

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

MENTION TRES HONORABLE

avec félicitations du Jury

ANNEE 2003

N° SP 29103

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Rhumatologie

par

Grégoire CORMIER

Né le : 31 Juillet 1973, à Villeneuve Saint Georges (94)

Présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 2003

**Thromboses veineuses inexplicées en médecine interne :
utilité du bilan de thrombophilie.
Une étude prospective sur 205 patients.**

Président : M Le Professeur PLANCHON

Directeur de thèse : M Le Docteur POTTIER

TABLE DES MATIERES

I] INTRODUCTION	page 4
II] LA COAGULATION : RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES	page 7
a) Hémostase	page 8
b) Thrombose veineuse	page 10
III] LA THROMBOPHILIE	page 12
a) Généralités	page 13
b) Protéine C	page 14
c) Protéine S	page 15
d) Antithrombine III	page 16
e) Résistance à la protéine C activée	page 18
f) Mutation du facteur II	page 20
g) Anticorps antiphospholipides	page 21

h) Les dysfibrinogénémies	page 22
i) Implications pratiques	page 22

IV] CLASSIFICATION DES POPULATIONS A RISQUE

page 25

a) Patients sans thrombose : indication du traitement préventif	page 27
b) Patients avec thrombose : critères expliquant un évènement thromboembolique	page 27

V] L'ETUDE

page 29

A) OBJECTIFS DE L'ETUDE

page 30

B) METHODOLOGIE DE L'ETUDE

page 31

1) Type de l'étude	page 31
2) Durée de l'étude	page 31
3) Patients éligibles, critères d'exclusion et d'inclusion	page 32
4) Analyse du caractère expliqué	page 33

5) Analyse des facteurs de risque	page 34
6) Critère principal de jugement	page 35
7) Prise en charge thérapeutique et suivi	page 36
8) Exploitations statistiques	page 36

C) RESULTATS page 37

1) Données générales	page 37
2) Comparaison des facteurs de risque	page 38
3) Patients exclus	page 40
4) Patients inclus	page 41
5) Résultats biologiques	page 43

D) DISCUSSION page 48

VI] CONCLUSION page 52

BIBLIOGRAPHIE page 54

ANNEXES page 64

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique (MTE) est une affection peu fréquente en médecine, essentiellement grave par ses deux principales complications que sont l'embolie pulmonaire, dont le pronostic vital est redoutable dans 2 % des cas et la maladie post-phlébitique présente chez 20% des patients, pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel par ses complications trophiques [14; 86]. On estime aux Etats-Unis, que la MTE serait responsable de 250.000 hospitalisations et de 100 à 150.000 morts par an [56; 60].

Si la prise en charge étiologique et diagnostique d'une phlébite survenant dans un contexte favorisant est actuellement relativement claire, quelques questions restent posées concernant les thromboses veineuses profondes (TVP) dites idiopathiques c'est-à-dire survenant sans qu'aucune explication physiopathologique ne puisse être avancée. Devant de tels épisodes thromboemboliques, le clinicien doit suspecter l'existence d'une part d'un cancer sous-jacent encore infra-clinique et d'autre part d'un ou de plusieurs facteurs acquis ou congénital prédisposant aux thromboses veineuses appelés thrombophilie [65].

Ce type de thromboses dites « inexplicées » ou « idiopathiques » soulève encore trois grandes interrogations :

- quels sont les examens paracliniques nécessaires et suffisants que l'on doit réaliser lorsque le patient est totalement asymptomatique ?
- quelle doit être la durée optimale du traitement devant un premier épisode ? Même si la plupart des auteurs s'accorde pour traiter ces patients pendant 6 mois, des études récentes sont en faveur d'une durée plus longue (d'au moins 24 mois).
- et enfin, quels patients doivent bénéficier d'une recherche de thrombophilie et à quel moment de l'évolution de leur maladie thromboembolique ?

Bien qu'un terrain génétique soit retrouvé une fois sur deux dans le bilan étiologique des MTE idiopathiques, on sait que la plupart des sujets porteurs d'une anomalie héréditaire favorisant les thromboses ne développeront pas la maladie [21]. La recherche d'une thrombophilie, est actuellement recommandée lors du premier épisode de maladie thromboembolique (MTE) chez les patients de moins de 50 ans, lors d'évènements thromboemboliques artériels ou veineux récurrents, d'une histoire familiale de MTE chez des ascendants au premier degré, en cas de MTE au niveau

de sites anatomiques inhabituels, de fausses couches à répétition, et enfin en cas de MTE inexpliquée, quel que soit l'âge [9; 35; 53].

Notre travail a porté sur cette dernière catégorie de patients pour tenter de dégager des facteurs cliniques susceptibles d'augmenter le rendement du bilan à la recherche d'une prédisposition génétique.

Comme on le reverra au cours de ce travail, les concepts de thrombophilie et de thromboses inexpliquées [9] ne font pas toujours l'objet d'un consensus ce qui ne facilite pas la confrontation des résultats des différentes études.

Dans ce travail, nous nous attacherons donc à préciser les définitions de thrombophilie, de patients à risque et d'événements thrombotiques dits inexpliqués et nous tenterons de nous situer vis-à-vis de ces différents concepts.

Après un court rappel de physiopathologie de l'hémostase et des thromboses veineuses, nous décrirons les différentes anomalies de la coagulation conduisant à une hypercoagulabilité. Dans un second temps, nous verrons de quelle manière le risque de thrombose veineuse est évalué dans deux situations différentes : à titre préventif chez des patients indemnes de toute thrombose et lors de l'analyse étiopathogénique d'un événement thromboembolique récent.

Enfin, nous exposerons les objectifs, la méthodologie et les résultats de l'étude prospective que nous avons réalisée. Nous discuterons ces résultats à la lumière des récentes données de la littérature en essayant de dégager une nouvelle stratégie pour le dépistage d'une thrombophilie dans ce contexte bien spécifique de thromboses veineuses idiopathiques.

LA COAGULATION : RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES

A) Hémostase

L'hémostase est l'ensemble des processus physiologiques qui permettent le contrôle d'une hémorragie consécutive à une brèche vasculaire ; elle comprend l'hémostase primaire au cours de laquelle les plaquettes jouent un rôle essentiel en interaction avec les facteurs pariétaux, et la coagulation qui permet la formation du caillot par l'activation des enzymes plasmatiques. La thrombine, enzyme permettant la formation de la fibrine à partir du fibrinogène, est au cœur des mécanismes de régulation de la coagulation.

Physiologiquement il y a très peu de thrombine circulante ; celle-ci est formée localement à partir de la prothrombine sous l'action du complexe moléculaire enzymatique nommé prothrombinase, pouvant être activé par deux voies distinctes : la voie endogène et la voie exogène (cf. schéma 1).

L'inhibition de la coagulation fait intervenir deux systèmes enzymatiques :

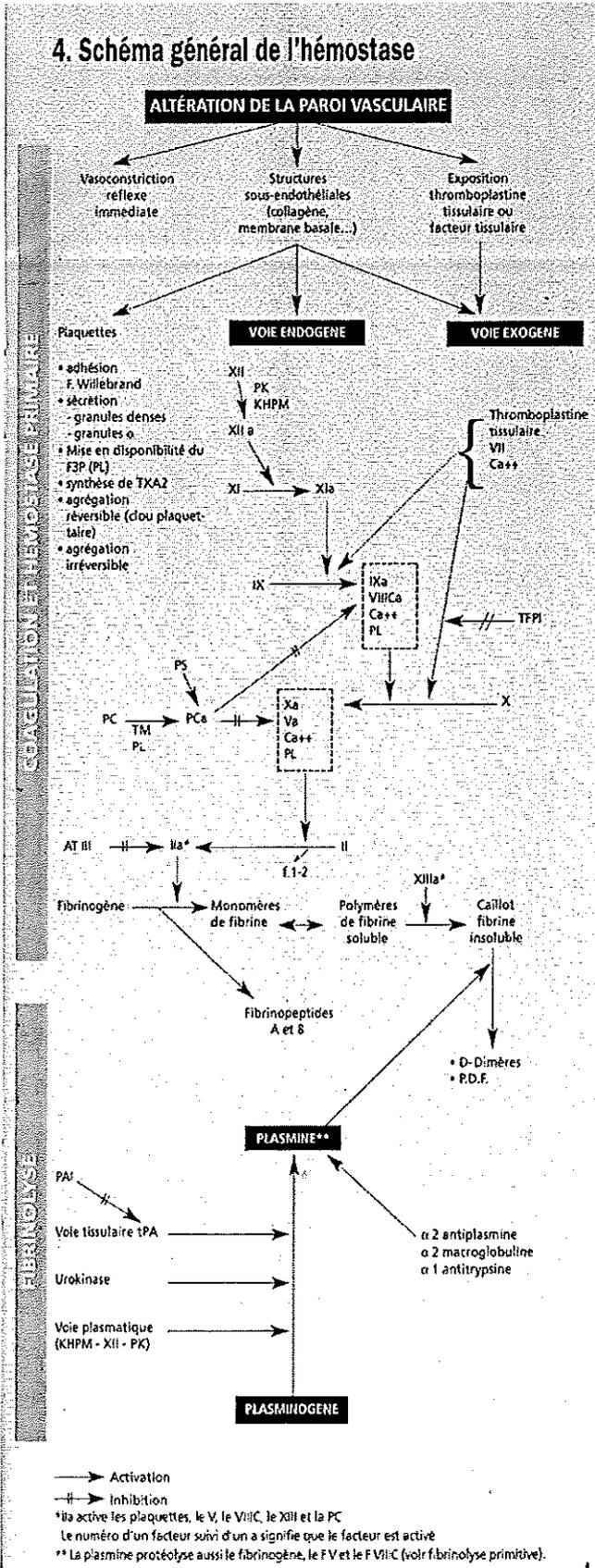
- la protéine C activée, potentialisée par son cofacteur la protéine S, inactive les facteurs V activé et VIII activé ;
- l'antithrombine, sous l'action des héparanes sulfates, forme des complexes inactifs avec la thrombine.

Enfin, la fibrinolyse permet soit de limiter la taille du thrombus, soit de reperméabiliser entièrement le vaisseau. Elle est activée par la plasmine formée à partir du plasminogène sous l'action de l'activateur tissulaire du plasminogène.

La formation d'un caillot peut-être responsable de thromboses aussi bien veineuses qu'artérielles. Cependant, la physiopathogénie de la formation de ces deux types de thrombus est différente, reconnaissant des facteurs de risque différents : le thrombus artériel est essentiellement constitué d'un agrégat plaquettaire, dénommé « thrombus blanc » ; il se développe souvent au contact d'une plaque d'athérome dont les facteurs de risque bien connus sont l'hypertension artérielle, le tabagisme, le diabète...

L'activation de la coagulation est prédominante dans la formation du thrombus veineux, riche en fibrine, prenant un aspect macroscopique de coloration rouge. Le facteur de risque principal est ici la stase veineuse, expliquant sa nette prédominance aux membres inférieurs.

Schéma 1



Examens biologiques

TS	Temps de saignement
TCA	Temps de céphaline + activateur
TCK	Temps de céphaline Kaolin
TP	Taux de prothrombine
TQ	Temps de Quick
TT	Temps de thrombine
TTD	Temps de thromboplastine diluée
FG	Fibrinogène
VK	Von Kaulia
PDF	Produit de dégradation du fibrinogène et/ou de la fibrine
M+T	Malade + Témoins
ACC	Anticoagulant circulant
AXa	Activité anti Xa

Hémostase primaire

TXA2	Thromboxane A2
BTG	Beta thromboglobuline
FP3	Facteur 3 plaquettaire
FP4	Facteur 4 plaquettaire ou Facteur 4 antihéparine
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
FW	Facteur Willebrand
COX	Cyclooxygénase

Coagulation

TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
KHPM	Kinogènes de haut poids moléculaire
PK	Prékallicréine
XII	Facteur Hageman
XI	Facteur Rosenthal
X	Facteur Stuart
IX	Facteur antihémophilique B
VIII C	Facteur antihémophilique A
VII	Proconvertine
V	Proaccélérine
II	Prothrombine
PL	Phospholipides
Ila	Thrombine
I	Fibrinogène
fpa	Fibrinopeptide a
f 1-2	Fragments 1-2 de la prothrombine

Fibrinolyse

UK	Urokinase
tPA	Activateur tissulaire du plasminogène
PAI	Inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène
PG	Plasminogène
PRO UK	Pro Urokinase

Inhibiteurs physiologiques de la coagulation

AT III	Antithrombine III
PC	Protéine C
RPCa	Résistance à la protéine C activée
PS	Protéine S
TM	Thrombomoduline

Divers

TVP	Thrombose veineuse profonde
EP	Embolie pulmonaire

B) Thrombose veineuse

La formation d'un thrombus veineux résulte d'un déséquilibre de l'hémostase vers le versant thrombogène. Ce déséquilibre est le plus souvent acquis, lié à des pathologies thrombogènes transitoires ou persistantes. Plus rarement, il est constitutionnel (par déficit de facteurs de coagulation ou anomalies de la coagulation).

La physiopathologie de la thrombose veineuse (TV) repose sur les mécanismes pathogéniques décrits par Virchow associant la lésion endothéliale, la stase veineuse et l'hypercoagulabilité (cf. schéma 2).

* **La lésion endothéliale** met à jour des protéines du sous endothélium pro-coagulantes, dont le facteur Willebrand et le facteur tissulaire ou thromboplastine, activateur du facteur VII, à l'origine de cascades enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine, trame protéinique du thrombus.

Parmi les facteurs de risque connus impliquant une lésion endothéliale, les agressions veineuses locales mécaniques (pose de cathéter central, par exemple) sont les causes de thrombose in-situ les plus évidentes ; mais ce mécanisme peut-être mis en jeu dans d'autres situations telles que les néoplasies, les infections profondes, ou les syndromes inflammatoires.

