

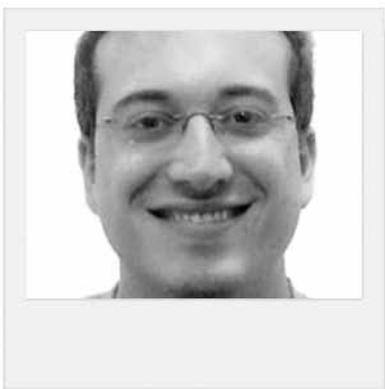
Quand et pourquoi n'est-il pas utile de rechercher une thrombophilie constitutionnelle chez un patient qui a eu un épisode de TVP/EP ?

RÉSUMÉ : L'objectif principal de la recherche de thrombophilies biologiques favorisant la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est de diminuer le risque de récurrence en aidant à déterminer une durée optimale de traitement anticoagulant.

Alors que le risque d'un premier épisode de MTEV attribuable aux thrombophilies biologiques est bien établi, seules certaines thrombophilies semblent constituer des facteurs de risque indépendants de récurrence de MTEV. De plus, de nombreuses études soulignent que le risque de récurrence conféré par les thrombophilies biologiques semble modéré comparé à certains critères cliniques comme le caractère idiopathique d'une MTEV.

Il est donc essentiel de connaître les limites de ces recherches et de les intégrer dans une approche clinique approfondie et systématisée.

En tout état de cause, la gestion du traitement anticoagulant après un premier épisode pourra être aidée par des paramètres clinico-biologiques pertinents, les recommandations actuelles et la participation à des réunions de concertation pluridisciplinaire.



→ **S. ZULLY**^{1,3}, **D. WAHL**^{1,3},
T. LECOMPTE^{2,3}

¹Médecine Interne et Médecine Vasculaire,
CHU, NANCY.

²Hémostase Médicale
(Service d'Hématologie Biologique),
CHU, NANCY.

³Inserm U961, Université Henri Poincaré, NANCY.

La recherche d'un ou, plus souvent, de plusieurs facteurs favorisant la MTEV doit avoir comme objectif de permettre de définir une durée optimale de traitement anticoagulant pour diminuer le risque de récurrence qui engagerait soit le pronostic vital en cas d'embolie pulmonaire (EP), soit le pronostic fonctionnel en cas de séquelles de thrombose veineuse profonde (TVP).

Si la découverte des thrombophilies a permis une meilleure compréhension de la MTEV, l'intérêt de leur recherche systématique par tests de laboratoire reste discutable, en raison de conséquences thérapeutiques incertaines.

Qu'est-ce qu'une thrombophilie constitutionnelle et comment la rechercher ?

Une "thrombophilie" est définie comme une particularité du système hémostatique à l'origine d'un état de prédisposition durable à la thrombose [1] et une "thrombophilie biologique" par l'identification de toute particularité détectable lors d'examen d'hématologie biologique ou de génétique. Une définition clinico-biologique de la thrombophilie a été établie [2], associant non seulement la présence d'une histoire personnelle et/ou familiale documentée de MTEV (particulière par le caractère récidivant des thromboses ou leur survenue avant 45 ans, ou leur

REVUES GÉNÉRALES

Pathologie thrombo-embolique

localisation inhabituelle autre que les membres inférieurs), mais aussi la mise en évidence d'au moins un facteur génétique de risque bien identifié. La thrombophilie s'accompagne d'une augmentation du risque de MTEV (premier événement et parfois récidive), c'est pourquoi on utilise le plus souvent le terme de facteur biologique de risque thrombo-embolique veineux.

Les thrombophilies peuvent être soit acquises soit constitutionnelles :

- D'une part, les thrombophilies acquises tels que le Syndrome des Anticorps antiPhosphoLipides (SAPL) ou plus rarement le déficit acquis en protéine S sont dus à des auto-anticorps. Certaines maladies peuvent s'accompagner d'un risque accru de thrombose, mais ne rentrent pas dans le cadre des thrombophilies *stricto sensu*; c'est le cas de la polyglobulie de Vaquez, de la thrombocytémie essentielle et de l'hémoglobinurie nocturne paroxystique.

