

Intérêt d'un dépistage chez les apparentés asymptomatiques d'un cas-index porteur d'une thrombophilie héréditaire symptomatique*

Florence Durr¹, Gilles Blaison¹, Emmanuel Andrés²

¹ Hôpital Pasteur, Service de médecine interne, 68000 Colmar, France

² Hôpital Civil – Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Clinique médicale B, Service de médecine interne, diabète et maladies métaboliques, 1, porte de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex, France
<emmanuel.andres@chru-strasbourg.fr>

Résumé. La maladie thromboembolique veineuse étant relativement fréquente et source d'une morbi-mortalité importante, la question du dépistage des thrombophilies héréditaires se pose, d'autant que des moyens potentiels de prévention existent. Cette question reste controversée et débattue chez les apparentés asymptomatiques d'un cas-index porteur d'une thrombophilie héréditaire symptomatique. Les recommandations actuelles reposent sur de faibles niveaux de preuves. Théoriquement, ce dépistage pourrait aboutir à une diminution du nombre d'événements thromboemboliques veineux sous réserve de la mise en place d'une thromboprophylaxie. Toutefois, dans cette population, le bénéfice sur la mortalité de cette thromboprophylaxie n'est pas, à ce jour, clairement établi, cette dernière exposant en outre à un risque hémorragique en cas d'utilisation d'antiagrégants plaquettaires et/ou d'anticoagulants. Dans ce cadre, la mise à disposition des anticoagulants oraux directs va peut-être bousculer ces certitudes et dans tous les cas donner lieu à de nouvelles études. Cela nous amène à réévaluer cette question au regard de la littérature factuelle (études prospectives).

Mots clés : maladie thromboembolique veineuse, thrombophilie héréditaire, dépistage, thromboprophylaxie

Abstract

The value of screening for asymptomatic relatives of an index patient affected by symptomatic hereditary thrombophilia

Venous thromboembolism is relatively frequent and is the cause of significant morbi-mortality. This raises the question of screening for hereditary thrombophilia, particularly since potential preventative methods exist. However, this issue remains controversial and under debate in relation to asymptomatic relatives of an index patient affected by symptomatic hereditary thrombophilia. Current recommendations are based on little evidence. In theory, this screening could lead to a reduction in the number of venous thromboembolism cases, as long as thromboprophylaxis is practised. However, in this population, the benefits in terms of mortality have not yet been clearly established, and thromboprophylaxis exposes the patient to a risk of haemorrhage when anti-aggregants and/or anti-coagulants are used. In this context, the availability of direct oral anti-coagulants may perhaps challenge the situation, and in any

Tirés à part :

E. Andrés

*Cet article est déjà paru dans *Médecine Thérapeutique*. Durr F, Blaison G, Andrés E. Intérêt d'un dépistage chez les apparentés asymptomatiques d'un cas-index porteur d'une thrombophilie héréditaire symptomatique. *mt* 2016 ; 22 : 37-49. doi : 10.1684/met.2015.0535.

case, will lead to further research. This should also lead to a re-evaluation of this issue with regards to factual evidence (prospective studies).

Key words: venous thromboembolism, hereditary thrombophilia, screening, thromboprophylaxis

L'incidence annuelle de la maladie thromboembolique veineuse (TEV) est de 1 à 2 pour 1 000 selon les études [1, 2], avec une mortalité de 6 à 12 % à un mois de l'épisode TEV [3-5]. Une thrombophilie est trouvée dans 50 à 75 % des cas [6]. Dans un tiers des cas, il s'agit d'une thrombophilie héréditaire (TH), à type de : déficit en antithrombine (AT), déficit protéine C (PC), déficit en protéine S (PS), mutation du facteur V Leyden (FVL ; substitution de l'adénine par la guanine au niveau du nucléotide 1691 du gène F5) et mutation du facteur II (FII ; substitution de la guanine par l'adénine sur le nucléotide 20210A du gène F2 [prothrombine]) [7]. Ces dernières ont la particularité d'entraîner des événements TEV à un âge jeune [7], dans une population active et indemne d'événements médicaux majeurs jusque-là.

La maladie TEV étant source d'une morbi-mortalité importante [3-5, 8], la question du dépistage de ces TH se pose, d'autant que des moyens potentiels de prévention existent. Théoriquement, ce dépistage pourrait aboutir à une diminution du nombre d'événements TEV sous réserve de la mise en place d'une thromboprophylaxie. Toutefois dans cette population (apparentés asymptomatiques d'un sujet avec TH symptomatique), le bénéfice sur la mortalité de cette thromboprophylaxie n'est pas, à ce jour, clairement établi [9], cette dernière exposant en outre à un risque hémorragique en cas d'utilisation d'antiagrégants plaquettaires et/ou d'anticoagulants.

Dans ce cadre, la mise à disposition des anticoagulants oraux directs (AOD) va peut-être bousculer ces certitudes et dans tous les cas donner lieu à de nouvelles études sur l'intérêt du dépistage chez des apparentés asymptomatiques d'un cas-index porteur d'une TH symptomatique.

Ce travail a pour objectif de répondre à la question de l'intérêt d'un dépistage chez les apparentés asymptomatiques d'un cas-index porteur d'une TH symptomatique au regard des connaissances actuelles. Pour ce faire, nous allons déterminer, à travers une revue de la littérature s'appuyant uniquement sur des données issues d'études prospectives, l'incidence annuelle des événements TEV chez les apparentés asymptomatiques et déterminer les éventuels bénéfices d'une thromboprophylaxie.

Matériel et méthode

Une recherche bibliographique a été menée au sein des bases de données *Pubmed* et *Cochrane Library*, à partir de critères préalablement établis.

Cette recherche portait sur des études publiées entre janvier 1998 et septembre 2014. Elles devaient s'intéresser au risque de maladie TEV chez les apparentés de cas index porteur d'une TH symptomatique. Nous avons uniquement sélectionné les études dans lesquelles les TH étudiées étaient le déficit en AT, le déficit en PC, le déficit en PS, ou la mutation du FVL, ou la mutation du FII. Les articles étaient exclus si la découverte d'une TH s'était faite de manière fortuite chez le cas index, si l'étude portait sur un sous-groupe de la population des apparentés, comme les enfants ou les femmes, si l'incidence de la maladie TEV ne pouvait pas être extraite à partir des données fournies par les auteurs, ou si l'effectif des cas index était faible.