* **La stase veineuse** est pro-thrombotique en diminuant l'évacuation des substances thrombogènes développées en regard de la lésion endothéliale.

Elle peut-être secondaire à :

- un obstacle au retour veineux d'origine extrinsèque, observé lors des tumeurs compressives, des fibroses rétropéritonéales ou de l'insuffisance cardiaque droite,
- un obstacle au retour veineux d'origine intrinsèque créé par une tumeur endoluminale ou une thrombose,
- un trouble de la chasse veineuse :

* soit par dévalvulation primitive (varices) ou secondaire (maladie post-phlébitique),

* soit par dysfonctionnement de la pompe surale, dans les atteintes diaphragmatiques (emphysème, paralysies), neuromusculaires, ostéo-articulaires ou dans les troubles de la statique plantaire,

* soit par anomalie du tissu de soutien dans l'obésité ou les dystrophies du tissu collagène.

- la diminution de l'apport sanguin capillaire :

* par hypo-débit artériel (dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, dans l'hypovolémie, dans l'insuffisance cardiaque...)

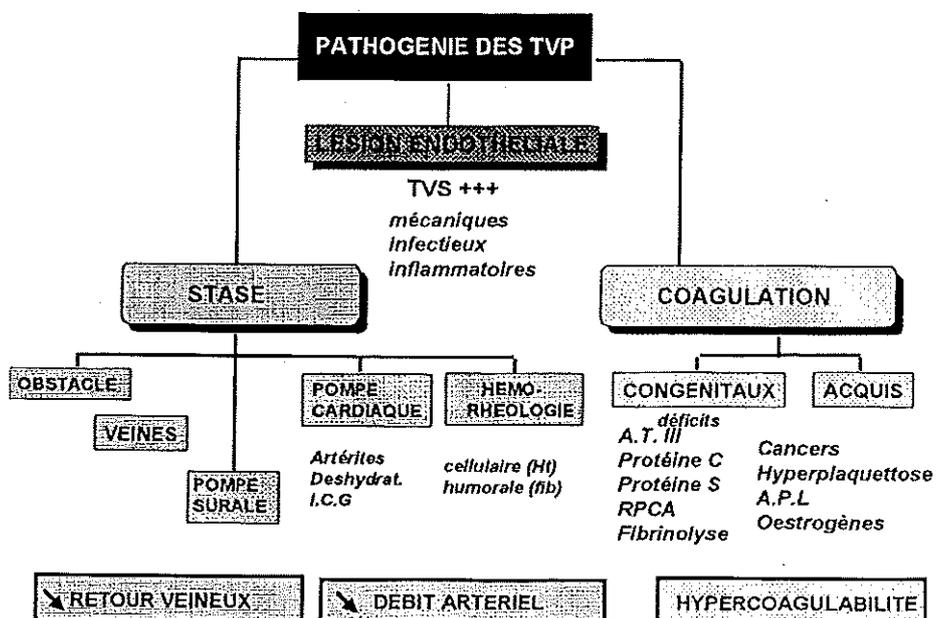
* par troubles hémorrhéologiques (élévation de l'hématocrite, gammopathies monoclonales, par exemple).

* **L'hypercoagulabilité** résulte d'un déséquilibre entre phénomènes pro-coagulants et anti-coagulants :

* d'origine acquise lors de pathologies telles que les cancers (essentiellement liée à la formation de fibrine), les syndromes myélo-prolifératifs (en rapport avec l'hyperplaquettose et la stase), le syndrome des anti-phospholipides (par la mise en jeu des anticorps dirigés contre les phospholipides membranaires).

* d'origine constitutionnelle par déficit congénital d'un ou plusieurs inhibiteurs de la coagulation ou d'un activateur de la fibrinolyse.

Schéma 2 : Triade de Virshow



LA THROMBOPHILIE

A) Généralités.

Par thrombophilie, on entend les anomalies des protéines impliquées dans l'inhibition de la coagulation, d'origine constitutionnelle ou acquise, responsables d'un risque thrombogène élevé.

La thrombophilie est cependant un concept encore largement débattu. Certains auteurs la définissent par la découverte d'un déficit authentifié ; d'autres, d'une manière plus pragmatique, posent le diagnostic de thrombophilie sur la seule notion d'antécédents familiaux ou personnels de MTE inexpliquée, quel que soit le résultat du bilan biologique, partant du principe que tous les déficits ne sont pas encore connus et détectables actuellement.

Nous nous intéresserons ici à la description des déficits dont l'implication dans la thrombogénèse est la plus démontrée [25; 68], à savoir :

- . les déficits en Protéine C (PC),
- . les déficits en Protéine S (PS),
- . les déficits en Antithrombine III (ATIII),
- . la résistance à la protéine C activée (RPCa),
- . la mutation du facteur II (FII),
- . la présence acquise d'anticorps anti-phospholipides. Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) n'est pas congénital, mais fait partie intégrante du concept de thrombophilie par son évolution chronique et son caractère très thrombogène.

En revanche, les anomalies non consensuellement reconnues actuellement comme thrombogènes ne seront pas traitées ici, telles que l'hyperhomocystéinémie, les anomalies des facteurs VIII, IX, facteur V R2 allèle et autres mutations du facteur V...[51; 65].

L'incidence de la MTE est difficile à évaluer précisément du fait des difficultés diagnostiques cliniques, des carences en connaissance des facteurs de risque, des disparités entre les pays ou les régions d'un même pays. Elle est cependant à peu près connue, pour les thromboses veineuses profondes (TVP), avec des chiffres d'environ 1 ‰ dans les pays développés, augmentant avec l'âge (de

1 ‰ dans l'enfance, à 1 % pour les plus de 70 ans) de façon linéaire. Pour les patients présentant un déficit d'une des protéines de la coagulation, on estime cette incidence à 2 % par an [6; 15; 26; 36; 43; 56; 62; 68; 80; 86; 88].

Enfin, dans 50 à 70 % des cas, on ne retrouverait pas de facteur déclenchant à un épisode de MTE. La MTE est alors considérée comme « idiopathique », « inexplicée », ou « non provoquée » selon les auteurs [12; 33].

La prévalence des déficits retrouvée dans la littérature est variable selon les méthodologies, dépendant notamment de :

- leur type épidémiologique (études rétrospectives ou prospectives),
- la prise en compte des sujets sains ou porteurs de thrombose,
- de la restriction de la population étudiée aux antécédents familiaux,
- de la réalisation du bilan dès le premier épisode ou lors des récurrences.

Si la prévalence des déficits chez les patients ayant présenté une thrombose veineuse est bien connue, en revanche, la thrombogénicité de ces différents déficits est plus difficile à évaluer car nécessitant un suivi au long terme sur des cohortes de patients possédant le déficit étudié.

B) Le déficit en PC

La protéine C est une protéine vitamine K dépendante, inhibitrice physiologique de la coagulation, circulant dans le plasma sous forme inactive. Elle est activée au niveau de la cellule endothéliale par la thrombine en présence de deux cofacteurs, la thrombomoduline et la protéine S ; elle permet alors la protéolyse des facteurs V et VIII. Ces deux facteurs sont des puissants activateurs de la coagulation, car ils sont impliqués dans les boucles de rétro-activation de la thrombine.

Ce déficit entraîne donc une production accrue de thrombine, d'où une forte tendance thrombotique.

Le déficit de cette protéine est une cause de thrombophilie connue depuis les années 80. Le déficit constitutionnel est transmis sur le mode autosomique dominant.

Le déficit acquis s'observe dans l'insuffisance hépatique, la prise d'anti-vitamine K ou la coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD). Selon certains auteurs, il existerait de plus un inhibiteur physiologique de la protéine C, dont les taux augmentent avec l'âge, entraînant un risque accru de MTE, sans que le mécanisme soit parfaitement établi [69; 72; 74].

Les cas de déficit homozygotes (ou hétérozygotes composites) sont très rares, de 1/160.000 à 1/360.000 naissances, se révélant bruyamment par un purpura fulminans néonatal, des nécroses tissulaires ou cutanées [86].

L'hétérozygotie est plus fréquente. Sa prévalence est d'environ 1 % dans la population générale, de 5 à 10 % lors d'un premier épisode de TV, et jusqu'à 5 à 32 % lors des épisodes récurrents [46; 56; 62; 64; 65; 73; 76; 91; 97].

L'incidence de la MTE, pour les patients présentant un déficit en Protéine C, est d'environ 4 % à 4 % par an, avec un risque relatif multiplié par 8 à 10 [15; 39; 41; 43; 58; 64; 72; 77; 93; 98].

C) Le déficit en PS

La protéine S est une glycoprotéine plasmatique vitamine K dépendante ; seule la partie libre est un cofacteur nécessaire de la protéine C activée, régulée par la thrombine (qui scinde la protéine S). La partie liée forme un complexe avec la C4b binding protein (protéine de régulation du complément). Ce déficit est une cause de thrombophilie connue depuis les années 80.

Le déficit constitutionnel, de transmission autosomique dominante, est essentiellement hétérozygote. Les rares situations de déficits homozygotes entraînent en général un décès rapide en néonatalogie [86].

Le déficit acquis peut être mis en évidence dans plusieurs situations telles que : l'insuffisance hépatique, les CIVD, l'infection évoluée par le virus de l'immuno déficience humaine (VIH), les traitements par Warfarine ou par L-asparaginase, les syndromes néphrotiques, les néoplasies, les connectivites mixtes, le lupus érythémateux, la maladie de Behçet... [13; 27; 28; 44; 47; 48; 54; 55; 59; 75; 84; 87; 92; 95].

Concernant l'infection par le VIH, le déficit serait probablement secondaire à une diminution de la partie libre, surtout lorsque le taux de CD4 est inférieur à 100 cell/ul. De plus, la présence d'anticorps anti-PS a été mise en évidence dans cette pathologie, sans explication physiopathologique évidente à ce jour.

Chez les patients traités par Warfarine, et présentant ce déficit, il existe un risque augmenté de nécrose cutanée.

L'hypercoagulabilité des syndromes inflammatoires serait pour une part expliquée par un déficit de la forme libre de la protéine S en raison de l'augmentation de la fixation de la partie liée de la protéine à la C4BbP dont la synthèse est augmentée dans l'inflammation. Il en résulte un défaut d'activité de la protéine C activée et un risque thrombogène accru.

La prévalence du déficit en Protéine S est similaire à celle du déficit en protéine C. Elle est inférieure à 1 % dans la population générale, de 5 à 10 % lors d'une première TV, et de 1 à 31 % lors d'épisodes récurrents [30; 46; 56; 64; 65; 76; 91; 97; 100].

L'incidence de la MTE chez les patients porteurs d'un déficit en protéine S est globalement identique à celle des patients déficitaires en protéine C. Elle est évaluée entre 1,6 et 3,5 %. Le risque relatif est également multiplié par 10 [15; 39; 41; 58; 64; 73; 93; 98].

D) Le déficit en ATIII

L'antithrombine est une glycoprotéine de synthèse hépatique, puissant inhibiteur physiologique de la coagulation par formation de complexes inactifs irréversibles avec des facteurs activateurs de la coagulation tels que la thrombine, et les facteurs IX, X, XI, XII. Ces actions inhibitrices sont accélérées par la présence de l'héparine (l'héparine étant le cofacteur de l'AT III) [10].

Ce déficit a été la première cause identifiée de thrombophilie en 1965.

Le déficit constitutionnel est de transmission autosomique dominante, avec des formes homozygotes exceptionnelles [1; 52; 71].

Le déficit acquis peut être observé lors d'une augmentation de sa consommation (au cours des CIVD, ou d'une héparinothérapie à doses curatives,

par exemple), lors d'une diminution de synthèse (dans l'insuffisance hépatique, la prématurité), lors d'une augmentation de l'excrétion (dans les syndromes néphrotiques, les colites exsudatives).

D'autres situations diverses peuvent entraîner un déficit acquis ; telles qu'un traitement par L-asparaginase ou oestrogènes (et surtout pilule du lendemain), les chirurgies (surtout vasculaire), les hémopathies...[3; 16].

Le déficit en antithrombine III est plus rare que les déficits en protéine C et S. Sa prévalence est inférieure à 1 % dans la population (certains avançant des chiffres de 1/2000 à 1/20000), d'environ 5 à 10 % lors d'un premier épisode de TV, et de 3 à 36 % en cas de TV récurrentes [15; 52; 56; 64; 65; 71; 73; 91; 98].

Chez les patients présentant un déficit en antithrombine III, l'incidence des MTE serait d'au moins 0,9 % de TVP par an, avec un risque relatif très fort mais très variable selon les études, multiplié par 8 à 50 [15; 39; 41; 43; 52; 64; 97; 99]. Ainsi, 30 à 80 % de patients porteurs du déficit feront une TVP dans leur vie, dont 80 % avant d'atteindre l'âge de 40 ans [33].

Dans la littérature, la pathogénicité est essentiellement établie pour les TVP.

La relation de risque est bien moins claire pour les thromboses veineuses superficielles (TVS) ou les thromboses artérielles [15; 33; 58; 64].

De plus, la thrombogénicité de ce déficit est supérieure à celle des autres déficits, avec des risques relatifs multipliés par 4 par rapport à la RPCa, par 3 par rapport au déficit en PS, et par 2 par rapport au déficit en PC.

De telle sorte qu'une recommandation particulière a été émise pour les patients porteurs de ce déficit : ils doivent être traités 1 an, dès le premier épisode de MTE ; contrairement aux patients porteurs d'autres déficits pour lesquels la durée du traitement ne doit pas dépasser 6 mois.

De plus, pour Hirsh, il importe de rechercher particulièrement ce déficit chez les patients jeunes ou en cas d'histoire familiale ; lors d'épisodes idiopathiques ou de siège inhabituel ou survenant pendant la grossesse ; et dans les cas de résistance à l'héparine [52].

