 en cas d'antécédents familiaux chez des apparentés de premier degré. Ce risque relatif dépend de l'âge, du nombre d'apparentés atteints et du caractère provoqué/non provoqué de la MTEV. Les RR les plus élevés (>50) ont été observés chez les individus ayant deux membres de la fratrie ou plus avec un antécédent de MTEV.

On estime actuellement qu'uniquement 10 à 12% des facteurs de risque génétiques ont été identifiés (39), malgré les progrès des techniques de biologie moléculaire qui ont permis de mettre en évidence des dizaines de polymorphismes potentiellement associés à la MTEV.

Cinq anomalies font partie du bilan de thrombophilie constitutionnelle classique (40).

5.1.1 Déficits constitutionnels en inhibiteurs de la coagulation :

Les déficits en inhibiteurs de la coagulation (antithrombine (AT), protéine C (PC) et protéine S (PS)), identifiés en premier, sont rares dans la population générale (0,02% pour l'AT, 0,2% et 0,1% pour les PC/PS respectivement) (41), mais sont associés à un risque thrombotique élevé (RR 10-20 pour l'AT et RR 7-10 pour les PC/PS) (43)(42). En revanche, la mutation du facteur V Leiden (FVL) et la mutation (c.97G>A) du gène de la prothrombine (F2) sont plus

La Maladie Thrombo Embolique Veineuse MTEV

fréquentes (5% et 2% respectivement) (45)(44) et sont associées à un risque thrombotique faible (Odds Ratio (OR) 5 et 3 respectivement(47)(46).

Dans la population de patients avec une MTEV, la prévalence de ces anomalies est plus élevée : 1% pour le déficit en AT, 3% pour le déficit en PC, 2% pour le déficit en PS, 20% pour le FVL et 5% pour la mutation c.*97G>A du gène F2 (41)

a) Déficit en antithrombine :

Le déficit en antithrombine est associé à un risque élevé de thrombose veineuse, sa prévalence en Algérie est de 6.5%. Les déficits homozygotes ne sont pas décrits car probablement létaux (sauf le type II HBS). La transmission est autosomique dominante. Les mutations impliquées dans les déficits en AT intéressent toutes les régions du gène et sont familiales, chaque famille atteinte peut être porteuse d'une mutation particulière.

Il existe 2 types de déficits : déficit de type I (quantitatif) ou la concentration de la protéine est diminuée, mais elle fonctionne normalement et les déficit de type II (qualitatif) qui est répartie en trois sous classes ; Type II RS (Reactive Site) la fonction de site actif est altérée, le type II HBS (Heparin Binding Site) ou la fonction de site de liaison à l'héparine est altérée et le type II PE (Pleitropic Effect) ou la stabilité de la protéine est modifiée et sa concentration plasmatique est légèrement diminuée [44].

		Activité cofacteur de l'héparine	Activité progressive	Antigène
Type I		↓	↓	↓
Type II	RS (Reactive Site)	↓	↓	N
	HBS (Heparin Binding Site)	↓	N	N
	PE (Pleitropi c Effect)	Limite	Limite	Limite

Tableau1: Classification des déficits héréditaires en antithrombine (48)

b) Déficit en protéine C :

La prévalence du déficit en PC dans la population jeune qui thrombose en Algérie est de 6.5%(49). La transmission de cette anomalie est autosomique dominante. Les déficits hétérozygotes sont les plus rencontrés. Les déficits homozygotes (taux de PC <5%) sont exceptionnels et ont une expression clinique précoce et sévère à type de purpura fulminans du nouveau-né. On distingue des déficits de type I quantitatifs (90%), avec une activité normale et une concentration basse, et de type II qualitatifs (10%) avec une concentration normale, mais une activité basse (51)(50) et il existe 2 types de déficits : **Type II AM** Activité enzymatique diminuée et une anomalie au niveau du site actif et le **Type II AC** Activité anticoagulante diminuée, Site catalytique intact et anomalies au niveau du site d'interaction avec les autres protéines(PS, FVa, FVIIIa, PL).

		Activité Anticoagulante	Activité Amidolytique	Antigène
TypeI		↓	↓	↓
TypeII	AM	↓	↓	N
	AC	↓	N	N

Tableau 2: Classification des déficits héréditaires en protéine C (48)

c) Déficit en protéine S :

La fréquence dans la population qui thrombose est de 3.2 % en Algérie[49]. La transmission de cette anomalie est autosomale dominante. Les déficits homozygotes en PS sont exceptionnels et quelques cas seulement ont été décrits, ce qui contraste avec la fréquence plus élevée des déficits hétérozygotes en PS dans la population générale. Le risque de thrombose lié au déficit en protéine S semble plus faible que celui lié au déficit en protéine C.

La Maladie Thrombo Embolique Veineuse MTEV

On distingue des déficits quantitatifs : type I et type III ; type I (PS libre et PS totale conjointement diminuées), type III (PS libre diminuée, PS totale normale) et des déficits qualitatifs type II (taux de PS normal mais activités diminuée ; rares) (51)(50)

	Activité cofacteur de la PCa	PS libre	PS Totale
TypeI	↓	↓	↓
TypeII	↓	N	N
TypeIII	↓	↓	N

➤ **Tableau3:Classification des déficits héréditaires en protéine S (48)**

5.1.2 Polymorphismes génétiques

a. Polymorphisme du facteur V : « résistance plasmatique à l'action de la protéine C activée » :

C'est la cause la plus fréquente de la thrombophilie. En Algérie la fréquence allélique dans la population générale est de 1,3% et dans la population qui thrombose est de 8,5%(49).

Le phénotype de résistance à la PCa a permis d'élucider le mécanisme de l'anomalie, avec la substitution au niveau du cofacteur V de l'arginine en position 506 par une glutamine, cette substitution fait donc disparaître la première cible de la PCa au niveau du FV, ce qui va retarder la dégradation du cofacteur procoagulant, et empêcher la forme clivée anticoagulante FVac.

Au niveau du gène, cela correspond à une mutation faux sens substituant une guanine par une adénine en position 1691 ce qui définit la mutation Leiden. Cette anomalie est la plus fréquente (80% des RPCa héréditaires). La mutation présente une expression semi-dominante, puisque les hétérozygotes comme les homozygotes présentent un risque accru d'événements thromboemboliques(53)(52). Le risque relatif de thrombose est multiplié par 5 à 10 chez les hétérozygotes, et par 50 à 100 chez les homozygotes.(54).

Une RPCA n'est pas toujours due à une mutation V Leiden (Arg506Glu), en effet d'autres mutations et polymorphismes ont été décrits :

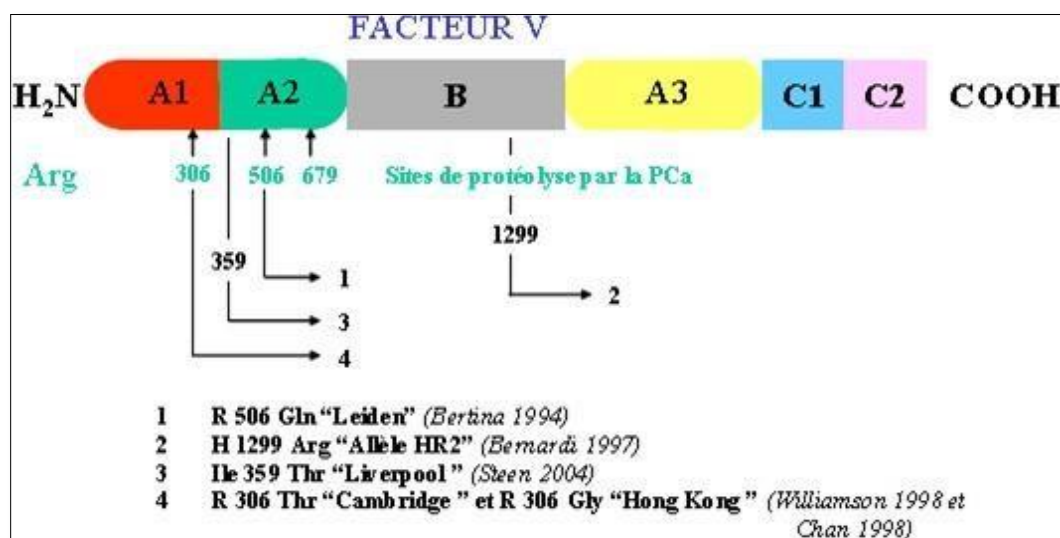


Figure 12: Mutation du facteur V associées à une diminution de la réponse plasmatique à la PCa (29)(55).

B. Polymorphisme du facteur II:

Mutation 20210 G>A du gène de la prothrombine .

Le facteur II Leiden comporte une mutation unique dans la région 3' non transcrite du gène codant pour le FII qui conduit au remplacement en position 20210 d'une guanine par une adénosine (G 20210 A). La mutation n'affecte pas les fonctions de la prothrombine, mais induit un taux plus élevé de ce dernier responsable d'un risque accru de TVR ; Elle existe à l'état homozygote ou hétérozygote. (48)

5.1.3 Relation entre le type d'anomalie ou du génotype et le risque thrombotique :

Le degré de risque thrombotique associé aux déficits modérés en inhibiteurs est difficile à déterminer avec certitude, en raison de la rareté des anomalies. De plus, les informations disponibles sont majoritairement issues d'études anciennes où le diagnostic de déficit était basé sur des tests plasmatiques.

Ainsi, ces déficits lorsqu'ils étaient présents avec des taux d'inhibiteurs suggérant une hétérozygotie étaient considérés comme des entités homogènes en termes de degré de risque excepté pour les déficits de type IIHBS qui étaient considérés moins thrombogènes que les

autres types de déficit. Une méta-analyse récente (56) a confirmé que la thrombogénicité du déficit en AT est supérieure à celle du déficit en PC ou PS, mais les types de déficit et les génotypes ne sont pas pris en compte. Les résultats obtenus à partir du génotypage ont permis de faire émerger la notion d'hétérogénéité des conséquences cliniques au sein d'un type de déficit. L'exemple le plus frappant concerne le déficit en AT de type IIHBS. Des données récentes démontrent qu'il existe au sein du type HBS au moins une mutation (AT Budapest III) clairement thrombogène à l'état hétérozygote (57).

Pour la PS, les déficits constitutionnels de type I clairement thrombogènes sont ceux pour lesquels la PS libre plasmatique est fortement diminuée avec un seuil de risque de l'ordre de 30-40 % bien inférieur à la limite inférieure des valeurs de référence (59) (58). Que ce soit pour AT ou PS, il existe des mutations à effet phénotypique fort et d'autres à effet faible ; certaines mutations « faibles », telle l'AT Dublin (60), ne peuvent pas dans certains cas être diagnostiquées en l'absence de génotypage, malgré une influence significative sur le risque thrombotique(61). Pour la protéine C, on sait que des mutations délétères peuvent être présentes chez des patients qui ne présentent pas un déficit franc (62).

On manque encore de données concernant l'influence du type d'anomalie ou du génotype sur le risque thrombotique.

5.1.4 Autres facteurs de risques génétique :

Le risque de MTEV persiste après prise en compte des 5 anomalies de thrombophilie constitutionnelle,(64)(63)ce qui suggère fortement l'implication d'autres facteurs génétiques de risque.

5.1.4.1 L'excès de facteur VIII et le groupe sanguin :

Une augmentation des concentrations plasmatiques de facteur VIII de la coagulation majeure le risque de survenue d'évènement thromboembolique. Une étude récente réalisée sur une population de grande envergure montre qu'un FVIII > 200 % entraîne une augmentation de risque de l'ordre de 3 comparativement au FVIII < 100 % (65). Aucune mutation sous-tendant ces augmentations de concentrations n'a été mise en évidence à ce jour (66). Mais le dosage de facteur VIII n'avait pas été retenu parce que le seuil de risque de récurrence n'était pas clairement établie.

Groupe sanguin : Les groupes sanguins non O (en raison de taux de FVIII et F Willebrand plus élevés) augmentent le risque thrombotique d'un facteur de l'ordre de deux comparativement au groupe sanguin O (67).

5.1.4.2 Augmentations des autres facteurs de coagulation :

en plus du FVIII, les facteurs IX et XI auraient une influence significative (risque relatif 1,8 pour un taux de facteur >150 % par rapport à < 90 %) (68).

5.1.4.3 L'hyperhomocystéinémie :

Elle peut être classée en 2 catégories : Hyperhomocystéinémies sévères >100 uM : d'Origine génétique (déficit homozygotes en CBS cystathionine B synthétase (80% des cas) ou en MTHFR Methyl tétra hydro folate reductase (excepté la mutation C677T) et l'Hyperhomocystéinémies intermédiaires 25 – 100 uM ou modérées (16 – 24 uM) : déficits hétérozygotes en CBS ou en MTHFR, Mutation homozygote C677T du gène de la MTHFR.

L'hyperhomocystéinémie modérée augmente le risque thrombotique mais l'étude systématique de ce paramètre n'était pas recommandée car le retour à la normalité du taux d'homocystéine ne s'accompagne pas d'une diminution du risque.