- D'autre part, les thrombophilies constitutionnelles [1] qui peuvent s'accompagner soit d'un défaut de la fonction anticoagulante physiologique (déficit en antithrombine ou en protéines C et S), soit d'une augmentation de la fonction coagulante physiologique (résistance à la protéine C activée [3] liée dans l'immense majorité des cas à un polymorphisme G1691A dit Leiden du gène du facteur V, et le polymorphisme G20210A du gène du facteur II ou prothrombine).

En pratique clinique, les examens biologiques (à notre disposition) pour rechercher ces particularités sont :

- la mesure de la concentration plasmatique en antithrombine (AT), en protéines C (PC) et S (PS). On réalise en première intention la mesure de l'activité, complétée secondairement, en cas de déficit en activité, par le dosage des antigènes correspondants,

- la recherche d'une résistance à la protéine C activée (RPCa) par un test de 2^e génération (plasma réactif déficient électivement en facteur V). Si ce test phénotypique est anormal, la recherche du polymorphisme G1691A du gène du facteur V dit Leiden (FVL) est souvent considérée comme nécessaire pour confirmer l'anomalie et définir le statut hétérozygote ou homozygote. Certains réalisent d'emblée la recherche du polymorphisme (génotype),

- la recherche du polymorphisme A en position 20210 du gène de la prothrombine ou facteur II (FIIG20210A). Elle nécessite la réalisation d'emblée de l'étude de l'ADN.

La compréhension croissante de la contribution des thrombophilies dans l'apparition des épisodes thrombo-emboliques a amené à solliciter davantage les tests de laboratoire chez un nombre croissant de patients. La prescription de ces examens est devenue une pratique fréquente dans nombre de cas de MTEV. Ces examens peuvent être également prescrits aux membres d'une famille, ce qui accroît sensiblement le nombre de prescriptions. A titre d'exemple, il est estimé que 25 000 tests à la recherche d'une RPCa ou d'un FVL [4] sont effectués chaque année au Royaume-Uni.

Certaines études se sont intéressées aux rapports coût-bénéfice et coût-efficacité. Par exemple, le coût engendré par la recherche systématique d'une thrombophilie effectuée chez la femme avant de prescrire une contraception orale varie de 433 US\$ à 7 795 US\$ pour détecter respectivement un cas de RPCa [5] ou un déficit en PS. Par ailleurs, on estime que pour prévenir un cas de mort secondaire à une MTEV et attribuable à l'utilisation d'une contraception orale estroprogestative chez les femmes présentant un FVL, il faut identifier plus de 92 000 patientes porteuses de ce polymorphisme et contre-indiquer chez elles ce type de

traitement [6]. Par conséquent, la recherche systématique d'une thrombophilie n'est pas indiquée et doit être guidée par la clinique.

De même, une récente méta-analyse a permis de conclure que la réalisation systématique d'une recherche de thrombophilie constitutionnelle présentait un mauvais rapport coût-efficacité par rapport à une indication fondée sur les antécédents personnels et familiaux des patients [7].

Par ailleurs, l'interprétation des résultats est un point important. En effet, sous certaines conditions, il est difficile, voire impossible de porter des conclusions, car l'existence de faux positifs biaise les résultats :

- au cours des traitements anticoagulants, on peut être en présence de déficits en PC et PS induits par les AVK ou de déficits en AT induits par les héparines,
- en cas de grossesse et lors de traitements par estrogènes, il existe très souvent un déficit acquis en PS.