Les études étaient sélectionnées après une première lecture de leur titre et de leur résumé. Les données suivantes ont ensuite été extraites :

- le type d'étude (prospective, rétrospective) ;
- les caractéristiques des cas index (nombre, le moyen de recrutement, le type de TH portée) ;
- les caractéristiques des apparentés (nombre, âge, TH portée, durée d'observation en personnes-année) ;
- l'existence d'un groupe contrôle et ses caractéristiques (nombre, moyen de recrutement, durée d'observation en personnes-année) ;
- la définition de la maladie TEV (moyen diagnostique et définition du caractère provoqué ou spontané) et le nombre de survenue de maladie TEV ;
- l'utilisation d'une thromboprophylaxie et sa sécurité (survenue d'hémorragie majeure).

En cas d'exposition à un facteur de risque de maladie TEV autre que la TH, la durée d'exposition à ce facteur était notée.

Par ailleurs, afin d'évaluer la validité interne de ce travail, les sources potentielles de biais ont été extraites au sein de chaque études. Pour ce faire, il a été plus particulièrement étudié le moyen de recrutement des cas index, les moyens diagnostiques des TEV chez les cas index et les apparentés, mais aussi les méthodes de recherche des antécédents de maladie TEV chez les apparentés et les protocoles d'identification des TH.

Enfin, seuls les résultats des études prospectives ont été retenus pour l'analyse, car elles sont moins sources de biais que les études rétrospectives.

Caractéristiques des études s'intéressant aux apparentés asymptomatiques d'un cas index porteur d'une TH symptomatique

La recherche bibliographique dans les bases de données *Pubmed* et *Cochrane Library* a permis d'identifier quatre études prospectives [10-13], cinq études rétrospectives [14-18] et une étude « mixte », rétrospective et prospective mais avec la possibilité d'identifier les événements TEV rattachés à chaque phase d'étude [19].

Parmi les études qui répondaient en partie aux critères d'inclusion, une étude a été exclue en raison de la petite taille des effectifs [20].

Le *tableau 1* présente les principales caractéristiques des études sélectionnées [10-13, 19]. Dans la plupart des études, la population étudiée était des parents du 1^{er} degré du cas index. Dans deux études, le recrutement inclut les apparentés du 2^e degré, soit parce qu'il n'existait pas d'apparenté de 1^{er} degré [11], soit du fait de la rareté du déficit en AT parmi les cas index [10]. Le nombre d'apparenté du 2^e degré inclus n'était pas précisé par les auteurs. Enfin, dans une étude, le degré d'apparenté n'était pas précisé par les auteurs [12]. Dans 60 % des études, il existait un groupe témoin. Il s'agissait dans tous les cas des apparentés des cas index non porteurs d'une TH.

Dans ces diverses études, les méthodes diagnostiques utilisées pour valider un événement TEV étaient : l'échographie, la veinographie ou la pléthysmographie d'impédance pour les thromboses veineuses profondes (TVP) ; la scintigraphie pulmonaire, la tomodensitométrie (TDM) spiralée thoracique, l'angio-TDM thoracique et dans deux études l'imagerie par résonance magnétique (IRM) thoracique pour les embolies pulmonaires (EP). Le *tableau 2* présente ces données [10-13, 19]. Dans les études rétrospectives, l'emploi d'un traitement à dose anticoagulante d'héparine ou d'anti-vitamine K (AVK) pendant une période 2-3 mois minimum validait un événement TEV quand les méthodes diagnostiques citées ci-dessus n'étaient pas disponibles en pratique courante.

Le caractère provoqué d'un événement TEV était défini par la présence de facteur de risque acquis au moment de la survenue de l'événement. Suivant les études, la définition des facteurs de risques de thrombose veineuse acquis était différente [10-13, 19]. Néanmoins la plupart des articles reprenaient comme facteurs de risque : la chirurgie, les traumatismes, l'immobilisation prolongée de plus de trois à sept jours, l'utilisation d'une contraception œstroprogestative (COP) ou d'un traitement hormonal substitutif (THS), la grossesse et le *post-partum*, les pathologies malignes (*tableau 3*). Un article a inclus comme facteur de risque

acquis les trajets en avion de plus de deux heures dans les deux mois précédant l'événement [19].

Dans les études rétrospectives, il n'était pas mentionné si les patients exposés pendant les périodes à risque ont eu une thromboprophylaxie ou si des événements TEV ont eu lieu sous ce traitement sauf dans une étude [15]. Dans les études prospectives et l'étude mixte, l'emploi d'une thromboprophylaxie était encouragé par les investigateurs ou laissé à l'appréciation des médecins en fonction de la balance bénéfique/risque [10-13, 19]. Il faut noter que les médecins qui suivaient les apparentés étaient informés s'ils étaient porteurs ou non d'une TH.

Incidence annuelle des événements TEV chez les apparentés asymptomatiques d'un cas index porteur d'une TH symptomatique

Les études prospectives réunissaient 5 905 patient-années d'observation [10-13, 19]. Deux études traitaient du déficit en PS, PC ou AT et trois de la mutation du FVL. Parmi ces études, trois possédaient un groupe contrôle constitué des apparentés non porteurs d'une TH. Trente-deux (32) à 60 % des apparentés sélectionnés étaient porteurs d'un facteur de TH.

Comme l'illustre le *tableau 4*, l'incidence annuelle des événements TEV variait suivant le type de TH [10-13, 19]. L'incidence annuelle de ces événements TEV était la plus importante pour le déficit en AT où elle était comprise entre 2,28 et 4 %, suivis par le déficit en PS, PC et la mutation du FVL. Les déficits en AT et PS étaient les TH où l'incidence annuelle des événements TEV spontanés était la plus importante, avec une incidence annuelle respective comprise entre 1,6 et 1,78 %, et entre 0,35 et 1,1 % (*tableau 5*). En cas de mutation du FVL, seuls Simioni *et al.* [12] et Middeldorp *et al.* [15] rapportaient que les événements TEV survenaient uniquement chez les hétérozygotes. Dans l'étude de Couturaud *et al.* [19], il n'était pas possible d'extraire le nombre d'hétérozygotes ou d'homozygotes ayant fait un événement TEV pendant la période prospective.

