



Thromboembolie veineuse

Indications au bilan de thrombophilie

Indications à l'anticoagulation au long terme

Dr Pierre-Yves Lovey
10.12.2019



Cas clinique – Homme de 59 ans

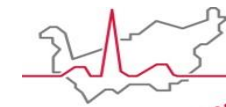
- Demande de bilan de thrombophilie en raison d'un status post-embolie pulmonaire sur thrombose veineuse profonde idiopathique en 2017 et d'un deuxième épisode d'embolie pulmonaire idiopathique en juin 2019. Patient sous Xarelto

- Questions:
 - Le bilan est-il indiqué ?
 - Aurait-il été possible de prévenir la récurrence ?



Cas clinique – Homme de 59 ans

- Antithrombine III fonctionnelle 77 % (norme 80 - 115)
- Protéine C fonctionnelle 106 % (norme 70 - 150)
- Protéine S libre 76 % (norme >60)
- **Mutation 20210G>A (mutation du gène du facteur II) +/-**
- **Mutation R506Q (mutation du facteur V type Leiden) +/-**
- AL et anti-phospholipides négatifs

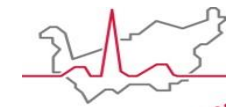


Cas clinique – Homme de 59 ans

Conclusions :

2 épisodes d'EP idiopathiques liés à une thrombophilie héréditaire majeure

- Anticoagulation au long cours (dès la 1^{ère} embolie pulmonaire)
- Indication à un dépistage familial

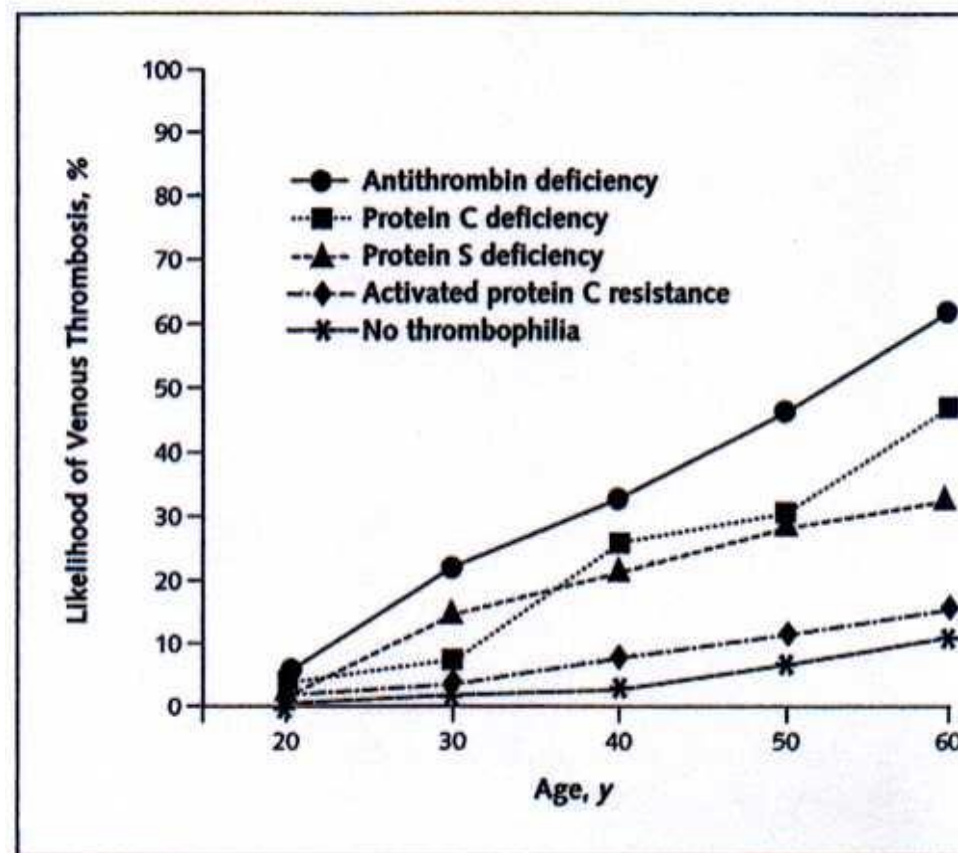


Facteurs de risque biologique

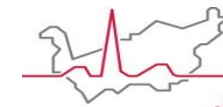
- Déficit en inhibiteurs AT, PC et PS
- Polymorphismes génétiques : facteur V Leiden, facteur II G20210A
- Anticorps antiphospholipides et anticoagulant lupique
- Homocystéine : rôle incertain pour la gestion du risque de récurrence. A restreindre aux formes graves de MTEV chez l'enfant et l'adulte jeune en particulier de tableau neurologique
- Néoplasie myéloproliférative (maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle), hémoglobinurie paroxystique nocturne

Thrombophilie et risque de thrombose veineuse

Figure 2. Thrombosis-free survival for patients with the major thrombophilic states.



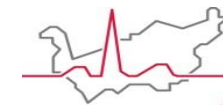
Point estimates of thrombosis-free survival are estimated and are based on the results presented by Martinelli and colleagues (5), Bucciarelli and colleagues (6), and Rodegheiro and Tosetto (7).



Facteur de risque biologique et risque de 1^{ère} TEV

	Prévalence (%)		
	Sujets sains	TEV	RR
Antithrombine	0.02	1	50
Protéine C	0.20	3	15
Protéine S	0.10	1	15
Facteur V Leiden*	5	20	3-7
Prothrombine 20210A	2-3	6	3

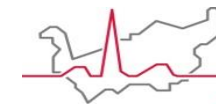
*Facteur V Leiden mutation homozygote RR = 12 - 80



Consensus de la Société française de médecine vasculaire (SFMV)

O. Sanchez, Y. Benhamou, L. Bertoletti, et al.. « Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. » Version courte. Revue des Maladies Respiratoires (2019), <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.01.003>

Consensus de la Société française de médecine vasculaire (SFMV)