Le dosage d'homocystéine a en revanche sa place dans le cadre du dépistage des hyperhomocystéinémies sévères, en cas de symptomatologie atypique comme des thromboses neurologiques. (69)

5.1.4.4 Dysfibrinogénémies :

Quelques mutations privées sont à l'origine de dysfibrinogénémies thrombogènes ; elles affectent des régions du fibrinogène impliquées dans la formation ou la stabilité du caillot. (69)

5.2. Facteurs de risques acquis

Ces facteurs de risque peuvent être divisés en facteurs de risque transitoires et permanents

5.2.1. les facteurs de risque permanents, nous distinguons:

5.2.1.1 Les facteurs biologiques de risque acquis de MTEV :

5.2.1.1.1 Syndrome des antiphospholipides (SAPL) :

Le SAPL est aujourd'hui reconnu comme l'une des plus fréquentes causes de thrombophilie acquise. Ce syndrome peut être primitif ou secondaire le plus souvent à un lupus érythémateux disséminé, il est défini comme l'association d'au moins un événement clinique de type thrombotique (veineux ou artériel) ou d'une complication gestationnelle (fausse couche, éclampsie) avec au moins une anomalie biologique mettant en évidence la présence d'anticorps antiphospholipide (50).

Les anticorps antiphospholipides (APL) est un groupe hétérogène d'auto anticorps dirigés contre des phospholipides anioniques (cardiolipines, phosphatidylsérine) ou neutres (phosphatidyléthanolamine) ou contre des protéines à forte affinité pour les phospholipides(B2 glycoprotéinesI, prothrombine, annexine V)

Ces anticorps et les facteurs vitamine K dépendants rentrent en compétition vis-à-vis des sites de liaison mis en jeu dans la cascade de la coagulation, localisés sur les PLs anioniques. Les LA sont donc susceptibles d'engendrer des allongements des temps de coagulation dans les tests qui font intervenir ces facteurs. De façon paradoxale, ils n'ont pas d'action anticoagulante in vivo et s'accompagnent de phénomène thrombotiques.

La cible antigénique des ACL est constituée par un complexe cardiolipine cofacteurs plasmatiques. (105) La β 2-GPI est le principal cofacteur des ACL, et elle représente par elle-même la cible antigénique de la plupart des ACL associés à un SAPL.

Dans des conditions physiologiques, la β 2-CPI se lie aux phospholipides membranaires avec une faible affinité. Après liaison aux anticorps, l'affinité de la β 2-CPI pour les PLs membranaires augmente, ce qui peut induire des conditions pro thrombotiques soit en inhibant certaines protéines ayant une activité anti coagulante, soit en induisant l'expression de molécules d'adhésion à la surface endothéliales.(106)

5.2.1.1.2 Le cancer actif : qui est un véritable modèle d'hypercoagulabilité acquise. La progression tumorale est associée à une activation de la coagulation et à la fibrinoformation qui sont capitales dans la prolifération et la dissémination métastatique. La relation thrombose et cancer est en fait réciproque : le cancer prédispose à la survenue d'une thrombose et le développement du processus tumoral est lié à cet état d'hypercoagulabilité (70).

5.2.1.1.3 Certains syndromes myéloprolifératifs :

[thrombocytémie (TE), polyglobulie (PV), myélofibrose primitive]. Une mutation somatique de la tyrosine kinase JAK2 (V617F) qui permet à la protéine d'induire la différenciation et la prolifération de précurseurs hématopoïétiques sans intervention de facteurs de croissance est une anomalie thrombogène. Elle est présente dans presque toutes les PV et dans 60 % des TE avec une influence sur le risque thrombotique fonction du pourcentage d'allèle muté. Elle est de plus facteur de risque de thromboses splanchniques en l'absence de SMP patent .(71)

5.2.1.1.4 Hémoglobinurie paroxystique nocturne :

est une maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques caractérisée par une anémie hémolytique corpusculaire, une aplasie médullaire et par la survenue fréquente de thromboses des vaisseaux de moyen et gros calibre ; ces thromboses sont parfois la seule manifestation de la pathologie. L'hémolyse intravasculaire libère de l'ATP et des PL qui ont un rôle procoagulant. L'HPN est facteur de risque de thromboses splanchnique, cérébrale, et dermique (72).

5.2.1.1.5 Autres pathologies :

Le responsable d'un Déficit acquis en AT, PC, PS sont les pathologies qui touchent les organes producteurs de ces facteurs (hépatopathies) ou les déficits alimentaires (notamment en vitamine K). Le syndrome de malabsorption (maladie cœliaque, maladie de Crohn) ou les atteintes hépatiques en faveur d'une diminution de synthèse.

Tandis que le syndrome néphrotique en faveur d'une clairance accrue où la PS libre est abaissée sans déficit de la PS totale, par augmentation du taux de C4bBP, et probablement par passage de la PS libre dans les urines. Mais aussi la diminution du taux d'AT pourrait expliquer le risque thrombotique accru dans ce cas là. Ces facteurs acquis contribuent ainsi aux variations intra et inter individus d'où un risque thrombotique différent selon les individus et les situations (73)

5.2.1.2 Facteurs de risque environnementaux :

l'âge : des études ont montré qu'une incidence d'un premier épisode de MTEV est inférieure à 5 pour 100 000 par an pour des enfants de moins de 15 ans, devant une incidence de 450 à 600 pour 100 000 par an chez des individus de plus de 80 ans (74), l'origine ethnique, l'obésité)75(définie par un indice de masse corporelle (IMC) $>30\text{kg/m}^2$.

5.2.2 les facteurs de risque transitoires :

Parmi les facteurs de risque transitoires, nous distinguons: la période postopératoire de 3 mois, l'immobilisation, l'alitement de plus de 3 jours, les traumatismes de moins de 3 mois, les périodes d'imprégnation hormonale (grossesse, elle provoque un état d'hypercoagulabilité physiologique dont le rôle essentiel est de prévenir les hémorragies de la délivrance, post-partum, contraception par oestroprogestatifs ou le risque de MTEV est de 0,8 pour 10 000 chez des femmes qui n'utilisent pas de contraception hormonale alors qu'elle est de 3 pour 10 000 chez des femmes qui utilisent la contraception hormonale(76), syndrome d'hyperstimulation ovarienne, traitement substitutif de la ménopause) (77) et les voyages de longue durée (>6 heures)

La définition du caractère provoqué ou non provoqué d'une MTEV varie selon les études. Pour homogénéiser cette pratique de classement des épisodes, Une définition des facteurs de risque cliniques de MTEV a été établie dans les recommandation de bonne pratiques de la prise en charge de la MTEV (Tableau4). (90)

Tableau 4 Définition des facteurs de risque cliniques de MVTE.		
	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 , post-partum ^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 digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique
Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.		
^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.		
^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.		
^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).		

Tableau 4 : Définition des facteurs de risque cliniques de MVTE (90)

6/ Présentation clinique et diagnostic de la MTEV :

La maladie thromboembolique veineuse se manifeste sous forme d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse.

Les manifestations les plus fréquentes d'une EP sont la survenue d'une douleur thoracique, d'une dyspnée, d'une tachycardie ou encore d'une toux pouvant être couplée à des expectorations hémoptoïques. Une présentation d'emblée sévère, caractérisée par la survenue d'un état de choc, et associée à une hypoxémie sans anomalie auscultatoire, est néanmoins une circonstance de survenue nettement plus rare (79).

La thrombose veineuse profonde (TVP) peut se manifester sous la forme d'un œdème du membre inférieur unilatéral, douloureux, inflammatoire.

cas d'EP, une TVP associée est retrouvée si elle est recherchée par échographie Doppler veineuse **(80)(81)**. De plus, en cas de thrombose veineuse proximale, une embolie pulmonaire est associée dans 50% des cas **(82)** Ces différentes manifestations cliniques sont prises en compte dans des deux scores de probabilité clinique, validés dans le diagnostic d'EP (les scores de Wells et de Genève) (**annexe I et II**) et un score de présomption clinique pour la TVP (le score de Wells) **(83)(84).(85)** En cas de probabilité clinique faible, le dosage des D-Dimères est indiqué**(86)**. Si ce dernier est négatif, le diagnostic d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse est considéré comme exclu.(**Annexe III**)

En cas de positivité, des explorations complémentaires doivent être effectuées. L'angioscanner thoracique constitue l'examen de référence dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire .Il permet de mettre en évidence à la fois les embolies pulmonaires proximales ainsi que celles survenant dans des territoires plus distaux. L'échographie Doppler veineuse est un outil validé dans la littérature pour le diagnostic de thrombose veineuse profonde ou superficielle .(**Annexe III**)

7/.Traitement :

Le traitement anticoagulant constitue le traitement de référence de la MTEV.

7.1. Les anticoagulants disponibles pour traiter la MTEV :

7.1.1. Les anticoagulants oraux directs (OADs) :

Les avantages des AODS sont multiples : Ils n'ont pas besoin de monitoring biologique, ne sont pas modifiés par le régime alimentaire et certains d'entre eux (apixaban, rivaroxaban) ne nécessitent pas l'introduction préalable d'héparine en cas de TVP/EP. Ils ont également moins d'interactions que les AVKs. Un des désavantages potentiels est l'absence d'antidote spécifique en cas de complication hémorragique, sauf pour le dabigatran pour lequel un agent neutralisant existe (idarucizumab) et est disponible. (**Annexe V**)

7.1.2. Les antivitamines K (AVK) :

Le traitement par AVK nécessite plusieurs jours pour être efficace. Le traitement parentéral par HBPM doit donc être poursuivi au minimum 5 jours, jusqu'à l'obtention d'un INR

thérapeutique entre 2 et 3 lors de deux dosages successifs à un intervalle de 24h ou plus. De plus, un traitement concomitant par HBPM est requis au moment d'initier le traitement par AVKs parce que ces derniers induisent au démarrage un état d'hypercoagulabilité (chute rapide de la protéine C).

7.1.3. Fondaparinux : et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : Ils constituent les traitements standards car ils sont aussi efficaces, plus faciles à utiliser et présentent un risque hémorragique moindre que l'héparine non fractionnée (HNF). Le fondaparinux est le premier choix, son principal avantage est son origine synthétique, contrairement aux HNF et aux HBPM; il ne nécessite pas de contrôler les plaquettes car il n'induit en principe pas de thrombopénie.

7.2 Modalités thérapeutiques :

Les différentes modalités de traitement sont à choisir en fonction du stade de gravité de la pathologie. Les recommandations de l'ESC de 2014 ont défini différents stades de gravité de l'EP (**annexe IV**) , permettant une stratification du pronostic à court terme avec évaluation de la mortalité précoce, et déterminant également la prise en charge thérapeutique initiale (107) (108).

Les embolies pulmonaires à haut risque seront traitées préférentiellement par fibrinolyse, ou par embolectomie chirurgicale en cas de contre-indication à la thrombolyse. Les embolies pulmonaires à risque intermédiaire élevé seront traitées par 48h d'héparine non fractionnée, avant d'envisager un relai per os par anticoagulant oral direct(AOD) ou anti- vitamine K (AVK) en l'absence de contre-indication. Les embolies pulmonaires à risque intermédiaire bas ou à bas risque peuvent d'emblée bénéficier d'un traitement par anticoagulant oral direct en l'absence de contre-indication. Dans le cas contraire, un traitement par anti-vitamine K pourra être introduit en relai d'une héparinothérapie d'au moins 48h et après obtention d'un INR à la cible thérapeutique.

Les thromboses veineuses profondes isolées peuvent être traitées d'emblée par un anticoagulant oral direct, ou par un antivitamine K en relai de l'héparinothérapie. Le traitement de référence des thromboses veineuses superficielles est représenté par une injection sous-cutanée de FONDAPARINUX (activité anti Xa) par jour pendant 6 semaines. Les modalités d'administration des traitements anticoagulants injectables pour le traitement de l'EP et de la TVP sont défini dans le tableau 5 (90)

La Maladie Thrombo Embolique Veineuse MTEV

Tableau 5 Modalités d'administration des traitements anticoagulants injectables pour le traitement de l'EP et de la TVP.

Molécule	Posologie et voie d'administration
Héparine non fractionnée	Voie intraveineuse : bolus de 80 UI/kg et dose initiale 18 UI/kg/h, puis la dose sera adaptée à l'anti-Xa Voie sous cutanée : dose initiale 500 UI/kg/24 h répartie en 2 ou 3 injections selon le volume à injecter, puis la dose sera adaptée à l'anti-Xa ; 333 UI/kg la première injection puis 250 UI/kg toutes les 12 heures sans surveillance de l'anti-Xa
HBPM	Voie sous-cutanée
Enoxaparine	100 UI/kg/12 h
Daltéparine	100 UI/kg/12h ou si cancer : 200 UI/kg/24h pendant 1 mois puis 150 UI/kg/24h
Tinzaparine	175 UI/kg/24 h
Nadroparine	85 UI/kg/12 h ou 170 UI/kg/24h
Fondaparinux	Voie souscutanée < 50 kg : 5 mg/24h 50 à 100 kg : 7,5 mg/24h > 100kg : 10 mg/24h
UI : Unité Internationale ; HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire	

Tableau 5 : Modalités d'administration des traitements anticoagulants injectables pour le traitement de l'EP et de la TVP (90).

