

Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse : applications cliniques

Gilles Pernod¹, Christine Biron-Andreani², Pierre Emmanuel Morange³, Françoise Boehlen⁴, Joël Constans⁵, Francis Couturaud⁶, Ludovic Drouet⁷, Brigitte Jude⁸, Thomas Lecompte⁹, Grégoire Le Gal¹⁰, Nathalie Trillot⁸, Denis Wahl¹¹

¹Service de médecine vasculaire, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 09, France

²Laboratoire d'hématologie-hémostase, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 05, France

³Laboratoire d'hématologie-hémostase, CHU de Marseille, 147, boulevard Baille, hôpital de La Conception, 13385 Marseille, France

⁴Service d'angiologie-hémostase, CHU de Genève, 1211 Genève 14, Suisse

⁵Service de médecine vasculaire, CHU de Bordeaux, Bordeaux 33000 France

⁶Service de pneumologie, CHU de Brest, 29200 Brest, France

⁷Laboratoire d'hématologie-hémostase, CHU Lariboisière, 75010 Paris, France

⁸Service d'hématologie-transfusion, CHU de Lille, 59037 Lille, France

⁹Service d'hémostase médicale, biologique, CHU de Nancy, 54000 Nancy, France

¹⁰Service de médecine interne, CHU de Brest, 29000 Brest, France

¹¹Service de médecine vasculaire, méthodologiste, CHU de Nancy, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France
<GPernod@chu-grenoble.fr>

Groupe de relecture (nom et appartenance disciplinaire)

Anesthésistes-réanimateurs: Gérard Audibert (Nancy), Anne Godier (Paris)

Biologistes hospitaliers: Françoise Braun (Thionville), Isabelle Mazurier (Colmar), Fabienne Pineau-Vincent (Le Mans)

Biologistes libéraux: Emmanuelle Bodé-Dotto (Nancy), Alexandra Meyer (Nancy)

Cardiologues: Jean Baptiste Doco (Reims), Émile Ferrari (Nice), Philippe Garcia (Draguignan)

Gynécologues-obstétriciens: Philippe Edelman (Paris), Bassam Haddad (Paris), Jacques Mention (Amiens), Olivier Thiebaugeorges (Nancy)

Hémostasiens: Élisabeth André (Nancy), Nadine Ajszenberg (Paris), Anne Bateurs (Lille), Catherine Boinot (Poitiers), Delphine Borgel (Paris), Yesim

Dargaud (Lyon), Luc Darnige (Paris), Emmanuel de Maistre (Dijon), Philippe de Moerloose (Genève), Emmanuelle de Raucourt (Paris), Isabelle Thibaut Gouin (Paris), Jean-Christophe Gris (Nîmes), Yves Gruel (Tours), Lélia Grunebaum (Strasbourg), Marie-Hélène Horellou (Paris), Irène Juhan Vague (Marseille), Jean Jacques Lefrère (Amiens), Laurent Macchi (Angers), Philippe Nguyen (Reims), Benoît Polack (Grenoble), Évelyne Racadot (Besançon), Jean-François Schved (Montpellier), Pierre Sié (Toulouse), Catherine Ternisien (Nantes), Christine Vergnes (Bordeaux)

Médecin généraliste: Élisabeth Steyer (Metz)

Médecins vasculaires: Marie-Thérèse Barrellier (Caen), Dominique Bravetti (Nancy), Dominique Brisot (Montpellier), Alessandra Bura-Rivière (Toulouse), Antoine Elias (Toulon), Joseph Emmerich (Paris), Nicolas Falvo (Dijon), Christophe Griffon (Strasbourg), Jean-Louis Guilmot (Tours), Jean-Pierre

Laroche (Avignon), Georges Leftheriotis (Angers), Serge Motte (Bruxelles), Isabelle Quéré (Montpellier), Marc Righini (Genève), Marie-Antoinette Sevestre (Amiens), Dominique Stephan (Strasbourg), Béatrice Terriat (Dijon)

Méthodologiste : Jean Luc Bosson (Grenoble)

Neurologue : Jean-Christophe Lacour (CHU Nancy)

Pneumologues : Florence Parent (Paris)

Psychologue : Hélène Mention, Amiens

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP), est une affection complexe, résultant de l'interaction de nombreux facteurs de risque génétiques et environnementaux qui, isolés ou associés, vont constituer une prédisposition individuelle aux événements thrombotiques.

