



Recherche d'une thrombophilie Utile ou inutile ?

Jean Pierre Laroche

*Service de Médecine Vasculaire, hôpital Saint Eloi, CHU Montpellier
Médipôle, Avignon, France*





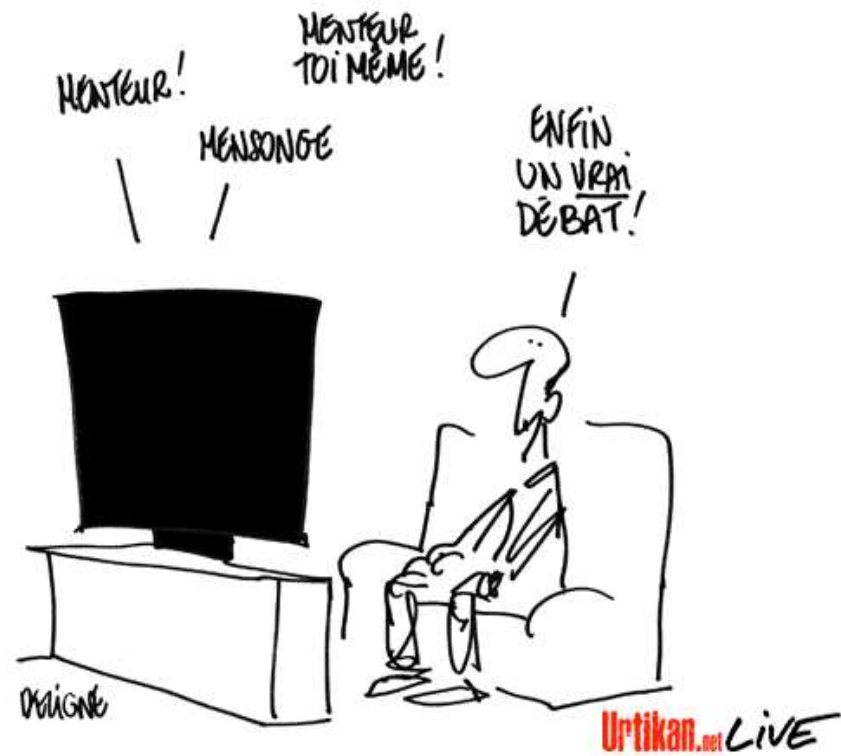


No conflict of interest with my links.

- **Investigateur** : Bayer Healthcare
- **Membre Board** : Leo Pharma
- **Invitation congrès** : Léo Pharma



BEST CHOICE



Le **choix** en politique n'est pas entre le bien et le mal, mais entre le préférable et le détestable.



106



Citation de célébrité

Raymond Aron

Historien, Journaliste, Philosophe, Politologue, Scientifique, Sociologue (1905 - 1983)



Thrombophilia Screening: Universal, Selected, or Neither?

Giuseppe Colucci, MD^{1,2} and Dimitrios A. Tsakiris, MD²

Clinical and Applied
Thrombosis/Hemostasis

1-7

© The Author(s) 2017

Reprints and permission:

sagepub.com/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1076029616683803

journals.sagepub.com/home/cat



**Bilan de THROMBOPHILIE
un constat général
LE NON RESPECT DES
RECOMMANDATIONS**





Le terme thrombophilie désigne l'état de patients qui présentent une prédisposition particulière aux thromboses.

La thrombophilie peut être « primitive » ou « constitutionnelle » (présence d'une anomalie génétique) ou « secondaire » ou « acquise » (due à une maladie acquise qui perturbe la coagulation).



Thrombophilies



Once Upon a time...



❖ Haplotype analysis supports the notion that FVL mutation genesis occurred somewhere between 21.000 to 30.000 years ago.

(Zivelin et al 1997).

❖ FVL occurred after separation of Caucasian tribe from Asiatic, and conferred survival advantage (less bleeding?).

(Bauduer & Lacombe 2005, Rees 1996)



Universiteit
Leiden



Thrombophilies et MTEV

Acquises

- Age
- Sexe
- **Cancer**
- Chirurgie
- Immobilisation
- Traitements hormonaux
- Grossesse
- BMI
- Sd Myéloprolifératif
- HPN
- MICI

5 à
10%

Même
démarche

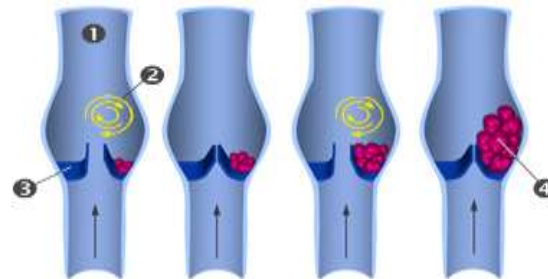
30% ?

Héréditaires

- AT
- Protéine C
- Protéine S
- Facteur V Leiden
- Mutation gène prothrombine 20210A/G (Facteur II Leiden)
- JAK2

ATCD FAMILIAL MTEV

• **SAPL**



Importance of Family History as a Risk Factor for Venous Thromboembolism

John W. Eikelboom, MBBS; Jeffrey I. Weitz, MD

Table. Risk Factors for Venous Thromboembolism

Weak Risk Factors (Odds Ratio <2)	Moderate Risk Factors (Odds Ratio 2 to 9)	Strong Risk Factors (Odds Ratio >10)
Increasing age	Previous VTE	Family history of VTE affecting ≥ 2 siblings
Obesity	Family history of VTE affecting 1 sibling	Hip fracture
Bed rest >3 d	Central venous line	Hip or knee replacement
Immobility owing to sitting (eg, prolonged car or air travel)	Congestive heart failure/respiratory failure	Major general surgery
Laparoscopic surgery	Arthroscopic knee surgery	Major trauma
Varicose veins	Oral contraceptive pill or hormone replacement therapy	Spinal cord injury
Pregnancy, antepartum	Malignancy Paralytic stroke Pregnancy, postpartum	

VTE indicates venous thromboembolism. Adapted from Reference 8.

(Circulation. 2011;124:996-997.)