7.3 Durée de traitement :

La durée de traitement préconisée par les recommandations de l'ACCP de 2016 après un premier épisode de MTEV est de 3 à 6 mois (109), durée reprise par les nouvelles recommandations nationales de 2019 (90).

Il est important de rappeler préalablement que le déterminant majeur du risque de récurrence de MTEV, après arrêt du traitement anticoagulant, est la présence ou non d'un facteur de risque clinique majeur réversible. Le risque de récurrence est ainsi faible si la MTEV est provoquée par un facteur de risque réversible comme la chirurgie (environ 2 à 3 % par an), et élevé en l'absence de facteur provoquant majeur (environ 9 à 10 % par an).

La conséquence majeure est que le traitement d'une MTEV provoquée est court (en général trois mois) tandis que le traitement d'une MTEV non provoquée ou idiopathique doit être prolongé (140). Si l'anticoagulation n'était pas grevée d'un risque d'hémorragies majeures élevé (environ 2 % par an, voire plus chez les personnes âgées), une anticoagulation au long cours serait en effet proposée chez la majorité des patients avec MTEV idiopathique du fait du risque de récurrence élevé.

Chapitre II : Le Bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

Introduction :

La recherche biologique de thrombophilie après un épisode thrombotique veineux peut être réalisée après avoir pris un certain nombre de précautions dans le petit nombre de cas où elle aide vraiment à la réalisation du traitement anti-thrombotique et à la prévention de la récurrence.(87)

Il reste bien admis que le bilan de thrombophilie ne doit pas être réalisé chez tous les adultes présentant une MTEV. Le caractère provoqué ou non, l'âge de survenue du 1er événement, le caractère récidivant et l'histoire familiale sont à prendre en compte pour l'indication du bilan de thrombophilie. Ces éléments sont parfois difficiles à établir, compliquant l'évaluation de l'indication du bilan. Par ailleurs, l'interprétation des résultats du bilan de thrombophilie nécessite une parfaite connaissance des performances des tests utilisés et l'intégration de l'ensemble des éléments clinicobiologiques et thérapeutiques dans la démarche diagnostique (88)

Ainsi le bilan de thrombophilie peut être utile pour le propositus (appréciation du rapport bénéfice/ risque dans la durée du traitement anticoagulant, nécessité d'augmenter parfois les doses d'héparine pour obtenir une héparinothérapie efficace en cas de déficit en antithrombine) et pour les apparentés asymptomatiques, en particulier les femmes en âge de procréer (prévention de la thrombose pendant la grossesse et le post-partum)

1/ Chez qui réaliser un bilan de thrombophilie ?

1.1 Bilan de thrombophilie constitutionnelle :

Il est recommandé de ne pas réaliser de bilan de thrombophilie constitutionnelle systématique après un premier épisode de MVTE notamment après 50 ans que la thrombose soit provoquée ou non. Ainsi, il est suggéré de réaliser un bilan de thrombophilie constitutionnelle chez les patients ayant un premier épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) proximale ou d'embolie pulmonaire (EP) non provoqué avant l'âge de 50 ans et avec une histoire familiale au premier degré de thromboses ainsi que chez les patients avec un événement

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

thromboembolique veineux récidivant (au moins un épisode de TVP proximale ou d'EP et au moins un épisode non provoqué, avant 50 ans) ou encore chez les patients ayant une thrombose veineuse non provoquée dans des sites atypiques.

Indication du bilan de thrombophilie	R10.8 (ou R.137) - Il est recommandé de ne pas réaliser de bilan de thrombophilie constitutionnelle systématique après un 1 ^{er} épisode de MVTE.	1-
	R10.9 (ou R.138) - Il est recommandé de ne pas réaliser de bilan de thrombophilie constitutionnelle chez les patients ayant un 1 ^{er} épisode de TVP proximale ou d'EP après 50 ans que la thrombose soit provoquée ou non.	1-
	R10.10 (ou R.139) - Il est suggéré de réaliser un bilan de thrombophilie constitutionnelle :	
	~ Chez les patients ayant un 1 ^{er} épisode de TVP proximale ou d'EP, non provoqué, avant l'âge de 50 ans et avec une histoire familiale au 1 ^{er} degré de thromboses,	2+
	~ Chez les patients avec un ETEV récidivant (au moins un épisode de TVP proximale ou d'EP et au moins un épisode non provoqué, avant 50 ans),	2+
	~ Chez les patients ayant une thrombose veineuse non provoquée dans des sites atypiques (splanchnique, membre supérieur, cérébrale).	2+
	R10.11 (ou R.140) - Dans les autres situations, compte tenu de la complexité d'analyse des dossiers et des conséquences thérapeutiques éventuelles, il est suggéré d'avoir un avis d'un centre expert en thrombose multidisciplinaire.	2+
	Thrombophilie constitutionnelle R10.12 (ou R.141) - Lorsqu'un bilan de thrombophilie constitutionnelle est indiqué, il est suggéré de rechercher, dans un laboratoire spécialisé, les anomalies suivantes : déficits en AT, PC, PS, mutations Leiden du FV et G20210A du FII, entre le 3 ^{ème} et le 6 ^{ème} mois après le diagnostic de thrombose.	2+
	R10.13 (ou R.142) - En cas de déficit en inhibiteur (AT, PC, PS), il est suggéré de déterminer le phénotype de manière précise, voire le génotype.	2+
	R10.14 (ou R.143) - Il est suggéré de rechercher une thrombophilie constitutionnelle chez des apparentés asymptomatiques en cas de thrombophilie constitutionnelle sévère chez le propositus (déficit en AT, PC, PS, double hétérozygote et homozygote FV et FII).	2+
	R10.15 (ou R.144) - Lorsqu'un bilan de thrombophilie constitutionnelle est indiqué chez les apparentés asymptomatiques, il est recommandé d'adresser le sujet dans un centre expert en thrombose agréé.	1+
	R10.16 (ou R.145) - Lorsqu'un bilan de thrombophilie constitutionnelle est indiqué chez les apparentés asymptomatiques, il est suggéré de le limiter en première intention à l'anomalie identifiée chez le propositus (AT, PC, PS ou double hétérozygote ou homozygote FV Leiden et FII G20210A).	2+

Figure13 :Recommandations du bilan de thrombophilie constitutionnelles (90)

1.2. Rechercher un syndrome des antiphospholipides (SAPL) :

Il est suggéré de rechercher un (SAPL) chez les patients de moins de 50 ans en cas de premier épisode de TVP proximale ou d'embolie pulmonaire non provoqué ou de thromboses de siège inhabituel ou de MVTE récidivante.

Il est suggéré de rechercher un SAPL chez les patients en cas de TVP ou d'embolie pulmonaire, quel que soit le contexte de survenue, en cas d'association à une nécrose cutanée ou en cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire. (90)

Quand faut-il explorer SAPL ?

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

R10.6 (ou R.135) - Il est suggéré de rechercher un SAPL chez les patients de moins de 50 ans en cas de 1 ^{er} épisode de TVP proximale ou d'embolie pulmonaire non provoqué ou de thromboses de siège inhabituel (thrombose veineuse cérébrale, thrombose digestive, thrombose des membres supérieurs) ou de MVTE récidivante.	2+
R10.7 (ou R.136) - Il est suggéré de rechercher un SAPL chez les patients en cas de TVP (proximale ou distale) ou d'EP, quel que soit le contexte de survenue, en cas d'association à une nécrose cutanée ou en cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire.	2+

Figure 14 : recommandation pour la recherche de SAPL

1.3. Quand faut-il explorer HPN ?

De plus, il est suggéré de rechercher une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) en cas de thrombose de sites atypiques associée à des signes d'hémolyse et/ou à une cytopénie. (90)

Indication du bilan de thrombophilie	R10.17 (ou R.146) - Il est suggéré de rechercher une HPN en cas de thrombose dans un site inhabituel (cérébral ou digestif), de thrombose associée à des signes d'hémolyse et/ou à une cytopénie.	2+
Hémoglobinurie paroxystique nocturne HPN	R10.18 (ou R.147) - En cas d'HPN confirmée, il est recommandé d'initier un traitement par héparine relayé par AVK, et d'adresser le patient, ou à défaut de prendre l'avis du centre de référence pour discuter l'indication d'un traitement spécifique (par un anticorps anti-fraction C5 du complément par exemple) et la durée du traitement anticoagulant.	1+

figure 15 : recommandation pour la recherche d HPN (90)

2/Quand réaliser un bilan de thrombophilie :

L'objectif du bilan initial réalisé chez un sujet symptomatique est l'estimation de son « potentiel thrombotique global ». Il n'y a généralement pas d'urgence à réaliser un bilan de thrombophilie. Il n'est pas recommandé de le faire à la phase aiguë de la thrombose, ni sous traitement anticoagulant (interférences avec les tests). Par ailleurs, dans certaines conditions physiologiques ou pathologiques, les dosages des inhibiteurs de la coagulation peuvent être impactés (déficits acquis ou interférences) (Tableau 6).

le délai de la fenêtre thérapeutique sous AVK doit être de 3 semaines au minimum (pour le dosage de la PC et PS), 10 jours pour les héparine (dosage de l'AT) et 1 semaine pour les AOD et les contraceptifs oraux au moins deux cycles d'arrêt. Ainsi les anomalies constatées pendant un traitement hormonal ou une gestation doivent être contrôlées à distance.

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

	<u>Antithrombine</u>	<u>Protéine S</u>	<u>Protéine C</u>
<u>Test de dépistage d'un déficit^a</u>	Activité cofacteur de l'héparine	Activité cofacteur de la PC activée ^b	Activité anticoagulante
<u>Valeurs de référence</u>	80–120%(à partir de 6 mois–1 an)	Homme 60% Femme <50ans 50% Femme >50 ans 55 % (à partir de 6 mois)	70–140%(à partir de 15ans)
<u>Interférences dans les dosages</u>	AOD(en fonction du réactif utilisé et de l'AOD)	Taux élevés de FVIII ^c Facteur V Leiden ^c Présence d'anticoagulant circulant de type lupique Héparines ^c , AOD	
<u>Déficits acquis</u>	Atteinte hépatique Phase aiguë la thrombose CIVD Syndrome néphrotique Traitement par HNF Traitement par L-asparaginase	Atteinte hépatique AVK ou hypovitaminose K Phase aiguë la thrombose CIVD Syndrome néphrotique Grossesse	Atteinte hépatique AVK ou hypovitaminose K Phase aiguë la thrombose CIVD Syndrome néphrotique Auto-anticorps Oestroprogestatifs Auto-anticorps

AOD : anticoagulant oral direct ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; HNF : héparine non fractionnée.

^aMéthode recommandée pour dépister tous les types de déficits.

^bPour le dosage de la protéine S, la méthode théoriquement la plus pertinente, à utiliser en première intention parce qu'elle est susceptible de dépister tous les types de déficits, est celle qui évalue l'activité de la protéine. Il a cependant pendant longtemps été recommandé d'utiliser la mesure de la PSL (protéine S libre) en première intention à cause du manque de spécificité des mesures d'activité. Avec les réactifs actuels, ces interférences sont atténuées et cette mesure peut être plus largement proposée.

^cSelon les réactifs utilisés.

Tableau 6 : Dosages des inhibiteurs de la coagulation

Cependant, la mise en évidence d'un SAPL ou d'un déficit en AT peut modifier l'attitude thérapeutique et nécessiter d'être identifiée rapidement. On peut donc être amené dans certains contextes à rechercher une thrombophilie chez un patient traité. Il est alors capital de renseigner le traitement en cours. La recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique reste cependant délicate sous traitement anticoagulant : recherche possible sous héparine selon les réactifs, perte de sensibilité des tests sous AVK, risque élevé de faux positifs sous

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

anticoagulant oral direct (AOD). Il est alors conseillé de réaliser les analyses auprès d'un centre expert (91)

3/Quel bilan de thrombophilie réaliser pour rechercher un facteur de risque acquis ou constitutionnel ?

Les risques de thrombose étant cumulables, le bilan de thrombophilie comprend la recherche de plusieurs facteurs de risque biologiques, qu'ils soient associés à un haut ou un faible risque de récurrence. Il comprend :

a) Un bilan de coagulation de routine, avec un TP(taux de prothrombine)et un TCA;

b) Un dosage du fibrinogène :

En cas de dysfibrinogénémie, les résultats du dosage chromométrique du fibrinogène et du dosage immunologique sont discordants. Le résultat du dosage chromométrique peut ne pas être anormal et le dosage immunologique n'est pas un examen de routine. La réalisation d'un temps de thrombine, qui est allongé dans un tel contexte, reste donc d'actualité ; à noter que ce test n'est plus recommandé. Recourir à un labo de référence pour l'étude génétique peut permettre d'aller jusqu'au bout du diagnostic (93)

c)Le dosage d'activité des inhibiteurs de la coagulation : AT, PC et PS.

1- Dosage de l'antithrombine :

Principe : La mesure de l'activité cofacteur de l'héparine de l'AT est le test de dépistage, car le plus sensible aux déficits, quel qu'en soit le type. Cette technique chromogénique évalue la capacité de l'AT à inhiber de la thrombine ou du FXa ajouté en quantité fixe et en excès, en présence d'héparine en forte concentration. Elle prend donc en compte les fonctionnalités du site actif et du site de liaison à l'héparine.