Dans les groupes contrôles, 3 950 patient-années d'observation ont été rapportés [10-13, 19]. L'incidence annuelle des événements TEV était comprise entre 0,1 et 0,44 %. Deux études sur les trois rapportaient le caractère spontané des événements TEV avec une incidence annuelle de 0 à 17 %. L'incidence annuelle des événements TEV spontanés, en dehors de la présence d'une TH, variait de 0 à 0,05 %.

Sur le plan clinique, l'âge moyen de survenue du premier événement TEV chez les apparentés porteurs d'une TH

Tableau 1. Caractéristiques des études sélectionnées et type de sujets étudiés.

Études	Types	Facteurs de TH étudiés	Cas index Nombre (n)	Apparentés			Groupe contrôle	
				Type	n testé	TH positive n (%)	Type	n
Mahmoodi 2010	Prospective	PS, PC, AT	91	1 ^{er} degré asymptomatiques > 15 ans	382	149 (39 %)	Apparentés sans TH	233
Lifjering 2009	Rétrospective	PS, PC, AT, FVL, FII	877	1 ^{er} et 2 ^e degré (pour AT) > 15 ans	2 479	1 185 (47 %)	Apparentés sans TH	951
Couturaud 2006	Rétrospective et prospective	FVL	161	1 ^{er} degré >15 ans	553	322 (58 %)	Apparentés sans TH	231
Simioni 2002	Prospective	FVL	131	Apparentés asymptomatiques > 15 ans	561	313 (56 %)	Apparentés sans TH	248
Meinardi 2001	Rétrospective	FVL	226	1 ^{er} degré > 15 ans	907	400 (44 %)	/	/
Middeldorp 2001	Prospective	FVL	247	1 ^{er} degré asymptomatiques > 15 ans	919	470 (51 %)	/	/
Bucciarelli 1999	Rétrospective	PS, PC, AT, FVL	233	Apparentés d'un cas où 2 membres de la famille sont porteurs de l'anomalie	Non connu	513	/	/
Sanson 1999	Prospective	PS, PC, AT	94	1 ^{er} ou 2 ^e degré > 15 ans	735	208 (28 %)	/	/
Simioni 1999	Rétrospective	PS, PC, AT, FVL	145	Apparentés	793	405 (51 %)	Apparentés sans TH	277
Middeldorp 1998	Rétrospective	FVL	118	1 ^{er} degré > 15 ans	437	236 (54 %)	Apparentés sans TH	201

AT : antithrombine ; FII : facteur II ; FVL : facteur V Leyden ; PC : protéine C ; PS : protéine S ; TH : thrombophilie héréditaire.

n'était pas précisé, sauf dans un article où il était de 60 ans [10]. Dans deux articles [11, 12], les auteurs ont néanmoins précisé que 45 à 50 % des événements TEV ont eu lieu avant 45 ans. L'âge moyen de survenue du premier événement de TEV n'était pas précisé dans les groupes témoins.

Incidence annuelle des événements TEV chez les apparentés asymptomatiques lors d'une chirurgie, d'un traumatisme ou d'une immobilisation

Trois études s'intéressaient à la problématique étudiée lors de l'exposition à des périodes à risque que sont : la chirurgie, les traumatismes et l'immobilisation prolongée

(tableau 6) [10, 11, 13]. Au total, 115 périodes à risque sont rapportées.

Trois à cinq événements TEV sont survenus en cas de déficit en PS, PC ou AT. Cela correspond à une incidence par période à risque comprise entre 8,3 % et 11,54 %. Il est à noter que 45 à 54 % des périodes à risque décrites étaient couvertes par une thromboprophylaxie. Un événement TEV a eu lieu chez les apparentés porteurs d'une mutation FVL, ce qui correspondait à une incidence par période à risque de 3,45 %. Cet incident est survenu malgré l'emploi de la thromboprophylaxie pendant toutes les périodes à risque.

Cinq événements TEV ont eu lieu parmi les apparentés non porteurs d'une TH (groupe contrôle), au cours de 116 périodes à risque [10, 11, 13]. L'incidence par période à risque était donc de 4,3 %. La part de périodes à risque couvertes par une thromboprophylaxie était de 21 %.

Incidence annuelle des événements TEV chez les apparentés asymptomatiques lors d'une grossesse et du *post-partum*

Soixante-quatre cas de grossesses et de *post-partum* sont rapportés chez les apparentées porteuses d'une TH (tableau 7) [10, 11, 13].

Trois événements TEV sont décrits ; tous ont eu lieu en cas de déficit en PS, PC ou AT. L'incidence par période à risque correspondante était comprise entre 3,23 % et 11,1 %. Dans ces cas, 61 à 78 % des périodes à risque décrites ont été couverts par une thromboprophylaxie. Sanson précisait que dans son étude, l'événement TEV survenu au cours de la grossesse et du *post-partum* a eu lieu en dehors d'une thromboprophylaxie. Comme précisé plus haut, aucun événement TEV n'a eu lieu parmi les apparentées porteurs d'une mutation du FVL. Parmi ces derniers, 33 % des apparentés étaient sous thromboprophylaxie.

Aucun événement TEV n'est survenu dans le groupe témoin, où 27 périodes à risque sont décrites. Ici, 26 % des grossesses et *post-partum* ont eu lieu sous thromboprophylaxie [10, 11, 13].

Incidence annuelle des événements TEV chez les apparentés asymptomatiques sous COP et THS

Deux cent vingt périodes à risque sont rapportées en ce qui concerne l'utilisation d'une COP (tableau 8) [11, 13].

Un événement TEV était décrit chez les apparentées porteuses d'un déficit PS, ce qui correspond à une incidence par période à risque de 4,2 %. Un autre était décrit chez les porteuses d'un déficit en AT (incidence par période à risque de 10 %) et trois chez les porteuses d'une mutation du FVL (incidence par période à risque de 1,81 %).

Tableau 2. Méthodes diagnostiques employées pour objectiver un événement thromboemboliques veineux (TEV) selon les études.