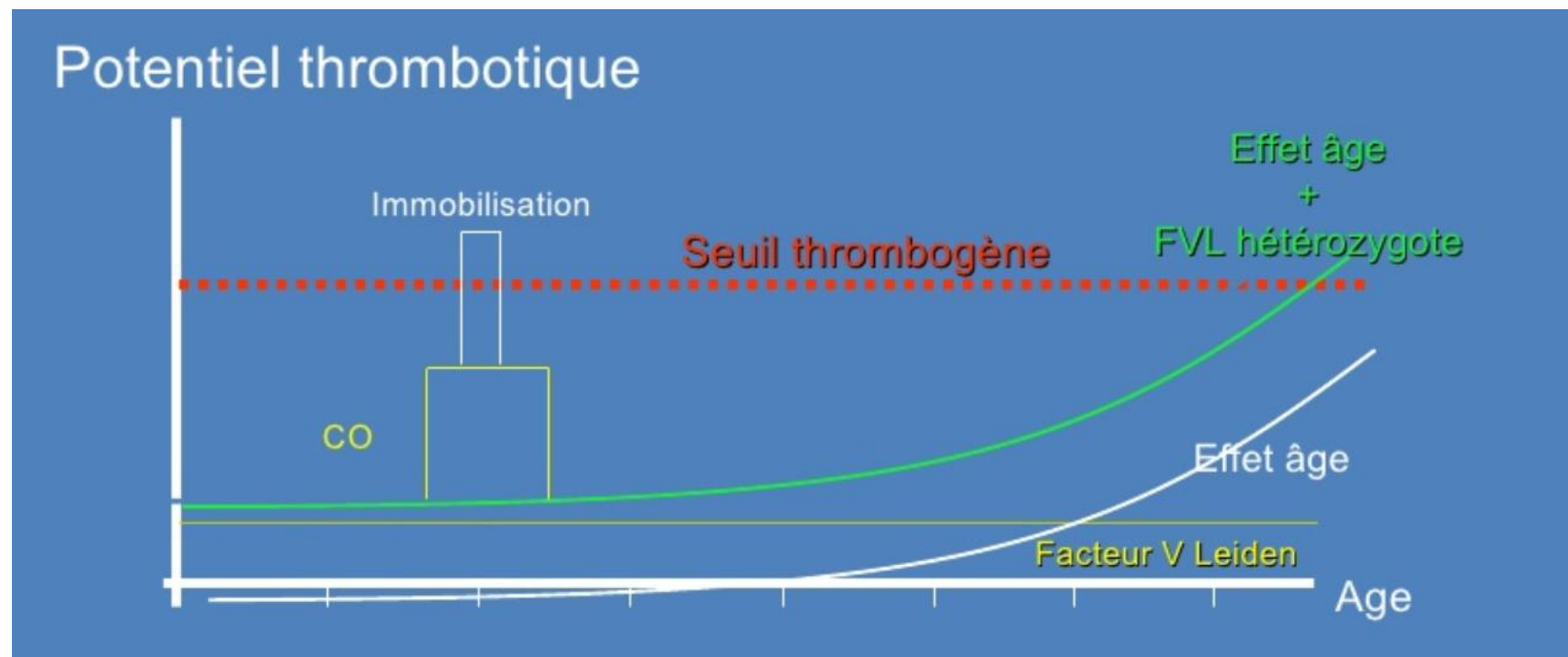
Indication du bilan de thrombophilie	R10.8 (ou R.137) - Il est recommandé de ne pas réaliser de bilan de thrombophilie constitutionnelle systématique après un 1 ^{er} épisode de MVTE.	1-
	R10.9 (ou R.138) - Il est recommandé de ne pas réaliser de bilan de thrombophilie constitutionnelle chez les patients 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 agrée.	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+	

Indication du bilan de thrombophilie SAPL	<p>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.</p>	2+							
	<p>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.</p>	2+							
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #008080; color: white;"> <th colspan="2">Critères de classification du syndrome des antiphospholipides (SAPL).</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">Critères cliniques</td> <td> <p>Thromboses vasculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au moins un épisode clinique de thrombose artérielle, veineuse ou de petits vaisseaux quel que soit le tissu ou l'organe <p>Complications obstétricales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au moins une mort foetale inexplicée 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 </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">Critères biologiques</td> <td> <p>Lupus anticoagulant (LA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence dans le plasma d'un LA détecté sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle, selon les recommandations de l'ISTH <p>Anticorps anti-cardiolipine (aCL)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. percentile) et détectés sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle par un test Elisa standardisé <p>Anticorps anti-β2GPI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence dans le sérum ou le plasma d'un anti-β2GPI d'isotype IgG et/ou IgM, à des taux > 99. percentile et détectés sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle par un test Elisa standardisé </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"> <p><i>Le diagnostic de SAPL est confirmé en présence d'au moins un critère clinique associé à un critère biologique</i></p> </td> </tr> </tbody> </table>		Critères de classification du syndrome des antiphospholipides (SAPL).		Critères cliniques	<p>Thromboses vasculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au moins un épisode clinique de thrombose artérielle, veineuse ou de petits vaisseaux quel que soit le tissu ou l'organe <p>Complications obstétricales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au moins une mort foetale inexplicée 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	<p>Lupus anticoagulant (LA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence dans le plasma d'un LA détecté sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle, selon les recommandations de l'ISTH <p>Anticorps anti-cardiolipine (aCL)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. percentile) et détectés sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle par un test Elisa standardisé <p>Anticorps anti-β2GPI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence dans le sérum ou le plasma d'un anti-β2GPI d'isotype IgG et/ou IgM, à des taux > 99. percentile et détectés sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle par un test Elisa standardisé 	<p><i>Le diagnostic de SAPL est confirmé en présence d'au moins un critère clinique associé à un critère biologique</i></p>
Critères de classification du syndrome des antiphospholipides (SAPL).									
Critères cliniques	<p>Thromboses vasculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au moins un épisode clinique de thrombose artérielle, veineuse ou de petits vaisseaux quel que soit le tissu ou l'organe <p>Complications obstétricales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au moins une mort foetale inexplicée 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	<p>Lupus anticoagulant (LA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence dans le plasma d'un LA détecté sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle, selon les recommandations de l'ISTH <p>Anticorps anti-cardiolipine (aCL)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. percentile) et détectés sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle par un test Elisa standardisé <p>Anticorps anti-β2GPI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence dans le sérum ou le plasma d'un anti-β2GPI d'isotype IgG et/ou IgM, à des taux > 99. percentile et détectés sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle par un test Elisa standardisé 								
<p><i>Le diagnostic de SAPL est confirmé en présence d'au moins un critère clinique associé à un critère biologique</i></p>									

<u>Recherche d'un cancer occulte</u>	R10.2 (ou R.131) - Chez les patients présentant un épisode de MVTE provoqué par un facteur de risque transitoire majeur, il est recommandé de ne pas faire de recherche systématique d'un cancer occulte.	1-
	R10.3 (ou R.132) - Chez les patients présentant un premier épisode non provoqué de MVTE, il est recommandé :	
	~ D'effectuer un examen physique attentif et de recueillir les antécédents néoplasiques personnels et familiaux et de répéter cette évaluation au cours des six premiers mois de suivi et d'orienter les investigations en fonction des éventuelles anomalies observées,	1+
	~ En dehors de la surveillance du traitement anticoagulant classique (ionogramme sanguin avec créatininémie, tests hépatiques), de réaliser une radiographie de thorax (si un scanner thoracique n'a pas été réalisé pour le diagnostic d'EP), une numération formule sanguine, calcémie,	1+
	~ De mettre à jour les dépistages recommandés dans la population générale : réaliser un frottis chez toutes les femmes, une mammographie après 50 ans, et un PSA chez tous les hommes de plus de 50 ans, sauf si ces examens ont été réalisés dans l'année précédente,	1+
	Les éventuelles autres explorations seront guidées par les résultats des premiers examens.	1+
	R10.4 (ou R.133) - Chez les patients présentant un premier épisode non provoqué de MVTE avec une numération formule sanguine normale, il est suggéré de ne pas réaliser de recherche des mutations associées aux syndromes myéloprolifératifs, sauf en cas de thromboses de sites atypiques : splanchnique, membre supérieur, cérébrale.	2-
	R10.5 (ou R.134) - Chez les patients avec une récurrence non provoquée de MVTE (i.e. ≥ 2 événements) sous anticoagulant bien conduit	
	~ Il est recommandé de rechercher un cancer en effectuant les mêmes examens qu'au cours du premier épisode,	1+
	~ Il est suggéré de rechercher activement un cancer occulte (mutation JAK2, scanner thoraco-abdomino-pelvien et/ou PET Scanner).	2+
~ Les éventuelles autres explorations seront guidées par les résultats des premiers examens	1+	

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+
<u>Hémoglobinurie paroxystique nocturne HPN</u>	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+

Facteur biologique de risque et METV



Le risque de METV est augmenté par la combinaison de plusieurs facteurs de risque

La présence d'un facteur de risque biologique n'est pas une explication suffisante par elle-même pour la survenue d'une thrombose

Hille 1997, Heijmans 1998, Middeldorp 2008

Evaluation du risque de récurrence

Quels sont les facteurs provoquants ?