Phase d'inhibition	$\text{F IIa}_{(\text{excès})} + \text{AT} \xrightarrow{\text{héparine (plasma)}} \text{II-AT}_{(\text{inactive})} + \text{F IIa}_{(\text{résiduel})}$
Phase de détection	$\text{F IIa}_{(\text{résiduel})} + \text{Substrat chromogène} \longrightarrow \text{pNA}$

Figure 16 :principe de dosage AT

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

Lorsque l'activité cofacteur de l'héparine est abaissée (inférieure à 80 %) et après confirmation de la permanence du déficit, il est impératif de réaliser un dosage par méthode immunologique (type Elisa)

Ce dosage permet de confirmer un déficit de type I si la concentration est inférieure à 80 % ou de suspecter un déficit de type II s'il existe une divergence avec l'activité cofacteur de l'héparine. Dans ce cas, la mesure de l'activité antithrombine en l'absence d'héparine (activité progressive) permet de différencier les types IIHBS et IIRS. Les déficits de type IIPE sont caractérisés par des concentrations d'AT peu diminuées et une différence modeste entre la concentration immunologique et l'activité cofacteur de l'héparine.

Les traitements par héparine non fractionnée diminuent la concentration plasmatique d'AT de 10 à 20 %. Patients traités par anticoagulant oral direct (AOD) (risque de surestimation).(93)

2-Dosage de la protéine C :(94)

1/Principe du dosage :

1.1 Méthode amidolytique :

En présence d'un activateur spécifique, la PC du plasma est transformée en protéine C activée. La quantité d'enzyme ainsi formée est dosée par son activité amidolytique sur le substrat synthétique CBS 42.46. La libération de paranitroaniline est mesurée à 405 nm, est proportionnelle à la concentration en PC dans le plasma du patient

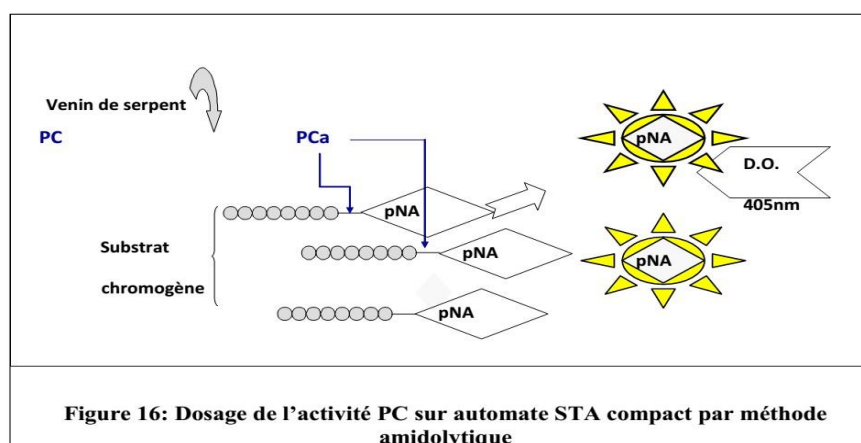


Figure17 : principe de dosage PC

1.2 Dosage Chronométrique :

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

En présence d'un activateur spécifique, la PC du plasma est transformé en PC activée, capable de dégradé le facteur VIII et le facteur V et ce faisant de prolonger le TCA d'un système où tous les facteurs sont présents, constant et en excès à l'exception de la protéine C à doser apportée par la dilution du plasma du patient.

Valeurs normales = 70 à 140%. (risque de sous-estimation en présence de taux élevés de FVIII et FV Leiden).(93)

Lorsque l'activité anticoagulante est diminuée (inférieure à 70 %), il faut systématiquement, après contrôle de la permanence de l'anomalie, effectuer un dosage immunologique par une technique Elisa.

La méthode amidolytique, qui évalue l'activité enzymatique de la protéine, permet de différencier les déficits qualitatifs de type II AM et II AC.

3- Dosage de la protéine S :(95).

1/ Les techniques de dosage fonctionnel par des mesures chronométriques de la PS :

Le principe repose sur l'activité cofacteur de la protéine S potentialisant l'effet anticoagulant de la protéine C activée, objectivée par l'allongement du temps de coagulation d'un système enrichi en facteur Va, substrat naturel de cet inhibiteur.

2/ Des techniques Elisa et immunoturbidimétriques permettent d'évaluer la PS libre et la PS totale. Les déficits quantitatifs en PS sont de type I avec PS libre et totale diminuées ou III avec PS libre seule diminuée. Les données de la littérature ne montrent pas de différence en termes de degré de risque thrombotique entre déficit de type I et III (96). Il n'y a donc pas à ce jour d'intérêt à doser la PS totale pour la détermination des attitudes thérapeutiques.

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

Les différents types de déficit en inhibiteur de la coagulation est résumé dans le tableau 7

Déficits en antithrombine	Type I	TypeIIRS	TypeIIHBS	TypeIIPE
Activité cofacteur de l'héparine	↓	↓	↓	«limite»
Activité progressive	↓	↓	Normale	«limite»
Activité antigène	↓	Normale	Normale	«limite»
Déficits en protéineC	type I	TypeIIAM	TypeIIAC	
Activité anticoagulante	↓	↓	↓	
Activité amidolytique	↓	↓	Normale	
Activité antigène	↓	Normale	Normale	
Déficits en protéineS	TypeI/III		TypeII	
Activité cofacteur de la PCa	↓		↓	
Protéine S libre	↓		Normale	

Tableau7 : Les différents types de déficit en inhibiteurs de la coagulation.

En cas de déficit en inhibiteurs de la coagulation , il faut exclure une cause acquise et contrôler l'anomalie. Si une suspicion de déficit constitutionnel est confirmée, un typage plasmatique doit être réalisé.

4-Évolutions récentes, place des analyses de gène :

▸ AT : Dans le cas des déficits de type II, compléter le phénotypage plasmatique par la mesure de l'activité progressive peut conduire à des erreurs d'estimation de la thrombogénicité. Il vaudrait mieux désormais remplacer cette mesure par un génotypage du gène de l'AT. Pour ne pas passer à côté de variants thrombogènes à effet faible sur le phénotype plasmatique, la réalisation d'un génotypage est également à considérer devant des taux d'AT à la limite inférieure des valeurs de référence, ou même, chez des sujets présentant une histoire thrombotique sévère, en l'absence d'anomalie plasmatique (104).

▸ PC, PS : Le génotypage est absolument nécessaire dans la forme récessive du déficit, pour permettre le conseil génétique et des diagnostics anténataux précoces. Il peut être utile pour affirmer l'origine constitutionnelle d'un déficit franc, devant des phénotypes plasmatiques d'interprétation difficile, et pour le conseil thérapeutique dans le cadre d'enquêtes familiales et, pour la PC, chez des sujets présentant une histoire thrombotique sévère même en l'absence d'anomalie plasmatique. (93). Elle peut, de plus, être intéressante dans quelques cas

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

particuliers : identification d'hétérozygoties lorsque la concentration plasmatique de la PC est comprise entre 60 et 90 %, résolution de phénotypes familiaux complexes.

d) Diagnostic biologique de mutations du Facteur V Leiden et Résistance à la Protéine C activée

Une approche de la présence du FV Leiden est la réalisation d'un test plasmatique qui mesure la résistance à la PCa (RPCA) dont le principe repose sur un allongement anormalement faible du temps de coagulation du mélange du plasma à tester et d'un plasma réactif déplété en Facteur V en présence de PCa (exogène ou Protac). L'allongement du temps de coagulation résulte de la capacité de la PCa à inactiver le facteur Va du plasma testé. Les plasmas, dont le temps de coagulation est supérieur ou égal à 120 secondes, sont considérés négatifs vis-à-vis de la résistance à la PCa (APC-R positifs).

Valeurs normales : 120-300 secondes.

Recherche du facteur V Leiden par biologie moléculaire : les techniques de PCR en temps réel sont les plus utilisées actuellement [80](97), S'agissant d'un marqueur génétique, la recherche du FV Leiden est indispensable pour préciser son caractère homozygote ou hétérozygote. Cette distinction est très importante car si le risque relatif (RR) de thrombose est de 4 à 8 en cas d'hétérozygotie pour la mutation, il est de 20 à 50 en cas d'homozygotie et le risque de récurrence thrombotique est plus important (98).(99)

L'absence de cette mutation doit faire discuter la présence des autres mutations du facteur V. Il faut également éliminer les RPCA acquises, en particulier chez la femme sous traitement œstroprogestatif contraceptif ou substitutif de la ménopause (100).

e) Détection de la mutation de FII Leiden :

La détection de mutation FII Leiden repose sur des méthodes moléculaires (101)(102)

f) Recherche des Anti phospholipide :

La recherche d'un anticorps anti phospholipides (pour le diagnostic de SAPL) inclut la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique (ACC), d'anticorps IgG anticardiolipine et anti-b2-glycoprotéine-I (b2GP1). (91)

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

Deux types de tests doivent conjointement être pratiqués : les tests de coagulation qui mettent en évidence les ACC ou lupus anticoagulants (LA) et les méthodes immunologiques de type ELISA qui permettent de détecter les anticardiolipines et les anti β 2-GPI.

Critères biologiques retenus pour la recherche des APL : (figure 18)

a/ Effet anticoagulant de type lupique : Recommandation pour la recherche d'un effet anticoagulant de type lupique :

- Dépistage (tests dépendants des phospholipides) : allongement du temps de coagulation sur 2 tests différents en présence d'une faible concentration en phospholipides : temps de venin de vipérerussel dilué (dRVVT) et temps de Céphaline Activée TCA sensibilisé
- Démonstration de l'effet inhibiteur (test du mélange) absence de correction des tests de dépistage en mélangeant le plasma à tester à un plasma témoin
- Confirmation (test de neutralisation de l'anticoagulant lupique) correction d'un test de dépistage (dRVVT) en présence de forte concentration en phospholipides

b/ Anticorps anti B2 glycoprotéines I(B2GPI) d'isotypeIgG et/ou IgM en ELISA

c/Anticorps anti-cardiolipines B

Critères de classification du syndrome des antiphospholipides (SAPL).	
Critères cliniques	Thromboses vasculaires - Au moins un épisode clinique de thrombose artérielle, veineuse ou de petits vaisseaux quel que soit le tissu ou l'organe
	Complications obstétricales - Au moins une mort fœtale inexpliquée survenue au-delà de la 10^e semaine de gestation - Au moins une naissance prématurée avant la 34^e semaine de gestation en raison d'une éclampsie, d'une pré-éclampsie sévère ou d'une insuffisance placentaire - Au moins 3 fausses couches spontanées consécutives survenues avant la 10^e semaine de gestation
Critères biologiques	Lupus anticoagulant (LA) - Présence dans le plasma d'un LA détecté sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle, selon les recommandations de ISTH
	Anticorps anti-cardiolipine (aCL) - Présence dans le sérum ou le plasma d'un aCL d'isotype IgG et/ou IgM, à des taux moyens à élevés (> 40 GPL ou MPL, ou > 99^e percentile) et détectés sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle par un test Elisa standardisé
	Anticorps anti- β 2GPI - Présence dans le sérum ou le plasma d'un anti-β2GPI d'isotype IgG et/ou IgM, à des taux > 99^e percentile et détectés sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle par un test Elisa standardisé
Le diagnostic de SAPL est confirmé en présence d'au moins un critère clinique associé à un critère biologique	

figure 18 : critères de classification du syndrome des SAPL

Contrôle systématique : La présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et/ou d'anticorps anticardiolipine et/ou d'anti- β 2GP1 sur 2 prélèvements réalisés à au moins 12 semaines d'intervalle dans les 5 ans suivant une thrombose veineuse ou artérielle ou des complications obstétricales définit le SAPL.

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

En dehors des SAPL, des anticorps anti phospholipides peuvent être retrouvés de manière transitoire dans certaines situations (infections, cancers, médicaments sans conséquences cliniques)

Contrairement à d'autres anomalies, il n'existe pas de corrélation entre le taux d'ACL et la sévérité du tableau clinique(105). Les anticorps anti-béta2GPI sont supérieurs aux ACL en terme de signification pronostique.

g)-Recherche de la mutation JAK2 (V617F) et/ou une recherche d'HPN :

En cas de thrombose veineuse non provoquée de sites atypiques, par exemple, une recherche de la mutation JAK2 (V617F) et/ou une recherche d'HPN (quantification de l'expression membranaire de protéines GPI-dépendantes des leucocytes et/ou des globules rouges par cytométrie en flux) peuvent être réalisées. (91)

4/Récidive de la MTEV :

La MTEV présente un taux élevé de récurrence avec une incidence annuelle de 5 à 7% après 5 ans de suivi en cas de MTEV non provoquée (110) (111)

Par ailleurs, l'évaluation clinico-biologique du patient après un premier épisode de MTEV doit permettre d'évaluer son risque de récurrence. Le caractère idiopathique du premier épisode de MTEV (114)(115), la présence d'un cancer actif (116), d'un syndrome des anti phospholipides(117), et le rare déficit en antithrombine(118) sont les seuls facteurs de risque persistants majeurs de récurrences de MTEV

Toutefois, d'autres FDR associés à la récurrence de MTEV ont été identifiés, parmi lesquels ; le déficit en PC ou PS(125) (126).(127), les polymorphismes génétiques de facteur V et II de la coagulation (123)(129)(124) , le sexe masculin, l'âge, l'obésité (112) (113) et la persistance d'un taux anormal de D-dimères à distance de l'arrêt de traitement anticoagulant , seul facteur de risque biologique admis, est décrit comme associé à la récurrence dans plusieurs études (122). De plus, le risque de récurrence est 1,52 fois plus élevé si le traitement anticoagulant est arrêté à 1 ou 1,5 mois comparé à 3 mois ou plus (120) .