Études	Méthodes diagnostiques							
	Écho-graphie	Veino-graphie	Pléthysmo-graphie d'impédance	Scinti-graphie pulmonaire	TDM spiralée thoracique	AngioTDM thoracique	IRM thoracique	Traitement anticoagulant
Mahmoodi 2010	X			X		X		
Lifjering 2009	X	X		X	X	X		> 3 mois
Couturaud 2006	X	X		X		X		> 2 mois
Simioni 2002	X	X		X	X	X		
Meinardi 2001	X			X		X		
Middeldorp 2001	X	X		X		X		
Bucciarelli 1999	X	X	X	X	X	X	X	
Sanson 1999	X	X		X				> 3 mois
Simioni 1999	X	X	X	X	X	X	X	
Middeldorp 1998	X		X	X		X		> 3 mois

TDM : tomodensitométrie.

Tableau 3. Facteurs de risque d'événements thromboemboliques veineux (TEV) acquis étudiés.

Études	Chirurgie	Traumatisme	Immobilisation	COP	THS	Grossesse/ Post-partum	Pathologies malignes	Trajet en avion de plus de 2 h
Mahmoodi 2010	X*	X*	> 7 j*	X*	X*	X*	X*	
Lifjering 2009	X*	X*	> 7 j*	X*	X*	X*	X*	
Couturaud 2006	X*		> 3 j ou immobilisation plâtrée*	X*	X*	X Dans les 2 mois précédents	X Dans les 6 mois précédents	X Dans les 2 mois précédents
Simioni 2002	X*	X*	> 7 j*	X*		X*		
Meinardi 2001	X*	X*	> 7 j*	X*		X	X	
Middeldorp 2001	X*	X*	> 7 j*	X*	X	X		
Bucciarelli 1999	X Sous AG	X	> 10 j	X		X		
Sanson 1999	X	X	> 7 j	X		X		
Simioni 1999	X*	X*		X*		X*		
Middeldorp 1998	X*	X*	> 7 j*	X*		X*		

* dans les 3 mois précédant l'événement thromboembolique.

AG : anesthésie générale ; COP : contraception œstroprogestative. THS : traitement hormonal substitutif.

Aucun événement TEV n'était observé parmi les utilisatrices d'une COP non porteuses d'une TH [11, 13].

Les données concernant le THS sont présentées dans le *tableau 9* [15]. Middeldorp *et al.* [15] rapportaient l'utilisation par 21 femmes de THS pour un total de 34 années d'utilisation. Un événement TEV était survenu au cours de cette période à risque, soit une incidence de 2,94 %. Couturaud *et al.* [19] n'ont pas observé d'événement TEV sous THS. Le nombre de périodes à risque n'est cependant pas précisé.

Incidence annuelle des événements TEV chez les apparentés asymptomatiques en cas de processus malin et voyage prolongé

Aucun événement TEV n'a eu lieu en cas de processus malin ou de voyage prolongé [10-13, 19]. Toutefois, le nombre de périodes à risque pour ces deux facteurs n'est pas précisé.

Mortalité de la maladie TEV

Il n'y a pas eu de décès attribuables à la maladie TEV d'après les divers auteurs [10-13, 19]. Dans une étude, un doute persiste néanmoins [11] : une apparentée porteuse d'une TH est décédée brutalement dans un contexte de carcinome pulmonaire. Aucune autopsie n'a été pratiquée pour exclure formellement une origine thromboembolique.

Intérêt d'une thromboprophylaxie

Dans ce travail, il n'a pas été possible de conclure sur l'efficacité de la thromboprophylaxie même si une grande proportion des périodes à risque était couverte par la thromboprophylaxie dans ces études prospectives [10-13, 19]. Le recours à un tel traitement était en effet laissé à l'appréciation des médecins voire encouragé si les apparentés étaient porteurs d'une TH.

On peut néanmoins signaler qu'il n'y a pas eu d'événements d'hémorragies majeures sous héparine de bas poids

Tableau 4. Incidence annuelle des événements thromboemboliques veineux (TEV) chez les apparentés asymptomatiques dans les études prospectives.

Études	TH étudiées n (%)	Nombre d'apparentés porteurs d'une TH	Âge moyen à l'inclusion	Temps d'observation (patient-année)	Nombre d'événements TEV	Incidence annuelle des événements TEV	IC 95 % (%)
Mahmoodi 2010	PS, PC, AT	149 (39)	31 (18-43)	1375	21	1,53 %	1,00-2,34
	PS	50	33 (18-42)	453	7	1,55 %	0,40-2,69
	PC	53	26 (18-44)	528	5	0,95 %	0,12-1,78
	AT	46	27 (17-47)	394	9	2,28 %	0,79-3,78
	φ	233	41 (27-52)	2 067	6	0,29 %	0,06-0,52
Couturaud 2006	FVL	322 (60)	47,6 (± 18,2)	1 100	8	0,73 %	0,22-1,23
	φ	231	45,6 (± 17,3)	899	4	0,44 %	0,00-0,87
Simioni 2002	FVL	313 (56 %)	44 (15-95)	1 255	8 (H)	0,64 %	0,20-1,08
	φ	248	43 (16-89)	984	1	0,10 %	0,00-0,30
Middeldorp 2001	FVL	470 (51)	43 (15-88)	1 564	9 (H)	0,58 %	0,20-0,95
Sansou 1999	PS, PC, AT	208 (32)	37 (15-79)	611	9	1,47 %	0,51-2,43
	PS	70	39 (15-74)	282	2	0,71 %	0,00-1,69
	PC	93	36 (15-74)	204	2	0,98 %	0,00-2,34
	AT	45	37 (15-79)	125	5	4,00 %	0,49-7,51

Couturaud (H/h) : 307/15 – Simioni (H/h) : 299/14 - Middeldorp (H/h) : 458/1.

φ : absence de thrombophilie héréditaire (TH). AT : antithrombine ; FVL : facteur V Leyden ; PC : protéine C ; PS : protéine S.

Tableau 5. Incidence annuelle des événements thromboemboliques veineux (TEV) spontanés chez les apparentés asymptomatiques dans les études prospectives.