Cas CLINIQUE

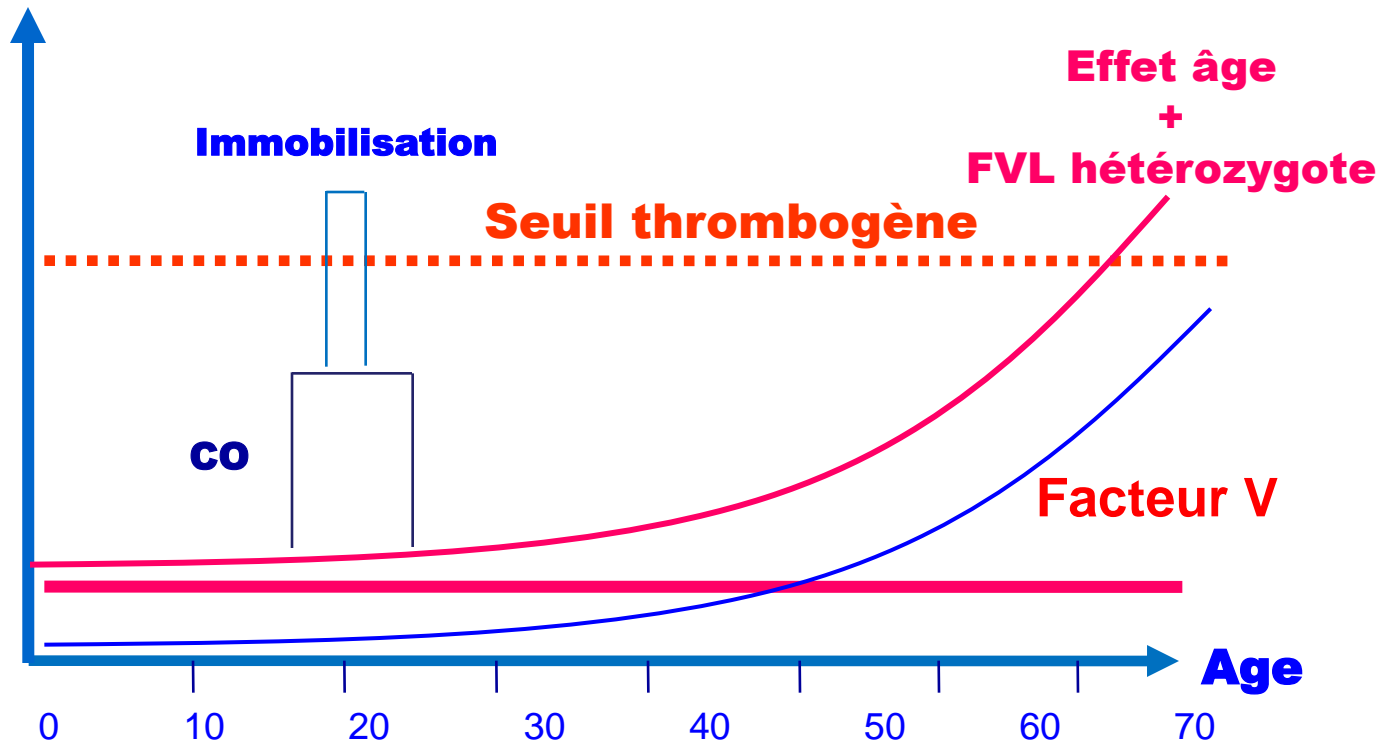
- **Julie 30 ans** infirmière, TVP FEMORO POP droite spontanée à l'âge de 28 ans, FDR Diane 35 depuis 3 ans + Tabac, bilan de thrombophilie NEGATIF, pas de cancer par ailleurs, stop AC au bout de 1 an, récurrence contro-laterale identique, bilan étiologique négatif
- **Pierre 25 ans son frère** développe 1 an après Julie une TVP poplitée gauche + EP, Pas de FDR si ce n'est la MTEV de sa sœur, pas de Thrombophilie
- **Jeannine la mère de Julie et de Pierre** , 61 ans développe 1 an après Pierre une EP spontanée proximale, pas de FDR, pas de cancer, pas de thrombophilie.

THROMBOPHILIE INCONNUE



La MTEV = une maladie complexe

Potentiel thrombotique



Rosendaal Lancet 1999



Recherche d'une THROMBOPHILIE et MTEV POURQUOI ?

- ➡ *Le savoir c'est le pouvoir !*
- ➡ Espoir de trouver une étiologie à un épisode de MTEV sans facteur déclenchant (cancer)
- ➡ Espoir de prédire la récidive
- ➡ Espoir de moduler la durée de l'anticoagulation
- ➡ Identifier des familles à risque ?
- ➡ Est-ce coût efficace ?

Vrais ou Faux espoirs !



Les thrombophilies qui ont un impact majeur sont rares ...