De nombreuses études ont démontré une association entre certains facteurs biologiques de risque (FBR), encore appelé thrombophilie biologique (déficit en antithrombine [AT], protéine C [PC], protéine S [PS], la mutation Leiden du facteur V, *facteur V Leiden* [FVL], la mutation 20210G>A du gène de la prothrombine [FIIG20210A], syndrome des antiphospholipides [SAPL], élévation du FVIII, hyperhomocystéinémie [Hhcy]) et la MTEV. Elles ont permis d'identifier des situations cliniques dans lesquelles ces explorations peuvent être proposées. Les indications de recherche de ces FBR demandent cependant à être précisées et font l'objet de ces recommandations.

Méthodologie

Sous l'égide du Groupe d'étude en hémostase et thrombose (GEHT) et de la Société française de médecine vasculaire (SFMV), un groupe multidisciplinaire de professionnels a été chargé de définir au mieux les indications de recherche par test de laboratoire — biologie clinique — de facteurs biologiquement identifiables de risque de MTEV. Ce groupe de travail a eu à répondre à cinq questions à partir de l'analyse et de la synthèse de la littérature :

- L'identification d'un FBR peut-elle contribuer à expliquer la survenue d'un épisode de MTEV ?
- L'identification d'un FBR contribue-t-elle à mieux évaluer le risque de récurrence après un événement thromboembolique veineux ?
- La connaissance de FBR chez un patient ayant déjà présenté une MTEV modifie-t-elle l'attitude à adopter en cas d'exposition future à une circonstance à risque thromboembolique ?
- Faut-il proposer une recherche de FBR en cas de TVP distale ou de thrombose veineuse superficielle (TVS) ?

- Quel est l'intérêt du dépistage de FBR chez les sujets asymptomatiques (étude familiale) ?

La méthode d'élaboration repose sur l'analyse critique des données scientifiques disponibles et le jugement argumenté des experts au sein du groupe de travail. La recherche bibliographique a été fondée sur l'interrogation (janvier 2007) de la base de données « Medline » sur la période 1990-2007, le suivi prospectif de la littérature entre janvier 2007 et janvier 2009, ainsi que la prise en compte des données analysées par les groupes de consensus déjà existants et leurs recommandations : SFAR 2005 : « Prévention de la MTEV périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique (RPC) » ; 8^e Conférence d'experts de l'ACCP, juin 2008 : « *Antithrombotic and thrombolytic therapy guideline* » ; American College of Obstetrics and Gynecology, novembre 2007 : « *Antithrombotic therapy and pregnancy : consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes* ». Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de littérature, et un niveau de preuve scientifique a été affecté selon les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS). Les recommandations ont également été cotées selon les grilles de la HAS.

En l'absence d'étude, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

La première version des recommandations est soumise à un groupe d'experts indépendants à l'aide d'une grille de lecture basée sur la grille AGREE. Les commentaires sont compilés et analysés par le groupe de lecture avant leur intégration dans le document final.

Ce texte présente la synthèse de ce travail, ainsi que les recommandations qui en découlent. Ces recommandations concernent uniquement les explorations de la MTEV (thromboses veineuses profondes (TVP) et superficielles (TVS), embolies pulmonaires (EP)). Elles n'abordent pas le problème des thromboses veineuses dites de sites « inhabituels » (système nerveux central, thrombose porte ou hépatique, etc.).