Études	TH étudiées	Événements TEV spontanés		
		Nombre n (%)	Incidence	IC 95 % (%)
Mahmoodi 2010	PS, PC, AT	13 (62)	0,95	0,55-1,63
	PS	5 (71)	1,10 %	0,14-2,07
	PC	1 (20)	0,19 %	0,00-0,56
	AT	7 (58)	1,78 %	0,46-3,09
	φ	1 (17)	0,05 %	0,00-0,14
Couturaud 2006	FVL	4 (50)	0,36 %	0,00-0,71
	φ	NR	NR	NR
Simioni 2002	FVL	2 (25)	0,16 %	0,00-0,38
	φ	0 (0)	0,0 %	
Middeldorp 2001	FVL	4 (44)	0,26 %	0,01-0,51
Sansou 1999	PS, PC, AT	5 (56)	0,82 %	0,10-1,54
	PS	1 (50)	0,35 %	0,00-1,05
	PC	2 (100)	0,98 %	0,00-2,34
	AT	2 (40)	1,60 %	0,00-3,82

φ : absence de thrombophilie héréditaire (TH). NR : non rapporté. AT : antithrombine ; FVL : facteur V Leyden ; PC : protéine C ; PS : protéine S.

Tableau 6. Incidence annuelle des événements thromboemboliques veineux (TEV) chez les apparentés asymptomatiques lors d'une chirurgie, d'un traumatisme ou d'une immobilisation.

Études	TH étudiées	Nombre de périodes à risque	Nombre de périodes à risque sous thromboprophylaxie n (%)	Événements TEV	Incidence par période à risque	IC 95 %
Mahmoodi 2010	PS, PC, AT	60	27 (45)	5	8,30 %	1,01-15,59
	PS	22	11 (50)	1	4,50 %	0,00-13,36
	PC	27	6 (22)	4	14,80 %	0,29-29,31
	AT	11	10 (91)	0	0,0 %	
	φ	116	24 (21)	5	4,30 %	0,53-8,07
Middeldorp 2001	FVL	29	29 (100)	1	3,45 %	0,00-10,21
Sanson 1999	PS, PC, AT	26	14 (54)	3	11,54 %	0,00-24,60

φ : absence de thrombophilie héréditaire (TH). AT : antithrombine ; FVL : facteur V Leyden ; PC : protéine C ; PS : protéine S.

Tableau 7. Incidence annuelle des événements thromboemboliques veineux (TEV) chez les apparentés asymptomatiques lors d'une grossesse et du post-partum.

Études	TH étudiées	Nombre de périodes à risque	Nombre de périodes à risque sous thromboprophylaxie n (%)	Événements TEV	Incidence par période à risque	IC 95 %
Mahmoodi 2010	PS, PC, AT	31	19 (61)	1	3,23 %	0,00-9,55
	PS	8	4 (50)	0	0,0 %	
	PC	11	10 (91)	0	0,0 %	
	AT	12	5 (42)	1	8,3 %	0,00-24,67
	φ	27	7 (26)	0	0,0 %	
Middeldorp 2001	FVL	24	8 (33)	0	0,0 %	
Sanson 1999	PS, PC, AT	9	7 (78)	1*	11,10 %	0,00-32,87

* Survenue en dehors de toute thromboprophylaxie.

φ : absence de thrombophilie héréditaire (TH). AT : antithrombine ; FVL : facteur V Leyden ; PC : protéine C ; PS : protéine S.

moléculaire (HBPM) à dose préventive. Seule une étude décrivait deux hémorragies intracrâniennes sous AVK, avec une incidence des hémorragies majeures de 0,29 % IC 95 % [0,03 %-1,04 %] [14].

Les AVK sont les médicaments de référence pour la prévention du risque TEV au long court. Ils sont les premiers médicaments à être responsable d'accidents iatrogènes graves en France (31 % en 2009). L'incidence annuelle des accidents hémorragiques graves sous AVK, c'est-à-dire nécessitant une hospitalisation ou une transfusion d'au moins deux concentrés de globules rouges (CGR) ou correspondant à un saignement intracrânien, intrapéritonéal

ou d'une autre cavité ou étant fatal, est estimée autour de 7 % [20]. Cette incidence ne correspond pas à celle de la pratique quotidienne qui est probablement plus importante. Les essais thérapeutiques ont en effet tendance à minimiser le risque hémorragique en excluant les patients à risque hémorragique et en maîtrisant les interactions médicamenteuses [21].

À ce jour, il n'existe pas de données concernant spécifiquement AOD et TH. Dans les études, il semble que le risque hémorragique soit moindre pour les AOD, au moins pour les hémorragies majeures, tant pour le rivaroxaban que pour l'apixaban [23].

Tableau 8. Incidence annuelle des événements thromboemboliques veineux (TEV) chez les apparentés asymptomatiques lors d'une contraception œstroprogestative.

Études	TH étudiées	Nombre de périodes à risque (pilule-année)	Événements TEV	Incidence par période à risque	IC 95 %
Mahmoodi 2010	PS, PC, AT	54	2	3,7 %	0,0-8,84
	PS	24	1	4,2 %	0,00-12,33
	PC	20	0	0,0 %	
	AT	10	1	10,0 %	0,00-29,60
	φ	166	0	0,0 %	
Middeldorp 2001	FVL	166	3	1,81 %	0,00-3,85

φ : absence de thrombophilie héréditaire (TH). AT : antithrombine ; FVL : facteur V Leyden ; PC : protéine C ; PS : protéine S.

Tableau 9. Incidence annuelle des événements thromboemboliques veineux (TEV) chez les apparentés asymptomatiques lors d'un traitement hormonal substitutif.

Étude	TH étudiée	Nombre de périodes à risque (année d'utilisation)	Événements TEV	Incidence par période à risque	IC 95 %
Middeldorp 2001	FVL	34	1	2,94 %	0,00-8,71

Validité interne

Les données permettant d'évaluer la qualité des études prospectives sont regroupées dans le *tableau 10*. La méthodologie employée dans ces études était adéquate.

Synthèse et recommandations pratiques

Patient apparenté asymptomatique

L'incidence annuelle des événements TEV chez les apparentés asymptomatiques porteurs d'une TH est relativement faible, bien que supérieure à celle des non-porteurs. Elle est comprise entre 0,58 % et 4 % [10-13, 19].

L'incidence annuelle varie en effet suivant l'anomalie portée, le déficit en AT étant associé à l'incidence annuelle la plus importante, comprise entre 2,28 % et 4 %, puis par ordre décroissant le déficit en PS, le déficit en PC et la mutation FVL [10-13, 19]. Il faut souligner que quelle que soit la TH l'incidence annuelle reste supérieure à celle des apparentés non porteurs d'une TH qui est comprise entre 0,1 % à 0,44 % [10-13, 19]. Cette dernière rejoint celle de la population générale et des études épidémiologiques [1, 2]. L'incidence des événements TEV spontanés est comprise entre 0,16 % et 1,78 % suivant les déficits [10-13, 19].