E) La résistance à la protéine C activée (RPCa)

Cette anomalie, découverte par Dahlbäck en 1993 est reconnue depuis comme la cause héréditaire la plus fréquente de thrombophilie [6; 65].

Un an plus tard, Dahlbäck mettait en évidence une mutation dans l'exon 10 en position 1691 du gène, avec substitution de guanine pour adénine, conduisant au remplacement de l'Arginine en position 506 par la Glutamine, dans un site crucial de clivage de la protéine C. Cette mutation sur le gène du facteur V, appelée facteur V Leiden (FV Leiden), rend le facteur Va résistant à l'action de la Protéine C activée, empêchant sa transformation en facteur inactif. Elle est donc responsable d'un état d'hypercoagulabilité. Toutes les résistances à la protéine C activée ne sont pas expliquées par la mutation Leiden. Cette anomalie est cependant retrouvée dans 94 % des cas [85]. Depuis, de nouvelles mutations ont été découvertes, telles que le facteur V Cambridge ou Hong-kong, et plus récemment le facteur V R2 allèle ; sans que leur caractère thrombogène ait pu être prouvé, hormis pour la mutation homozygote de l'haplotype HR2 dont le risque relatif de TV est significativement supérieur à celui de la population générale [11; 42; 60].

Il existe aussi quelques causes de résistance acquises, par le biais de l'élévation du taux de facteur VIII, ou par la présence d'anticoagulants de type lupique.

Le facteur V Leiden serait présent dans 2 à 15 % de la population générale, caucasienne ; dans d'autres populations, cette fréquence est bien moins importante, avec des taux avoisinant 0 en Asie du sud-est, en Afrique et en Australie. Les patients issus de ces populations immigrées aux Etats-Unis, auraient, quant à eux, des prévalences autour de 1 à 2 %. La prévalence des patients homozygotes dans la population serait de 1/5000.

Chez les patients hétérozygotes ayant présenté une MTE, cette prévalence se situerait entre 15 et 40 % des patients, et aux alentours de 50 % des patients avec des antécédents familiaux de MTE ; avec une prévalence du facteur V Leiden jusqu'à 44 % chez les prégnantes présentant une maladie thromboembolique [6; 9; 15; 31; 37; 39; 51; 56; 60; 64; 65; 66; 82; 91].

F) La mutation 20210 A du facteur II

C'est une mutation située sur le gène du facteur II, en position 20210, avec remplacement de l'adénine par la guanine, entraînant une augmentation de synthèse du facteur II par le foie, responsable d'une augmentation de la concentration de prothrombine dans le plasma.

Elle a été découverte en 1996 et représente actuellement la seconde cause génétique, en terme de fréquence, d'anomalies héréditaires prédisposant à un risque de MTE [65].

Cette mutation du gène de la prothrombine est retrouvée chez 2 à 4 % de la population caucasienne, avec une prévalence deux fois plus élevée au sud qu'au nord de l'Europe. Cette dernière s'élève de 10 à 20 % chez les patients porteurs de MTE [9; 31; 34; 51; 56; 65; 66].

Chez les patients porteurs de la mutation, on note une incidence de la MTE d'environ 1,3‰ par an, avec un risque relatif calculé qui est multiplié par 2 à 8 par rapport aux patients indemnes [8; 65; 99].

Comme pour le facteur V Leiden, la responsabilité de cette mutation dans les récurrences de MTE est incertaine, les études ne trouvant pas de différences significatives par rapport aux patients sains. En revanche, comme pour le facteur V (FV) Leiden, les femmes enceintes, ou dans le post-partum, porteuses de ce déficit ont un risque relatif multiplié par 3 à 8 de thrombose veineuse [99].

L'association de ces deux mutations, FV Leiden et mutation du facteur II, augmente, comme on pouvait s'y attendre, l'incidence de MTE aux environs de 4,2 ‰. Le risque relatif, quant à lui, est alors multiplié par 4 à 20 fois selon les études. Les doubles hétérozygotes ont une prévalence d'environ 2 % contre 1 ‰ en estimation attendue, suggérant une potentialisation des 2 déficits. L'âge au premier épisode est d'environ 5 ans plus précoce [32; 40; 66]. Ce qui a été démontré pour les autres associations de déficits, hormis pour le déficit en protéine C [99].

La prévalence de la mutation du facteur II chez les patients porteurs du facteur V Leiden est d'environ 10 à 20 % ; la réciproque étant de 20 à 25 % [20; 23].

De même, le risque de récurrence de 30 % environ chez les patients avec une mutation du FV, passerait à 65 % pour les patients doubles hétérozygotes [34; 70].

G) Le syndrome des antiphospholipides (SAPL)

Les antiphospholipides sont des anticorps dirigés contre des protéines se liant aux phospholipides (composants normaux des membranes cellulaires), dont le chef de file est la cardiolipine ; ils désignent une famille d'anticorps comprenant les anticoagulants de type lupique ou anti-prothrombinase et les anticorps anti-cardiolipines.

Le syndrome des anti-phospholipides est défini par l'association de critères cliniques, tels que la présence d'une thrombose veineuse profonde (TVP), d'une thrombose artérielle, d'au moins trois fausses couches avant 12 semaines d'aménorrhée, ou d'une fausse couche d'un fœtus formé après 12 semaines d'aménorrhée, et de critères biologiques (présence des anticorps).

Les anticorps anti-phospholipides perturbent les réactions enzymatiques à la surface des membranes endothéliales, ce qui conduit d'une part à l'augmentation de thromboxane A2 (pro-agrégant plaquettaire et vaso-constricteur) et d'autre part à un déséquilibre du système de la coagulation sur le versant prothrombotique (diminution d'activation de la protéine C par la thrombomoduline et la protéine S).

Ce syndrome a été décrit lors de nombreuses pathologies dont la plus fréquente est le lupus érythémateux disséminé. Il est rencontré dans des pathologies aussi variées que les autres connectivites (la sclérodermie, la maladie de Gougerot-Sjogren, la polyarthrite rhumatoïde), les infections (VIH, virus de l'hépatite C, la maladie de Lyme), les traitements inducteurs (procainamide, bêta-bloquants, hydralazine), les cancers solides et les hémopathies malignes, la sarcoïdose, la maladie de Crohn etc....[2 ;3 ;95 ;96] Lorsque aucune cause n'est retrouvée, on conclut à un syndrome primaire des anti-phospholipides.

La fréquence des anticorps anti-phospholipides reste d'évaluation difficile, car elle dépend du seuil retenu pour considérer un titre d'anticorps comme

pathologique, au moins pour le syndrome primaire des anti-phospholipides. Au cours du lupus systémique, la prévalence du SAPL serait d'environ 30 % [95].

Son incidence est évaluée à 1 ‰ dans la population générale, et de 1 à 15 % lors du bilan d'une TVP [6; 19; 56; 65; 96].

En présence d'anticorps anti-phospholipides, le risque relatif est évalué aux alentours de 5 à 10. Cette anomalie est la cause la plus fréquente des AVC ischémiques du sujet de moins de 40 ans [45; 56; 58; 65; 94].

H) Les dysfibrinogénémies

Ce sont pour l'essentiel des anomalies qualitatives variables du fibrinogène du plasma sanguin, elles peuvent être congénitales (affection rare autosomique dominante) ou acquises (insuffisance hépato-cellulaire surtout), et entraînent des anomalies de la conversion du fibrinogène en fibrine.

I) Implications pratiques

De récentes recommandations ont été émises concernant le type et à la durée de traitement. Ont notamment été précisées les indications du bilan de thrombophilie en fonction du caractère expliqué ou non de l'épisode, de l'âge du patient et de ses antécédents.

En milieu médical, il est recommandé d'utiliser une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), en traitement préventif de la MTE pour des patients présentant un facteur de risque (FDR) chronique et une affection aiguë infectieuse ou rhumatismale (la dose de 40 mg d'Enoxaparine ayant été reconnue comme optimale) [22; 89; 90].

Pour les épisodes avérés, le choix thérapeutique est encore laissé au clinicien entre une HBPM et une héparine non fractionnée (HNF) par voie intra veineuse ou par voie sous cutanée ; cependant, la préférence actuelle se dirige vers les HBPM en raison de leur facilité d'utilisation et du moindre risque de récurrence. Ce

traitement devra être réalisé pendant au moins 5 jours (dont au moins 4 jours de chevauchement avec le traitement anticoagulant oral).

En prévention secondaire, l'attitude classique d'utiliser les antivitamine K (AVK) –avec un objectif d'INR entre 2 et 3- est toujours de rigueur ; ce traitement entraînant moins de récurrences qu'un traitement par HBPM au long cours.

La durée du traitement varie en fonction des FDR et du caractère expliqué ou non de l'événement thromboembolique. Elle est

- d'au moins 3 mois, pour des FDR réversibles ou limités dans le temps ;
- d'au moins 6 mois en cas de premier épisode inexpliqué ;
- d'1 an ou plus, en cas de récurrence d'épisodes inexpliqués, de déficience en ATIII ou de persistance de FDR. En cas de haut risque de récurrences, l'efficacité de l'hypocoagulation au long cours a été largement démontrée même si l'on prend en compte l'augmentation du risque hémorragique. [83]

Pour les mutations hétérozygotes des facteurs II et facteurs V, les recommandations préconisent le même traitement que pour les sujets indemnes [32; 34].

En cas de contre-indications à un traitement par AVK, le recours aux héparines est possible, même en traitement prolongé.

En cas de thrombose veineuse profonde au niveau sous poplitée, un traitement pour 6 à 12 semaines est suffisant.

Les recommandations actuelles quant aux indications du bilan de thrombophilie, concernent les patients présentant [53] :

- un premier épisode de MTE avant 50 ans,**
- des épisodes récurrents de thrombose artérielle ou veineuse,**
- un épisode de MTE dans une localisation anatomique inhabituelle,**
- une histoire familiale de MTE (parents au 1° degré),**
- des fausses couches à répétition,**
- ou une MTE inexpliquée quel que soit l'âge de survenue.**

Le coût d'un bilan complet de thrombophilie est détaillé dans le tableau I.

Marchetti démontre que la recherche d'une mutation du facteur II et du facteur V est efficiente d'un point de vue économique. Aux Etats Unis, alors que le coût de cette recherche s'élève à 60 \$, traiter pendant 2 ans des patients doubles

hétérozygotes préviendrait 6 TVP (et 1 embolie pulmonaire), en entraînant 0,9 accidents hémorragiques majeurs. Ces données sont confirmées par d'autres auteurs, dont Press et Eckman [38; 63; 82].

Tableau I
Coûts des bilans de thrombophilie

Coût du bilan	Prix au CHU	Nomenclature sécurité sociale
TP	0,31 E	B20=5,4 E
TCA	0,32	B25=6,75
Fibrinogène	0,35	B35=9,45
TT	0,37	B15=4,05
ACC	0,64	B45=12,15
Antithrombine	2,4	B40=10,8
Protéine C	7,22	B50=13,5
Protéine S	7,35	B50=13,5
RPCA	3,19	26,6 (HN)
Mutation FV Leiden	15	32,9 (HN)
Allèle 20210A du FII	15	56 (HN)
TOTAL	52,15 EUROS	191,1 EUROS

CLASSIFICATION DES POPULATIONS A RISQUE

L'analyse des facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse est, en clinique, primordiale et se doit d'être systématique devant tout patient qu'il soit hospitalisé ou pris en charge en ambulatoire.

Cette analyse est nécessaire dans deux contextes différents :

- confronté à un patient sans thrombose veineuse évolutive, la préoccupation première du clinicien sera de définir le risque thrombotique du patient en fonction de la pathologie aiguë pour laquelle il est amené à le rencontrer et de son terrain (antécédents du patient susceptibles d'augmenter le risque thrombogène de base). Une fois le risque évalué, il pourra décider ou non de prescrire un traitement préventif.
- Devant un patient présentant brutalement une thrombose veineuse (embolie pulmonaire - assimilée comme thrombose veineuse- et phlébite profonde ou superficielle), outre l'urgence du traitement curatif, le clinicien devra mettre en œuvre une démarche étiologique basée en premier lieu sur l'analyse de la situation clinique dans laquelle est survenue l'événement thromboembolique. Cette analyse consistera à évaluer le risque thrombotique avant la survenue de la thrombose et sera donc en tout point identique à la précédente. Sa finalité est cependant différente : il ne s'agit plus ici de décider d'une attitude préventive mais de tenter d'expliquer l'événement thrombotique :
 - Ce dernier est survenu dans un contexte clinique de haut risque thrombotique, l'enquête étiologique paraclinique devra être limitée.
 - L'événement survient en dehors de tout contexte étiologique évident, le bilan étiologique devra être systématique (mais non exhaustif), la surveillance clinique devra être attentive et l'hypothèse d'une thrombophilie devra être soulevée.

A) Patients sans thrombose veineuse.

L'analyse du risque est codifiée par des conférences de consensus permettant de définir trois niveaux de risque selon le potentiel thrombogène des situations cliniques dans lesquelles se trouve le patient. Un traitement préventif est préconisé lorsque le risque est fort ou modéré, représenté en majeure partie par les situations chirurgicales.

En milieu médical exclusif, le poids thrombogène des facteurs de risque faisant encore l'objet d'investigations cliniques, la conduite à tenir en terme d'initiation d'un traitement préventif reste à préciser. Elle fait de plus en plus appel à une analyse chronologique des facteurs de risque en différenciant bien les facteurs transitoires et les facteurs permanents.

Ainsi, l'étude MEDENOX [90], a permis de préciser les indications du traitement préventif en milieu médical en rationalisant l'attitude préventive sur une base chronologique : les patients traités préventivement étaient tous porteurs d'au moins un facteur de risque chronique et d'un facteur de risque aigu (une pathologie infectieuse ou rhumatismale).