Certaines études ont rapporté que chez les patients atteints de MTEV, dans le meilleur des cas, pour chaque cas vrai-positif de déficit en PC, les analyses biologiques identifiaient également un cas faux-positif de déficit en PC [8]. Dans le pire des cas, le ratio faux-positifs/vrais-positifs peut atteindre 40/1 en cas de réalisation systématique d'une recherche d'un déficit en PC ou en PS chez des patients non sélectionnés. Ce ratio diminue à 4/1 si les patients étudiés ont des antécédents de MTEV.

Se pose aussi la question des conséquences potentielles de diagnostics erronés, tant en termes financiers que psychologiques. Une récente méta-analyse [9] étudiant l'impact psychologique de la réalisation d'une recherche de thrombophilie rapporte des résultats partagés.

C'est pourquoi il est indispensable de commencer par bien identifier les situations où la réalisation d'une recherche de thrombophilie constitutionnelle n'est pas utile.

Prévalence des thrombophilies constitutionnelles et risque d'un premier épisode de MTEV

La fréquence des thrombophilies constitutionnelles diffère selon leur type et selon la population étudiée (population générale ou chez les patients qui ont déjà thrombosé). Parmi celles qui sont les plus représentées, citons par exemple le FVL qui peut être 100 fois plus fréquent que le déficit en AT. Dans la population de patients qui ont déjà thrombosé, les prévalences augmentent sensiblement jusqu'à des valeurs qui peuvent atteindre 100 fois celles observées dans la population générale; c'est le cas par exemple du déficit en AT qui s'oppose au FIIG20210A dont la prévalence est doublée.

Par ailleurs, on constate que les thrombophilies rares (par ex. déficit en AT) sont associées à un risque élevé de premier épisode de MTEV et inversement. En effet, les déficits en AT et en PC sont rares et s'associent à un risque élevé de premier épisode de MTEV, tandis que le FVL et le FIIG20210A sont plus fréquents mais s'associent à un risque plus faible de premier épisode de MTEV (**tableau I**).

L'étude européenne EPCOT [10] s'est intéressée au risque d'un premier événement thrombotique chez des patients asymptomatiques et porteurs de thrombophilies biologiques. Les patients ont été suivis en moyenne 5,7 ans. Les résultats montrent que chez les patients porteurs asymptomatiques, 4,5 % ont présenté un premier épisode de MTEV (vs 0,6 % dans le groupe contrôle), dont 58 % étaient spontanés (vs 43 % chez les sujets contrôles). L'incidence d'un premier

Thrombophilie constitutionnelle	Prévalence (%)		Risque relatif de MTEV
	Dans la population générale	Chez les patients atteints de MTEV	
Déficit en AT	0,07 à 0,16	1 à 3	20
Déficit en PC	0,2 à 0,4	3 à 5	10
Déficit en PS	0,03 à 0,13	1,5	10
FVL	3 à 15	20	5
FIIG20210A	1 à 2	4 à 7	2 à 3

TABLEAU I : Prévalence des thrombophilies constitutionnelles et risque relatif de MTEV associé [13].

événement était de 0,8 % par an chez les patients porteurs asymptomatiques et l'incidence la plus haute était observée en cas de déficit en AT ou de déficit combiné. Les auteurs concluaient que l'incidence observée n'était pas supérieure au risque de saignement dû à un traitement par AVK au long cours [11, 12].

Enfin, si le risque d'un premier épisode de MTEV attribuable aux thrombophilies est bien établi (**tableau I**), par contre, seul un nombre restreint de thrombophilies semblent constituer des facteurs de risque indépendants de récurrence de MTEV.

Risque de récurrence thrombotique après un premier épisode de MTEV

Les résultats de plusieurs études ont permis d'évaluer le risque de récurrence

de MTEV attribuable aux thrombophilies après l'arrêt du traitement anticoagulant (**tableau II**).