Le déficit en AT est associé à l'incidence annuelle la plus importante, comprise entre 1,60 % et 1,78 % [10-13, 19]. En ce qui concerne une éventuelle thromboprophylaxie, il faut noter que l'incidence annuelle des hémorragies majeures sous anticoagulants est bien supérieure (7 % pour les AVK) à l'incidence annuelle des événements TEV spontanés dans la population des apparentés asymptomatiques [20, 21]. En prenant l'exemple du déficit en AT, si 100 personnes sont suivies au cours d'une année, un peu plus d'une personne aura un événement TEV. En traitant ces 100 personnes par AVK, sept auront une complication hémorragique majeure. La balance bénéfice/risque reste défavorable pour n'importe quel traitement anticoagulant.

De ce fait, il semble logique de ne pas proposer du tout de dépistage de TH chez un apparenté d'un cas index symptomatique porteur d'une TH.

Patient apparenté asymptomatique en présence d'une situation à risque de thrombose veineuse

Chirurgie, traumatisme et immobilisation

L'incidence des événements TEV en cas de chirurgie, d'immobilisation ou de traumatisme pour les apparentés

porteur d'une TH est plus importante que celle des non-porteurs [10, 11, 13].

Dans ces situations, les recommandations de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) pour la prévention des événements TEV en post-opératoire ne font pas spécifiquement référence aux TH [22]. Il est néanmoins précisé qu'il faut adapter la thromboprophylaxie au cas par cas en présence d'un facteur de risque de maladie TEV surajouté à la chirurgie, comme peuvent l'être les antécédents personnels de maladie TEV, de cancer, d'insuffisance cardiaque et comme le sont les TH [22].

Dans les recommandations américaines, la thromboprophylaxie est adaptée suivant le type de chirurgie et le risque individuel de chaque patient. Le risque de maladie TEV de chaque patient est calculé à partir de deux scores [24]. Un seul prend en compte les TH, classant les patients porteurs d'une TH comme ayant un risque « faible à modéré » suivant le type de chirurgie au même rang que les patients ayant des antécédents familiaux de maladie TEV [24].

La présence d'une TH ne change pas la thromboprophylaxie en période post-opératoire par rapport aux patients qui ont une histoire familiale.

En cas d'immobilisation, les patients porteurs d'une TH sont classés à « haut risque » de maladie TEV selon les recommandations de l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) et doivent à ce titre recevoir une thromboprophylaxie. Il faut noter que cette recommandation est également émise pour les patients à « faible » risque [24].

Grossesse et post-partum

La grossesse et le *post-partum* sont les facteurs de risque pour lesquels l'incidence des événements TEV est la plus importante chez les apparentés asymptomatiques porteurs d'une TH. L'incidence des événements TEV par période de grossesse et *post-partum* toutes TH confondues est comprise entre 3,23 % et 11,10 % [10, 11, 13]. Le faible nombre de périodes à risque et l'emploi massif de la

Tableau 10. Études prospectives – validité interne.

Études	Sélection des cas index	Diagnostic des TEV chez les cas index	Diagnostic des TEV chez les apparentés	Antécédents de TEV chez les apparentés	Bilan de thrombophilie
Mahmoodi 2010	Recherche de FBR pour tout patient ayant une TEV	TEV objectivement documentée	Toutes les TEV ont été objectivement confirmées	Emploi d'un questionnaire standardisé	Déficit en PC, PS, AT confirmé par un second test FVL identifiée par PCR
Couturaud 2006	Patient ayant une TEV (1 ^{er} épisode ou récurrence) et ayant une mutation FVL	TEV objectivement documentée	Toutes les TEV ont été objectivement confirmées	Histoire médicale détaillée	Mutation FVL confirmée par deux tests (PCR) Recherche de la mutation du FII
Simioni 2002	Recherche de FBR pour tout patient traité pour TEV	Épisode documenté de TEV	Toutes les TEV ont été objectivement confirmées	Histoire médicale détaillée Échographie des membres inférieurs réalisée chez tous les apparentés éligibles	Déficit en PC, PS, AT confirmé par un second test 1 mois plus tard Recherche FVL et mutation FII chez les individus devenus symptomatiques
Middeldorp 2001	Recherche de FBR pour tout patient ayant une TEV	TEV objectivement documentée	Toutes les TEV ont été objectivement confirmées	Questionnaire validé (Frezza)	Recherche FVL par PCR
Sanson 1999	Recherche de FBR pour tout patient ayant une TEV	TEV documentée	Toutes les TEV ont été objectivement confirmées	Histoire médicale détaillée	Déficit en PC, PS, AT confirmé par un second test 1 mois plus tard Recherche FVL et FII chez les individus devenus symptomatiques

AT : anti-thrombine ; FBR : facteur biologique de risque ; FII : facteur II ; FVL : facteur V Leyden ; PC : protéine C ; PS : protéine S.

thromboprophylaxie (42 à 91 % des femmes porteuses d'une TH) entraîne une sous-estimation de cette incidence. Ces résultats sont proches de l'incidence des événements TEV retenue par l'ACCP pour la prévention des événements TEV chez les femmes enceintes porteuses d'une TH sans antécédent personnel de maladie TEV : 14,0 % [25]. Concernant la prévention des événements TEV, une méta-analyse menée chez des femmes enceintes comprenant des femmes porteuses d'une TH a montré une certaine sécurité quant au risque hémorragique dans la prévention des épisodes TEV. L'incidence des hémorragies majeures était de 2,0 % pour la période de la grossesse et de *post-partum* réunie [26].

En admettant que l'incidence de base des événements TEV pendant la grossesse soit de 14 % et que les HBPM permettent de prévenir 70 % des TEV [27], il faudrait traiter 20 apparentées asymptomatiques d'un cas index symptomatique porteur de TH pour éviter un événement TEV. Sur ces 20 femmes traitées, moins d'une fera une complication hémorragique majeure, ce qui rend la thromboprophylaxie indiquée chez les apparentées asymptomatiques en cas de grossesse.