Déficit Sévère en AT
Double hétérozygoties
Les homozygoties
Le SAPL



Recommandations



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE MÉDECINE VASCULAIRE

**2
0
0
9**

**2
0
1
7
?**

**2
0
1
6**



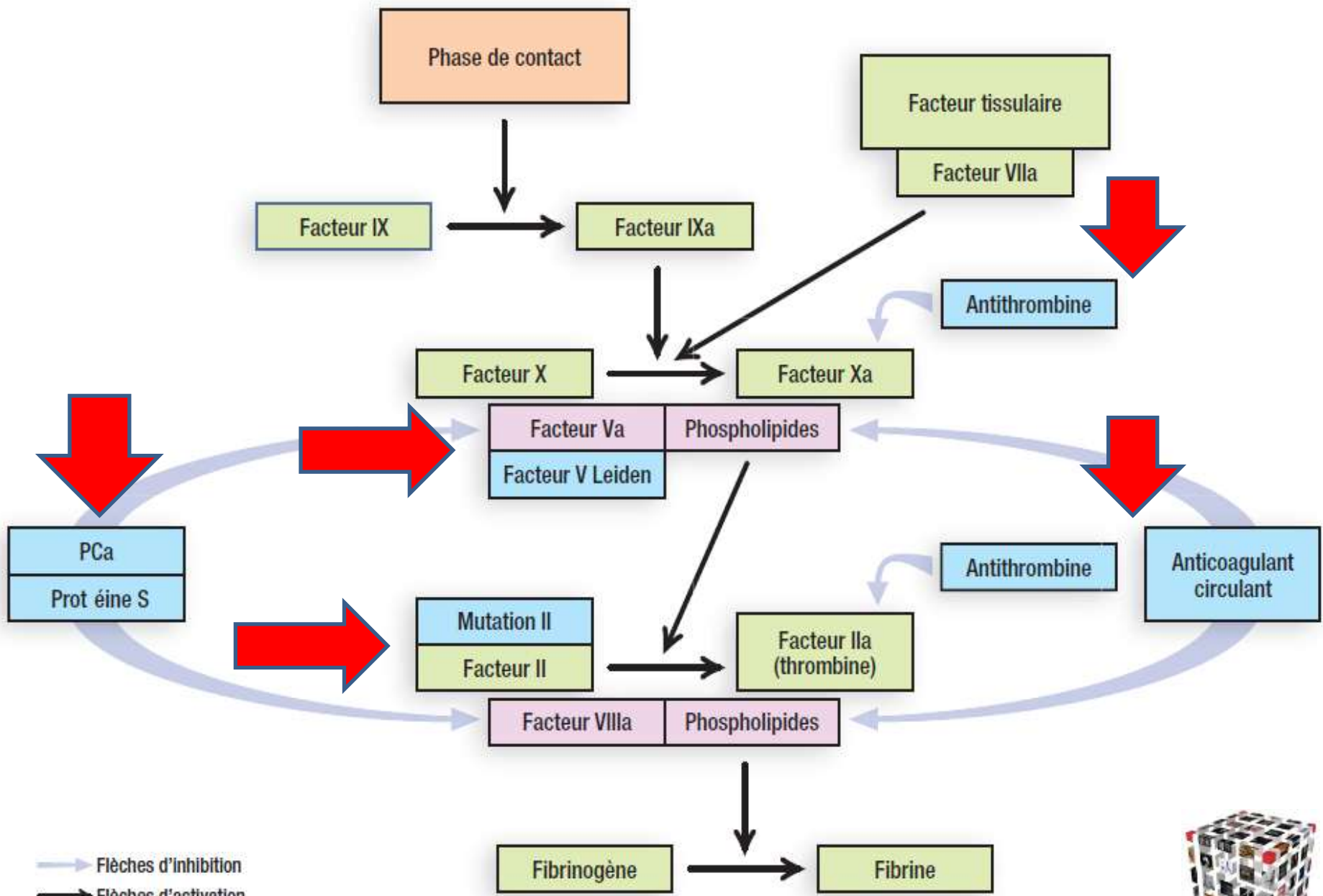
Anticoagulation
FORUM

**2
0
1
6**

SYNTHESE



Résumé de la coagulation



PCa : protéine C activée



Symptomatologie

Risque relatif

Adulte

FII 20210A Hz

FV Leiden Hz

Def PC Hz

Def PS Hz

3-5

Adulte jeune

Def AT Hz

FV Leiden Ho

FV Leiden Hz + FII 20210A Hz

FV Leiden Hz + Def PC ou PS Hz

10-20

Nouveau-né

Def PC Ho

Def PS Ho

Def AT Ho*

>100

EMC

Alhenc-Gelas M, EMC 2011



Table 2 Prevalence and thrombosis risk for selected thrombophilias

Thrombophilia	Prevalence	Relative (<i>absolute annualized</i>) risk of initial VTE ^a	Relative risk of recurrent VTE	Relative (<i>absolute annualized</i>) risk of initial VTE, OCP users ^{a,b}	Relative (<i>absolute annualized</i>) risk of initial VTE, HRT users ^{a,b,c}	Relative (<i>absolute</i>) risk of initial VTE, pregnancy ^a
FVL	2–7 %	3.48–5.51 (0.05–0.2 %)	1.1–1.8	2.47–15.04 (0.1–0.6 %)	1.4–13.16 (1.6–5.97 %)	8.3 (0.8–4.6 %)
Heterozygous FVL	0.06–0.25 %	6.79–19.29 (0.8 %)	1.8	Uncertain	Uncertain	34.4 (1.4–25.8 %)
Homozygous FVL	1–2 %	2.25–3.48 (0.13 %)	0.7–2.3	3.60–8.63	(2.85 %)	6.8 (0.3–5.6 %)
PGM	Rare	2.19–20.72	Uncertain	Uncertain	Uncertain	26 (0.2–78.3 %)
Compound Heterozygosity FVL & PGM	0.1 %	1.13–5.04 (0.42 %)	2.7	3.79–76.47 (0.17 %)	Uncertain	(4 %)
PC deficiency	0.2–0.5 %	10 (0.4–2.3 %)	1.8	1.7–23.9 (1.7–7.1 %)	(2.96 %)	4.8 (0.4–8.9 %)
PS deficiency	0.1–0.7 %	9.6 (0.7–3.2 %)	1.0	1.4–17.1 (1.3–2.4 %)	(2.3 %)	3.2 (0.2–14.7 %)
AT deficiency	0.02 %	10–30 (1.2–4.4 %)	2.6	1.4–115.8 (2.5–5.1 %)	(5.73 %)	4.7 (0.08–15.8 %)
APS	2 %	7	1.5–6.8	0.3–3.1	(1.05–2.63 %)	15.8

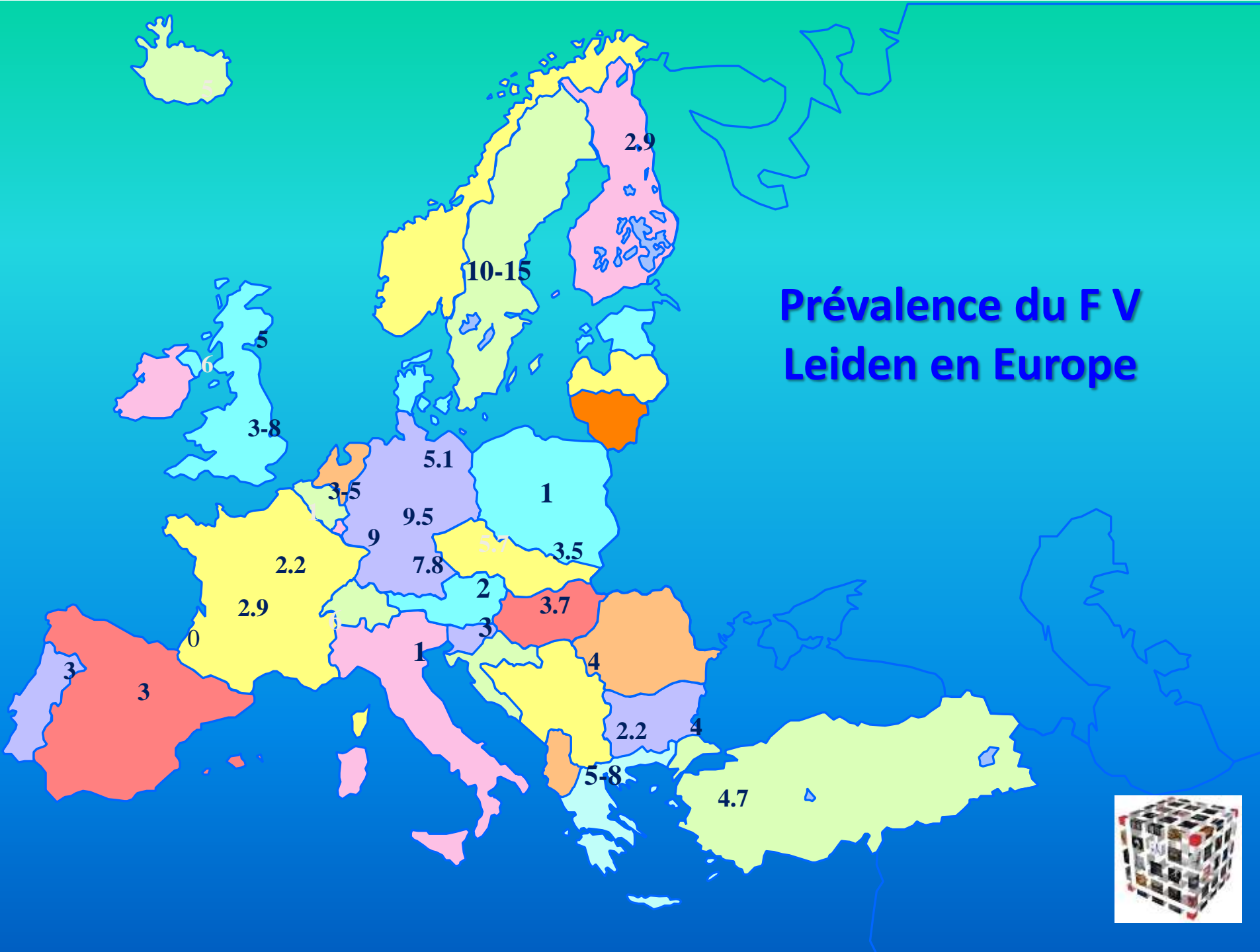
OCP oral contraceptive pill (containing estrogen), HRT hormone replacement therapy (containing estrogen), VTE venous thromboembolism, FVL factor V Leiden, PGM prothrombin Gene G20210A, PC protein C, PS protein S, AT antithrombin, APS antiphospholipid syndrome