Jusqu'à présent, il existait une controverse concernant l'association entre l'hétérozygotie du FVL ou du FIIG20210A et un risque accru de récurrence de MTEV [14-17]. Pourtant, une récente méta-analyse [18] regroupant les résultats de 11 études a permis de conclure à une augmentation significative du risque de récurrence en cas de FVL hétérozygote par rapport aux non porteurs. Les résultats sont moins clairs dans le cas du FIIG20210A hétérozygote, car divergents. Au contraire, une seconde méta-analyse [19] publiée antérieurement a rapporté un risque de récurrence de MTEV augmenté non seulement pour le FVL hétérozygote mais aussi pour le FIIG20210A hétérozygote. Cependant, ces résultats suggèrent

Facteur de risque	Estimation du risque relatif de récurrence
Déficit en AT	1 à 3,9
Déficit en PC ou PS	0,9 à 2,2
FVL hétérozygote	1,1 à 1,7
FVL homozygote	environ 4
FIIG20210A hétérozygote	1,3 à 2,3
Double hétérozygotie FVL et FIIG20210A	2 à 5

TABLEAU II : Risque de récurrence de MTEV après l'arrêt du traitement anticoagulant [19, 21, 22].

REVUES GÉNÉRALES

Pathologie thrombo-embolique

que le risque de MTEV attribuable à ces thrombophilies n'est pas supérieur au risque hémorragique associé à la poursuite éventuelle du traitement anticoagulant. En revanche, il est clai-

POINTS FORTS

A l'heure actuelle, l'exploration biologique à la recherche d'une thrombophilie ne peut pas être considérée, dans la plupart des cas, comme déterminante pour répondre à la question principale, qui est celle de la durée du traitement anticoagulant de prévention de la récurrence [27]; il est capital qu'elle soit toujours intégrée dans une approche clinique approfondie et systématisée. A un moment ou un autre de cette démarche, un avis spécialisé en matière de thrombophilie constitutionnelle est nécessaire.

Dans l'immense majorité des cas, les thrombophilies font rarement l'objet d'une autre prise en charge que la prolongation du traitement anticoagulant oral et les conseils généraux de prophylaxie. En effet, les indications de compensation d'un déficit constitutionnel par un dérivé du sang, voire du plasma sont exceptionnelles (déficit en AT par exemple).

Compte tenu de la bonne efficacité du traitement anticoagulant utilisé contre les récurrences thrombo-emboliques, il est la principale option thérapeutique retenue et ses indications ont été formulées par des consensus d'experts [1, 2, 13, 26-29].

rement établi qu'en cas de double hétérozygotie ou d'homozygotie du FVL ou du FII G20210A, le risque de récurrence de MTEV est augmenté de manière significative [20] et pourrait constituer un argument en faveur de la poursuite du traitement anticoagulant sur une période prolongée en dépit des risques hémorragiques encourus.

S'agissant des thrombophilies rares telles que les déficits en AT, PC ou PS, plusieurs études prospectives rapportent une augmentation du risque de récurrence, surtout en cas de déficit en AT. A titre d'exemple, une étude portant sur plus de 600 patients permet de conclure que le déficit en AT est associé à une augmentation significative du risque de récurrence par rapport aux non porteurs [21]. Cette même étude ne permet pas de conclure, en revanche, quant à l'augmentation significative de ce risque en cas de déficits en PC ou en PS.

De ces constatations, il apparaît clairement qu'en fonction des résultats d'une recherche de thrombophilie constitutionnelle, les conséquences pourront être différentes tant au niveau thérapeutique qu'au niveau du suivi ou même de la réalisation d'une étude familiale.

Enfin, le déterminant majeur du risque de récurrence après arrêt du traitement anticoagulant est la présence ou non d'un facteur de risque clinique majeur réversible. En effet, le risque de récurrence est faible si la MTEV a été provoquée par un facteur de risque majeur transitoire (ex. : chirurgie) et élevé en l'absence de facteur provoquant. Le risque de récurrence conféré par les facteurs biologiques de risque thrombo-embolique veineux semble donc modéré comparé à certains critères cliniques comme le caractère spontané d'une MTEV.