Ce traitement reste néanmoins à adapter en fonction des anomalies portées, toutes n'entraînant pas le même risque de thrombose. Dans l'étude de Robertson *et al.* [28], l'incidence des événements TEV au cours de la grossesse varie entre 0,31 % et 3,44 % selon les déficits, l'incidence la plus forte étant retrouvée pour le FVL à l'état homozygote suivi de la mutation du facteur II (incidence de 0,68 %). Pour ces deux anomalies, une thromboprophylaxie est recommandée en *ante-partum* et *post-partum*, au contraire des autres TH, où seule une thromboprophylaxie *post-partum* est recommandée [25].

En ce qui concerne le déficit en AT, l'ACCP n'émet pas de recommandations formelles quant à la thromboprophylaxie *ante-partum* [24]. L'ACCP précise néanmoins que le risque de maladie TEV en cas de déficit en AT semble être moins important que ne l'avaient suggéré d'anciennes études [24].

Contraception œstroprogestative et traitement hormonal substitutif

La COP et le THS sont tous deux associés à une augmentation du risque de maladie TEV [11, 13, 15]. Plusieurs études ont également montré que les femmes porteuses d'une TH sont plus à risque d'événements TEV que la population générale.

L'association entre COP, maladie TEV et thrombophilie ne fait aucun doute [29]. Cette association est moins certaine pour le THS et semble dépendre de l'anomalie portée. À ce jour, seule une augmentation du risque de maladie TEV

sous THS a été montrée en cas de présence de la mutation de FVL ou du FII [30-32].

Dans ce travail l'incidence des événements TEV sous COP est comprise entre 1,81 % et 10,0 % pilule-année selon les TH, l'incidence la plus importante étant pour le déficit en AT [11, 13, 15]. La grande variabilité des résultats est due au faible nombre d'exposition et d'effectif. Ces résultats se rapprochent néanmoins de ceux de Van Vlijmen *et al.* [33]. L'incidence dans cette étude rétrospective est comprise entre 2,42 % et 7,06 % pilule-année chez les femmes porteuses d'une TH.

Du fait du caractère grave et du caractère occasionnel à fréquent des événements TEV sous COP, un dépistage doit être proposé chez les apparentés asymptomatiques car la présence d'une TH contre-indique un tel traitement. Si le choix d'une contraception progestative seule est envisagée chez une patiente, le dépistage n'est pas utile puisqu'il a été montré que la contraception progestative n'entraînait pas d'augmentation du risque de VTE chez les femmes à risque [34].

Les données portant sur l'incidence des événements TEV sous THS n'ont pu être extraites qu'à partir d'une seule étude, dans laquelle l'effectif et la période d'utilisation étaient assez faibles [15]. Il est par conséquent difficile de conclure sur ce seul résultat. Néanmoins, on constate que l'incidence est faible : 2,9 % par année d'utilisation pour les apparentées porteuses de la mutation FVL [15]. Dans leur étude, Cushmann *et al.* [31] estiment l'incidence de la maladie TEC encore plus faible, à 0,8 % pilule-année.

Si le risque de maladie TEV est augmenté en présence de FVL et de la mutation du FII, les preuves manquent concernant les autres TH [30]. En cas de présence de tel facteur, il n'y a pas de conduite claire. Dans la mesure où les THS non oraux ne sont pas associés à une augmentation du risque de maladie TEV, ce traitement doit être privilégié chez les apparentées asymptomatiques.

Le dépistage ne serait alors proposé qu'en cas de prescription de THS oral [30], la présence d'une TH contre-indiquant leur emploi.

Cancer et voyage

Il n'y a pas de description de maladie TEV dans les études prospectives chez les apparentés asymptomatiques porteurs d'une TH atteints de cancer, probablement à cause du faible effectif des apparentés atteints d'une telle pathologie [10-13, 19].

Il n'est pas fait mention des TH comme étant un facteur « additionnel » de maladie TEV en cas de cancer dans les recommandations de l'ACCP sur la prévention des événements TEV [35]. Devant l'absence d'étude, il est difficile

de dire si les TH changent la prise en charge. La décision de mettre en place une thromboprophylaxie ne tient probablement pas qu'à la seule présence d'une TH, mais à l'ensemble des facteurs de risque que peut présenter un patient.

Une des études sélectionnée a pris en compte les trajets et voyages prolongés comme facteur de risque secondaire [10, 13-19]. Aucun événement TEV n'a été attribué à ce facteur de risque. Néanmoins, il n'est pas précisé le nombre de périodes à risque dans les différents groupes d'études. Il est par conséquent impossible de conclure sur le risque de maladie TEV suite à un voyage prolongé chez les apparentés porteurs d'une TH.

Plusieurs études ont néanmoins montré une augmentation du risque d'événements TEV en cas de thrombophilies et de trajets prolongés (> 4 heures), risque qui existe également chez les non-porteurs d'une TH [30, 36].

Le risque absolu d'épisodes TEV en cas de trajet prolongé dans la population générale est mal connu. Une étude faite parmi des employés de compagnies aériennes estime ce risque à 1/4 500 [37]. Kuipers *et al.* [38] ont estimé que les personnes ayant au moins une anomalie de la coagulation avaient un risque quatre fois plus important de développer un événement TEV que le reste de la population suite à un voyage prolongé. Après avoir estimé le risque d'hémorragie grave sous une thromboprophylaxie par HBPM, ils concluent que la balance bénéfique/risque est en défaveur de la thromboprophylaxie : la prévention d'un cas de maladie TEV causant plus d'une hémorragie grave.

Conclusion

La question de la réalisation d'une enquête génétique chez les apparentés asymptomatiques se pose devant la découverte d'une TH chez un cas index au cours d'une maladie TEV. La recherche des TH chez les apparentés asymptomatiques est pourtant controversée. Les recommandations actuelles reposent en effet sur de faibles niveaux de preuves et le bénéfice de la thromboprophylaxie sur la mortalité dans cette population n'est pas clairement établi.

Pour déterminer l'intérêt de l'enquête génétique chez les apparentés asymptomatiques, il faut pouvoir déterminer le risque de maladie TEV dans cette population ainsi que ses caractéristiques (spontanée ou secondaire) et les bénéfices de la thromboprophylaxie, mais aussi ses risques (hémorragies).