- Circonstances déclenchantes **majeures** :

- Immobilisation plâtrée ou fracture d'un membre inférieur
- Chirurgie majeure (AG >30min)
- Immobilisation majeure (alitement ≥ 3 j)
- Cancer actif dans les 2 ans précédents

}] dans les 3 mois précédents

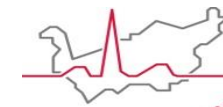
- Circonstances déclenchantes **modérées ou mineures** :

- Grossesse ou post-partum
- Contraception oestro-progestative ou traitement hormonal substitutif de la ménopause pris dans l'année ayant précédé la thromboembolie
- Voyage >6h

- Strictement **idiopathique** :

- Retenu en dehors des situations mentionnées ci-dessus

MVTE provoquée / non provoquée.	R10.1 (ou R.130) - Il est recommandé de déterminer le caractère provoqué ou non d'une MVTE dans l'appréciation du risque de récurrence, en dehors de toute connaissance d'éventuels facteurs biologiques de risque.		1+	
	Définition des facteurs de risque de récurrence 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 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	Thrombophilies non sévères : déficit en PC, P5, mutation homozygote FV, FII, double hétérozygote FV et FII Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, rectocolite 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) 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 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).				



Evaluation du risque de récurrence

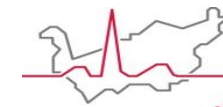
- **Risque de récurrence faible : 1 % à 1 an**
 - Circonstances déclenchantes majeures transitoires
 - *Arrêt de l'anticoagulation après traitement de la thrombose, possible avec sécurité*
- **Risque de récurrence élevé : >10 % à 1 an**
 - MTEV récurrente et non provoquée
 - Néoplasie persistante
 - Thrombophilie à haut risque (déficit en AT, syndrome des antiphospholipides, thrombophilie double)
- **Risque de récurrence intermédiaire :**
 - 1^{er} épisode de thrombose veineuse non provoquée : 8 % à 1 an, 30 % à 5 ans et 40 % à 20 ans
 - MTEV provoquée par FR mineurs transitoires (chirurgie mineure, hospit. <3j, traumatisme dans le MI avec mobilité réduite <3j) : 5 % à 1 an et 15 % à 5 ans



Anticoagulation de durée intermédiaire

- **Absence d'étude randomisée contrôlée évaluant anticoagulation à court terme versus à long terme**
- **Etudes évaluant traitement à court terme versus à terme intermédiaire**
 - Anticoagulation pendant 2 ans puis arrêt : retarde la survenue de la récurrence à la période d'arrêt
 - Pas d'études permettant d'identifier les patients qui en bénéficieraient
- **International Society of Thrombosis and Haemostasis Scientific Subcommittee :**
 - Risque de récurrence <5 % à 1 an ou <15 % à 5 ans : pas de bénéfice à une anticoagulation au long terme
 - MTEV provoquée par FR mineurs transitoires (chirurgie mineure, hospit. <3j, traumatisme dans le MI avec mobilité réduite <3j) : **5 % à 1 an et 15 % à 5 ans**

Consensus de la Société française de médecine vasculaire (SFMV)



Facteurs de risque de récurrence à l'arrêt du traitement	R11.4 (ou R.151) - Pour un 1 ^{er} épisode d'EP ou de TVP proximale provoqué par un facteur transitoire majeur, il est recommandé un traitement anticoagulant d'une durée de 3 ou 6 mois maximum. (Tableau 14 et Fig. 11).		1+																
	R11.5 (ou R.152) - Pour un 1 ^{er} épisode d'EP ou de TVP proximale non provoqué par un facteur transitoire majeur et en l'absence de facteur persistant majeur, il est suggéré un traitement d'une durée maximale de 6 mois dans chacune des situations suivantes :																		
	— si la règle HERDOO2 est négative (score ≤ 1), (Tableau 15)		2+																
	— chez les femmes de moins de 50 ans,		2+																
	— en cas de risque hémorragique élevé,		2+																
	— en cas de TVP proximale ,		2+																
	— en présence d'un FDR mineur transitoire (ex voyage en avion de plus de 6 heures).		2+																
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #FFDAB9;"> <th colspan="3">Score HERDOO2</th> </tr> <tr style="background-color: #FFDAB9;"> <th>Items du score pour les femmes</th> <th>Points</th> <th>Interprétation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Symptômes du syndrome post-thrombotique (Hyperpigmentation, œdème ou rougeur dans l'une des jambes)</td> <td style="text-align: center;">+1</td> <td>Femmes avec score HERDOO2 ≤ 1 : risque faible de récurrence (risque annuel 3 %)</td> </tr> <tr> <td>d-dimères ≥ 250 µg/L</td> <td style="text-align: center;">+1</td> <td rowspan="3">Femmes avec score HERDOO2 ≥ 2 ou homme : risque non faible de récurrence (7 à 8 % de risque annuel)</td> </tr> <tr> <td>IMC ≥ 30 kg/m²</td> <td style="text-align: center;">+1</td> </tr> <tr> <td>Âge ≥ 65 ans</td> <td style="text-align: center;">+1</td> </tr> </tbody> </table>		Score HERDOO2			Items du score pour les femmes	Points	Interprétation	Symptômes du syndrome post-thrombotique (Hyperpigmentation, œdème ou rougeur dans l'une des jambes)	+1	Femmes avec score HERDOO2 ≤ 1 : risque faible de récurrence (risque annuel 3 %)	d-dimères ≥ 250 µg/L	+1	Femmes avec score HERDOO2 ≥ 2 ou homme : risque non faible de récurrence (7 à 8 % de risque annuel)	IMC ≥ 30 kg/m ²	+1	Âge ≥ 65 ans	+1	
	Score HERDOO2																		
	Items du score pour les femmes	Points	Interprétation																
Symptômes du syndrome post-thrombotique (Hyperpigmentation, œdème ou rougeur dans l'une des jambes)	+1	Femmes avec score HERDOO2 ≤ 1 : risque faible de récurrence (risque annuel 3 %)																	
d-dimères ≥ 250 µg/L	+1	Femmes avec score HERDOO2 ≥ 2 ou homme : risque non faible de récurrence (7 à 8 % de risque annuel)																	
IMC ≥ 30 kg/m ²	+1																		
Âge ≥ 65 ans	+1																		
R11.6 (ou R.153) - Pour un premier épisode d'EP ou de TVP proximale non provoqué par un facteur transitoire majeur et en l'absence de facteur persistant majeur :																			
— Il est recommandé un traitement d'une durée non limitée si une thrombophilie biologique majeure est identifiée (déficit en antithrombine, syndrome des antiphospholipides*, certains déficits en protéine C ou S),		1+																	
*chez les patients ayant un SAPL, il est suggéré d'utiliser la warfarine avec un objectif d'INR (2–3), en l'absence de données spécifiques avec les AOD.		2+																	
— Il est suggéré un traitement d'une durée non limitée en cas d'EP à haut risque.		2+																	
— Dans tous les cas, la décision tiendra compte de la préférence du patient et du risque hémorragique																			