Ainsi, la survenue d'un 1er épisode de MTEV dans un contexte hormonal (grossesse, post-partum, traitement hormonal chez la femme) a été associée à une réduction du risque de

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

récidive (121). Une intervention chirurgicale ou une immobilisation récente, un traumatisme ou une fracture sont rapportés comme non associés au risque de récurrence (121).

Quelques études ont étudié le rôle des antécédents familiaux dans la récurrence de MTEV. Une étude a montré une association entre des antécédents familiaux et ce risque(132). La présence d'antécédents familiaux en plus de la thrombophilie était associée à un risque plus élevé de récurrence de la MTEV que la thrombophilie seule.

Cependant, 50% des récurrences apparaissent en l'absence de situation à risque. Un traitement prolongé au long cours par anticoagulants permet de réduire la récurrence, mais ceci se fait au prix d'une augmentation du nombre d'hémorragies majeures parfois fatales et d'un coût économique important. Ainsi, le traitement prolongé (au-delà de 3 mois) chez tous les patients avec une 1ère MTEV n'est pas recommandé. Actuellement, l'estimation du risque de récurrence de MTEV est complexe et imprécis et nécessite la prise en compte des caractéristiques démographiques ainsi que de multiples caractéristiques cliniques et biologiques (133) .

5/ Impact des résultats du bilan de thrombophilie sur la prise en charge thérapeutique

5.1 Type de traitement :

La présence d'une thrombophilie constitutionnelle ne modifie pas le type de traitement anticoagulant pouvant être administré au patient, c'est-à-dire que l'héparinothérapie, les AVK ou les AOD peuvent être utilisés en l'absence d'autre contre-indication.

Le SAPL acquise constitue une exception car le risque thrombotique associé au SAPL est élevé et bien documenté et augmente avec le profil biologique du SAPL. En effet, la triple positivité (présence d'un anticoagulant circulant, positivité des anticorps anti-cardiolipines et anti-B2GP1) est associée à un haut risque de récurrence thrombotique(136). La mise en évidence d'un SAPL impacte le choix et la durée de l'anticoagulation, le traitement de référence est toujours représentée par les AVK en relai de l'héparinothérapie. En effet, les recommandations de l'EULAR 2019 stipulent que le rivaroxaban ne devrait pas être utilisé en cas de SAPL en remplacement des AVK en raison d'un sur-risque de récurrence de MTEV (137). Cependant, pour les phénotypes à moindre risque thrombotique, les recommandations actuelles ne privilégient pas un type de traitement anticoagulant particulier.

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

5.2 Durée de traitement :

Pour la majorité des facteurs biologiques de risque, leur importance pour le risque de récurrence de MTEV est modérée comparée à celle de la nature réversible ou non du facteur de risque initial. Dans les nouvelles recommandations européennes, seules certaines anomalies du bilan de thrombophilie représentent une indication à une durée prolongée de l'anticoagulation. Ces recommandations précisent néanmoins que la durée de traitement est à moduler en fonction des différents facteurs influençant le risque de récurrence de MTEV.

Tableau 7

En effet, la survenue d'un premier épisode de MTEV non provoquée par un facteur transitoire majeur associé à un déficit en anti thrombine, ou la présence d'un SAPL, constituent une indication à la poursuite du traitement anticoagulant au long cours [90].

En résumant de nombreuses études, il est possible de dire qu'hormis certaines anomalies (le déficit en AT ou la présence d'un (SAPL), la présence d'une anomalie biologique isolée et peu sévère (ex. FVL ou F2G20210A à l'état hétérozygote) n'a pas d'influence majeure pour la durée du traitement anticoagulant(138) (140)(141).

En effet, le fait même d'avoir déjà fait une TVP ou une EP idiopathique expose à un risque important de récurrence qui masque celui associé à la présence d'une thrombophilie biologique isolée.

Ainsi la durée optimale de traitement anticoagulant en fonction des facteurs de risque a été définie dans **les recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la MTEV chez l'adulte [90]**.

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

Tableau 8 Définition des facteurs de risque de récidive thromboembolique intervenant dans la décision de la durée du traitement anticoagulant.		
	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 , post-partum ^b , traitement hormonal de la ménopause ^b	Cancer actif Thrombophilies sévères ^c : déficit en AT, Syndrome des antiphospholipides
Mineur ^d	Chirurgie avec anesthésie générale < 30 minutes dans les 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	Thrombophilie non sévères : déficit en 2 PC, PS, mutation homozygote FV, FII, double hétérozygote FV et FII Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique
Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.		
^a Ces facteurs de risque de récidive sont définis comme majeurs car ils ont un impact majeur sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant.		
^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 récidive 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.		
^c Certains déficits en protéine C ou S avec des taux inférieurs à 30 % pourraient être considérés comme thrombophilie majeure.		
^d Ces facteurs de risque de récidive 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).		

Tableau 8 : Définition des facteurs de risque de récidive thromboembolique intervenant dans la décision de la durée du traitement anticoagulant

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

Risque de récurrence thromboembolique	Définition	Durée	Molécule, Dose
Faible	MVTE provoquée par un facteur transitoire majeur : - Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois - Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois - Immobilisation de plus de 3 jours en contexte médical aigu dans les 3 derniers mois - contraception œstro-progestative, grossesse, <i>post-partum</i>, traitement hormonal de la ménopause par voie orale	3 mois	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+)
	Femmes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur et un score HERBOO2 ≤ 1	3-6 mois ¹ (Garde 2+)	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+)
	Femmes ≤ 50 ans avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur		
Modéré	Hommes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeure et en l'absence de facteur persistant majeur ³ Femmes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur, en l'absence de facteur persistant majeur et un score HERBOO2 ≥ 2 ³	6 mois ou Non limitée ² (Grade 1+)	<u>6 premiers mois</u> AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+) <u>Après le 6^{ème} mois</u> AVK (INR 2-3) AOD pleine dose AOD demi dose (Grade 1+)
Élevé	Cancer actif : - présence d'une maladie tumorale détectable (y compris par l'existence d'un biomarqueur) et - poursuite d'un traitement anti-tumoral (y compris hormonothérapie) dans les six mois, ou - récidive thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement	Non limitée ² (Grade 1+)	<u>6 premiers mois</u> HBPM (Grade 1+) AOD (Grade 2+) si intolérance aux HBPM ⁴ <u>Après le 6^{ème} mois</u> HBPM (Grade 2+) ou AVK (Grade 2+) ou AOD pleine dose (Grade 2+)
	SAPL		AVK (INR (2-3) (Grade 1+)
	MVTE récidivante non provoquée par un facteur transitoire majeur 1 ^{er} épisode de MVTE non provoquée par un facteur transitoire majeur avec un thrombophilie sévère (déficit en AT)	Non limitée ² (Grade 2+)	AVK (INR 2-3) (Grade 1+) AOD pleine dose (Grade 1+)
	1 ^{er} épisode d'EP à haut risque non provoquée par un facteur transitoire majeur		
	HTP-TEC	Non limitée ²	AVK (INR 2-3)

Figure 19 : Durée optimale de traitement anticoagulant en fonction des facteurs de risque(90).

HTP-TEC : hypertension pulmonaire thromboembolique chronique ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; AVK : antivitamine K ; AOD : anticoagulant oral direct, en France en 2017, seuls le rivaroxaban et l'apixaban ont une AMM et sont remboursés dans l'indication MVTE ; AOD pleine dose : rivaroxaban 15 mg 2/j pendant 21 jours puis 20 mg/j ; apixaban : 10 mg 2/j pendant 7 jours puis 5 mg 2/j ; AOD demi-dose : rivaroxaban 10 mg/j, apixaban : 2,5 mg 2/j ; SAPL : syndrome des antiphospholipides. ¹ La durée optimale proposée pourra être raccourcie à 3 mois en cas de risque hémorragique élevé. ² La durée optimale proposée pourra être raccourcie à 6 mois voire 3 mois en cas de risque hémorragique élevé. ³ Dans cette situation, la durée de traitement est modulable sur les facteurs suivants : Les facteurs associés qui incitent à un traitement non limité sont : la présence d'un facteur persistant mineur associé (voir [Tableau 7](#)), la présence d'un filtre cave non retirable, la présentation clinique sous la forme d'une EP et la préférence des patients. Les facteurs associés qui incitent à stopper le traitement à 6 mois sont : la présence d'un facteur transitoire mineur associé (voir [Tableau 7](#)), la présentation clinique sous la forme d'une TVP proximale et la préférence des patients. ⁴ Valable pour l'édoxaban et en cas de risque hémorragique faible.

6 . Impact de la connaissance d'une thrombophilie biologique sur la prise en charge d' une personne ayant déjà présenté une MTEV en cas d'exposition future à une circonstance à risque thromboembolique ?

Nous allons envisager trois situations, la contraception, la grossesse et la chirurgie

6.1-La contraception orale (CO) :

œstroprogestative est un facteur de risque établi de MTEV qui dépend, en particulier, du type de progestatif (142)(143). La prise d'une CO œstroprogestative est donc contre-indiquée chez les femmes ayant un antécédent personnel de MTEV. Une contraception par progestatif seul ou par un dispositif intra-utérin peut être utilisée, y compris en présence de facteur biologique de thrombophilie (142)(143).

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

Si un parent du premier degré avec MTEV a une anomalie biologique connue, il faut proposer aux femmes asymptomatiques un moyen de contraception autre qu'une pilule œstroprogestative car un bilan négatif chez elle n'exclut pas un risque augmenté de MTEV. Cependant, un bilan de thrombophilie peut aider à conseiller les femmes asymptomatiques qui ont un parent présentant un risque fort de thrombophilie.

6.2-En ce qui concerne la grossesse :

le risque de MTEV supplémentaire conféré par les facteurs biologiques de thrombophilie est relativement bien connu (142)(143)(144). Dans une revue systématique concernant 2526 grossesses [14], le risque de MTEV était par exemple le plus grand pour les femmes avec FVL homozygotes et F2G20210A, mais restait significatif chez les hétérozygotes. De nombreux consensus intègrent dans la classification du risque, et donc la conduite thérapeutique, les facteurs de risque biologique de thrombophilie et par exemple la mise en évidence d'un facteur biologique de thrombophilie au décours d'une MTEV, définit au moins un risque modéré, voire majeur (déficit en AT, aPL, FVL ou F2G20210A homozygote ou FBR combinées, notamment FVL + F2G20210A hétérozygotes).

En simplifiant, chez une femme ayant présenté une MTEV idiopathique ou lors d'une précédente grossesse ou associée à la prise d'une pilule œstroprogestative, un bilan ne se

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

justifie pas car une prophylaxie antithrombotique doit de toute manière lui être proposée. En revanche, chez les femmes asymptomatiques qui ont une histoire familiale de MTEV ou chez celles qui ont fait une MTEV après un facteur de risque mineur (ex. un long voyage), la connaissance d'une anomalie biologique peut modifier leur prise en charge, en particulier s'il s'agit d'un risque biologique fort.

6.3-En ce qui concerne la chirurgie :

un antécédent de MTEV constitue en lui-même un facteur de risque de thrombose postopératoire. La présence d'un facteur biologique de thrombophilie ne change que peu le risque thrombotique du coup la connaissance d'un facteur de risque de thrombophilie ne semble pas avoir un impact spécifique sur la prise en charge en cas de chirurgie chez des patients ayant déjà eu ou non un épisode de MTEV.

7/ l'intérêt du dépistage de thrombophilie biologique chez les membres de la famille n'ayant pas fait de MTEV :

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

L'appréciation du risque thrombotique des apparentés est souvent difficile. En effet, la pénétrance des anomalies est variable d'une famille à l'autre, et l'expression clinique d'un même déficit au sein d'une même famille est également variable.

D'une manière générale, on considère que le risque thrombotique lié à certaines anomalies (déficits en AT, PC et PS, les anomalies multiples de type homozygotie pour le FVL ou F2G20210A, ainsi que chez les hétérozygotes composites) impose la recherche de ce déficit chez les apparentés asymptomatiques. En effet, ces individus peuvent bénéficier de mesures préventives. Par exemple, le risque de MTEV pendant la grossesse pour les déficits en AT est d'en moyenne 28 %, 7 % pour les déficits en PC et 6 % pour les déficits en PS, soit largement supérieur à celui de la population générale (une grossesse/1000 se compliquant d'une MTEV), cela justifiant des mesures de prévention particulières (144).