Cette revue de la littérature montre que l'incidence annuelle des événements TEV chez les apparentés porteurs d'une TH est plus importante que chez les non-porteurs, mais reste cependant faible [10, 13-19]. L'incidence annuelle des

événements TEV spontanés est en particulier peu importante, atteignant au maximum 1,78 % en cas de déficit en AT. Ce chiffre ne permet pas de justifier l'emploi d'une anticoagulation au long cours. Le risque hémorragique est en effet supérieur au risque d'événements TEV chez les apparentés asymptomatiques porteurs d'une TH. La mise en évidence d'une TH chez un apparenté asymptomatique ne change pas par conséquent la prise en charge au long cours.

En présence de facteur de risque acquis surajouté, l'incidence par période à risque est là aussi plus importante en cas de TH chez les apparentés [10, 13-19]. Cependant, la présence de nombreux biais empêche de conclure formellement sur l'incidence de la maladie TEV dans les situations dites « à risque ». Il apparaît néanmoins que la grossesse et le *post-partum* représentent la période la plus à risque pour les apparentées asymptomatiques porteuses d'une TH. Les données de la littérature disponibles sur la maladie TEV, la grossesse et la thrombophilie confirment cette augmentation de risque et sont en faveur d'une thromboprophylaxie *péri-partum*. L'identification d'une TH a par conséquent un intérêt dans cette situation. L'autre période à risque qui justifie d'un dépistage est l'emploi d'une COP ou d'un TSH. La balance bénéfique/risque est défavorable quand ces traitements et les TH sont associés.

Il apparaît par contre qu'au regard des recommandations actuelles la prise en charge des apparentés asymptomatiques porteurs d'une TH ne change pas en cas d'intervention chirurgicale, de traumatisme ou d'immobilisation.

Les données manquent quant à l'exposition aux facteurs de risque que sont les cancers et les voyages. Néanmoins, les quelques études disponibles ne suggèrent pas de différence de prise en charge avec les patients indemnes de toute anomalie thrombophilique. ■

Liens d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 ; 28 : 370-2.
2. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999 ; 353 : 1167-73.
3. Cushman M, Tsai AW, White RH, *et al.* Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts : the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004 ; 117 : 19-25.
4. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis : a population-based study. *J Thromb Haemost JTH* 2007 ; 5 : 692-9.

5. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, *et al.* A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991 ; 151 : 933-8.
6. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003 ; 107(23 Suppl. 1) : 14-8.
7. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, *et al.* Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol* 2013 ; 163 : 655-65.
8. Kahn SR, Ducruet T, Lamping DL, *et al.* Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 1173-8.
9. Langlois NJ, Wells PS. Risk of venous thromboembolism in relatives of symptomatic probands with thrombophilia : a systematic review. *Thromb Haemost* 2003 ; 90 : 17-26.
10. Sanson BJ, Simioni P, Tormene D, *et al.* The incidence of venous thromboembolism in asymptomatic carriers of a deficiency of antithrombin, protein C, or protein S : a prospective cohort study. *Blood* 1999 ; 94 : 3702-6.
11. Middeldorp S, Meinardi JR, Koopman MM, *et al.* A prospective study of asymptomatic carriers of the factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 322-7.
12. 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.
13. Mahmoodi BK, Brouwer J-LP, Ten Kate MK, *et al.* A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 1193-2000.
14. Lijfering WM, Brouwer J-LP, Veeger NJGM, *et al.* Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2 479 relatives. *Blood* 2009 ; 113 : 5314-22.
15. Middeldorp S, Henkens CM, Koopman MM, *et al.* The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 15-20.
16. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999 ; 81 : 198-202.
17. Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, *et al.* Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 ; 19 : 1026-33.
18. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, *et al.* Risk of venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden with a concomitant inherited thrombophilic defect: a retrospective analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001 ; 12 : 713-20.
19. Couturaud F, Kearon C, Leroyer C, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in first-degree relatives of patients with venous thromboembolism who have factor V Leiden. *Thromb Haemost* 2006 ; 96 : 744-9.
20. Lensen R, Rosendaal F, Vandenbroucke J, Bertina R. Factor V Leiden : the venous thrombotic risk in thrombophilic families. *Br J Haematol* 2000 ; 110 : 939-45.
21. Mottier D. Prise en charge des accidents hémorragiques liée aux antithrombotiques dans un contexte d'urgence. 2003. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0d9dde31597a32d4f5c315-a7690521.pdf
22. Samama C-M, Gafsou B, Jeandel T, *et al.* Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. *Ann Fr Anesth Réanimation* 2011 ; 30 : 947-51.
23. Andrès E. Prévention des événements thromboemboliques et réduction du risque hémorragique dans la fibrillation atriale non valvulaire. De la médecine factuelle à la pratique clinique. *Médecine Thérapeutique* 2015 ; 21 : 176-88.
24. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, *et al.* Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients : Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012 ; 141(Suppl. 2) : e227S-77S.
25. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012 ; 141(Suppl. 2) : e691S-736S.
26. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005 ; 106 : 401-7.
27. Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 5 : CD003747.
28. Robertson L, Wu O, Langhorne P, *et al.* Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006 ; 132 : 171-96.
29. Wu O, Robertson L, Langhorne P, *et al.* Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism : a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost* 2005 ; 94 : 17-25.
30. Eisenberger A, Westhoff C. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014 ; 142 : 76-82.
31. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, *et al.* Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004 ; 292 : 1573-80.
32. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonica MB, *et al.* Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005 ; 112 : 3495-500.
33. van Vlijmen EW, Brouwer JP, Veeger NM, Eskes TB, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects : Results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 282-9.
34. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou M-H, Pelissier C, Thalabard J-C. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004 ; 70 : 437-41.
35. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, *et al.* Prevention of VTE in nonsurgical patients : Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012 ; 141(Suppl 2) : e195S-226S.
36. Renoux C, Dell'ANIELLO S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 979-86.
37. Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, Robyn L, Büller HR, Rosendaal FR. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: A Cohort Study of 8,755 Employees of International Organisations. *PLoS Med* 2007 ; 4 : e290.
38. Kuipers S, Cannegieter SC, Doggen CJM, Rosendaal FR. Effect of elevated levels of coagulation factors on the risk of venous thrombosis in long-distance travelers. *Blood* 2009 ; 113 : 2064-9.