De même, notre équipe a montré l'intérêt d'une telle analyse chronologique au cours de 3 études prospectives [79; 80; 81]. L'analyse des facteurs de risque aigus, plus axées sur les données physiopathologiques, était plus détaillée que dans l'étude MEDENOX [90].

B) Patients avec thrombose.

Le concept de TVP idiopathique c'est à dire sans explication étiologique apparente au terme d'un bilan clinique et paraclinique regroupe selon les auteurs en fait beaucoup de situations cliniques différentes, à l'origine de confusions d'ordre sémantique :

Certains auteurs n'exigent pour considérer comme « logique » un événement thrombotique que la présence d'un FDR quelle que soit son évolutivité (aiguë ou chronique). Ainsi une TVP idiopathique est définie par l'absence totale de FDR de thrombose connu.

D'autres auteurs assimilent les thromboses idiopathiques à celles survenant dans des contextes de thrombophilies (dont nous avons vu la définition) .

Pour certains, le terme idiopathique évoque en fait la possibilité d'une thrombose paranéoplasique et doit donc faire craindre et rechercher un cancer évolutif.

Enfin, pour d'autres auteurs encore, une thrombose est idiopathique lorsque aucune explication physiopathologique à la survenue de cet événement ne peut être avancée.

Pour l'analyse des FDR qui constitue la base du travail présenté ici, nous nous rangeons dans cette dernière catégorie, postulant que l'analyse de la situation thrombogène doit être basée sur les éléments physiopathologiques de la triade de Virchow et doit tenir compte de la chronologie des FDR. Nous détaillerons plus tard (cf. chapitre méthodologie) les critères résultant de cette réflexion permettant de classer les événements thromboemboliques dans les groupes « expliqués » et « non expliqués ».

L'ETUDE

A) OBJECTIFS DE L'ETUDE

Cette étude avait pour objectif principal de préciser l'intérêt du bilan de thrombophilie chez des patients présentant une TVP inexpliquée, en Médecine Interne, en évaluant :

- 1) le rendement global de ce bilan fait à titre systématique devant toute thrombose inexpliquée par le calcul de la prévalence de la thrombophilie, quel que soit le déficit retrouvé.
- 2) la prévalence de la thrombophilie au sein de trois groupes suspects d'être à plus haut risque, à savoir :
 - les patients de moins de 40 ans;
 - les patients ayant des antécédents familiaux de maladie thromboembolique inexpliquée;
 - les patients ayant des facteurs de risque transitoires.

Cette évaluation visait à confirmer ou infirmer l'attitude actuellement admise préconisant, de façon relativement empirique, de réaliser systématiquement le bilan de thrombophilie chez les patients ayant présenté un événement thromboembolique inexpliqué.

L'objectif secondaire de cette étude était de valider notre démarche analytique reposant sur la chronologie des FDR. Cette analyse postule qu'un événement thromboembolique expliqué doit survenir dans un contexte favorisant (terrain clinique sous jacent ou facteur permanent) et être déclenché par un FDR aigu ou transitoire.

Notre étude a donc concerné des patients n'ayant que des FDR transitoires ou que des FDR permanents, mais jamais une association entre ces deux types de FDR.

Si cette analyse est correcte, et que l'on considère que la thrombophilie constitue un terrain favorisant (ou FDR permanent), nous devrions trouver une incidence plus élevée de thrombophilie chez les patients n'ayant que des facteurs de risque transitoires lors de l'évaluation initiale.

B) METHODOLOGIE

1) Type de l'étude

Il s'agissait d'une étude prospective et évaluative sur la population hospitalisée dans les trois unités de Médecine Interne A du C.H.U de Nantes ayant un recrutement polyvalent en pathologie aiguë, sur une capacité totale d'accueil de 65 lits.

Aucun examen invasif autres que ceux normalement indiqués n'a été réalisé pour les seuls besoins de l'étude, de telle façon que le recueil du consentement éclairé du patient n'était pas nécessaire à l'inclusion.

2) Durée de l'étude

L'inclusion des premiers patients a débuté en juillet 2000. L'étude s'est prolongée jusqu'en juillet 2002, date des derniers examens cliniques. Les recueils de données se sont poursuivis jusqu'en juillet 2003.

3) Patients éligibles, critères d'inclusion et d'exclusion

Etaient éligibles tous les patients admis dans le service pour une maladie thromboembolique aiguë, authentifiée par écho-doppler, scintigraphie ou scanner thoracique spiralé, à l'exception des patients :

- présentant un antécédent récent (moins de 6 mois) de MTE,

- dont le consentement pour réalisation de la recherche génétique était impossible ;
- dont le profil psychiatrique rendait illusoire le suivi.

Les patients étaient éligibles quelque soit le siège de la TV, à savoir : une thrombose veineuse profonde ou superficielle avec/ou sans embolie pulmonaire, une embolie pulmonaire seule, une thrombose porte, une thrombophlébite cérébrale ou une thrombose cave.

Après analyse initiale, le jour de l'admission, les patients avec un facteur de risque majeur ou avec l'association de FDR transitoire et permanent étaient exclus.

Ont été alors inclus tous les patients porteurs d'une maladie thromboembolique veineuse inexpliquée (cf. chapitre analyse), définie par l'absence d'association entre FDR transitoires et permanents.

Trois groupes pouvaient alors être identifiés :

- patients sans aucun facteur de risque
- patients avec des FDR permanents uniquement
- patients avec des FDR transitoires uniquement.

4) Analyse du caractère expliqué des évènements thromboemboliques

Après analyse des FDR [4; 5; 7; 12; 17; 24; 29; 32; 50; 56; 58; 61; 65; 79; 80; 81; 86; 90; 101] nous avons considéré comme expliquées les MTE survenant dans les conditions suivantes :

- * présence d'un facteur de risque transitoire majeur (compression extrinsèque ; paralysie totale et récente d'un membre inférieur, de moins de trois mois) ;
- * association d'au moins un facteur de risque transitoire et d'au moins un facteur de risque permanent. (cf. Tableau II)

Les facteurs de risque ont été considérés comme permanents lorsqu'ils évoluaient depuis plus de trois mois. Il s'agissait :

- de l'âge supérieur à 60 ans,
- de l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 27),
- des antécédents personnels de TVP et/ou de maladie post-phlébitique,
- de l'insuffisance veineuse,
- de la perte de la déambulation,
- de l'insuffisance cardiaque,
- de l'insuffisance respiratoire,
- de cancers évolutifs,
- de compressions extrinsèques,
- de la contraception par oestrogènes,
- de la grossesse,
- des déficits congénitaux en protéines de la coagulation,
- de la résistance à la protéine C activée,
- d'un anticoagulant circulant,
- des hyperplaquettes supérieures à 800 000,
- des polyglobulies,
- et des syndromes inflammatoires chroniques.

Les facteurs de risque ont été considérés comme transitoires lorsqu'ils évoluaient depuis moins de trois mois. Il s'agissait :

- de l'alitement,
- de la décompensation cardiaque,
- de la décompensation respiratoire,
- de la déshydratation et autres situations d'hypovolémies,
- du syndrome inflammatoire aigu (d'origine infectieuse, néoplasique, immunologique...),
- du post-partum,
- d'une thrombocytose aiguë supérieure à 800 000,
- de polyglobulie aiguë,
- de polynucléose supérieure à 30 000.

Tableau II
Situations à risque de maladie thromboembolique

F.D.R PERMANENTS <i>Evoluant depuis plus de 3 mois</i>	<i>ET</i>	F.D.R TRANSITOIRES <i>Evoluant depuis moins de 3 mois</i>	<i>OU</i>	F.D.R MAJEUR
Age supérieur à 60 ans Obésité (BMI supérieur à 27) Antécédents de TVP Perte de déambulation Insuffisance cardiaque Insuffisance respiratoire Insuffisance veineuse Cancer évolutif Contraception par oestrogènes Grossesse Déficits congénitaux en protéines de la coagulation Résistance à la protéine C activée Anticoagulant circulant Compression extrinsèque Thrombocytose > 800.000 Hématocrite > 52 %		Alitement Décompensation cardiaque Décompensation respiratoire Déshydratation Syndrome inflammatoire aigu Post-partum Hyperplaquettose > 800.000 Hématocrite > 52 % Polynucléose > 30.000		Paralysie complète d'un membre inférieur Compression extrinsèque symptomatique

5) Analyse des facteurs de risque

Le recueil des données a été réalisé tout au long de l'étude par le même clinicien au lit du patient, de façon hebdomadaire dans les trois unités pendant les deux années de l'étude, et consistait, de façon systématique, en :

* un interrogatoire, à la recherche d'antécédents personnels et familiaux de TVP, d'EP, de thrombophilie connue, de séquelles à type de maladie post-phlébitique, d'une perte de déambulation récente ou ancienne (et l'étiologie responsable le cas échéant), d'une prise de contraceptif oral (en précisant la dose

d'œstrogènes contenue), d'une grossesse en cours, d'antécédents guéris, anciens ou en cours de néoplasie.

* un examen clinique, à la recherche d'une obésité, d'insuffisance veineuse, de varices, d'insuffisance cardiaque ou respiratoire, de signe patent de déshydratation, d'adénopathies ou de masse tumorale.

* un bilan biologique minimal, comportant numération-formule sanguine, taux de plaquettes, temps de prothrombine, temps de céphaline activé, C réactive protéine, électrophorèse des protéines plasmatiques, fibrinogénémie.

* une radiographie pulmonaire.

Selon les points d'appel clinique ou biologique, le bilan était complété de tout autre examen paraclinique nécessaire.

6) Critère principal de jugement

Le critère principal de jugement était l'existence d'une anomalie prédisposant aux MTE, dépistée par le bilan de thrombophilie suivant à la recherche :

- d'un déficit en protéine C ;
- d'un déficit en protéine S ;
- d'un déficit en ATIII ;
- d'une résistance à la protéine C activée ; avec recherche, par biologie moléculaire, du facteur V Leiden si taux inférieur à 2 ;
- d'une mutation G20210A du gène du facteur II par biologie moléculaire ;
- d'un bilan d'hémostase avec TCA, et recherche secondaire d'un anticoagulant circulant en cas d'allongement spontané du TCA, non corrigé par le plasma témoin;
- du taux de fibrinogène.

Un consentement éclairé était demandé à chaque fois pour les recherches en biologie moléculaire.

Ce bilan de thrombophilie était réalisé au moins un mois après l'arrêt du traitement.

Lorsqu'un traitement « à vie » était préconisé, le bilan ne comportait pas la recherche des déficits en protéine C et S.

7) prise en charge thérapeutique et suivi

Tous les patients ont reçu un traitement anticoagulant par AVK, en l'absence de contre-indications.

Les patients présentant un premier épisode de MTE étaient traités 6 mois au minimum. Tous les patients ont été revus en consultation après 6 mois de traitement, par l'angiologue de ville ayant pratiqué l'examen initial, ou par le médecin référent du service. Un contrôle échographique était alors pratiqué.

En fonction de la persistance ou non des facteurs de risque, et des résultats de l'écho-doppler veineux des membres inférieurs, le traitement était, en accord avec les recommandations actuelles [34; 38; 63; 83] :

- soit arrêté de façon progressive, et le bilan prescrit un mois après l'arrêt ;
- soit reconduit pour 3 à 6 mois, et le bilan était alors différé ;
- soit prolongé « à vie », lorsqu'il s'agissait du deuxième épisode de MTE. Le bilan était alors réalisé immédiatement, à l'exception des recherches des déficits en protéines C et S.

8) exploitation statistique

Les variables quantitatives ont été comparées par le test de Student lorsque les populations suivaient une distribution normale, ou par le test de Wilcoxon dans le cas contraire.

La normalité de la population a été évaluée par le test de Kolmogorov et l'analyse de l'équivariance.

Les variables qualitatives ont été comparées par le test du Chi-deux.

C) RESULTATS

1) Données générales

205 patients, respectant les critères d'éligibilité, ont été hospitalisés pour une MTE évolutive pendant la durée de l'étude dans les trois unités de Médecine Interne A. Après examen clinique et bilan biologique, et selon l'étiologie retenue, ils ont été répartis (cf. tableau III) comme suit :

-117 patients exclus d'emblée à l'admission (cf. critères d'exclusion explicités plus haut).

-6 patients exclus au décours de l'hospitalisation.

-82 patients inclus.

La proportion hommes/femmes était de 37/45 chez les patients inclus, de 3/3 chez les patients exclus à posteriori, et de 42/75 chez les patients exclus d'emblée.

Les épisodes thromboemboliques ont consisté essentiellement en des TVP, associés ou non à une EP. 2 patients ont été inclus, qui présentaient une TVP de sièges inhabituels (classés dans « AUTRES » dans le tableau 3). Il s'agissait de patients atteints d'une thrombophlébite cérébrale et d'un syndrome de Budd Chiari.

Tableau III

Répartition des épisodes au sein des 3 groupes

GROUPES, TYPE D'EPISODE	TVP	TVS	MIXTE	E.P	AUTRES	TOTAL
EXCLUS A POSTERIORI	3	1	1	1	0	6
EXCLUS D'EMBLEE	55	4	45	13	0	117
INCLUS	27	3	33	17	2	82
TOTAL	85	8	79	31	2	205

Parmi les patients éligibles, certains ont bénéficié d'une prévention par leur médecin traitant ou leur angiologue ; plusieurs types de traitement préventif ont été utilisés (cf. tableau IV), sans différence significative entre les groupes.

Tableau IV
Prévention utilisée chez certains des patients.

TYPE DE PREVENTION	GRUPE =INCLUS	GRUPE=EXCLUS
Bandes de contention	1	0
HBPM	6	23
Anti agrégant plaquettaire	4	5
AVK	8	13
Sans traitement	63	82
Totaux	82	123

2) Comparaison des facteurs de risque

Le tableau V expose la fréquence des différents FDR ayant conduit à l'inclusion et l'exclusion des patients. Dans ce tableau, nous prenons en compte la totalité des patients exclus, qu'ils le soient d'emblée, ou à posteriori, pour une meilleure compréhension.