^a Data for are taken from several sources; absolute differences may therefore differ from calculations based on prevalence and relative risk (17, 23, 32, 38, 50, 56, 62, 75–79)

^b Relative risks are compared to non-users without thrombophilia

^c With the exception of heterozygous FVL, estimates are based on modeling rather than epidemiologic studies





Genetic Risk Factors of Venous Thromboembolism in the East Algerian Population

S. Moussaoui, PhD^{1,2}, P. Saussoy³, J. Ambroise⁴, J. P. Defour, PhD⁵, R. Zouitene⁶, K. Sifi^{1,2}, and N. Abadi^{1,2}

Clinical and Applied
Thrombosis/Hemostasis
2017, Vol. 23(4) 105-115
© The Author(s) 2015
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1076029615600789
journals.sagepub.com/home/cat
SAGE



Moussaoui et al

In conclusion, we support the notion that both FVL and PS deficiency are independent prothrombotic factors that may become clinically relevant when associated with other inherited and acquired prothrombotic defects. Screening for these genetic factors in East Algerian patients with thrombophilia is therefore highly recommended. If we failed to determine that the risk of VTE disease is associated with prothrombin G20210A mutation and antithrombin III deficiency, it is because they are inexistent in our population.

109

Table 3. Factor V Leiden and Prothrombin Genotypes Analysis and Thrombotic Risk Associated With Genetic Factors of VTE.

	Controls, n (%)	Cases, n (%)	Univariate OR (95% CI)	P Value	Adjusted OR (95% CI)	P Value
FVL G1691A						
GG	144 (98.6) ^a	107 (88.4) ^a	9.4 (2.1-42.2)	.003	9.4 (2.1-41.6)	.003
GA/AA	2 (1.4) ^a	14 (11.6) ^a				
PT G20210A						
GG	146 (100) ^a	121 (100) ^a	NA	NA	NA	NA
GA/AA	0 (0) ^a	0 (0) ^a				
Protein C deficiency						
Normal ($\geq 68\%$)	110 (99.1) ^b	84 (93.3) ^b	6.4 (0.7-55.5)	.091	6.6 (0.7-57.1)	.087
Deficiency ($< 68\%$)	1 (0.9) ^b	5 (5.5) ^b				
Protein S deficiency						
Normal ($\geq 58\%$)	110 (99.1) ^b	78 (86.7) ^b	16.9 (2.1-132.8)	.007	16.9 (2.2-132.7)	
Deficiency ($< 58\%$)	1 (0.9) ^b	12 (13.3) ^b				
AT III deficiency						
Normal ($\geq 72\%$)	111 (100) ^b	90 (100) ^b	NA	NA	NA	
Deficiency ($< 72\%$)	0 (0) ^b	0 (0) ^b				



Is thrombophilia a major risk factor for deep vein thrombosis of the lower extremities among Lebanese patients?

R Kreidy¹
N Irani-Hakime²

¹Department of Vascular Surgery,
²Department of Laboratory Medicine,
Saint George Hospital, University
Medical Center, University of
Balamand, Beirut, Lebanon



Conclusion: Factor V Leiden mutation followed by MTHFR mutation are the most commonly observed genetic abnormalities in these series. Defining risk factors and screening for thrombophilia when indicated reduce recurrence rate and complications. Recommendations for thrombophilia screening will be proposed.

Keywords: venous thrombosis, risk factors, genetics, factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T

Aim: Factor V Leiden (R506Q) mutation is the most commonly observed inherited genetic abnormality related to vein thrombosis. Lebanon has one of the highest frequencies of this mutation in the world with a prevalence of 14.4% in the general population. The aim of this



Bilan de thrombophilie
TOUJOURS tenir compte de leur
prévalence , de l'ethnie et du pays où il
est réalisé et du traitement en cours



La connaissance d'une thrombophilie biologique permet-elle d'expliquer un épisode de MTEV?

- ➡ Fréquence très élevée de certaines mutations (V et II) , seulement un petit nombre de ces individus vont faire une MTEV
- ➡ Etude danoise ([Juul et al. Ann Intern 2004;140:330](#)) : incidence annuelle de MTEV chez les porteurs de FVL hétérozygotes est de 2,9/1000 adultes comparée à 1,1/1000 chez les non porteurs
- ➡ Un épisode de MTEV survient la plupart du temps chez les porteurs de ces anomalies en présence de facteurs de risque





Risque de récurrence et MTEV

Thrombophilic Defect	Estimated Relative Risk	References
Antithrombin, protein C, or protein S deficiency	2.5	De Stefano V. Thromb Haemost. 1994;72:352-358. Van den Belt AG. Arch Int Med. 1997;157:2227-2232. Margaglione M. Thromb Haemost. 1999;82:1583-1587.
Factor V Leiden mutation	1.4*	Lindmarker P. Thromb Haemost. 1999;81:684-689. Simioni P. N Eng J Med. 1997;336:399-403. Ridker PM. Circulation 1995;92:2800-2802. Eichinger S. Arch Intern Med 2002;162:2357-2360. Rintelen C. Thromb Haemost. 1996;75:229-232. Baglin T. Lancet 2003;362:523-526. Palareti G. Circulation 2003;108:313-318.
Prothrombin 20210A mutation	1.4*	Lindmarker P. Thromb Haemost. 1999;81:684-689. Baglin T. Lancet 2003;362:523-526. Eichinger S. Thromb Haemost. 1999;81:14-17. De Stefano V. Br J Haematol. 2001;113:630-635. Miles JS. J Am Coll Cardiol. 2001;37:215-218.

FAIBLE RISQUE RECIDIVE

Antiphospholipid antibodies

2-9

Prandoni P. Thromb Haemost. 1996;75:859.
Rance A. Thromb Haemost. 1997;77:221-222.
Schulman S. Am J Med. 1998;104:332-338.

Risk of recurrent venous thromboembolism (VTE) in individuals with a thrombophilic defect relative to risk in those with a first episode of VTE and no thrombophilic defect. Weitz J, et al. Hematology Am Soc Hematol Edu Program. 2004;424-438.



MAIS : RR 3,13 pour les hommes récidive et 1,89 chez les femmes après l'arrêt de l'AC (1° épisode MTEV)

Gen
thro
Inna T
Ferna
Manu

Results: 1,563 w
During
major b
as was i
had a 3-
differences in PE recurrences. Among patients with PTM, there were no gender differences in the rate of DVT (HR: 1.89; 95% CI: 1.00–3.65) or PE recurrences (HR: 1.82; 95% CI: 0.83–4.12).

Conclusions During the anticoagulation course, men with FVL are at a much higher risk for VTE recurrences than bleeding. After discontinuing anticoagulation, men with FVL are at an increased risk for DVT recurrences.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

La recherche de thrombophilie héréditaire et son impact thérapeutique dans la maladie thromboembolique veineuse : résultats d'une étude monocentrique rétrospective sur 162 patients



Hereditary thrombophilia testing and its therapeutic impact on venous thromboembolism disease: Results from a retrospective single-center study of 162 patients

J.-S. Allain^{a,*}, P. Gueret^b, T. Le Gallou^a, C. Cazalets^a, A. Lescoat^a, P. Jego^a

^aService de médecine interne, CHU hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes, France

^bUnité d'hémostase, CHU de Pontchaillou, 7, rue Honoré Le Gallou, 35000 Rennes, France

Conclusion. – Les recommandations françaises sont peu respectées. En pratique clinique, la mise en évidence d'une thrombophilie héréditaire impacte très faiblement l'attitude thérapeutique curative dans la maladie thromboembolique.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.