En revanche, les avis sont divergents concernant l'utilité du bilan familial en cas de FVL ou

Le bilan de thrombophilie au cours de la MTEV

F2G20210A hétérozygote [16,17](145)(146). En effet, certains auteurs estiment que l'étude familiale est inutile en présence de ces facteurs de risque modéré de forte prévalence, car il n'y a pas lieu d'appliquer à un sujet asymptomatique ainsi identifié des mesures particulières qui ne seraient pas imposées au porteur du même facteur de risque issu de la population générale. D'autres pensent, cependant, que la découverte de FVL ou F2G20210A hétérozygotes justifie une prophylaxie antithrombotique de quatre à six semaines dans le postpartum.

Il est rappelé que dans le cadre des études familiales, l'appréciation du risque chez les apparentés doit prendre en compte le caractère informatif de la famille, définie comme deux apparentés de premier degré avec MTEV. Celui-ci confère déjà un risque augmenté de MTEV aux individus asymptomatiques en dehors de toute mise en évidence d'un facteur de risque biologique de thrombophilie (142)(143).

Conclusion

Les thrombophilies biologiques font partis des facteurs de risque favorisant de la MTEV. Cependant elles restent rares et leurs implications thérapeutiques sont relativement modestes lorsqu'on considère l'ensemble des patients présentant une MTEV .

La pratique des explorations de thrombophilie est désormais courante et si leur découverte a permis une meilleure compréhension de la MTE ,il est devenu évident que le dépistage de FBR a une valeur prédictive limitée pour la majorité des patients symptomatiques. Néanmoins ce bilan de thrombophilie aide à mieux cerner le risque de thrombose, à proposer une thérapeutique préventive des récives et à dépister les sujets à risque.

Des recommandations récentes ont repris les indications de bilan de thrombophilie dans le cadre de la MTEV, Cette recherche sera effectuée principalement chez des personnes de moins de 50 ans ayant fait une MTEV idiopathique, ayant une histoire familiale de MTEV ou une histoire personnelle suggestive d'un SAPL, ou encore ayant des épisodes récdivants de MTEV. Ainsi la découverte d'une anomalie permet de prévenir le risque de récive élevé en justifiant des mesures de prévention (choix d'une contraception orale par exemple) ou modifier la durée d'un traitement anticoagulant (un déficit en antithrombine, ou la présence d'un SAPL, constituent une indication à la poursuite du traitement anticoagulant au long cours)

Une attention particulière doit être portée aux femmes enceintes car la connaissance des résultats d'un bilan de thrombophilie peut modifier leur prise en charge et une étude familiale chez des personnes asymptomatiques doit être discutée en cas de déficit en AT ou d'autres facteurs de risque forts.

Ainsi si l'indication du bilan est bien posée en ciblant les dosages adéquats (en évitant des analyses coûteuses), le bilan devient informatif dans 50 % des cas et les résultats obtenus sont toutefois déterminants.

D'une manière générale, il est recommandé que les explorations de thrombophilie soient effectuées avec une collaboration clinicobiologique cela afin de limiter les bilans et, si un tel bilan s'avère justifié, de l'effectuer dans les meilleures conditions, en particulier pour diminuer le nombre de faux-positif.

Bibliographie

1. JI, 1. Weitz. Pulmonary embolism. In Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Medicine. Pulmonary embolism. In Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman's Cecil Medicine.* 2011.
2. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. *Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte.* 2019, 36:249-83.
3. Naess, I. A. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study.* 2007, 5, 692–699.
4. Oger, E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb. Haemost. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb. Haemost.* 2000, 83, 657–660.
5. Silverstein, M. D. et al. . Arch. Intern. Med. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study.* 1998, 158, 585–593.
6. Heit, J. A., Spencer, F. A. & White, R. H. J. Thromb. Thrombolysis (2016). . The epidemiology of venous thromboembolism. . *The epidemiology of venous thromboembolism.* 2016, 41, 3–14.
7. Zhu, T., Martinez, I. & Emmerich, J.. Thromb. Vasc. Biol. (2009). Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. Arterioscler.* 2009, 29, 298–310.
8. Schrottmaier, W. C., Mussbacher, M., Salzmann, M. & Assinger, (2020) doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.018. A. Platelet-leukocyte interplay during vascular disease. *Atherosclerosis . A. Platelet-leukocyte interplay during vascular disease. Atherosclerosis .* 2020.
9. Claude Martin, Bruno Riou, Benoît Vallet, . . Physiologie humaine appliquée. Arnette. . *Physiologie humaine appliquée. Arnette.* 2006, p 169-170.
10. Ismail ELALAMY, François DEPASSE, Gregoris GEROTZIAFAS, Meyer-Michel SAMAMA. Rappels de la physiopathologie et de la sémiologie clinicobiologique. Samama M. hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements. *Rappels de la physiopathologie et de la sémiologie clinicobiologique. Samama M. hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements.* 2009.
11. George JN, Shattil SJ. N Engl J Med. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function.* 1991, 324:27-39.
12. Nydegger ue, Miescher PA. Semin Hematol 1980. . Bleeding due to vascular disorders. . *Bleeding due to vascular disorders.* 1980, ;17:178-91.
13. Bellucci, Sylvia. EMC - Hématologie,. . Physiologie de l'hémostase primaire. . *Physiologie de l'hémostase primaire.* 2005, 1-9. [13-019-A-05].

-
14. Levy JP, Varet Bet coll. Physiologie de l'hémostase primaire. Hématologie et transfusion. Paris : Collection Abrégés Masson, 2001. 297-300.
 15. N. Nathan, A. Julia e 2017. Trouble de l'hémostase aux urgences. EMC Hématologie. le manuel du généraliste Hématologi. *Trouble de l'hémostase aux urgences. EMC Hématologie. le manuel du généraliste Hématologi*. 2017.
 16. Annie Bezeaud, Marie-Claude Guillin. Physiologie de la coagulation. EMC - Hématologie. 2001. 1-7. [13- 019-A-20].
 17. M. Alhenc-Gelas, M. Aillaud, B. Delahousse, G. Freyburger, A. Le Querrec, G. Reber. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique.
 18. M. Alhenc-Gelas, M. Aiach. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose. EMC - Hématologie, 2007. 1-18. [13-022-B-60].
 19. Annie Bezeaud, Marie-Claude Guillin. Physiologie de la coagulation. EMC - Hématologie. 2001. 1-7. [13- 019-A-20].
 20. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*, January 2014 . Vol. 11, 140–156.
 21. Dahlbäck B, Villoutreix B. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway : novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 2005. Vol. 25(7), 1311-20.
 22. Alessi, M.C. Le système fibrinolytique : activation et inhibition. Ses modifications en cas de CIVD. Décembre 2002. Vol. 11, Issue 8, Pages 565-689.
 23. J Lebrazi, Michel-Meyer Samama, Fedor Bachmann. Système du plasminogène et son exploration. EMC.
 24. Rosendaal, F. R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 353, 1167–1173 (1999).
 25. Crous-Bou, M., Harrington, L. B. & Kabrhel, C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin. Thromb. Hemost.* 42, 808–820 (2016).
 26. Branchford, B. R. & Carpenter, S. L. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr* 6, 142 (2018).
 27. Gaertner, F. & Massberg, S. Blood coagulation in immunothrombosis-At the frontline of intravascular immunity. *Semin. Immunol.* 28, 561–569 (2016).
 28. Grover, S. P. & Mackman, N. Neutrophils, NETs, and immunothrombosis. *Blood* 132, 1360–1361 (2018).
 29. Palabrica, T. et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature* 359, 848–851 (1992).
 30. Morrissey, J. H., Choi, S. H. & Smith, S. A. Polyphosphate: an ancient molecule that links platelets, coagulation, and inflammation. *Blood* 119, 5972–5979 (2012).
 31. Schrottmaier, W. C., Mussbacher, M., Salzmann, M. & Assinger, A. Platelet-leukocyte interplay during vascular disease. *Atherosclerosis* (2020) doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.018.

-
32. Mavrakanas T, Perrier A. Diagnosis and treatment of venous thromboembolic disease in 2013.Elsevier Masson.
 33. Dominice Dao M. Algorithme de prise en charge d'une thrombose veineuse profonde. Service de médecine de premier recours. DMCPRU-HUG.
 34. Rosendaal, F. R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 353, 1167–1173 (1999).
 35. Crous-Bou, M., Harrington, L. B. & Kabrhel, C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin. Thromb. Hemost.* 42, 808–820 (2016).
 36. Heit, J. A. et al. Familial segregation of venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 134 2, 731–736 (2004).
 37. Zöller, B. et al. Family history of venous thromboembolism as a risk factor and genetic research tool. *Thromb. Haemost.* 114, 890–900 (2015).
 38. Bezemer, I. D., van der Meer, F. J. M., Eikenboom, J. C. J., Rosendaal, F. R. & Doggen, C. J. M. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch. Intern. Med.* 169, 610–615 (2009).
 39. Germain, M. et al. Genetics of venous thrombosis: insights from a new genome wide association study. *PLoS ONE* 6, e25581 (2011).
 40. Middeldorp, S. & Levi, M. Thrombophilia: an update. *Semin. Thromb. Hemost.* 33, 563– 572 (2007).
 41. Middeldorp, S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016, 1–9 (2016).
 42. Bucciarelli, P. et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. 19.1026-1033. 1999.
 43. Martinelli, I. et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 92, 2353–2358 (1998).
 44. Bertina, R. M. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369, 64–67 (1994).
 45. Poort, S. R., Rosendaal, F. R., Reitsma, P. H. & Bertina, R. M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. 88, 3698.
 46. Gohil, R., Peck, G. & Sharma, P. The genetics of venous thromboembolism. A metaanalysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb. Haemost.* 102, 360–370 (2009).
 47. Simone, B. et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analys cases and 21,000 controls. 2016.
 48. M. Alhenc-Gelas, M. Aillaud, B. Delahousse, G. Freyburger,A. r.La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique2009.
-

-
49. Chafa O, Fischer A M, Sternberg C, Meriane F, Millien C, Benabadji M. The relative frequency of inherited inhibitor deficiency among 93 young patients with thrombophilia in Algeria. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, August 1993. Vol. 4, 639-640.
 50. Roux A, Sanchez O, Meyer G. Which thrombophilia tests for patients suffering from venous thromboembolism disease?.Elsevier Masson[En ligne]. 2008.
 51. Aiach M, Alhenc-Gelas M, Léger P, Levesque H. Facteurs génétiques prédisposant à la thrombophilie. *Inserm*. 2011.
 52. Fréteigny M. Résistance à la protéine C activée FV Leiden FII G20210A activée FV Leiden FII G20210A. et 1-87.
 53. Céline Moty-Monnereau, Christine Devaud, Renée Cardoso, Frédérique Pages. Test de résistance à la protéine C activée. Recherche de la mutation Facteur V Leiden. Recherche de la mutation g.20210G>A de la prothrombine. 2007 et 135-158., 13(2) :.
 54. Quéré I, Emmerich J. Les nouvelles causes de thrombophilie constitutionnelle. Elsevier.1997 et S626-35., 18 Suppl 6 :.
 55. Rodeghiero F, Tosetto A. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation are independent risk factors for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 1999. Vol. 130, 643-50.
 56. Di Minno MN, Ambrosino P, Ageno W et al. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism : a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*. 2015 et 1074-81., 135(5):.
 57. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J et al. Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency. *Thromb Haemost* 2017 et 1040-51., 117(6):.
 58. Lijfering WM, Mulder R, ten Kate MK et al. Clinical relevance of decreased free protein S levels : results from a retrospective family cohort study involving 1143 relatives. *Blood* 2009 et 113(21):1225-30.
 59. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau, Horellou MH et al. PROS1 genotype phenotype relationships in a large cohort of adults with suspicion of inherited quantitative protein S deficiency. *Thromb Haemost* 2016, 115(3): 570-79.
 60. Navarro-Fernandez J, de la Morena-Barrio ME, Padilla J et al. Antithrombin Dublin (p.Val30Glu) : a relatively common variant with moderate thrombosis risk of causing transient antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 2016 et 146–54., 116(1):.
 61. Corral J, de la Morena-Barrio ME, Vicente V. The genetics of antithrombin. *Thromb Res* 2018 et 23-29, 169:.
 62. Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR et al. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency. *Lancet* 1993 et 134-38, 341(8838):.
 63. Bucciarelli, P. et al. Influence of proband's characteristics on the risk for venous thromboembolism in relatives with factor V Leiden or prothrombin G20210A polymorphisms. *Blood* 122, 2555–2561 (2013).