<u>Facteurs de risque de récurrence à l'arrêt du traitement</u>	R11.7 (ou R.154) - Pour un 2 ^{ème} (ou +) épisode d'EP ou TVP proximale non provoquée par un facteur majeur transitoire ou un facteur de risque persistant majeur, il est recommandé un traitement non limité.	1+
	R11.8 (ou R.155) - Pour une EP ou une TVP proximale associée à un facteur persistant majeur, il est recommandé de traiter pendant 6 mois minimum et tant que le facteur persiste ou nécessite un traitement spécifique.	1+
	R11.9 (ou R.156) - Si une durée non limitée du traitement est retenue, il est suggéré d'évaluer annuellement le rapport risque/bénéfice du traitement et de prendre un avis multidisciplinaire.	2+
	R11.10 (ou R.157) - Chez les patients à haut risque de récurrence chez lesquels un traitement non limité est retenu	
	— Il est recommandé d'utiliser les anticoagulants à pleine dose* : AVK (de préférence la warfarine) (INR 2-3), apixaban (5 mg x2), rivaroxaban (20 mg),	1+
	— Il est suggéré de ne pas utiliser les AOD à demi-dose en l'absence de données spécifiques.	2-
	R11.11 (ou R.158) - Dans les autres situations, lorsqu'un traitement non limité est retenu, il est recommandé d'utiliser soit un AVK à pleine dose *, soit un AOD à pleine dose, soit un AOD à demi-dose [apixaban (2,5 mg x2) ou rivaroxaban (10 mg x1)].	1+
	* Chez les patients ayant un SAPL, il est suggéré d'utiliser la warfarine avec un objectif d'INR (2-3), en l'absence de données spécifiques avec les AOD.	2+

Consensus de la Société française de médecine vasculaire (SFMV)



Durée optimale de traitement AC en fonction des facteurs de risque.	Risque de récurrence thromboembolique	Définition	Durée	Molécule, Dose	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 • récurrence thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement	Non limitée ² (Grade 1+)	6 premiers mois HBPM (Grade 1+) AOD (Grade 2+) si intolérance aux HBPM ⁴ Après le 6 ^{ème} mois HBPM (Grade 2+) ou AVK (Grade 2+) ou AOD pleine dose (Grade 2+)				
	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, post-partum, traitement hormonal de la ménopause par voie orale	3 mois	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+)					SAPL	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 1+)	AVK (INR (2-3) (Grade 1+)
		Femmes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur et un score HERBOO2 ≤ 1 Femmes ≤ 50 ans avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur	3-6 mois ¹ (Garde 2+)	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+)								
	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+)	6 premiers mois AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+) Après le 6 ^{ème} mois AVK (INR 2-3) AOD pleine dose AOD demi dose (Grade 1+)					HTP-TEC	Non limitée ²	AVK (INR 2-3)	

Risque à 5 ans de 36 % versus 24 %

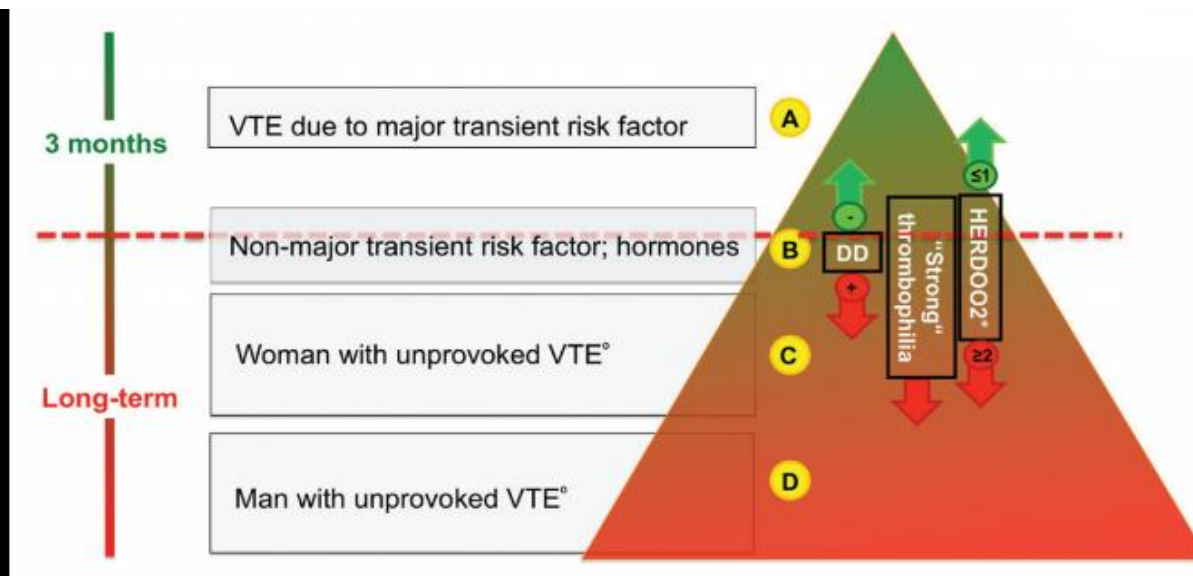
MVTE : maladie veineuse thromboembolique, thrombose veineuse proximale ou embolie pulmonaire (EP) ; HTP-TEC : hypertension pulmonaire thromboembolique chronique ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; AVK : antivitamine K ; AOD : anticoagulant oral direct, en France en 2017, seuls le rivaroxaban 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, 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, la présentation clinique sous la forme d'une TVP proximale et la préférence des patients.

⁴ Valable pour l'Edoxaban et en cas de risque hémorragique faible.



Recurrence Triangle for Venous Thromboembolism (VTE). Patient A: major transient risk factor associated VTE; patient B: minor/weak risk factor associated VTE, such as travel, estrogens, minor immobility, minor surgery; patient C: woman with true unprovoked VTE; patient D: man with unprovoked VTE. Abbreviations: DD, D-dimer; VTE, venous thromboembolism.

VTE is a proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism.

HERDOO2 score is only to be used in women.



Cas clinique – Homme de 48 ans

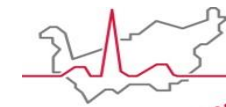
- Bilan de thrombophilie en raison d'une mutation du facteur V Leiden chez une sœur, d'antécédent de thrombose veineuse profonde idiopathique chez un frère et d'antécédent personnel de thrombose veineuse profonde proximale du membre inférieur droit, traitée par Xarelto pendant 3 mois

- Questions :
 - Le bilan est-il indiqué ?
 - Modifie-t-il l'attitude concernant l'anticoagulation ?