Alors, pourquoi prescrire des examens biologiques d'hémostase ?

Après un premier épisode de MTEV, la recherche de facteurs biologiques de risque thrombo-embolique veineux a pour principal objectif la mise en évidence d'un ou plusieurs facteurs biologiquement identifiables, génétiquement déterminés et associés à un risque thrombotique essentiellement veineux. Cette mise en évidence est susceptible d'influencer la prise en charge thérapeutique dans la mesure où elle aiderait à identifier un groupe de malades à risque élevé et durable de récurrence.

Le principal intérêt de cette démarche serait d'aider à prévenir la récurrence, notamment en donnant des éléments en faveur ou non de la poursuite du traitement anticoagulant oral au-delà des quelques mois initiaux. Si leur détection avait des conséquences claires sur la prise en charge clinique non seulement du patient et de sa famille, alors la prescription d'examens biologiques serait justifiée.

Or l'incidence des événements thrombotiques associée aux polymorphismes les plus fréquents reste très faible, ce qui fait que la plupart des sujets présentant ces particularités ne présenteront jamais de MTEV. De plus, jusqu'à présent, la recherche de thrombophilies constitutionnelles est controversée en raison de l'absence d'augmentation majeure du risque de récurrence de MTEV [14, 23-25]. En pratique clinique, la recherche de facteurs biologiques de risque thrombo-embolique veineux est justifiée par l'apport d'un élément explicatif à la survenue de la MTEV, alors que cette maladie est connue comme étant multifactorielle.

En dehors de la grossesse [26], il ne semble pas y avoir d'impact spécifique de la connaissance de facteurs biologiques de risque thrombo-embolique

veineux dans la prise en charge d'un individu ayant présenté un épisode de MTEV au cours d'une exposition ultérieure à une situation à risque.

Quand n'est-il pas utile de rechercher une thrombophilie constitutionnelle ?

A partir des recommandations publiées [1, 2, 13, 26-29] et du texte validé par le GEHT (*J Mal Vasc*, 2009, sous presse), il est possible de résumer les situations lors desquelles la recherche de facteurs biologiques de risque thrombo-embolique veineux n'est pas utile [30].

La recherche d'une particularité de l'hémostase, après un premier événement thrombotique, n'est généralement pas justifiée :

- en cas d'antécédent personnel de TVP non documentée par un moyen objectif (et sans séquelles),
- systématiquement en cas de premier épisode de MTEV s'il existe un facteur favorisant mis en évidence (chirurgie, cancer...) et en l'absence de famille informative,
- en cas de premier épisode de MTEV proximale survenu chez un sujet de plus de 60 ans,
- en cas de thrombose veineuse superficielle (TVS) isolée (sauf dans le cas particulier des TVS à proximité des croses des saphènes considérées comme une TVP proximale),
- en cas de TVP distale (jambière) en l'absence d'antécédent familial ou de caractère récidivant (sauf en cas de possible SAPL chez les patients lupiques),
- lorsque le statut du propositus n'est pas connu, il est recommandé de ne pas pratiquer d'explorations de thrombophilie chez les asymptomatiques, en attente des résultats du propositus (attitude à discuter lorsque le propositus est décédé ou perdu de vue).

Enfin, en cas de prescription de recherche biologique de thrombophilie, le périmètre de l'exploration doit être

bien défini du fait des anomalies combinées qui augmentent de manière synergique le niveau de risque : c'est le cas des polymorphismes doubles hétérozygotes FVL et FIIG20210A. En outre, il faut tenir compte des interactions fréquentes entre les facteurs prothrombotiques héréditaires et acquis (immobilisation, chirurgie, traumatisme, grossesse, post-partum, néoplasie, traitement estroprogestatif, syndrome néphrotique, maladie de Behçet). Par exemple, le risque relatif de développer une TVP chez les patientes prenant une contraception estroprogestative est de 3,5 en l'absence de FVL associé ; le risque relatif rattaché à la présence d'un FVL sans prise d'estroprogestatif est environ de 6,9 ; mais l'association d'un FVL avec un traitement estroprogestatif majore le risque relatif à 34,7 [31, 32].