2015

AC et Bilan de Thrombophilie

La maladie
thrombo-embolique
veineuse



Tableau 21.7 Dosages réalisables (ou non) selon le traitement anticoagulant.

	AOD anti-Xa	AOD anti-IIa	AVK	HNF	HBPM	Fondaparinux
Antithrombine (activité anti-IIa)	Oui	NON	Oui	Oui*	Oui	oui
Antithrombine (activité anti-Xa)	NON	Oui	Oui	Oui*	Oui	oui
PC (activité chromogénique)	Oui	Oui	NON	Oui	Oui	oui
PC (activité chronométrique)	NON	NON	NON	Oui	Oui	Oui
PS (activité)	NON	NON	NON	Oui	Oui	oui
PS (libre antigène)	Oui	Oui	NON	Oui	Oui	oui
RPCa	NON**	NON**	Oui	Oui	Oui	oui
Mutation FV Leiden/F2	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	oui
Anticoagulant circulant lupique	NON	NON	Oui (si INR < 3)	NON	NON	NON
Anticardiolipine/ Anti-β2 GP1	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	oui

AOD : anticoagulants oraux directs; AVK : antivitamines K; HNF : héparine non fractionnée; HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

* À forte concentration, possibilité d'interférence (abaissement des taux);

** rechercher directement le polymorphisme FV Leiden.



Bilan de Thrombophilie (FBR) en 2017

➡ AT, PC , PS

Si propositus
asymptomatique

➡ Mutation Facteur V (RPCA) et II (Mutation 20210 du gène de la prothrombine)

*Trois types de tests pour évaluer
la présence d'anticorps antiphospholipides*

➡ SAPL

- ⦿ Recherche de l'anticardiolipine
- ⦿ Recherche de l'anticoagulant circulant ou lupique
- ⦿ Recherche de l'anti β_2 -glycoprotéine-1

Si propositus
symptomatique

JAK2

➡ *Ont disparu : Facteur VIII et Homocystéine*

Les examens génétiques nécessitent l'accord signé du patient . De plus rédaction d'une attestation de consultation





Chez qui ?

La durée de l'anticoagulothérapie est rarement modifiée par la présence d'une thrombophilie. Le caractère idiopathique d'une thrombo-embolie est le facteur le plus important pour prédire une récurrence.

Repère

**Facteur DECLENCHANT +
Facteur DECLENCHANT -**



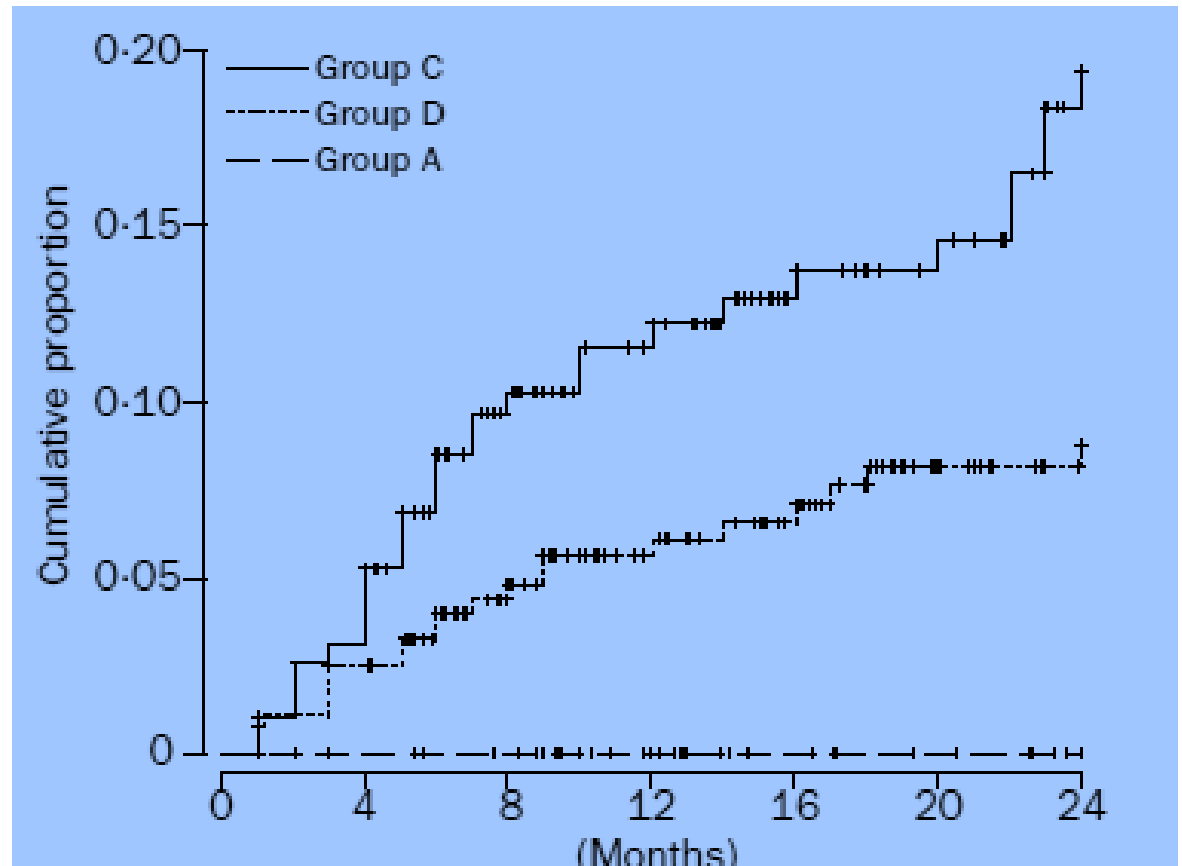
MTEV provoquée par un facteur de risque transitoire

- **Attention à la définition**
 - Variable d' une étude à l' autre
 - Critères « stricts »
 - Chirurgie sous AG récente +++
 - Immobilisation de plus de trois jours (hospitalisation)
 - Fracture ou immobilisation plâtrée d' un membre inférieur
 - **Méfiance**
 - Facteurs de risque moins forts mais....
 - Grossesse, œstrogènes,
 - Voyages, traumatismes mineurs, etc.



Risque de récurrence en fonction du facteur déclenchant

- ➡ A : chirurgie
- ➡ D : voyage, immobilisation, fracture, voyage
- ➡ C : pas de facteur de risque identifiable
- ➡ Tous traités six mois en moyenne



Baglin, Lancet 2003;362:563-6.