Cas clinique – Homme de 59 ans

- Antithrombine III fonctionnelle 88 % (norme 80 - 115)
- Protéine C fonctionnelle 130 % (norme 70 - 150)
- Protéine S libre 141 % (norme >60)
- **Mutation 20210G>A (mutation du gène du facteur II) +/-**
- **Mutation R506Q (mutation du facteur V type Leiden) +/-**
- Anticoagulant lupique : négatif



Cas clinique – Homme de 59 ans

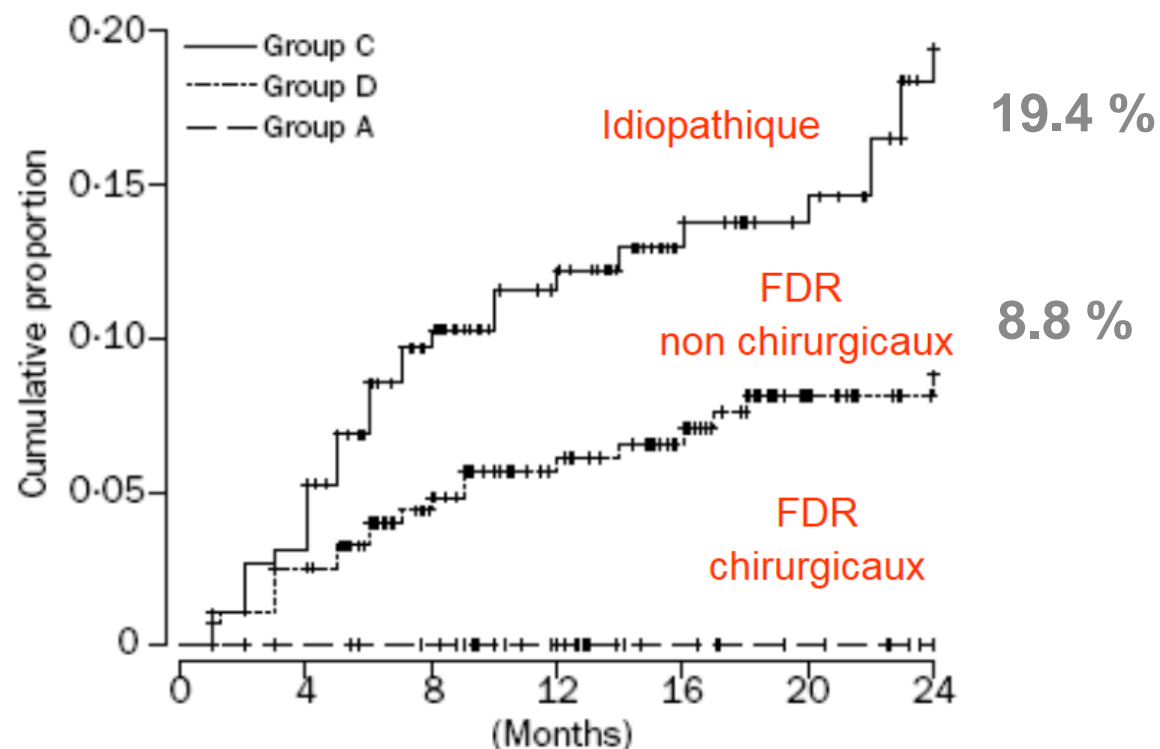
Conclusions :

1^{er} épisode de TVP proximale non provoquée avec facteur de risque persistant mineur (double mutation hétérozygote FVL et FIIG20210A)

- Anticoagulation pendant 6 mois (TVP proximale) ou non limitée (facteur de risque persistant mineur)
- Indication à un dépistage familial

Risque de récurrence après un épisode de MTEV

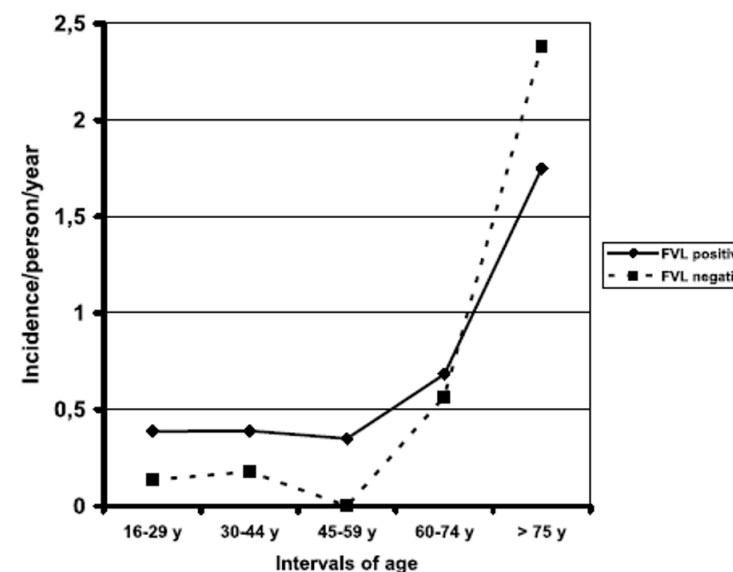
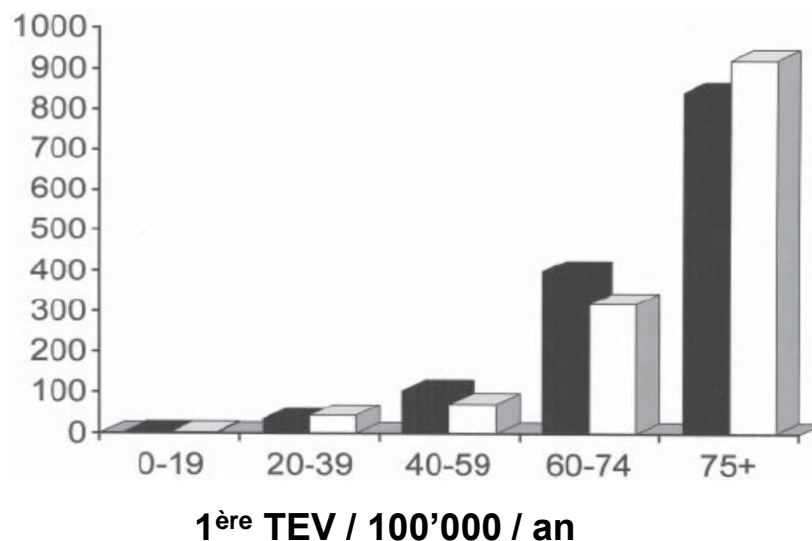
- Le paramètre déterminant et indépendant du risque de récurrence est l'existence ou non d'un facteur de risque acquis
- Le caractère non provoqué de la METV induit une majoration du risque supérieur à celle des facteurs de risque biologique



La détermination du caractère provoqué ou non est fondamentale dans l'appréciation du risque de récurrence, en dehors de toute connaissance d'éventuels facteurs de risque biologique

MTEV et âge

L'incidence de la MTEV, ainsi que le risque de récurrence, augmente de manière indépendante avec l'âge. La présence de facteurs de risque biologique ne semble pas avoir d'impact sur le risque thrombo-embolique veineux au-delà de 60 ans



Recommandations : en cas de premier épisode de thrombo-embolie survenant après 60 ans, il est recommandé de ne pas effectuer de recherche de facteurs de risque biologique