Conclusion

Mais à part les situations ne justifiant pas la recherche biologique d'une thrombophilie, les **limites de cette démarche** peuvent être exposées de la sorte :

- Dans certains cas, une seule particularité génétique est mise en évidence et aucun facteur déclenchant n'est noté. Certains facteurs génétiques de prédisposition ainsi que l'élément circonstanciel ont pu échapper à l'enquête ; toutefois, si l'anamnèse rigoureuse et experte confirme l'absence de facteur déclenchant, cela suggère que le patient est très proche du seuil thrombotique de manière durable.
- Dans d'autres cas, aucun caractère génétique particulier n'est détecté alors que tous les moyens actuels ont été mis en jeu. Cela laisse supposer l'existence de facteurs génétiques de prédisposition encore inconnus, d'autant plus si aucun facteur déclenchant n'est noté ou s'il existe des antécédents familiaux chez plusieurs apparentés.

De manière générale, il existe de nombreux arguments plaçant contre la réalisation d'une recherche biologique de thrombophilie constitutionnelle :

- Il n'existe pas d'étude prospective démontrant l'intérêt de la recherche de facteurs biologiques de risque thrombo-embolique veineux ; comme le risque de récurrence de MTEV en cas de thrombophilie biologique n'est que faiblement établi, les résultats d'un tel bilan deviennent peu utiles dans la décision de poursuite au long cours d'un traitement par AVK qui dépend à l'heure actuelle surtout de critères cliniques et d'une décision partagée.
- Les limites des tests de laboratoire pouvant amener à des résultats erronés et utilisés de manière inappropriée avec pour conséquence le risque de surmédicalisation d'un patient, voire de sa famille sans preuve de bénéfice, et celui de négliger à tort un patient et sa famille dont le bilan est resté négatif. Les conséquences peuvent être d'ordre financier et psychologique et sont responsables d'un impact probable.

L'avenir nous mènera peut-être vers un phénotypage biologique intégrant des nombreux facteurs biologiques, permettant ainsi d'identifier et quantifier de manière fiable une hypercoagulabilité et ses déterminants, et aussi de permettre une meilleure estimation biologique possible du risque thrombotique [33, 34].

En attendant, la décision de prolongation ou non d'un traitement anticoagulant après une récurrence de MTEV peut être grandement aidée par :

- des paramètres clinico-biologiques pertinents : caractère récidivant ou idiopathique, forme clinique (TVP distale ou s'opposant à l'EP) ou certaines thrombophilies (constitutionnelles ou acquises comme le SAPL),

– les recommandations pour la pratique clinique et les conférences de consensus [1, 2, 13, 26-29],
 – la participation à des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) en cas de situations cliniques difficiles nécessitant un consensus de pairs. ■