Recommendation 1

ACF 2016 Guidance Statement

- ◆ Do not perform thrombophilia testing following an episode of provoked VTE.
 - *Remark: A positive thrombophilia evaluation is not a sufficient basis to offer extended anticoagulation following an episode of provoked VTE.*

Don't do work up for clotting disorder (order hypercoagulable testing) for patients who develop first episode of deep vein thrombosis (DVT) in the setting of a known cause.

Lab tests to look for a clotting disorder will not alter treatment of a venous blood clot, even if an abnormality is found. DVT is a very common disorder, and recent discoveries of clotting abnormalities have led to increased testing without proven benefit.



Recommandation 1

➡ Ne pas réaliser de bilan de thrombophilie en cas de MTEV PROVOQUEE

Limites / exceptions

MTEV non provoquée + faible risque de saignement , tester la thrombophilie ne change rien

Remarque

L'absence de thrombophilie n'est pas suffisante pour arrêter les anticoagulants après un épisode de MTEV non provoqué

Remarque

L'hétérozygotie pour le FVL ou PGM n'augmente pas la récurrence après MTEV non provoqué



Recommandation 2

➡ Ne pas rechercher de thrombophilie chez les membres de la famille asymptomatique de patients atteints de MTEV ou présentant une thrombophilie

Remarque

Comme une histoire familiale de MTEV confère un risque excessif de thrombose, les parents doivent être conseillés au sujet de l'utilisation de prophylaxie dans des situations à haut risque : CO, grossesse



Recommandation 3

- ➡ Ne pas rechercher de thrombophilie chez les membres d'une famille asymptomatiques de patients atteints de MTEV ou de thrombophilie héréditaire qui envisage l'utilisation d'une CO OP

Remarque : Les antécédents familiaux de MTEV chez un parent de premier degré prédisent un risque excessif de thrombose avec l'utilisation des œstrogènes, même lorsque le test de thrombophilie est négatif.



RECOMMANDATIONS EN SANTÉ PUBLIQUE

Dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de contraception hormonale combinée













Date de validation par le collège : juillet 2014

Messages clés




- La HAS ne recommande pas de dépister systématiquement la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale combinée (CHC).
- La HAS rappelle les conditions de prescription de la CHC.
- Elle rappelle également l'importance de fournir aux femmes une information claire sur les effets indésirables et les précautions d'emploi des CHC.



Thrombose veineuse profonde (TVP)/embolie pulmonaire (EP)

Antécédent documenté TVP/EP		DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes progestatives* (PMP, implant), DIU-LNG
		Méthodes progestatives* (progestatif injectable)
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV) [avec ou sans risque de récurrence]
TVP/EP aiguë		DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes progestatives* (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-LNG*
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)
TVP/EP et traitement par anticoagulants		DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable*, implant), DIU-LNG
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)
Antécédents familiaux (1 ^{er} degré)*		Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-Cu, DIU-LNG, méthodes barrières, méthodes naturelles
		Méthodes estroprogestatives* (COC, patch, AIV)

Facteurs héréditaires de risque de thrombose

Facteur V Leiden, F II20210A ou déficit en protéine C ou S, antithrombine*		DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable*, implant), DIU-LNG
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)

Recommandation 4

- ➡ IL est conseillé de réaliser un bilan de thrombophilie en cas de MTEV non provoquée avec un antécédent de MTEV familial (1° degré) avant 50 (40) ans
- ➡ IL est possible de réaliser un bilan de thrombophilie en cas de MTEV non provoquée avant 50 (40) ans (grossesse)



Thrombophilies héréditaire et grossesse

Risque de MTEV (premier événement ou récurrence) pendant la grossesse



	Événement 1	Récurrence
Pas de thrombophilie	0,1 -0,4%	0 – 7,5%
Toute thrombophilie	7%	2,4 – 5,2%
AT	18-28%	
PC	5 – 7%	
FV	1,5%	
FII	1%	
MTEV sous contraception		7,5 – 9,7%

2015

Score de Lyon (Y Dargaud) + Score Stratège (C Chauleur)



Recommandations 5

- ➡ Ne pas réaliser de bilan de thrombophilie au moment de l'épisode de MTEV ou durant les 3 premiers mois de l'anticoagulation
- ➡ Il faut réaliser idéalement le bilan en dehors de toute anticoagulation
- ➡ Pour le SAPL, renouveler le test 12 semaines après le premier

**C'est très rarement une
URGENCE**



Recommandations 6

- Un bilan de thrombophilie peut être réalisé en cas de MTEV non provoquée dans un territoire inhabituel patient < 50 (40) ans :
 - Jugulaire
 - Mésentérique (JAK2)
 - Veine ovarienne
 - Veine rénale
 - TVS récidivantes sur veines saines



Recommandations 7

Lorsque le statut du cas index n'est pas connu, il est recommandé de ne **PAS** pratiquer d'explorations de thrombophilie chez les asymptomatiques, en attente des résultats du cas index. Cette attitude peut se discuter lorsque le propositus est décédé ou perdu de vue.





Attention !



Baisses *acquises* de l'antithrombine (AT)

- ➡ Héparine(s)
- ➡ Syndrome Néphrotique
- ➡ Maladies hépatiques
- ➡ Choc septique
- ➡ CIVD



Baisses *acquises* de la protéine C

- ➡ Enfants
- ➡ Maladies hépatiques
- ➡ Déficit vitamine K
- ➡ CIVD
- ➡ Choc septique
- ➡ Auto-anticorps anti-protéine C
- ➡ Anticorps anti-phospholipides (activité)



Baisses *acquises* de la protéine S

- ➔ Enfants
- ➔ Femmes
- ➔ Grossesse
- ➔ Contraceptifs oraux
- ➔ Déficit vitamine K
- ➔ Maladies hépatiques
- ➔ Syndrome néphrotique
- ➔ CIVD
- ➔ Anticorps anti-protéine S
- ➔ Anticorps anti-phospholipides (activité)
- ➔ Résistance à la protéine C activée (activité)
- ➔ Réaction inflammatoire aiguë précoce (activité)



SAPL présent, transitoirement

- ➡ État inflammatoire
- ➡ État infectieux
- ➡ AVK interfèrent dans la majorité des test
- ➡ éviter de les faire sous HNF

Si présence , ré évaluation à 12 semaines





**Pour interpréter un bilan de
Thrombophilie il faut toujours tenir
compte de la clinique et des traitements
en cours**



Check liste

- ➡ Rappel du patient pour le revoir en consultation (durée de 30 à 60 mn)
- ➡ Remise des résultats en main propre, les mutations ne sont pas remises au patient mais au médecin.
- ➡ Explications ++++
- ➡ Remise fiche d'information + fiche de liaison de thrombophilie
- ➡ Conséquences par rapport aux AC, CO, grossesse, Avion, intervention chirurgicale
- ➡ Décision ou non d'enquête familiale (enfant > 18 ans*)
- ➡ Lettre synthèse MG plus patient