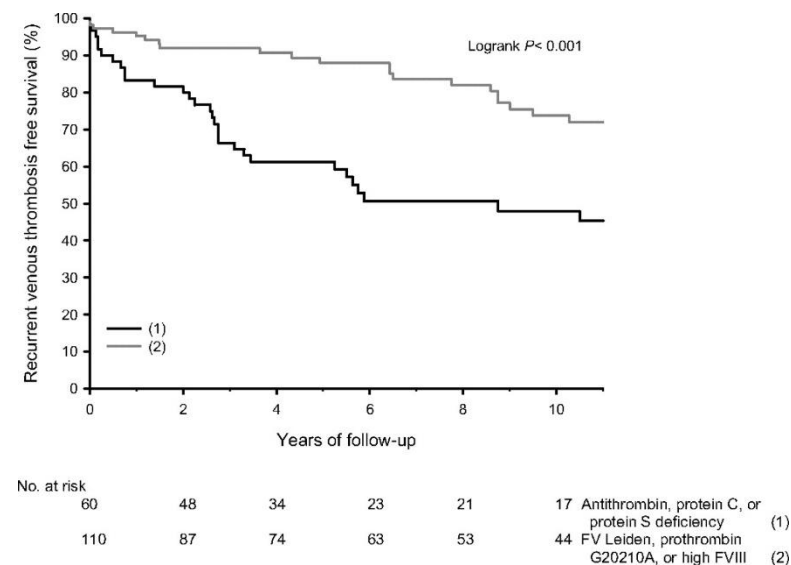
Risque de récurrence lié aux facteurs de risque biologique

Il semble nul pour les mutations hétérozygotes du gène du facteur V Leiden et du gène du facteur II, réel en cas de syndrome des antiphospholipides et mal défini mais probable pour les déficits en inhibiteurs de la coagulation, les mutations homozygotes du gène du facteur V Leiden et du gène du facteur II ou pour les facteurs de risques biologiques combinés

Table 4. Recurrence Rates for Prothrombotic Laboratory Abnormalities in 474 Patients

Abnormality	No. of Recurrences	Incidence Rate (95% CI)*	Hazard Ratio (95% CI)†	Hazard Ratio (95% CI)‡
Factor V Leiden	20	30 (18-46)	1.2 (0.7-1.9)	1.3 (0.8-2.1)
Prothrombin G20210A	4	19 (5-48)	0.7 (0.3-2.0)	0.7 (0.3-2.0)
Anticoagulant deficiency§	8	45 (19-88)	1.8 (0.9-3.7)	1.8 (0.9-3.8)
High factor ¶				
VIII (>166 IU/dL)	23	29 (18-43)	1.1 (0.7-1.8)	1.3 (0.8-2.1)
IX (>129 U/dL)	13	21 (11-36)	0.9 (0.5-1.7)	1.2 (0.6-2.1)
XI (>121 U/dL)	11	16 (8-29)	0.6 (0.3-1.1)	0.6 (0.3-1.1)
Hyperfibrinogenemia	22	38 (24-58)	1.6 (1.0-2.6)	1.7 (1.1-2.8)
Hyperhomocysteinemia#	14	23 (13-39)	0.9 (0.5-1.6)	0.9 (0.5-1.6)

25 p.



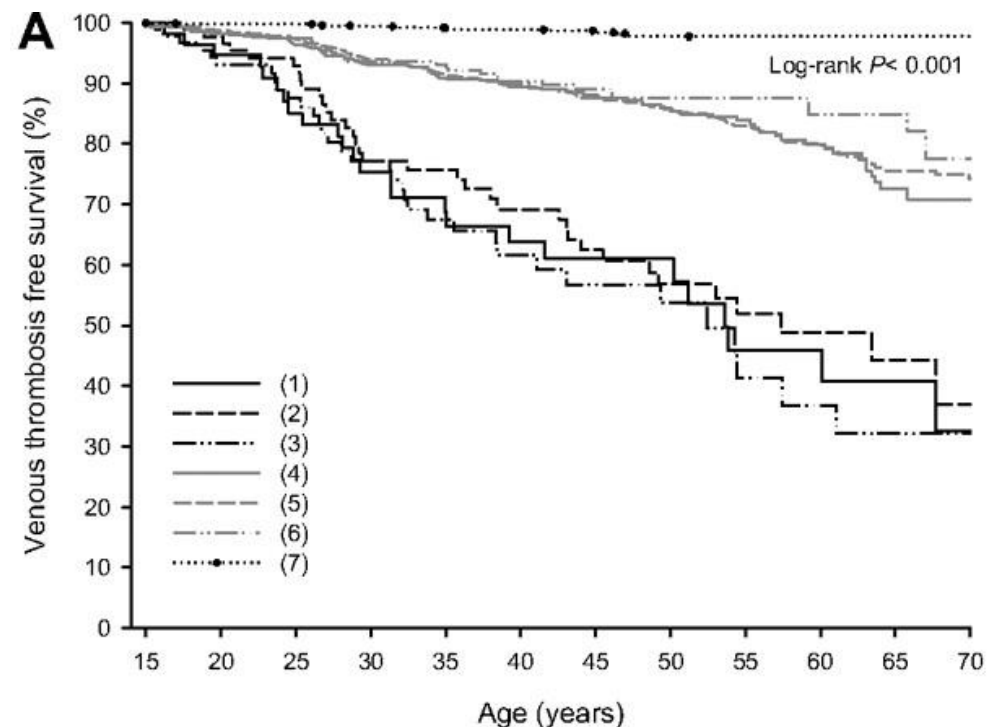
Leiden study

Lifjering, Blood 2009

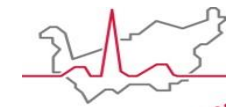
Recommandations : en cas de premier épisode de TV proximale et/ou EP survenant avant 60 ans :

- En cas de MTEV non provoquée, effectuer la recherche de facteurs de risque biologique
- En cas de MTEV provoquée par un facteur de risque majeur et en l'absence d'antécédents familiaux, la recherche de facteurs de risque biologique ne doit pas être systématiquement effectuée

Risque de récurrence de TEV



No. at risk						
60	44	29	17	11	6	
91	74	55	37	19	8	Antithrombin deficiency (1)
94	61	38	22	10	6	Protein C deficiency (2)
652	538	422	311	152	70	Protein S deficiency (3)
776	687	576	457	306	163	FV Leiden (4)
288	244	191	132	73	37	High FVIII (5)
951	831	648	434	225	86	Prothrombin G20210A (6)
						No thrombophilic defects (7)



La connaissance d'un facteur de risque biologique chez un patient ayant déjà présenté une MTEV ne modifie pas l'attitude à adopter en cas d'exposition future à un facteur de risque thrombo-embolique, notamment pour :