Bibliographie

- Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol*, 2001; 114: 512-28.
- Thrombophilia and pregnancy. Prevention of maternal thrombotic and placental risks. *Ann Med Interne*, 2003; 154: 422-30.
- DAHLBACK B, CARLSSON M, SVENSSON P. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 90: 1004-8.
- GREAVES M, BAGLIN T. Laboratory testing for heritable thrombophilia: impact on clinical management of thrombotic disease annotation. *Br J Haematol*, 2000; 109: 699-703.
- PALARETI G, LEGNANI C, FRASCARO M *et al*. Screening for activated protein C resistance before oral contraceptive treatment: a pilot study. *Contraception*, 1999; 59: 293-9.
- CREININ M, LISMAN R, STRICKLER R. Screening for factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. *Fertil Steril*, 1999; 72: 646-51.
- WU O, ROBERTSON L, TWADDLE S *et al*. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol*, 2005; 131: 80-90.
- FAVALORO E, SOLTANI S, McDONALD J *et al*. Laboratory identification of familial thrombophilia: do the pitfalls exceed the benefits? A reassessment of ABO-blood group, gender, age, and other laboratory parameters on the potential influence on a diagnosis of protein C, protein S, and antithrombin deficiency and the potential high risk of a false positive diagnosis. *Lab Hematol*, 2005; 11: 174-84.
- COHN D, VANSENNE F, KAPTEIN A *et al*. The psychological impact of testing for thrombophilia: a systematic review. *J Thromb Haemost*, 2008; 6: 1099-104.
- VOSSSEN C, CONARD J, FONTCUBERTA J *et al*. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost*, 2005; 3: 459-64.
- VAN DER MEER F, ROSENDAAL F, VANDENBROUCKE J *et al*. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med*, 1993; 153: 1557-62.
- PALARETI G, LEALI N, COCCHERI S *et al*. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*, 1996; 348: 423-8.
- The European Genetics Foundation, The Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, The International Union of Angiology, The Mediterranean League on Thromboembolism, NICOLAIDES AN, BREDDIN HK, CARPENTER P *et al*. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*, 2005; 24: 1-26.
- CHRISTIANSEN S, CANNegiETER S, KOSTER T *et al*. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*, 2005; 293: 2352-61.
- BAUER K. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med*, 2001; 135: 367-73.
- CROWTHER M, KELTON J. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med*, 2003; 138: 128-34.
- SIMIONI P, TORMENE D, SPIEZIA L *et al*. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*, 2006; 32: 700-8.
- MARCHIORI A, MOSENA L, PRINS M *et al*. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica*, 2007; 92: 1107-14.
- HO W, HANKEY G, QUINLAN D *et al*. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 729-36.
- Procare Group. Is recurrent venous thromboembolism more frequent in homozygous patients for the factor V Leiden mutation than in heterozygous patients? *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2003; 14: 523-9.
- DE STEFANO V, SIMIONI P, ROSSI E *et al*. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica*, 2006; 91: 695-8.
- BATES S, GINSBERG J. Clinical practice. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 2004; 351: 268-77.
- BAGLIN T. Rebuttal: is a nihilistic approach to thrombophilia screening justified. *Thromb Haemost*, 2002; 88: 700-1.
- BAGLIN T, LUDDINGTON R, BROWN K *et al*. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*, 2003; 362: 523-6.
- SIMIONI P, TORMENE D, PRANDONI P *et al*. Incidence of venous thromboembolism in asymptomatic family members who are carriers of factor V Leiden: a prospective cohort study. *Blood*, 2002; 99: 1938-42.
- HIRSH J, GUYATT G, ALBERS G *et al*. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008; 133: 71S-109S.
- KEARON C, KAHN SR, AGNELLI G *et al*. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008; 133: 454S-545S.
- SELIGSOHN U, LUBETSKY A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1222-31.
- KEARON C, CROWTHER M, HIRSH J. Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. *Annu Rev Med*, 2000; 51: 169-85.
- AIACH M, EMMERICH J. Thrombophilia genetics in Hemostasis and thrombosis: basic principles & clinical Practice. Fifth Edition. Ed: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW *et al*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; pp. 779-93.
- VANDENBROUCKE J, KOSTER T, BRIET E *et al*. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*, 1994; 344: 1453-7.
- MOHLLAJEE A, CURTIS K, MARTINS S *et al*. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review. *Contraception*, 2006; 73: 166-78.
- LECOMPTTE T, WAHL D, PERRET-GUILLAUME C *et al*. Hypercoagulability resulting from opposite effects of lupus anticoagulants is associated strongly with thrombotic risk. *Haematologica*, 2007; 92: 714-5.
- HEMKER H, GIESEN P, AL DIERI R *et al*. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2003; 33: 4-15.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.