Tableau V

Répartition des différents facteurs de risque entre les groupes

TYPE DE FACTEUR DE RISQUE	FACTEURS DE RISQUE	GROUPE=INCLU	GROUPE=EXCLU
FACTEURS DE RISQUE PERMANENTS	Age > 60 ans	46 (56 %)	104 (84.5 %)
	Body Mass Index > 27	25 (30.5 %)	44 (35.8 %)
	Sédentarité	2 (2,44 %)	3 (2,44 %)
	Perte de déambulation >90 j.	6 (7.32 %)	14 (11.4 %)
	Compression extrinsèque Chronique	0 (0 %)	3 (2,44 %)
	Syndrome occlusif chronique	0 (0 %)	3 (2,44 %)
	Insuffisance respiratoire compensée	4 (4,88 %)	9 (7,3 %)
	Insuffisance ventriculaire gauche compensée	10 (12.2 %)	19 (15.4 %)
	Cancer évolutif	5 (6,1 %)	29 (23,6 %)
	Insuffisance veineuse modérée	26 (31.7 %)	55 (44.7 %)
	Insuffisance veineuse importante	1 (1,22 %)	4 (3,25 %)
	Varices	2 (2,44 %)	46 (37.4 %)
	Oestrogènes >= 30 ug	4 (4,88 %)	3 (2,44 %)
FACTEURS DE RISQUE TRANSITOIRES	Perte de déambulation <=90 j.	4 (4,88 %)	85 (69.1 %)
	Lésion endothéliale	1 (1,22 %)	2 (1,62 %)
	Insuffisance ventriculaire gauche décompensée	0 (0 %)	11 (8.9 %)
	Insuffisance respiratoire décompensée	0 (0 %)	3 (2,44 %)
	Compression extrinsèque aiguë	0 (0 %)	6 (4,88 %)
	Déshydratation	0 (0 %)	1 (0,81 %)
	Chirurgie récente	1 (1,22 %)	7 (5,7 %)
	Post-partum	1 (1,22 %)	1 (0,81 %)
	Femmes enceintes	1 (1,22 %)	2 (1,62 %)
	Syndrome inflammatoire non lié à la MTE	8 (9,75 %)	61 (49,5 %)
FACTEURS DE RISQUE MAJEURS	Paralysie	0 (0 %)	6 (4,88 %)

3) Patients exclus

Les patients pouvaient être exclus dès la première analyse des FDR à l'entrée, en raison de la découverte d'un facteur majeur de thrombose veineuse, expliquant à lui seul la survenue de l'épisode thromboembolique, ou bien dans les cas d'association d'un ou de facteur(s) de risque permanents à un ou des facteur(s) de risque transitoires.

18 patients étaient porteurs d'un FDR majeur. Parmi ceux-ci, 4 avaient une compression extrinsèque infra clinique, 3 avaient une compression extrinsèque clinique, 7 avaient une paralysie totale d'un membre inférieur, 3 venaient d'être opérés (chirurgie thoracique ou abdominale), et 1 a présenté une TVS du membre supérieur suite à la pose d'un cathéter intraveineux.

Après bilan étiologique de l'évènement thromboembolique lors de l'hospitalisation, ou dans ses suites immédiates, 6 patients ont été exclus en raison de la découverte d'une pathologie pouvant expliquer la survenue de la thrombose. Il s'agissait :

- d'une maladie de Vaquez, confirmée après l'hospitalisation, chez un patient de 72 ans avec des ATCD d'insuffisance veineuse fonctionnelle ;
- d'un cancer utérin d'extension loco-régionale avec une compression extrinsèque, confirmés au cours de l'hospitalisation, chez une patiente de 84 ans, alitée depuis 6 mois ;
- d'un cancer pulmonaire généralisé découvert pendant l'hospitalisation. Le facteur déclenchant étant ici représenté par un voyage de 7 heures en voiture ;
- d'une pyélonéphrite aiguë, chez une patiente obèse (indice de masse corporelle supérieur à 31), enceinte de 7 mois ;
- d'une péricardite accompagnée d'un syndrome inflammatoire, découverte pendant l'hospitalisation, chez une jeune femme sous contraception orale à 30 uG depuis plusieurs mois ;
- d'une maladie de Behcet chez un patient aux ATCD de MTE compliquée de maladie post-phlébitique.

Les 99 autres patients étaient exclus d'emblée, car ils présentaient un ou plusieurs FDR permanents et transitoires, associés entre eux. Leur répartition est exposée dans le tableau suivant (tableau VI).

Tableau VI
Caractéristiques des patients exclus

NOMBRE DE FDR TRANSITOIRES	NOMBRE DE FDR PERMANENTS						TOTAL
	1	2	3	4	5	6	
1	18	22	16	7	4	1	68
2	10	11	6	4	1	1	33
3	1	1	0	1	1	0	4
TOTAL	29	34	22	12	6	2	105

4) Patients inclus

Les 82 patients inclus avaient donc soit des facteurs de risque transitoires (N=8), soit des FDR permanents (N= 66), soit aucun FDR (N=8). Cf. Tableau VII

Parmi ces patients, 8 sont décédés en cours d'étude, avant réalisation du bilan de thrombophilie :

- 5 à cause d'un cancer : 2 cancers colorectaux, 1 cancer gastrique, 1 myélome, une leucémie aiguë,
- 1 d'hématome médullaire,
- et 2 de leur âge avancé (de 92 et 95 ans).

8 autres patients ont refusé, en cours de suivi, l'étude biologique de recherche de la thrombophilie, et ont donc été « sortis » de l'étude.

Tableau VII
Répartition des FDR chez les patients inclus

Nombre de facteurs de risque	Nombre de patients
1 permanent	26
2 permanents	15
3 permanents	13
4 permanents	9
5 permanents	3
Sous-total (FDR permanents)	66
1 transitoire	5
2 transitoires	1
Sous-total (FDR transitoires)	8
Aucun FDR	8
Total	82

Les ATCD de MTE ont été précisés pour chaque malade, en différenciant les types de MTE (thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse superficielle, embolie pulmonaire), et leur caractère expliqué ou inexpliqué (cf. tableau VIII). Les patients ayant des ATCD familiaux étaient au nombre de 21. Parmi ceux-ci, 11 seulement ne possédaient pas d'ATCD personnels de MTE. Les 10 autres avaient soit des ATCD personnels de MTE inexpliquée (N=6), soit des ATCD personnels expliqués (N=2), soit, enfin, des ATCD personnels expliqués et inexpliqués (N=2).

Tableau VIII
Antécédents de MTE chez les patients inclus

ATCD MTE / NB D'EPISODES	0	1	2	3	4	6	TOTAL
TVS INEX	79	1	1	1	0	0	82
TVP INEX	65	12	2	1	2	0	82
EP INEX	70	10	2	0	0	0	82
TVS EX	79	0	3	0	0	0	82
TVP EX	72	8	1	0	0	1	82
EP EX	79	3	0	0	0	0	82

5) résultats biologiques

Compte-tenu des 8 décès et des 8 refus de suivi, le dépistage d'une thrombophilie a finalement porté sur 66 patients. Les résultats détaillés concernant la recherche d'un anticoagulant circulant (ACC), de déficit en antithrombine III, en protéine C, en protéine S, d'une résistance à la protéine C activée, de la mutation du facteur V et de la mutation du facteur II sont rapportés dans le tableau IX.

Prévalence du critère principal de jugement.

Chez deux patients (5 et 14), le bilan complet n'a pas pu être réalisé puisqu'ils ont été perdus de vue. Cependant, lors du bilan initial, un allongement spontané du TCA a été constaté chez ces deux patients, confirmé par la présence d'un ACC ; nous avons donc considéré qu'ils étaient positifs vis à vis du critère principal de jugement.

Nous avons ensuite examiné la fréquence du critère principal de jugement (à savoir la positivité du bilan, quel que soit le type de déficit), dans différents groupes ; en fonction de l'âge, en fonction des antécédents familiaux et

personnels de MTE inexpliquée, et en fonction du type de FDR (permanents ou transitoires).

Parmi les 66 patients hospitalisés pour une MTE inexpliquée, 26 patients (soit 40 %) présentaient une thrombophilie (quel que soit le type de déficit).

Prévalence des différentes anomalies de l'hémostase.

L'incidence des ACC, de l'antithrombine III, de la résistance à la protéine C et de la mutation du gène de la prothrombine était respectivement de 10.6 %, 3.1 %, 18 % et 9.3 %.

Nous avons trouvé un taux élevé de déficit en protéine S (20 %), contrastant avec un faible taux de déficit en protéine C (< à 1 %).

Parmi les 8 patients n'ayant que des FDR transitoires, 4 (50 %) avaient un déficit en protéine S, versus 6 patients (14.2 %) sur les 42 patients sans FDR transitoires ($p=0.02$).

Tableau IX Résultats du bilan de thrombophilie

patient	acc	ats	protc	protel	tpca	Leiden	20210 A	conclusion
1	N	N	N	N	1,5	h	N	positive
2	N	N	N	N	2,2		N	negative
3	N	N	AVK	AVK	AVK	N	N	negative
4	N	P	N	N	2,5		N	positive
5	P	PDV	PDV	PDV	PDV	PDV	PDV	positive
6	N	N	N	N	2,6		N	negative
7	N	N	AVK	AVK	AVK	N	N	negative
8	N	N	AVK	AVK	AVK	N	N	negative
9	N	N	N	N	2,3		h	positive
10	N	N	N	N	2,2		N	negative
11	N	N	AVK	AVK	AVK	N	N	negative
12	N	N	N	N	2,2		N	negative
13	N	N	AVK	AVK	AVK	N	N	negative
14	P	PDV	PDV	PDV	PDV	PDV	PDV	positive
15	N	N	N	N	2,4		N	negative
16	N	N	N	N	1,9	N	N	negative
17	N	N	N	P	2,2		N	positive
18	N	N	N	N	2,3		N	negative
19	N	N	AVK	AVK	AVK	N	N	negative
20	N	N	N	N	2,6		N	negative
21	N	N	N	N	2,3		h	positive
22	N	N	N	N	2,3		N	negative
23	N	N	AVK	AVK	AVK	N	h	positive
24	N	N	AVK	AVK	AVK	N	N	negative
25	N	N	N	N	1,6	h	N	positive
26	N	N	N	N	2,2		N	negative
27	N	N	N	P	2,3		N	positive
28	N	N	N	N	2,3		N	negative
29	N	N	N	P	1,6	h	h	positive
30	N	N	N	N	2,3		N	negative
31	N	N	N	N	1,6	h	h	positive
32	N	N	AVK	AVK	AVK	N	N	negative
33	N	N	N	N	2,3		N	negative
34	N	P	N	N	2,2		N	positive
35	P	N	N	N	2,1		N	positive
36	P	N	N	N	2,1		N	positive
37	N	N	N	P	1,6	h	N	positive
38	N	N	N	N	2,6		N	negative
39	N	N	N	N	1,5	H	N	positive
40	N	N	N	N	2,3		N	negative
41	N	N	AVK	AVK	AVK	N	h	positive
42	N	N	N	N	2,1		N	negative
43	N	N	N	N	2,3		N	negative
44	N	N	N	N	2,3		N	negative
45	N	N	AVK	AVK	AVK	N	N	negative
46	N	N	N	N	2,3		N	negative
47	N	N	N	P	1,5	h	N	positive
48	P	N	N	P	2,2		N	positive
49	N	N	N	N	2,3		N	negative
50	N	N	AVK	AVK	AVK	N	N	negative
51	P	N	N	N	2,4		N	negative
52	N	N	AVK	AVK	AVK	N	N	negative
53	N	N	N	P	2,1	N	N	positive
54	N	N	AVK	AVK	AVK	N	N	negative
55	N	N	N	P	2,3		N	positive
56	N	N	N	N	2,3		N	negative
57	N	N	N	N	2,2		N	negative
58	P	N	N	P	2,1		N	positive
59	N	N	N	N	2,2		N	negative
60	N	N	N	N	1,5	h	N	positive
61	N	N	N	N	2,5		N	negative
62	N	N	N	P	1,7	h	N	positive
63	N	N	N	N	2,2		N	negative
64	N	N	N	N	2,2		N	negative
65	N	N	N	N	2,3		N	negative
66	N	N	AVK	AVK	AVK	N	N	negative
Fi	(7/66)	(2/64)	(0/50)	(10/50)	(10/50)	(9/10) tpca+	(6/64)	(26/64)
	PDV	perdu	de	vue		(0/15) AVK		

Prévalence du critère de jugement en fonction de l'âge, des antécédents et du type de FDR.

La distribution des valeurs de l'âge était bimodale (kurtose <1.8). La différence des moyennes d'âge entre les deux groupes de patients avec un bilan de thrombophilie positif ou négatif, n'était pas significative ($p=0.36$); ces moyennes étaient respectivement de 56,7 ans ($N=26$) et de 60,2 ans ($N=40$).

Par contre, le bilan de thrombophilie était plus fréquemment positif chez les patients de moins de 40 ans (64 % vs 32 % ; $p=0.03$). Mais parmi les 9 patients de moins de 40 ans, avec un bilan positif, on retrouvait 5 ACC.

Les patients porteurs d'un ACC étaient plus jeunes (39,7 ans) que ceux sans ACC (63 ans ; $p=0.02$). Nous avons alors supposé que le caractère bimodal de la distribution était dû aux patients avec un ACC. En excluant ces patients de l'analyse statistique, la fréquence de la positivité du bilan de thrombophilie dite « congénitale » n'était finalement pas significativement différente entre les deux groupes de patients de plus et de moins de 40 ans (4/9 versus 15/52 ; $p=0.39$).