-
64. Rossi, E. et al. In families with inherited thrombophilia the risk of venous thromboembolism is dependent on the clinical phenotype of the proband. *Thromb. Haemost.* 106, 646–654 (2011).
 65. Timp JF, Lijfering WM, F Linterman et al. Predictive value of factor VIII levels for recurrent venous thrombosis : results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost* 2015 et 1823-32., 13(10):.
 66. Roux A, Sanchez O, Meyer G. Which thrombophilia tests for patients suffering from venous thromboembolism disease?.Elsevier Masson[En ligne]. 2008 avr [consulté le 05/03/2018] et 1624.
 67. Franchini M, Mannucci PM. ABO blood group and thrombotic vascular disease. *Thromb Haemost* 2014 et 1103-09., 112(6):.
 68. Rietveld IM, Lijfering WM, Le Cessie S et al. High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk. *J Thromb Haemost* 2019 et 99-109., 17(1):.
 69. Martine Alhenc-Gelas*, Laetitia Mauge. Bilan de thrombophilie. *Hématologie biologique. Dossier scientifique.* 2020 – Elsevier Masson.
 70. Emmerich J. Epidemiology of venous thrombosis. *Bull. Acad.* et 19-33, 187(1) :.
 71. How J, Zhou A, Oh ST. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms : pathophysiology and molecular mechanisms of disease. *Ther Adv Hematol.* 2017 et 107-18., 8(3):.
 72. Devalet B, Mullier B, Chatelain B et al. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : a review. *Eur J Haematol.* 2015 et 190-98., 95(3):.
 73. Ismail ELALAMY, François DEPASSE, Gregoris GEROTZIAFAS, Meyer-Michel SAMAMA. *Rappels de la physiopathologie et de la sémiologie clinicobiologique. Samama M. hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements. ELSEVIER MASSON, 2009.*
 74. Venous thromboembolism according to age. The impact of an aging population. *ArchIntern Med* et 2260-5., 164:.
 75. Samama, M. M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch. Intern. Med.* 160, 3415–3420 (2000).
 76. Gordon D, Lowe O. Facteurs de risque communs aux thromboses artérielles et veineuses. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2009 et 31-8., 21(1) :.
 77. Stegeman, B. H. et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 347, f5298 (2013).
 78. Heit, J. A. et al. Familial segregation of venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 134 2, 731–736 (2004).
 79. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary1997.
 80. Sevestre M-A, Quashié C, Genty C, Rolland C, Quéré I, Bosson J-L, et al. Clinical presentation and mortality in pulmonary embolism: the Optimev study. *J. Mal. Vasc.* 2010.
 81. Cordeanu E-M, Lambach H, Heitz M, Di Cesare J, Mirea C, Faller A-M, et al. Pulmonary Embolism and Coexisting Deep Vein Thrombosis: A Detrimental Association? *J. Clin. Med.* 2019 et 8.
 82. 2003, 19 Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* et 107:122-30.
-

-
83. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb. Haemost.* 2000.
84. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch. Intern. Med.* 2001.
85. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann. Intern. Med.* 2006 et 144:165.
86. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2004 et 602., 140:589.
87. T. Lecompte La recherche biologique de thrombophilie : situations pour lesquelles elle peut être utile Hématologie-Hémostase, CHU de Nancy.
88. <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2020.10.033>, (2) L. Mauge . Le Bilan de thrombophilie.
89. T. Baglin Cambridge University Hospitals NHS Trust, Department of Haematology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge CB2 0QQ, Royaume-Uni.
90. Sanchez O, Benhamou Y, Bertolotti L, et al. Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. *Rev Mal Respir* 2019 et 36:249–83.
91. Gendron N, et al. Quand et quel bilan de thrombophilie réaliser ? *Arch Mal Coeur Vaiss Prat* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.amcp.2020.03.008>.
92. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, M-H. GFHT study group on genetic thrombophilia. Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency. 2017 et 117:1040–51.
93. Martine Alhenc-Gelas*, Laetitia Mauge BILAN de THROMBOPHILIE Hématologie biologique, REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES • N° 520 • MARS 2020.
94. Roux A, Sanchez O, Meyer G. A. Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique ? Which thrombophilia tests for patients suffering from venous thromboembolism disease? Société de réanimation de langue française.
95. S. Guermazi, J. Conard. Les déficits congénitaux en protéine S, .2009, difficultés diagnostiques. *Pathologie Biologie* et 483–487, 57 :.
96. Zöller B, Garcia de Frutos P, B. Evaluation of the relationship between protein S and C4b-binding protein isoforms in hereditary protein S deficiency demonstrating type I and type III deficiencies to be phenotypic variants of the same genet1995 85.
97. Janssens G. Répertoire d'analyse de biologie clinique. Cinquième édition. Bruxelles : Chaussée de la et 2015.
98. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995 et 85:1504–8.
99. Walker ID, Greaves M, Preston FE, British Society for Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. Guideline. *Br J Haematol* 2001 et 114:512–28.
-

-
100. Zuily S, Wahl D, T. Le compte T. Quand et pourquoi n'est-il pas utile de rechercher une thrombophilie constitutionnel chez un patient qui a eu un épisode de TVP/EP ?. Inserm. Nancy.
101. Martine Alhenc-Gelas*, Laetitia Mauge BILAN de THROMBOPHILIE Hématologie biologique, REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES • N° 520 • MARS 2020.
102. Biologie des anomalies de l'hémostase : Recherche des mutations G1691A et G20210A .Rapport d'évaluation : Tome VII, Haute Autorité de Santé , Service évaluation des actes professionnels . juillet 2011.
103. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Picard V, Horellou M-H. GFHT study group on genetic thrombophilia. Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency. Thromb Haemost 2017 et 11.
104. Wei Z, Liang T, Xiao-Rong J, Yi-Qing L, Tao G, Qing-Yun W et coll Genetic analysis should be included in clinical practice when screening for antithrombin deficiency Thromb Haemost 2015 et 262–271., 113(2):.
105. BORNES, Marie. Récidive d accident vasculaire placentaire et thrombophilie. Paris octobre 2008 . 45-46. 37. M.Samama. exploration biologique du syndrome des antiphospholipides. Hôpital la conception laboratoire d'immunologie Marseille :2002.283.
106. M.Samama. exploration biologique du syndrome des antiphospholipides. Hôpital la conception laboratoire d'immunologie Marseille : La lettre au rhumatologie, juin 2002. 283.
107. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur. Heart J. 2014 et 35:3033 69, 3069a 3069k.
108. Saar JA, Maack C. Diagnose und Management der akuten pulmonalen Embolie: ESC- Leitlinien 2014. Herz 2015 et 54., 40:1048.
109. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016 et 52, 149:315.
110. Timp, J. F., Lijfering, W. M., Rosendaal, F. R., le Cessie, S. & Cannegieter, S. C. Risk prediction of recurrent venous thrombosis et where are we now and what can we add? J. Thromb. Haemost. 17, 1527–1534 (2019).
111. Khan, F. et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. BMJ 366, l4363 (2019).
112. Christiansen, S. C., Lijfering, W. M., Helmerhorst, F. M., Rosendaal, F. R. & Cannegieter, S. C. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. J. Thromb. Haemost. 8, 2159–2168 (2010).
113. Eichinger, S. et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous 142 thromboembolism. Arch. Intern. Med. 168, 1678–1683 (2008).
114. Prandoni, P. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica 92, 199–205 (.
-

-
115. Kovacs, M. J. et al. Patients with a first symptomatic unprovoked deep vein thrombosis are at higher risk of recurrent venous thromboembolism than patients with a first unprovoked pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 8, 1926–1932 (2010).
116. Mahajan, A., Brunson, A., White, R. & Wun, T. The Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Update. *Semin. Thromb. Hemost.* 45, 321–325 (2019).
117. Jayakody Arachchillage, D. & Greaves, M. The chequered history of the antiphospholipid syndrome. *Br. J. Haematol.* 165, 609–617 (2014).
118. Vossen, C. Y. et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J. Thromb. Haemost.* 3, 459–464 (2005).
119. Chee, C. E. et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 123, 3972–3978 (2014).
120. Boutilie, F. et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 342, d303.
121. Le Gal, G. et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after a first oestrogen-associated episode. Data from the REVERSE cohort study. *Thromb. Haemost.* 104, 498–503 (2010).
122. Verhovsek, M. et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann. Intern. Med.* 149, 481–490, W94 (2008).
123. Ho, W. K., Hankey, G. J., Quinlan, D. J. & Eikelboom, J. W. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 166, 729–736 (2006).
124. Marchiori, A., Mosena, L., Prins, M. H. & Prandoni, P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica* 2007.
125. Brouwer, J.-L. P. et al. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Thromb. Haemost.* 101, 93–99 (2009).
126. Dentali, F. & Gianni, M. VTE recurrence in patients with inherited deficiencies of natural anticoagulants. *Thromb. Haemost.* 101, 5–6 (2009).
127. Di Minno, M. N. D. et al. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb. Res.* 135, 923–932 (2015).
128. Gándara, E. et al. Non-OO blood type influences the risk of recurrent venous thromboembolism. A cohort study. *Thromb. Haemost.* 110, 1172–1179 (2013).
129. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) . Recommendations from the EGAPP Working Group: routine testing for Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G>A) mutations in adults with a history of idiopathic.
-

-
130. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005 et 61., 293:2352.
131. González-Porras JR, García-Sanz R, Alberca I, López ML, Balanzategui A, Gutierrez O, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in patients with G20210A mutation in the prothrombin gene or factor V Leiden mutation. *Blood Coagul. Fibrinolysis Int.* 2006.
132. Sundquist, K., Sundquist, J., Svensson, P. J., Zöller, B. & Memon, A. A. Role of family history of venous thromboembolism and thrombophilia as predictors of recurrence: a prospective follow-up study. *J. Thromb. Haemost.* 13, 2180–2186 (2015).
133. Kyrle, P. A., Rosendaal, F. R. & Eichinger, S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 376, 2032–2039 (2010).
134. Rosencher J. Mirault T, Martinez I, Zhu T, Emmerich J. Risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Rev Mal Respir [En ligne]*. 2011 avr [Consulté le 12/03/2018] et <http://www.em-consulte.com/rmr/articles/288623>., 28 (4)[9 pages]. Disponible sur.
135. Emmerich J. Epidemiology of venous thrombosis. *Bull. Acad.* et 19-33., 187(1) :.
136. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018 et 71., 132:1365.
137. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann. Rheum. Dis.* 2019 et 304, 78:1296.
138. Lijfering, W. M. et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation* 121, 1706–1712 (2010).
139. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of anticoagulation trial study group. 2012.
140. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 et 6):, 133(Suppl.
141. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008 et 6:1474–7.
142. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE. Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse *Mal Vasc* 2009 et 34:156–203.
143. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010 et 149:209–20.
144. Benedetto C, Marozio L, Tavella AM, Salton L, Grivon S, Di Giampaolo F. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. *Ann NY Acad Sci* 2010 et 1205:106–17.
-

-
145. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJ, Pabinger I, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on 2006.
146. Couturaud F, Kearon C, Leroyer C, Mercier B, Abgrall JF, Le Gal G, et al. Incidence of venous thromboembolism in first-degree relatives of patients with venous thromboembolism who have factor V Leiden. *Thromb Haemost* 2006; 744–9, 96:.
147. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170:1710.
148. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet Lond. Engl.* 2003; 362:523.
149. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb. Haemost.* 1999; 202, 81:198.
150. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996; 44, 87:3531.
151. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients 2016.
152. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. 2013.
153. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia Screening: Universal, Selected, or Neither? *Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb.* 2017; 9, 23:893.
154. 2017, 106. Thrombophilia: Testing rarely useful after a venous thromboembolic event. *Prescrire Int.* 2017; 26:129.
155. le manuel d hemobiologie

Liste des annexes

Annexe I : Score de Geneve et Wells

Annexe II : Estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs par le score de Wells.

Annexe III : Critères diagnostiques de l'embolie pulmonaire :

Algorithme simplifié utilisant l'angioscanner thoracique

Algorithme utilisant l'échographie veineuse des membres inférieurs et la scintigraphie pulmonaire.

Annexe IV : Algorithme pronostique de l'embolie pulmonaire de l'ESC 2014.

Annexe V : Caractéristiques des AOD

Annexe 1 : Score de Geneve et Wells

Tableau 1 Score révisé de Genève.

	Version originale	Version simplifiée
Âge > 65 ans	+1	+1
Antécédent personnel de TVP ou EP	+3	+1
Immobilisation ou chirurgie sous AG < 4 semaines	+2	+1
Cancer actif (traitement en cours, palliatif ou rémission < 1 an)	+2	+1
Douleur de jambe unilatérale	+3	+1
Hémoptysie	+2	+1
Fréquence cardiaque entre 75 et 94/min	+3	+1
Fréquence cardiaque ≥ 95/min	+5	+2
Douleur à la palpation et œdème unilatéral de jambe	+4	+1
Version originale (3 catégories) : 0—3 : PC faible ; 4—10 : PC modérée ; ≥ 11 : PC élevée. Version originale (2 catégories) : 0—5 : EP improbable ; ≥ 6 : EP probable. Version simplifiée (3 catégories) : 0—1 : PC faible ; 2—4 : PC modérée ; ≥ 5 : PC élevée. Version simplifiée (2 catégories) : 0—2 : EP improbable ; ≥ 3 : EP probable.		

Tableau 2 Score de Wells.

	Version originale	Version simplifiée
Signes et symptômes de TVP (gonflement et douleur)	+3,0	+1
Diagnostic différentiel moins probable que l'EP	+3,0	+1
Fréquence cardiaque > 100/min	+1,5	+1
Immobilisation ou chirurgie sous AG < 4 semaines	+1,5	+1
Antécédent personnel de TVP ou EP	+1,5	+1
Hémoptysie	+1,0	+1
Cancer actif (traitement en cours, < 6 mois ou palliatif)	+1,0	+1
Version originale (3 catégories) : < 2 : PC faible ; 2—6 : PC modérée ; > 6 : PC élevée. Version originale (2 catégories) : 0—4 : EP improbable ; ≥ 5 : EP probable. Version simplifiée (2 catégories) : 0—1 : EP improbable ; ≥ 2 : EP probable.		