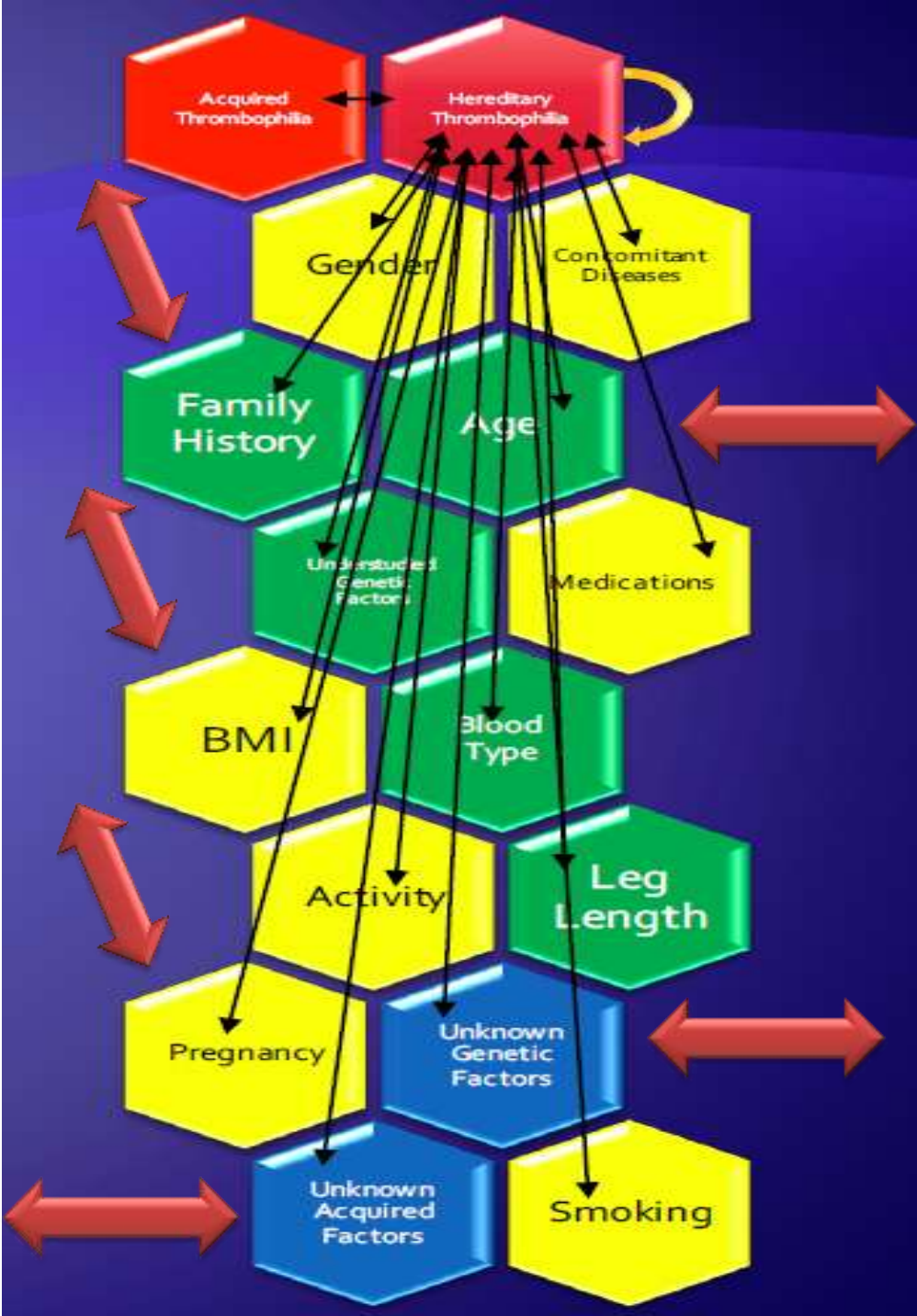


Quel est l'intérêt du dépistage de facteur biologique de risque chez les sujets asymptomatiques (étude familiale)

- ➡ **Évaluation du risque associé à un polymorphisme ou à un déficit en inhibiteur chez un sujet apparenté direct**
- ➡ **Étude familiale avant prescription d'une contraception orale**
- ➡ **Étude familiale avant prescription d'un traitement hormonal substitutif**
- ➡ **Étude familiale en prévision d'une grossesse**
- ➡ **Étude familiale avant une chirurgie à risque thrombotique élevé**

Cas par cas





MTEV
Affection Chronique
MULTIFACTORIELLE
Réduire l'étiologie
de la MTEV
aux THROMBOPHILIES
est une erreur



Individu homozygote

Allèles
du gène



100% descendance
a le caractère

Individu hétérozygote

Allèles
du gène



50% descendance
a le caractère

Bilan ANORMAL

Attention aux HOMOZYGOTES



Cas Clinique

- ➡ Mr X, 39 ans, présente une TVP proximale sans facteur déclenchant significatif. Enquête étiologique = mutation facteur V Leiden homozygote
- ➡ Il a une fille de 16 ans , bilan négatif
- ➡ QUID ?





Données épidémiologiques de RIETE



Table 2

Thrombophilia testing in VTE patients according to the criteria of the consensus statement

	Patients, N (%)	Tested, N (%)	Positive N (%)
Total patients, N	21367	4494 (21%)	1456 (32%)
First episode, idiopathic VTE	7894 (37%)	1907 (24%)	597 (31%)
First episode, idiopathic VTE, <50 years	1312 (6.1%)	664 (51%)	271 (41%)
First episode, idiopathic VTE, >50 years	6582 (31%)	1243 (19%)	326 (26%)
All patients, <50 years	4013 (19%)	1847 (46%)	766 (41%)
Age <50 years, idiopathic VTE	1693 (7.9%)	879 (52%)	383 (44%)
Age <50 years, secondary VTE	2320 (11%)	968 (42%)	383 (40%)
Pregnant women	133 (0.6%)	74 (56%)	38 (51%)
Women on contraceptives	631 (3.0%)	367 (58%)	138 (38%)
Women on hormone replacement therapy	127 (0.6%)	35 (28%)	10 (29%)
Recurrent VTE	3375 (16%)	900 (27%)	329 (37%)
Recurrent VTE, <50 years	552 (2.6%)	286 (52%)	153 (53%)
Recurrent VTE, >50 years	2823 (13%)	614 (22%)	176 (29%)
One or more criteria*	12740 (60%)	3618 (28%)	1248 (34%)

* First episode of idiopathic VTE; age <50 years; pregnancy; estrogen therapy; or recurrent VTE.