Cf. tableau X.

Pour comparer la fréquence de la thrombophilie en fonction de l'existence d'ATCD personnels ou familiaux de MTE, nous avons exclu des analyses les patients ayant un ACC isolé ($N=5$), puisque ce type d'anomalie ne peut être considéré comme un déficit congénital de la coagulation.

Chez les patients ayant des ATCD personnels de MTE, le bilan n'était pas plus fréquemment positif (40% vs 38 % ; $p=0.92$) ; ce résultat reste vrai même lorsque l'on ne prend en compte que les ATCD personnels de MTE inexplicables (45 % vs 36 % ; $p=0.48$).

En revanche, le bilan de thrombophilie s'est avéré plus fréquemment positif chez les patients ayant des ATCD familiaux de MTE (59 % vs 25 % ; $p=0.01$). Cf. Tableau X

Enfin, lorsque l'on compare les groupes définis par notre analyse chronologique des FDR, la prévalence du critère de jugement est uniquement augmentée chez les patients avec des FDR transitoires (75 % vs 34 % ; $p=0.02$). Cependant, la prévalence dans le groupe des patients avec des FDR permanents est évaluée à 36 %, soit 2 à 3 fois la prévalence de la population générale (10 à 15 % selon les sources).

Tableau X
Fréquence de la positivité du bilan de thrombophilie

Facteurs de risque	présent	absent	p
	(%,n/total)	(%,n/total)	
age<40 (ACC compris)	64% (9/14)	32% (17/52)	0.03
age<40 (ACC non compris)	44% (4/9)	30 % (15/50)	0,39
age<50	47% (11/23)	34% (15/43)	0.30
Histoire personnelle de MTE	40% (12/30)	38% (14/36)	0.92
Histoire personnelle de MTE inexpliquée	45% (10/22)	36%(16/44)	0.48
Histoire familiale de MTE (sauf ACC exclusifs)	59% (10/17)	25% (11/44)	0.01
FDR permanents	36% (18/50)	50% (8/16)	0.31
FDR transitoires	75% (6/8)	34% (20/58)	0.02
Aucun FDR	25% (2/8)	41% (24/58)	0.37

Le tableau XI rapporte les âges de survenue de la MTE en fonction des différents types de déficits, en séparant les patients porteurs d'un seul déficit, des patients pluridéficitaires. La MTE survient 20 ans plus tôt chez les patients multidéficitaires (40,3 ans vs 59 ans).

Tableau XI
Age de survenue en fonction du caractère mono ou multidéficitaire

	PATIENTS MULTIDEFICITAIRE		PATIENTS MONODEFICITAIRE	
	DEFICITS ASSOCIES	AGE	DEFICIT ISOLE	AGE
	F II + F V	36	F V (3 patients)	63,6
	F II + F V + PS	26	F II (4 patients)	68,75
	F V + PS (3 patients)	52,3	PS (4 patients)	68,5
	ACC + PS (2 patients)	29,5	AT III (2 patients)	63,5
			ACC (6 patients)	42,5
MOYENNE		40,3		59

D) DISCUSSION

Si l'on considère la population des patients éligibles (N=205), la fréquence de patients présentant un épisode inexpliqué, ici de 40 %, est concordante avec les données de la littérature ; cependant, il faut souligner que, dans la majorité des cas, les auteurs ne prennent pas en compte cette distinction de MTE expliquée ou non.

Concernant les FDR, on note que les patients exclus sont plus âgés que les patients inclus avec des moyennes respectives de 73,5 et 60,7 ans ; cette différence est significative ($p < 0.02$) ; mais l'âge supérieur à 60 ans constitue un FDR chronique impliqué dans la «catégorisation» des patients, ce qui biaise la comparaison.

La fréquence des autres FDR ne peut être comparée d'un groupe à l'autre (patients inclus et exclus), puisque les FDR eux même ont été à la base de la répartition des patients entre ces deux groupes.

Il est à noter, que dans les deux groupes, plusieurs patients bénéficiaient d'une prévention anti-thrombotique, primaire ou secondaire (pour une ACFA, ou pour un épisode de MTE antérieur). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la fréquence d'apparition de MTE entre ces deux groupes ; de même, nous n'avons pas retrouvé d'augmentation de la fréquence des cancers chez ces patients bien que les néoplasies soient réputées grandes pourvoyeuses de MTE évolutives sous traitement.

Chez les 82 patients inclus, les FDR permanents (associés ou non entre eux) sont plus fréquents que les FDR transitoires, respectivement de 66 et de 8. Par ailleurs, chez un nombre non négligeable de patients (8/82), aucun FDR n'a pu être mis en évidence.

Les résultats retrouvés au cours de notre étude concernant la positivité globale du bilan de thrombophilie (d'environ 40 %) sont ceux communément mis

en évidence dans la littérature, dans le contexte spécifique des MTE inexplicées [21; 30].

En revanche, dans les études de Milgic et al chez 121 patients, et de Mateo et al dans une cohorte de 2132 patients, il était retrouvé une incidence plus basse que la notre (aux alentours de 12 %), mais la recherche des mutations des facteurs V et II n'a pas été réalisée.

Dans les populations non caucasiennes, l'incidence globale de la thrombophilie varie de 22 à 58 % [21; 39; 91], avec la restriction qu'il faut apporter aux difficultés rencontrées pour comparer, entre différentes ethnies, des résultats secondaires à une transmission génétique.

Ces données confirment la pertinence de réaliser la recherche d'une anomalie de la coagulation chez les patients présentant ce type de pathologie ; cependant, le résultat du bilan, qu'il soit positif ou négatif, ne modifie pas la conduite à tenir quant au type de traitement ou sa durée (de 6 mois dans tous les cas pour un premier épisode, « à vie » pour les récurrences ; selon les dernières conférences de consensus). Ce bilan s'avère utile surtout pour la famille du patient, et ses descendants directs, chez qui la découverte du même déficit (ou de la même mutation) peut permettre d'initier un traitement préventif, en cas de FDR transitoire individualisé, et ainsi éviter une affection potentiellement mortelle.

Concernant le bilan global de thrombophilie, on trouve une différence significative entre les patients de moins et de plus de 40 ans (64 % vs 32 % ; $p=0.03$) ; cependant, si on s'en tient au bilan excluant les ACC, cette différence n'est plus significative ; on peut donc en conclure que la thrombophilie constitutionnelle n'est pas plus fréquente chez les patients jeunes dans un contexte de MTE inexplicée. Le bilan à la recherche d'une thrombophilie congénitale doit donc bien être réalisé quel que soit l'âge du patient.

Concernant la recherche d'un anticoagulant circulant, le bilan a été positif 7 fois (soit 10,6 %), ce qui correspond aux chiffres rapportés dans la littérature, qui vont de 4 à 16 % [21; 36; 68; 96].

Parmi ces 7 patients, 5 ont moins de 40 ans ; dont 1 avec un déficit associé en PS.

Parmi les 9 autres patients de moins de 40 ans, seuls 4 bilans sont positifs pour les différents déficits (1 en ATIII ; 1 avec mutations hétérozygotes en FII et FV ; 1 avec FV et PS ; 1 avec FII, FV et PS).

Il paraît donc nécessaire de réaliser une recherche d'ACC devant toute MTE inexpliquée, chez un patient de moins de 40 ans, au moins au même titre que les déficits constitutionnels.

En raison du traitement par AVK à vie, les dosages de protéine C et protéine S n'ont pu être réalisés que chez 50 patients sur 66.

Dans notre étude, aucun patient n'était porteur d'un déficit en protéine C. Ce résultat diffère des données de la littérature, puisque avec une prévalence située à 5 % lors des MTE, nous aurions dû découvrir 2 à 3 patients porteurs de ce déficit.

La fréquence du déficit en PS (présent chez nous pour 10 patients sur 50 (20 %)) est lui aussi différent de celui généralement retrouvé dans la littérature. Ces chiffres s'approchent plutôt ceux mis en évidence en Asie [100]. L'explication possible de ce phénomène pourrait être la présence dans notre étude de déficit acquis, alors que la plupart des études de prévalence s'intéresse exclusivement aux déficits constitutionnels sur des MTE ambulatoires. Le caractère acquis de ces déficits pourrait être lié au recrutement de médecine interne. En effet, de nombreuses situations ou pathologies, telles que l'insuffisance hépatique, les CIVD, l'infection évoluée par le VIH, un traitement par Warfarine, par L-asparaginase, un syndrome néphrotique, les néoplasies, les connectivites mixtes, le lupus érythémateux, la maladie de Behçet, peuvent s'accompagner de tels déficits.

La prévalence du déficit en ATIII, de 2/64 patients (3.1 %), est conforme aux chiffres avancés par les différents auteurs qui vont de 1,4 à 7,1 % [21; 30; 39; 46; 73; 91; 97].

La recherche de mutation du FII est positive chez 6 patients sur 64 (9.3 %), là aussi en concordance avec les données de la littérature, de 4 à 18 % [8; 12; 20; 31; 36; 66; 88].

La recherche de mutation du FV est positive chez 9 patients hétérozygotes, et chez 1 patient homozygote, soit 18 %, valeur superposable aux données actuelles, allant de 5 à 40 % [12; 20; 21; 30; 31; 36; 39; 57; 66; 88].

Dans notre étude, la seule patiente avec un déficit homozygote, âgée de 86 ans, ne présentait pas de déficit associé, mais il existait un ATCD de TVP avec EP, et un ATCD familial de MTE.

L'addition des incidences des déficits en AT III, protéine C et protéine S était de 18 % chez nous, plus basse que pour Heijboer et al qui retrouve une incidence combinée de 8 % dans une population de patients avec des MTE inexpliquées et expliquées. Ce résultat montre bien que le fait de sélectionner une population de patients présentant une MTE inexpliquée augmente les chances de découvrir une thrombophilie. Ces données sont conformes aux résultats de Eckman et al, qui montrait la nécessité de réaliser le bilan de thrombophilie chez les patients présentant une MTE inexpliquée, compte tenu de la faible prévalence de ces déficits sur des patients tout venant.

Conformément aux données actuelles, l'âge de survenue de la MTE dans notre étude est d'autant plus précoce que les déficits sont associés, même si nous avons inclus des patients pour lesquels il ne s'agissait pas toujours du premier épisode.

Si l'on s'intéresse aux résultats de notre étude en fonction de l'évolutivité des FDR, on note que la prévalence de la thrombophilie est deux fois supérieure dans le groupe de patients porteurs uniquement de FDR transitoires (75 % vs 36 %). Ce résultat confirme à posteriori notre approche physiopathologique de la MTE basée sur une analyse chronologique des FDR, puisque la thrombophilie semble ici se comporter comme le facteur terrain manquant. Le fait de trouver une prévalence de thrombophilie 2 à 3 fois supérieure dans le groupe des patients avec FDR permanents par rapport à la population générale vient également appuyer cette analyse. En effet, on peut considérer que découvrir un FDR permanent supplémentaire dans ce groupe augmente le risque de MTE sans que le seuil thrombogène ne soit dépasser. Dans ces situations préthrombotiques «borderline», on peut supposer que le FDR transitoire responsable de la survenue de la thrombose ait échappé à la vigilance d'un médecin et même du patient.

De la même manière, il est surprenant que, contrairement aux antécédents familiaux, les ATCD personnels de MTE ne soient pas associés à un risque plus élevé de découverte de thrombophilie. Une des explications réside peut être, là encore, dans le manque de fiabilité de l'interrogatoire pour repérer un FDR transitoire.

CONCLUSION

En prenant en compte l'ensemble de ces résultats, notre étude confirme et quantifie une notion pressentie cliniquement et jusqu'alors jamais démontrée, à savoir la forte prévalence de la thrombophilie chez les patients âgés de moins de 40 ans ou avec des facteurs de risque transitoires ou avec une histoire familiale de maladie thromboembolique.

A la lumière de ces résultats, il est tentant de proposer une nouvelle stratégie de dépistage de la thrombophilie, en ne la recherchant que chez les patients avec un facteur de risque transitoire en première intention, puis chez les patients avec une histoire familiale de maladie thromboembolique en deuxième intention. Enfin, en troisième intention, on ne pourrait pratiquer que la recherche d'anticoagulants circulant chez les patients de moins de 40 ans.

Si nous avons appliqué cette démarche aux 66 patients sur lesquels a porté l'étude biologique, nous aurions trouvé 19 thrombophilies chez 31 patients testés (soit 61 %).

En effet, parmi les 66 patients, 8 présentaient des FDR transitoires isolés, dont 6 avec une thrombophilie mise en évidence.

Parmi les 58 autres patients, 17 avaient des antécédents familiaux de MTE, dont 10 porteurs d'une thrombophilie.

Pour les 41 patients étudiés en troisième ligne, 6 d'entre eux avaient moins de 40 ans, dont 3 présentant une thrombophilie.

Au total, l'analyse proposée aurait donc permis la recherche du bilan chez 31 patients, dont 25 seulement avec un bilan complet et 6 avec une recherche isolée d'anticoagulant circulant. Elle aurait permis de retrouver 19 patients porteurs d'un déficit expliquant la thrombophilie, soit une prévalence de 61 %.

Le rendement serait donc amélioré, au détriment du nombre de thrombophilie découvertes.

Il serait intéressant de réaliser une étude prospective pour évaluer non seulement l'efficacité de cette démarche, mais aussi son utilité, en comparaison avec l'attitude systématique actuellement recommandée.

BIBLIOGRAPHIE

1-AIACH M, FIESSINGER JN, PRIOLLET P, RONCATO M, ALHENC GELAS M, RAINAUT M. Hereditary deficit of antithrombin III. *Ann Med Interne Paris* 1986;137:461-4.