- Contraception orale
- THS
- Grossesse
- Chirurgie

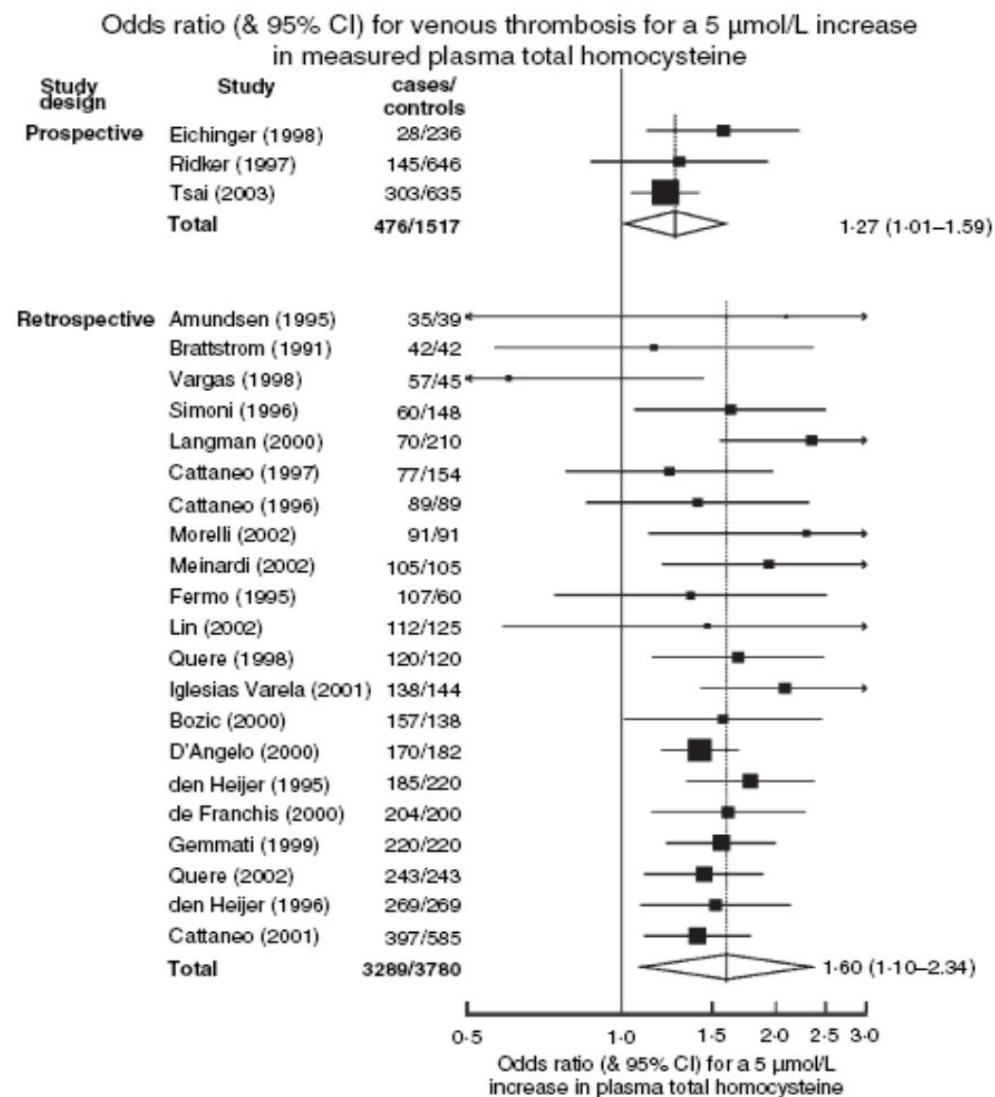
- **Thrombose veineuse superficielle** : absence de données probantes, recherche **non recommandée**

- **Thrombose veineuse profonde distale** : **non recommandée** pour un premier épisode, à l'exception de la recherche d'un syndrome des antiphospholipides chez les lupiques ou en cas de récurrence chez les patients <60 ans

Etude familiale (sujets asymptomatiques) :

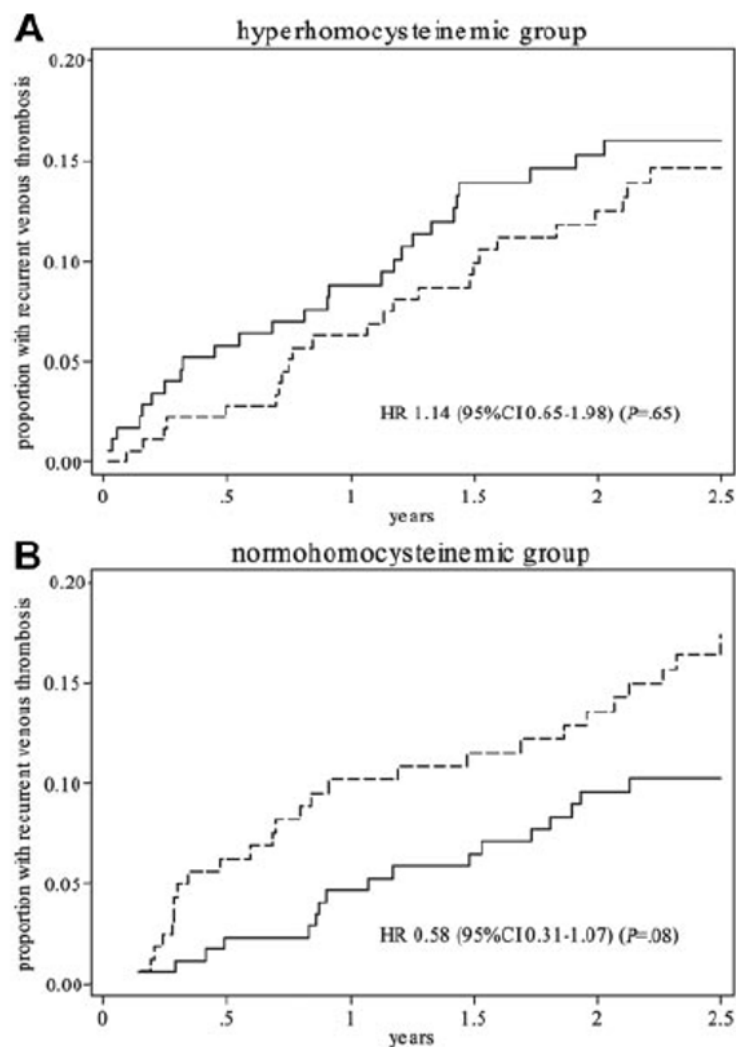
- Recommandée en cas de déficit en AT, PC ou PS, polymorphismes de type homozygote ou double hétérozygote
- Recommandée en cas de polymorphisme hétérozygote seulement chez les femmes en âge de procréer et après information sur les conséquences éventuelles (contraception, grossesse)