21 367 MTEV

**4494 testées
(21%) dont
32%
positives
1456**

**Critères
< 50 ans
sans FD
Récidives
CO
Grossesse**

Regular Article

Thrombophilia testing in patients with venous thromboembolism.
Findings from the RIETE registry

Vanessa Roldan^a, Ramón Lecumberri^b, Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero^c, Vicente Vicente^a,
Eduardo Rocha^d, Benjamin Brenner^e, Manuel Monreal^{f,*}
for the RIETE Investigators

Thrombosis Research 124 (2009) 174-177



Impact thrombophilie sur le risque hémorragique

- **Lessons from Registries: RIETE**, Clinical characteristics and treatment strategies in 1,676 patients with a first episode of VTE and thrombophilia testing. (*M.Monreal, personal communication*)

	Negative thrombophilia	Factor V heterozygous	PT heterozygous	Double heterozygous
Patients, N	1,112	154	136	20
Length of anticoagulation (mo.)	11.4±11.5	18±21‡	16±17‡	25±19‡
Median	8.	11.8	10.8	20.5
Major bleeding	1.70 (1.04-2.64)	1.27 (0.32-3.45)	0	0
Gastrointestinal	0.28 (0.07-0.77)	0	0	0
Urinary	0.09 (0.01-0.47)	0	0	0
Cerebral	0.66 (0.29-1.31)	0.42 (0.21-2.09)	0	0
Retroperitoneal	0.09 (0.01-0.47)	0	0	0
Hematoma	0.19 (0.03-0.62)	0.42 (0.21-2.09)	0	0
Menorrhagia	0.09 (0.01-0.47)	0.42 (0.21-2.09)	0	0
Other	0.28 (0.07-0.77)	0	0	0
Causes of death				
Bleeding	0.09 (0.01-0.47)	0	0	0



Impact thrombophilie sur le risque hémorragique

- Lessons from Registries: RIETE, Clinical characteristics and treatment strategies in 1,676 patients with a first VTE and thrombophilia testing. (M.Monreal)

AOD non CI sauf SAPL

Patients, N	Length of stay (days)	Median	Major bleed	Gastrointestinal	Urinary	Cerebral	Retroperitoneal	Hematoma	Menorrhagia	Other	Causes of death	Bleeding
1676	25±19†	20.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		10.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.29-1.31)	0.42 (0.21-2.09)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.09 (0.01-0.47)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.19 (0.03-0.62)	0.42 (0.21-2.09)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.09 (0.01-0.47)	0.42 (0.21-2.09)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.28 (0.07-0.77)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			0.09 (0.01-0.47)	0	0	0	0	0	0	0	0	0





Epidemiology and Prevention

ABO Blood Group and Risk of Thromboembolic and Arterial Disease

A Study of 1.5 Million Blood Donors

Conclusions—In this healthy population of blood donors, non-O blood groups explain >30% of venous thromboembolic events. Although ABO blood groups may potentially be used with available prediction systems for identifying at-risk individuals, its clinical utility requires further comparison with other risk markers. (*Circulation*. 2016;133:1449-1457. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017563.)

RR = 2,8





Retentissement psychologique du bilan



ORIGINAL ARTICLE

The psychological impact of testing for thrombophilia: a systematic review

D. M. COHN,* F. VANSENNE,† A. A. KAPTEIN,‡ C. A. J. M. DE BORGIE† and S. MIDDELDORPS

*Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam; †Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Center, Amsterdam; ‡Psychology Unit, Leiden University Medical Center, Leiden; and §Department of Clinical Epidemiology and Vascular Medicine Unit, Department of Endocrinology and General Internal Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

To cite this article: Cohn DM, Vansenne F, Kaptein AA, de Borgie CAJM, Middeldorp S. The psychological impact of testing for thrombophilia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1099–104.

Conclusions: No valid conclusions can be drawn about the psychological impact of genetic testing in patients based on the current available literature. Given the large number of patients that are being exposed to testing for thrombophilia, and the uncertain benefits, there is an urgent need for more uniformity in the measurement of the psychological impact of thrombophilia testing.



Si vous réaliser une recherche de thrombophilie : règle des 4 P

- ➡ Patient sélection
- ➡ Patient avis
- ➡ Précision de l'interprétation des tests
- ➡ Privilégier les explications au patient et le remis de documents attestant l'anomalie

Ne pas réaliser les recherches durant l'anticoagulation , ne pas les réaliser à la phase aigue de la MTEV



MTEV : des facteurs génétiques encore à découvrir

- 50% des épisodes thrombotiques restent encore inexpliqués.
- Comment identifier des nouveaux facteurs de risque génétique ?

Approche gène candidat



Depuis le FII G20210A (1996)
aucun autre facteur de risque
de MTEV n'a été identifié

Approche génome entier



Genome-wide
association study



Synthèse : recherche thrombophilie héréditaire

MTEV proximale avec facteur déclenchant	Pas de recherche
MTEV proximale sans facteur déclenchant (1° épisode) avec un Atcd familial au 1° degré < 50 ans	Recherche oui
MTEV proximale sans facteur déclenchant (1° épisode) < 50 ans	Recherche possible , cas par cas
MTEV proximale sans facteur déclenchant (1° épisode) , femme << 50 ans, désir de grossesse ou problème contraception	Recherche oui
MTEV proximale ou distale récidivante sans facteur déclenchant, < 50 ans	Recherche possible, cas par cas
MTEV de localisation inhabituelle , < 50 ans	Recherche possible, cas par cas (intérêt JAK2, TV MESENTERIQUE)

Bilan familiale (1° degré)

Recherche possible, cas par cas, JAMAIS systématique +++++

Conclusion (1)

- ➡ Prescrire un bilan de thrombophilie n'est pas une décision anodine.
- ➡ Toujours se poser la question de l'utilité de ce bilan.
- ➡ Coût à prendre en considération
- ➡ Avoir une expertise pour la prise en charge à la fois des résultats et du patient.
- ➡ En cas de thrombophilie et en cas d'homozygotie , attention à ce que l'on dit.....



Conclusion (2)

- ➡ Ce n'est pas parce que le bilan de thrombophilie est normal que la personne n'est pas à risque et ce n'est pas parce qu'on découvre une anomalie que la personne est à risque
- ➡ Le principal risque lié à l'identification d'une thrombophilie est la sous estimation par les patients et les soignants du risque hémorragique sous AC
- ➡ Avenir : des tests globaux de l'hémostase?



Conclusion (3)

J'ai la compétence pour gérer

Je prescris



Je n'ai pas la compétence pour gérer

Je ne prescris pas

DÉLAIS D'ATTENTE POUR OBTENIR UN RENDEZ-VOUS CHEZ UN SPÉCIALISTE...



Pour terminer

- ➡ **Tenir compte de l'anxiété induite du patient et de la famille en cas de thrombophilie : réponse une chance**
- ➡ **Ne pas céder à la demande du médecin et du patient**
- ➡ **Coût injustifié d'autant plus que le bilan est inutile**
- ➡ **La présence ou l'absence de thrombophilie ne change pas le plus souvent la démarche clinique et thérapeutique**
- ➡ **L'absence de thrombophilie ne prévient pas une éventuelle thrombose et la présence d'une thrombophilie ne garantit jamais une thrombose**
- ➡ **Avis MULTIDISCIPLINAIRE souhaitable au cas par cas**





La vérité est la plus difficile à cerner quand tout peut être vérité.



Stanislaw Jerzy Lec

www.citation-celebre.com





SOCIÉTÉ
FRANÇAISE
DE
MÉDECINE
VASCULAIRE

16^e CONGRÈS DE LA SFMV

AMIENS

Du mercredi 27 au samedi 30 septembre 2017

LES VAISSEAUX & LEUR IMAGE

Mégacité • Amiens

Région
Hauts-de-France



16^e

**CONGRÈS
DE LA SFMV**



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MÉDECINE VASCULAIRE

LES VAISSEAUX & LEUR IMAGE

Du mercredi 27 au samedi 30 septembre 2017

Mégacité • Amiens 2016



Organisé par
L'AFMV Picardie

16ème Congrès de la SFMV,
Amiens, 27-30 Septembre 2017

Les vaisseaux et leur image