2-AMES PRJ, PYKE S, IANNACCONE L, BRANCACCIO V. Antiphospholipid antibodies, haemostatic variables and thrombosis.-a survey of 144 patients. *Thromb Haemost* 1995;73:768-73.

3-AMES PRJ, TOMMASINO C, IANNACCONE L, BRILLANTE M, CIMINO R, BRANCACCIO V. Coagulation activation and fibrinolytic imbalance in subjects with antiphospholipid antibodies- a crucial role for acquired free protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1996;76:190-4.

4-ANDERSON FA Jr, SPENCER FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:Suppl 9-16.

5- ANDERSON FA, WHEELER HB, GOLDBERG RJ. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1660-64.

6-ANDRE E, SIGURET V, ALHENC-GELAS M, SAINT-JEAN O, GAUSSEM P. Venous thrombosis in older people ; prevalence of the factor V gene mutation Q506. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1545-1549.

7-ARNESEN K. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A autopsy study with regression analysis of possible risk factors. *Act.Chir.Scand.*1991;50:805-810.

8-ARRUDA VR, ANNICHINO-BIZZACHI JM, GONCALVES MS, COSTA FF. Prevalence of the prothrombin gene variant (nt20210A) in venous thrombosis and arterial disease. *Thromb Haemost* 1997; 78:1430-3.

9-BAUER KA. The thrombophilia: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Inter Med* 2001;135:367-73.

10-BAUER KA, ROSENBERG RD. Congenital antithrombin III deficiency: insights into the pathogenesis of the hypercoagulable state and its management using markers of hemostatic system activation. *Am J Med* 1989;87:39S-43S.

- 11-BENSON JM, ELLIGSEN D, EL JAMIL M, JENKINS M, MILLER CH et al.** Factor V Leiden and factor V R2 allele: high-throughput analysis and association with venous thromboembolism. *Thromb haemost* 2001;86:1188-92.
- 12-BOMBELI T, BASIC A, FEHR J.** Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol* 2002;70:126-132.
- 13-BONANNI, BELLOTTI P, BRIGNONE M, CAVALIERE M, DI PEDE E, et al.** Protein S deficiency. Description of a case associated with chronic inflammatory bowel disease. *Minerva Med* 2002;93:309-13.
- 14-BOUNAMEAUX H, SIMONNEAU G.** Embolie pulmonaire. Stratégies actuelles de prise en charge. *Apex ;éditions Frison-roche.*
- 15-BUCCIARELLI P, ROSENDAAL FR, TRIPODI A, MANNUCCI PM, DE STEFANO V et al.** Risk of venous thromboembolism in carriers of Antithrombin III, Protein C, Protein S deficiency, or activated Protein C Resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1026-33.
- 16-BULLER HR, TEN CATE JW.** Acquired antithrombin III deficiency: laboratory diagnosis, incidence, clinical implications and treatment with antithrombin III concentrate. *Am J Med* 1989;87:44-48.
- 17-BURSTEIN R, ALKJAERSIG N, FLETCHER A.** Thromboembolism during pregnancy and the postpartum state. *Lab Clin Med* 1974;78:838.
- 18-CADROY Y, SIE P, BONEU B.** Frequency of a defective response to activated protein C in patients with a history of venous thrombosis. *Blood* 1994;83:2008-09.
- 19-CAPPUCCI G, MARGAGLIONE M, AMES PRJ.** Comparative prevalence of antiphospholipid antibodies and thrombophilic genotypes in consecutive patients with venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:659-65.
- 20-CATTANEO M, CHANTARANGKUL V, TAIOLI E, SANTOS JH, TAGLIABUE L.** The G20210A mutation of the prothrombin gene in patients with previous first episodes of deep-vein thrombosis: prevalence and association with factor V G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T and plasma prothrombin levels. *Thromb Res* 1999; 93:1-8.
- 21-CHEN TY, SU WC, TSAO CJ.** Incidence of thrombophilia detected in southern Taiwanese patients with venous thrombosis. *Ann Hematol* 2003; 82:114-7.
- 22-CLAGETT GP, ANDERSON FA, LEVINE MN, SALZMAN E, WHEELER HB.** Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1992;102:391S-406S.

- 23-COEN D, ZADRO R, HONOVIC L, BANFIC L, RUKAVINA AS.** Prevalence and association of the factor V Leiden and prothrombin G20210A in healthy subjects and patients with venous thromboembolism. *C M J* 2001;42(4):488-92.
- 24-COGO A, BERNARDI E, PRANDONI P, GIROLAMI B, NOVENTA F, SIMIONI P, GIROLAMI A.** Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994;154:164-68.
- 25-CONARD J, HORELLOU MH, SAMAMA M.** Screening for inherited thrombotic disorders. *Res Clin Lab* 1989;19:429-31.
- 26-CONARD J, HORELLOU MH, SAMAMA M.** Incidence of thromboembolism in association with congenital disorders in coagulation and fibrinolysis. *Acta Chir Scand (suppl)* 1988;543:15-25.
- 27-D'ANGELO A, VIGANO-D'ANGELO S, ESMON CT, COMP PC.** Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 1988;81:1445-54.
- 28-DEITCHER SR, ERBAN JK, LIMENTANI SA.** Acquired free protein S deficiency associated with multiple myeloma: a case report. *Am J Hematol* 1996;51:319-23.
- 29-DEMERS C, GINSBERG JS.** Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992;13:645-656.
- 30-DEMIR M, VURAL O, SUNAR H, ALTUM A, YORULMAZ F, OZBAY G.** The prevalence of hereditary thrombophilia in the trakya region of Turkey. *Yonsei Med J* 2000; 41:436-40.
- 31-DE MOERLOOSE P, REBER G, PERREIR A, PERNEGER T, BOUNAMEAUX H.** Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in unselected patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2000; 110:125-9.
- 32-DE STEFANO V, MARTINELLI I, MANNUCCI PM, PACIARONI K et al.** The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210a prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999;341:801-6.
- 33-DE STEFANO V, LEONE G, MASRANGELO S, TRIPODI A, RODEGHIERO F et al..** Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia; retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital

deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994;72:352-8.

34-DE STEFANO V, MARTINELLI I, MANNUCCI PM, PACIARONI K et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation. *Br J Haematol.* 2001;113:630-35.

35-DE STEFANO V, ROSSI E, PACIARONI K, LEONE G. Screening for inherited thrombophilia : indications and therapeutic implications. *Haematologica* 2002;87:1095-1108.

36-DULICUEK P, MALY J, PESUAVOVA L, PECKA M. Prevalence of inherited thrombophilia in young thrombosis patients from the East Bohemian region. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13:569-73.

37-DUMENCO LL, BLAIR AJ, SWEENEY JD. The results of diagnostic studies for thrombophilia in a large group of patients with a personal or family history of thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1998;110:673-82.

38-ECKMAN MH, SINGH SK, ERBAN JK, Kao G. Testing for factor V Leiden in patients with pulmonary or venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 2002;22: 108-24.

39-EID SS. Hereditary deficiencies of antithrombin III, protein C, protein S and the protein C pathway in Jordanian thrombosis patients. *Clin Lab Sci* 2002; 15:196-9.

40-EMMERICH J, ROSENDAAL FR, CATTANEO M, MARGAGLIONE M et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2001;86:809-16.

41-FINAZZI G, BARBUI T. Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of Antithrombin III, Protein C and Protein S. *Thromb Haemost* 1994;71(1):15-18.

42-FOLSOM AR, CUSHMAN M, TSAI MY, ALEKSIC N, HECKBERT SR et al. A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors. *Blood* 2002;99: 2720-2725.

43-FOLSOM AR, ALEKSIC N, WANG L, CUSHMAN M, WU KK, WHITE RH. Protein C, Antithrombin and venous thromboembolism incidence. A prospective population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1018-22.

44-GINSBERG JS, DEMERS C, BRILL-EDWAERDS P, BONA R, JOHNSTON M, WONG A, DENBURG JA. Acquired free protein S deficiency is associated with

antiphospholipid antibodies and increased thrombin generation in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995;98:379-83.

45-GINSBURG KS, LIANG MH, NEWCOMER L, GOLDHABER SZ, SCHUR PH, HENNEKENS CH, STAMPFER MJ. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992;117:992-1002.

46-GLADSON CL, SCHARRER I, HACH V, BECK KH, GRIFFIN JH. The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1988; 59:18-22.

47-GUERMAZI S, REGNAULT V, GORGI Y, AYED K, LECOMPTE T, DELLAGI K. Further evidence for the presence of anti-protein S auto antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:491-8.

48-GUERMAZI S, HAMZA M, DELLAGI K. Protein S deficiency and antibodies to protein S in patients with Behcet's disease. *Thromb Res* 1997;86:197-204.

49-HEIJBOER H, BRANDJES DP, BULLER HR, STURK A, TEN CATE JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 323:1512-6.

50-HEIT JA, SILVERSTEIN MD, MOHER DN, PETTERSON TM, O'FALLON WM, MELTON LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case control study. *Arch Intern Med* 2000; 160:809-15.

51-HESSNER MJ, DINAUER DM, KWIATKOWSKI R, NERI B, RAIFE TJ. Age-dependent prevalence of vascular disease-associated polymorphism among 2689 volunteer blood donors. *Clin Chem.* 2001;47:1879-84.

52-HIRSH J, PIOVELLA F, PINI M. Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features. *Am J Med.*1989;87:34-38.

53-HIRSH J, DALEN JE, GUYATT G. The Sixth ACCP Guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. *Chest* 2001;119:1S-2S;186S-187S.

54-IANNELLO S, PRESTIPINO M, VOLPICELLI G, CAMPIONE R, BELFIORE F. Protein S deficiency and thrombophilia: presentation of a clinical case and review of the literature. *Ann Ital Med Int* 1994;9:153-9.

55-KEMKES-MATTHES B. Acquired protein S deficiency. *Clin Investig* 1992;70:529-34.

- 56-KIM V, SPANDORFER J.** Epidemiology of venous thromboembolic disease. *Emergency medicine clinics of north america* 2001;19:839-59.
- 57-KOSTER T, ROSENDAAL FR, DE RNODE H, BRIET E, VANDENBROUCKE JP, BERTINA RM.** Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342:1503-6.
- 58-LAMBERT M.** Entendu et noté. Maladies thromboemboliques : XVIIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Paris, 6-12 Juillet 2001. *Rev Med Interne* 2002;23:238-42.
- 59-LAVERSUCH CJ, BROWN MM, CLIFTON A, BOURKE BE.** Cerebral venous thrombosis and acquired protein S deficiency: an uncommon cause of headache in systemic lupus erythematosus. *Br J rheumatol* 1995;34:572-5.
- 60-LEE R.** Factor V Leiden: a clinical review. *Am J Med Sci* 2001;322:88-102.
- 61-LOBO RA.** Estrogen and the risk of coagulopathy. *Am J Med* 1992;92:283-85.
- 62-MANNUCCI PM, TRIPODI A.** Inherited factors in thrombosis. *Blood Rev.* 1988;2:27-35.
- 63-MARCHETTI M, QUAGLINI S, BAROSI G.** Cost-effectiveness of screening and extended anticoagulation for carriers of both factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Q J Med* 2001;94:365-72.
- 64-MARTINELLI I, MANNUCCI PM, DE STEFANO V, TAIOLI et al.** Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia : a study of 150 families. *Blood* 1998;7:2353-2358.
- 65-MARTINELLI I.** Risk factors in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001;86:395-403.
- 66-MARTINELLI I, BUCCIARELLI P, MARGAGLIONE M, DE STEFANO V, CASTAMAN G, MANNUCCI PM.** The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol.* 2000;111:1223-29.
- 67-MARTINELLI I, DE STEFANO V, TAIOLI E, PACIARONI K, MANNUCCI PM.** Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002;87:791-5.
- 68-MATEO J, OLIVER A, BORELL M, SALA N, FONTCUBERTA J.** Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients

with venous thromboembolism-results of the Spanish Multicentric on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997; 77:444-51.

69-MEIJERS JCM, MARQUART A, BERTINA RM, BOUMA B, ROSENDAAL FR. Protein C inhibitor (plasminogen activator inhibitor-3) and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2002;118:604-609.

70-MEINARDI JR, MIDDELDORP S, DE KAM PJ, KOOPMAN MMW, et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders. *Br J Haematol* 2002;116:625-631.

71-MICHIELS JJ, VANVLIET HH. Hereditary antithrombin III deficiency and venous thrombosis. *Neth J Med* 1984;27:226-32.

72-MILETICH J, SHERMAN L, BROZE G. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med.* 1987;317:991-6.

73-MILJIC P, ROLOVIC Z, ELEZOVIC I, ANTUNOVIC P, STANOJEVIC M, COLOVIC M. [Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C, protein S and factor XII in 121 patients with venous or arterial thrombosis]. *Srp Arh Celok Lek* 1999; 127:21-7.

74-MINAMIKAWA K, WADA H, WAKITA Y, OHIWA M, TANIGAWA M et al . Increased activated protein C-protein C inhibitor complex levels in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1994;71(2):192-94.

75-ODEGAARD OR, LINDAHL AK, TRY K, KVALHEIM G, SORBO JH. Recurrent venous thrombosis during warfarin treatment related to acquired protein S deficiency. *Thromb Res* 1992;66:729-34.

76-PABINGER I, KYRLE PA, HEISTINGER M, EICHINGER S, WITTMAN E, LECHNER K. The risk of thromboembolism in asymptomatic patients with Protein C and Protein S deficiency: a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 1994;71(4):441-5.

77-PABINGER I. Clinical relevance of protein C. *Blut* 1986;53:63-75.

78-PABINGER I, SCHNEIDER B. The GTH study group on natural inhibitors. Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III, protein C- and protein S- deficiency taking oral contraceptive medication. *Thromb Haemost* 1994;71:548-52.