Homocystéine et risque de MTEV

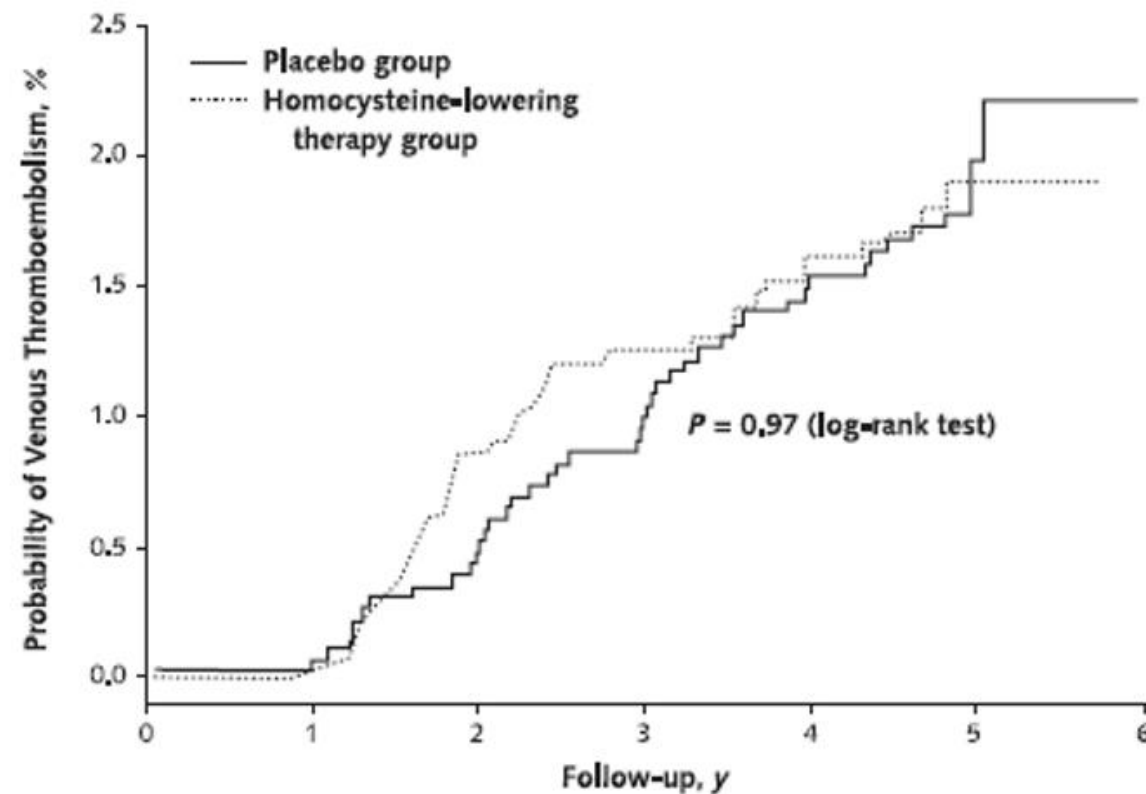


Den Heijer, Thromb Haemost 2005

Homocystéine : supplémentation vitaminique et risque de MTEV



Den Heijer, Blood 2007



Ray JG, Ann Intern Med 2007

Hyperhomocystéinémie : seuil du traitement

Étiologie	Hyperhomocystéinémie modérée	Hyperhomocystéinémie intermédiaire	Hyperhomocystéinémie sévère
Teneur	12–30 $\mu\text{mol/l}$	31–100 $\mu\text{mol/l}$	> 100 $\mu\text{mol/l}$
Anomalies génétiques	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation hétérozygote de la MTHFR • Mutation hétérozygote de la CBS • Polymorphisme de la transcobalamine 	<ul style="list-style-type: none"> • Carence en vitamine B₁₂ due à un défaut génétique • Mutation hétérozygote de la MTHFR 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation homozygote de la CBS • Mutation homozygote de la MTHFR
Anomalies acquises	<ul style="list-style-type: none"> • Déficience nutritionnelle en folates, vitamines B₁₂, B₆, choline, sérine • Apport élevé de méthionine • Pathologies : Insuffisance rénale Cancer Psoriasis Hypothyroïdie Diabète Iatrogénie 	<ul style="list-style-type: none"> • Déficience nutritionnelle en cofacteurs • Autres pathologies • Traitement par des médicaments 	<ul style="list-style-type: none"> • Déficience nutritionnelle en cofacteurs

- Entre 12-30 $\mu\text{mol/L}$ = Traitement de la cause
- Entre 31-100 $\mu\text{mol/L}$ = Traitement de la cause puis traitement vitaminique?
- > 100 $\mu\text{mol/L}$ = Traitement vitaminique +++

- L'intérêt de la détermination du taux plasmatique d'homocystéine dans la gestion du risque de récurrence et notamment de la durée du traitement anticoagulant, est incertain
- La mesure peut être envisagée dans les formes graves de MTEV, chez l'enfant et l'adulte jeune, en particulier lorsqu'elles sont associées à un tableau neurologique

Intérêt du dépistage chez les sujets asymptomatiques

- Aucune situation clinique ne nécessite un dépistage systématique de la thrombophilie
- La contraception orale potentialise le risque associé à la thrombophilie

	Contraception orale
Facteur V normal	x 4
Facteur V Leiden hétérozygote	x 25
Facteur V Leiden homozygote	x 1'003

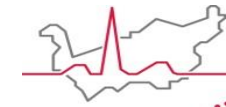
- Le risque estimé de MTEV fatale chez les FV Leiden hétérozygotes sous contraception = 1/90'000. Pour prévenir 1 décès, il est nécessaire de tester 1'800'000 femmes (prévalence du FV Leiden de 5 %)



- Evaluation du risque associé à un polymorphisme ou à un déficit en inhibiteur chez un sujet apparenté direct
- Etude familiale avant prescription d'une CO
- Etude familiale avant prescription d'un traitement hormonal substitutif
- Etude familiale en prévision d'une grossesse
- Etude familiale avant une chirurgie à risque thrombotique élevé
- La contraception orale potentialise le risque associé à la thrombophilie



En l'absence d'une définition consensuelle de l'histoire familiale de MTEV, il est proposé de ne **prendre en compte que les antécédents familiaux de 1^{er} degré** (enfants, parents, fratrie) et de définir comme informatives sur le plan thromboembolique les familles dans lesquelles au moins 2 apparentés de 1^{er} degré ont présenté une MTEV objectivée



- Aucune donnée sur la conduite des explorations chez les apparentés directs
- En cas d'étude familiale, il est proposé de rechercher en première intention, chez les apparentés, le facteur de risque mis en évidence chez le cas index
- Si le facteur est identifié chez l'apparenté, il est recommandé de compléter les investigations afin de rechercher d'éventuels déficits combinés



- Ne pratiquer d'étude familiale que chez les asymptomatiques de 1^{er} degré de moins de 60 ans
- Il est recommandé de proposer l'étude familiale (homme ou femme) en cas de déficit en AT. Dans le doute et en l'absence d'étude, le même raisonnement peut être appliqué en cas de déficit en PC ou PS, polymorphismes multiples de type homozygotie pour le FVL ou FIIG20210A, ainsi que chez les doubles hétérozygotes
- Si le facteur est identifié chez l'apparenté, il est recommandé de compléter les investigations afin de rechercher d'éventuels déficits combinés

- Evaluation par un centre spécialisé et avis pluridisciplinaire recommandé dans les cas de facteurs de risque majeurs ou complexes

- **Recherche d'un facteur de risque biologique**
 - En cas de 1^{er} épisode de TE non provoqué survenu avant l'âge de 50 ans, dans le but d'adapter éventuellement la durée du traitement et de définir les conduites à tenir pour les apparentés
 - Chez les femmes en âge de procréer, que l'épisode soit provoqué ou non, compte tenu de l'impact sur la prise en charge des grossesses

- **Etude familiale**
 - Famille informative: 2 apparentés du 1^{er} degré avec MTEV (risque augmenté de MTEV aux individus asymptomatiques en dehors de toute évidence de facteurs de risque)
 - En cas de déficit en AT, PC ou PS, homozygotie pour FVL ou pour FIIG20210A, ainsi que chez les doubles hétérozygotes
 - En cas de FVL ou de FIIG20210A à l'état hétérozygote, envisager l'étude familiale qu'aux femmes en âge de procréer et après information sur les conséquences éventuelles
 - Lorsque le statut biologique du cas index n'est pas connu, l'exploration des sujets asymptomatiques de 1^{er} degré n'est pas recommandée