Annexe II : Estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs par le score de Wells.

Tableau Estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs par le score de Wells.	
Variable Clinique	Points
Cancer actif (en cours de traitement, traitement < 6 mois ou palliatif)	1
Paralysie, parésie ou immobilisation plâtrée récente des membres inférieurs	1
Alitement ≥ 3 jours ou chirurgie majeure récente de moins de 12 semaines nécessitant une anesthésia générale ou régionale	1
Douleur localisée sur le trajet d'une veine profonde	1
Augmentation de volume de tout le membre inférieur	1
Augmentation de volume du mollet dépassant de plus de 3 cm celui du côté asymptomatique (mesure à 10 cm sous la tubérosité tibiale)	1
Œdème prenant le godet confiné au membre inférieur symptomatique	1
Circulation collatérale veineuse superficielle (non variqueuse)	1
Antécédents de thrombose veineuse profonde documentée ^a	1
Alternative diagnostique au moins aussi probable que le diagnostic d'une thrombose veineuse profonde	−2
L'estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde selon le score de Wells initial (7) est comme suit : score ≤ 0 : probabilité faible ; score 1—2 : probabilité intermédiaire ; score ≥ 3 : probabilité forte.	
^a L'estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde selon le score de Wells modifié (8), représentée dans le tableau, comprend en plus l'item « Antécédents de thrombose veineuse profonde documentée ». Elle est estimée comme suit : score ≤ 1 : probabilité faible ; score ≥ 2 : probabilité forte. Chez les patients symptomatiques aux deux membres inférieurs, c'est le côté le plus atteint qui est considéré.	

Annexe III : Critères diagnostiques de l'embolie pulmonaire

Critères d'exclusion diagnostique	Probabilité clinique faible	Probabilité clinique intermédiaire	Probabilité clinique forte
D-dimères sans adaptation à l'âge			
- Technique ELFA (Vidas®) < 500 mcg/L	+	+	-
- Technique Turbidimétrique (Liatest®), Turbiquant®, ...) < 500 mcg/L	+	+/-	-
- Autre technique négative selon valeur du laboratoire	+	-	-
D-dimères avec adaptation à l'âge après 50 ans			
- Technique ELFA (Vidas®) < Age x 10 mcg/L	+	+	-
- Technique turbidimétrique (Liatest®, Turbiquant®, ...) < Age x10 mcg/L	+/-	+/-	-
Angioscanner thoracique			
- Angioscanner négatif avec analyse jusqu'au niveau sous segmentaire	+	+	+/-
- Angioscanner négatif sans analyse possible jusqu'au niveau sous-segmentaire et échographie veineuse proximale négative	+	+	+/-
Scintigraphie pulmonaire			
- Scintigraphie de perfusion normale	+	+	+
- Scintigraphie non-diagnostique (probabilité scintigraphique faible ou intermédiaire et échographie veineuse proximale négative)	+	+/-	-
Critère de confirmation diagnostique	Probabilité clinique faible	Probabilité clinique intermédiaire	Probabilité clinique forte
Angioscanner thoracique			
- Embol(s) segmentaire(s) ou supra	+	+	+
- Embols sous-segmentaire multiples	+/-	+/-	+/-
Scintigraphie pulmonaire			
- Scintigraphie de haute probabilité	+/-	+	+
Échographie veineuse +/- doppler			
- Thrombus proximal (non compressibilité de la veine)	+	+	+
Échocardiographie			
- Dilatation du ventricule droit (VD/VG > 0,9)	-	+/-	+/-

Figure 1. Critères diagnostiques de l'embolie pulmonaire. + (vert) : critère validé permettant d'exclure ou de confirmer le diagnostic sans autre exploration; (jaune): critère « douteux » devant conduire à envisager la poursuite des investigations; (rouge): critère non conforme devant conduire à pour suivre les investigations. Tous les critères diagnostiques non mentionnés dans le tableau sont considérés comme non conformes.

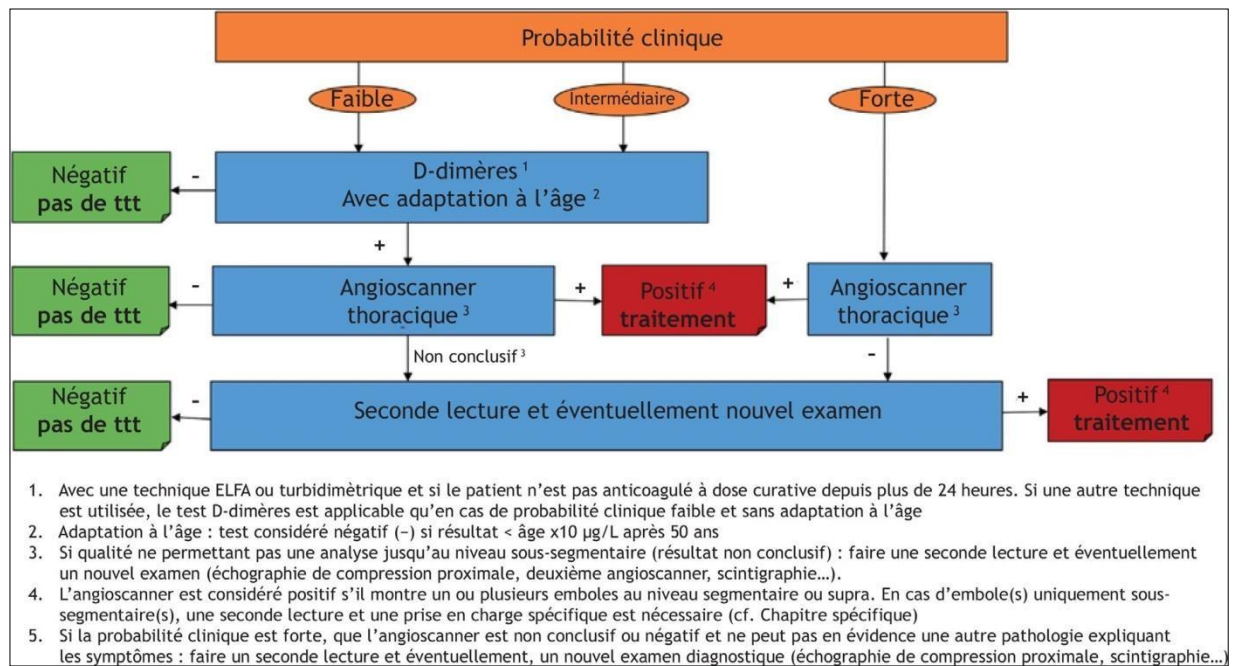


Figure2. Algorithme simplifié utilisant l'angioscanner thoracique.

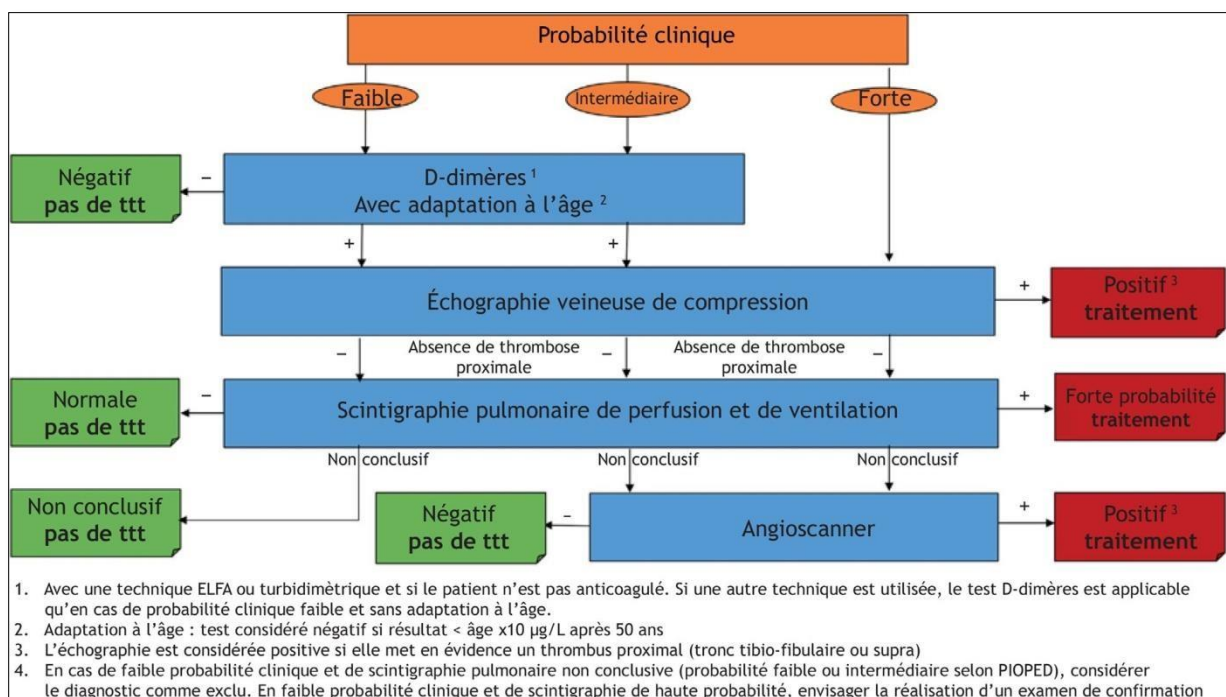


Figure3. Algorithme utilisant l'échographie veineuse des membres inférieurs et la scintigraphie pulmonaire

Annexe IV : Algorithme pronostique de l'embolie pulmonaire de l'ESC 2014.

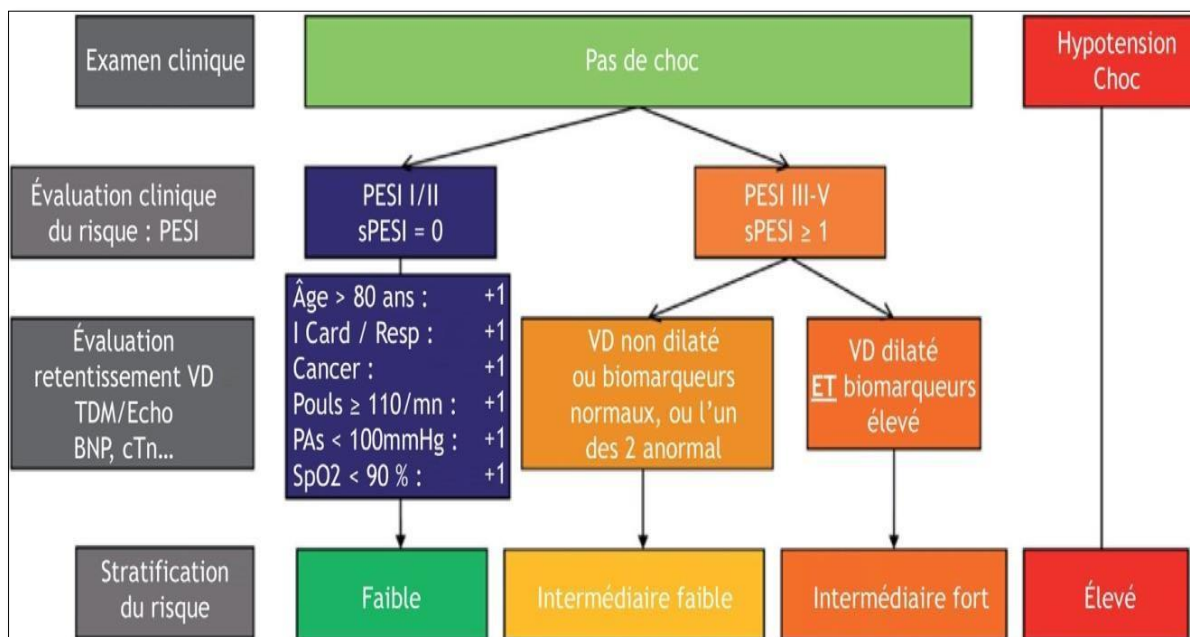


Figure 4. Algorithme pronostique de l'embolie pulmonaire de l'ESC 2014.

Annexe V : Caractéristiques des AODs.

Tableau9 Caractéristiques des AOD.					
	Ximélagatran ^a	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Action	Anti-IIa	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa
Administration	Peros	Peros	Peros	Peros	Peros
Posologie	36mg×2/j	150mg×2/j	15mg×2/j 21jours puis 20mg×1/j	10mg×2/j 7jours puis 5mg×2/j	60mg×1/jou 30mg×1/j
Pic de concen- Tration	1	1,5—2	2	3—4	1—2
(heure)					
Demi-vie	8—12	12—17	5—9	8—15	9—10
(heures)					
Hépatotoxicité	Oui ^b	Non	Non	Non	Non
Métabolisme	P- glycoprotéine	P- glycoprotéine	P- glycoprotéine +cytochrome 3A4	P- glycoprotéine +cytochrome 3A4	P- Glycoprotéine +cytochrome 3A4
^a Molécule retirée du marché après survenue d'hépatites mortelles.					
^b Cytolyse hépatique avec transaminases×3/Normale dans 10% des cas.					