79-POTTIER P, PLANCHON B, TRUCHAUD F, PISTORIUS MA, FURIC I, GROLLEAU JY. Rationalisation des facteurs de risque de la maladie

thromboembolique veineuse en milieu médical polyvalent hospitalier. *J Mal Vasc* 2000 ;25 :241-49.

80-POTTIER P, PLANCHON B, PISTORIUS MA, GROLLEAU JY. Facteurs de risque et incidence de la maladie thromboembolique veineuse en médecine interne : une étude descriptive prospective sur 947 patients hospitalisés. *Rev Med Interne* 2001 ;22 :348-59.

81-POTTIER P, PLANCHON B, PISTORIUS MA, GROLLEAU JY. Prévalence des facteurs de risque dans la maladie thromboembolique veineuse : une étude cas-témoins sur 150 patients hospitalisés en médecine interne. *Rev Med Interne* 2002 ; 23:910-18.

82-PRESS RD, BAUER KA, KUJOVITCH JL, HEIT JA. Clinical utility of facteur V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126 :1304-18.

83-PRINS MH, MARCHIORI A. Risk of recurrent venous thromboembolism- Expanding the frontier. *Thromb Haemost* 2002;87:1-3.

84-PULIK M, LEBRET-LEROLLE D. Acquired protein S deficiency in HIV infections. *Ann Med Interne* 1992;143:57-60.

85-RINTELEN C, PABINGER I, KNOHL P, LECHNER K, MANNHALTER C. Probability of recurrence of thrombosis in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1996;75(2):229-232.

86-ROSENDAAL FR. Venous thrombosis : a multicausal disease. *Lancet* 1993;353:1167-73.

87-RUIZ-ARGUELLES GJ, RUIZ-ARGUELLES A, PEREZ-ROMANO B, ALARCON-SEGOVIA D. Protein S deficiency associated to anti-protein S antibodies in a patient with mixed connective-tissue disease and its reversal by Danazol. *Acta Haematol* 1993;89:206-8.

88-SALOMON O, STEINBERG DM, ZIVELIN A, GITEL S, DARDIK R, ROSENBERG N et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:511-8.

89-SAMAMA MM, COHEN AT, DARMON JY, DESJARDINS L, ELDOR A et al.. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.

- 90-SAMAMA MM.** An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Inter Med* 2000; 160:3415-20.
- 91-SHEN MC, LIN TS, TSAY W.** High prevalence of antithrombin III, protein C and protein S deficiency, but no factor V Leiden mutation in venous thrombophilic Chinese patients. *Thromb Res* 1997; 87:377-85.
- 92-SIDDIQI FA, TEPLER J, FANTINI GA.** Acquired protein S deficiency and antithrombin III deficiency caused by nephrotic syndrome: an unusual cause of graft thrombosis. *J Vasc Surg* 1997:576-80.
- 93-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;81:198-202.
- 94-SIMIONI P, PRANDONI P, ZANON E, SARACINO MA, SCUDELLER A, VILLALTA S et al.** Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. A case-control study. *Thromb Haemost* 1996;76:187-9.
- 95-SORICE M, GRIGGI T, ARCIERI P, CIRCELLA A, D'AGOSTINO F, RANIERI M, MODRZEWSKA R et al.** Protein S and HIV infection. The role of anticardiolipin and anti-protein S antibodies. *Throm Res* 1994;73:165-75.
- 96-STEGNAR M, BOZIC B, PETERNEL P, KVEDER T, VENE N, ROZMAN B.** Prevalence of antiphospholipid antibodies in deep vein thrombosis and their relationship to blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb Res* 1991; 63:433-43.
- 97-SUEHISA E, NOMURA T, KAWASAKI T, KANAKURA Y.** Frequency of natural coagulation inhibitor (antithrombin III, protein C and protein S) deficiencies in Japanese patients with spontaneous deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12:95-9.
- 98-SWIATKIEWICZ A, JURKOWSKI P, KOTSCHY M, CIECIERSKI M, JAWIEN A.** Level of antithrombin III, protein C, protein S and other selected parameters of coagulation and fibrinolysis in the blood of the patients with recurrent deep venous thrombosis. *Med Sci Monit* 2002;8(4):263-68.
- 99-TIRADO I, MATEO J, SORIA JM, OLIVER A, BORRELL M, COLL I et al.** Contribution of prothrombin 20210A allele and factor V Leiden mutation to thrombosis risk in thrombophilic families with other hemostatic deficiencies. *Haematologica* 2001;86:1200-08.

100-TSUDA H, HATTORI S, TANABE S, LIDA H, NAKAHARA M, NISHIOKA S et al. Screening for aetiology of thrombophilia: a high prevalence of protein S abnormality. *Ann Clin Biochem* 1999; 36:423-32.

101-VESSEY MP, MANT D, SMITH A. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *Br Med J* 1986;292:526.

- NOM : [_____]

- PRENOM : [_____]

- NUMTEL : [_____] - NUMPOP : [_____]

- DATE_ENT : [__/__/__] - AGE : [__|__|__] - POIDS : [__|__|__]

- TAILLE : [__|__|__] - BMI : [__|__|__], [__] - SEXE : [__]

- DIAGINITIA : [_____]

- MTE_INEX : [__] - ATCDFMTE : [__] - TVS_INEX : [__]

- TVP_INEX : [__] - EP_INEX : [__] - TVP_EX : [__]

- TVS_EX : [__] - EP_EX : [__] - SEDENTARIT : [__|__]

- PERTDEAMB : OUI [__] NON [__] - DEAMINTENS : [__]

- DEAMDUREE : [__|__|__] - STADEK : [__] - TYPEK : [__]

- DUREVOLUK : [__|__|__], [__] - IVGINTENS : [__] - IVGDUREE : [__|__|__]

- IVDINTENS : [__] - IVDDUREE : [__|__|__] - DESHY : [__]

- COMP_EXT : [__] - COMPDUREE : [__|__|__] - SYND_OCCLU : [__]

- SYNDUREE : [__|__|__] - OESTRO : [__|__] - OESTRODUR : [__|__|__]

- DEFCOAG_F : OUI [__] NON [__]

- NOSOCOAG_F : [_____]

- ENDOTHEL : OUI [__] NON [__] - IRC : [__]

- IRCDUREE : [__|__|__] - IVF : [__]

- VARICES : OUI [__] NON [__] - TYPECHIR : [__]

- CHIRDUREE : [__|__|__] - GROSSESSE : [__|__] - POSTPART : [__|__]

- PREVENTION : [__] - NFACMAJ : [__] - NFACMIN : [__]

- NFACTER : [__] - PROVENANCE : [__] - HT : [__|__|__], [__]

- GGLOB : [__|__|__], [__|__] - PICMONO : OUI [__] NON [__]

- CRP : [__|__|__], [__|__] - CRPJ7 : [__|__|__], [__|__]

- FIBRIN : [__|__|__], [__|__] - INFLETIOL : [__] - VS1 : [__|__|__]

- PLAQ : [__|__|__|__] - TCA : [__], [__|__] - ACC : [__]

- NOSOACC : [_____]

- AT3 : [__] - AT3_VAL : [__|__|__] - PROTC : [__]

- PROTC_VAL : [__|__|__] - PROTSL : [__] - PROTSL_VAL : [__|__|__]

- RPCA : [__], [__] - RPCA_MUTA : [__] - DEUX_VAL : [__|__|__]

- DEUX_MUTA : [__] - VEINOSTASE : [__] - PLASMINOGE : [__|__|__]

- TPA : [__] - TPA_VAL : [__|__], [__] - PAI : [__]

- PAI_E : [__|__], [__] - GROUPE : [_____] - TYPENTE : [__]

- DÉCES : OUI [__] NON [__]

- REMARQUE : [_____
_____]

- CLOTURE : OUI [__] NON [__]

ANNEXE 1 (suite)

NOM : 3 premières lettres, respectant l'anonymat.

DIAGINITIAL : Nom de l'angiologue ayant réalisé l'écho doppler.

MTE_INEX : Antécédents personnels de phlébite inexpliquée (O/N).

ATCDFMTE : Antécédents familiaux de phlébite (O/N).

TVS/TVP/EP_INEX : Nombre d'épisodes de chaque type de MTE inexpliqués.

TVS/TVP/EP_EX : Nombre d'épisodes expliqués.

SEDENTARIT : Nombre d'heures de voyage consécutives (avion, car...).

PERTDEAMB : Perte de déambulation (O/N).

DEAMINTENS : Cotation selon l'importance de la perte 0=paralysie ;
1=alitement ; 2=perte modérée.

DEAMDUREE : Perte cotée en nombre de jours.

STADEK : Antécédents ou présence d'une néoplasie : G=généralisée ; L=loco-
régional ; R=rémission ; A=antécédent guéri.

TYPEK : type histologique de la néoplasie : G=glandulaire ; H=hémato ;
C=carcinome épidermoïde ; M=mésenchymateux.

DUREVOLUK : Néoplasie découverte depuis (exprimée en mois)

IVG/IVDINTENS : Cotation d'une insuffisance cardiaque (gauche et/ou droite) :
0=absence ; 1=compensée ; 2=décompensée.

IVG/IVDDUREE : Insuffisance présente depuis (exprimée en jours).

DESHY : Présence d'une déshydratation : 0=normohydraté ; 1=infraclinique ;
2=clinique.

COMP_EXT : Présence d'une compression extrinsèque : 0=absence ;
1=infraclinique(échographie) ; 2=grosse jambe clinique (sans phlébite).

COMPDUREE : Exprimée en jours.

SYND_OCCLU : Présence d'un syndrome occlusif : 0=absence ; 1=infraclinique ;
2=clinique(maladie post-phlébitique).

SYNDUREE : Exprimée en jours.

OESTRO : Doses d'éthinyl-oestradiol pour les femmes sous contraceptifs.

OESTRODUR : Exprimée en jours.

ENDOTHEL : Présence d'une lésion endothéliale (O/N).

IRC : Insuffisance respiratoire chronique : 0=absence ; 1=compensée ; 2=décompensée.

IRCDUREE : Exprimée en jours.

IVF : Insuffisance veineuse fonctionnelle : 0=absence ; 1=modérée ; 2=importante.

TYPECHIR : type d'intervention pratiquée : P=pelvien ; A=abdominale ; T=thoracique ; C=cancérologie ; O=ostéo-articulaire.

CHIRDUREE : Exprimée en nombre de jours.

GROSSESSE : Terme exprimé en mois.

POSTPART : Exprimé en nombre de jours après l'accouchement.

PREVENTION : Type de prise en charge préventive (ou curative) : R=rien ; C=contention ; K=AVK ; H=HBPM ; P=anti-agrégants ; A=autre.

NFACMAJ : Nombre de facteurs majeurs retrouvés.

NFACMIN : Nombre de facteurs mineurs retrouvés.

NFACTOR : Nombre de facteurs terrains retrouvés.

PROVENANCE : Unité d'hospitalisation des patients : 1= 1° unité (hématologie) ; 2=2°unité (vasculaire) ; 3=3°unité (gériatrie).

INFLETIOL : Etiologie du syndrome inflammatoire : S=infectieux ; I=inflammatoire ; K=cancer ; P=thrombose.

GROUPE : répartition des patients selon les critères définis : EXPRI/EXPOS/INCLU.

TYPEMTE : Type d'atteinte : E=EP ; P=TVP ; S=TVS ; M=Mixte ; A=Artérielle.

ANNEXE 2

MTE : Maladie ThromboEmbolique
TV : Thrombose Veineuse
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
TVS : Thrombose Veineuse Superficielle
EP : Embolie Pulmonaire
PC : Protéine C
PS : Protéine S
AT III : Antithrombine III
RPCa : Résistance à la protéine C activée
FVL : Facteur V Leiden
FII : Facteur II
FDR : Facteur De Risque
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHC : Virus de l'Hépatite C
BMI : Body Mass Index = indice de masse corporelle.
TP : Temps de Prothrombine
TCA : Temps de Céphaline Activée
NFS : Numération Formule Sanguine
EPP : Electrophorèse des Protéines Plasmatiques
CRP : C Réactive Protéine
SAPL : Syndrome des Anti-PhosphoLipides
AVK : Antivitamine K
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire.
HNF : Héparine Non Fractionnée.
ATCD : Antécédents.
IVF : Insuffisance Veineuse Fonctionnelle.
IVG/D : Insuffisance Ventriculaire Gauche/ Droite.
IRC : Insuffisance Respiratoire Chronique.
RR : Risque Relatif

NOM : **CORMIER**

PRENOM : **GREGOIRE**

Titre de thèse : Thromboses veineuses inexplicées en médecine interne : utilité du bilan de thrombophilie. Une étude prospective sur 205 patients.

RESUME

Actuellement, le bilan de thrombophilie est recommandé pour tout âge et tout type de facteur de risque (FDR), dans le cadre des maladies thromboemboliques (MTE) inexplicées. L'étude, prospective, recherche des facteurs prédictifs de thrombophilie, en examinant l'incidence en fonction de l'âge, des antécédents (ATCD) de MTE, et d'un évènement déclenchant. 82 patients ont été inclus, en médecine interne, atteints de MTE inexplicée, définie par l'absence d'association entre FDR permanents et transitoires. Le critère principal était la positivité du bilan de thrombophilie. Un risque élevé de thrombophilie a été trouvé avant 40 ans ($p=0.03$) (très fréquemment lié à la présence d'un anticoagulant circulant (ACC)) ; ou avec des ATCD familiaux ($p=0.01$) ou avec des FDR transitoires ($p=0.02$). Nous proposons de ne réaliser le bilan que chez les patients ayant des FDR transitoires ou des ATCD familiaux, en commençant par la recherche d'ACC avant 40 ans, sous réserve d'évaluation ultérieure.

MOTS-CLES

**MALADIE THROMBOEMBOLIQUE - FACTEURS DE RISQUE
THROMBOPHILIE - PREVALENCE**