Seuls ont été envisagés dans ce travail les FBR ayant été les plus étudiés dans la littérature et étant les plus couramment investigués : déficit en inhibiteurs, AT, PC, PS, mutation FVL et FIIG20210A, anticorps antiphospholipides, élévation du FVIII, hyperhomocystéinémie. Ont été exclus

du champ de l'analyse d'autres paramètres, soit parce que les données à disposition sont trop peu nombreuses ou trop hétérogènes (tels que les augmentations de FIX, FXI, polymorphisme Val34Leu du FXIII, polymorphisme 4G/5G du PAI1, Lp(a), etc.), soit parce qu'elles s'adressent à des pathologies thrombogènes particulières qui sortent du cadre de la présente analyse (mutation JAK2 caractéristique de certains syndromes myéloprolifératifs, recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, etc.). Au sein de chaque anomalie ou particularité, ne sont retenues, pour les éventuelles formes variantes, que celles dont le risque thrombotique est avéré (exemple des variants d'AT).

L'identification d'un facteur biologique de risque peut-elle contribuer à expliquer la survenue d'un épisode de maladie thromboembolique veineuse ?

La MTEV est une pathologie multifactorielle. Le risque de MTEV est augmenté par la combinaison chez un même individu de plusieurs facteurs de risque et la présence d'un (voire plusieurs) FBR (en dehors du SAPL) n'est pas une explication suffisante par elle-même pour le développement d'une MTEV (niveau 2) ;

L'identification d'un facteur biologique de risque contribue-t-elle à mieux évaluer le risque de récurrence après un événement thromboembolique veineux ?

L'incidence de la maladie thromboembolique veineuse, ainsi que le risque de récurrence, augmente de manière indépendante avec l'âge (niveau 2). La présence d'un facteur biologique de risque ne semble pas avoir d'impact sur le risque d'événements thromboemboliques au-delà de 60 ans (niveau 2)

Recommandation 1 : en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP survenant après 60 ans, il est recommandé de ne pas effectuer de recherche de FBR (grade B)

Le paramètre déterminant et indépendant du risque de récurrence thromboembolique veineux est le caractère réversible ou non du facteur de risque initial (niveau 1)

Le caractère non provoqué de la MTEV induit une majoration du risque supérieure à celle des FBR (niveau 2).

Recommandation 2 : la détermination du caractère provoqué ou non d'une MTEV est une démarche fondamentale dans l'appréciation du risque de récurrence, en dehors de toute connaissance d'éventuels FBR (grade A)

En l'absence de définition consensuelle du caractère provoqué de la MTEV, il est proposé dans ce texte de définir les circonstances déclenchantes de la manière suivante :

- circonstances déclenchantes majeures : immobilisation plâtrée ou fracture d'un membre inférieur, ou chirurgie sous anesthésie générale supérieure à 30 minutes, ou alitement supérieur à trois jours survenu dans les trois mois précédents, ou cancer actif dans les deux ans précédents (niveau 2) ;
- circonstances déclenchantes modérées ou mineures : grossesse ou post-partum, contraception estroprogestative ou traitement hormonal substitutif de la ménopause pris dans l'année ayant précédé la MTEV, voyage supérieur à six heures (niveau 2) ;
- le caractère strictement idiopathique est retenu en dehors de ces situations ;

Le risque de récurrence conféré par les facteurs biologiques de risque est modéré comparé au caractère idiopathique de la maladie thromboembolique veineuse (niveau 2)

Ce risque de récurrence semble absent pour les FVL et FIIG20210A hétérozygotes (niveau 1), réel pour les SAPL et mal défini mais probable pour les déficits en inhibiteurs, FVL ou FIIG20210A homozygotes ou anomalies combinées (niveau 2).

En effet, toutes les études randomisées contrôlées ainsi que la majorité des études de cohortes prospectives et rétrospectives portant sur de larges effectifs ne mettent pas en évidence l'association entre les polymorphismes FVL et FIIG20210A hétérozygotes isolés et le risque accru de récurrence TE.

En revanche, lorsqu'il existe plusieurs FBR, FVL hétérozygote plus autre (mutation ou déficit), ou double hétérozygotie FVL ou FIIG20210A, ou homozygotie FVL ou FIIG20210A, le risque de récurrence TE veineux est significatif.

Le risque de récurrence lié aux déficits en inhibiteurs est également augmenté, et ces déficits peuvent être des facteurs de risque de récurrence importants, et peuvent faire envisager une adaptation de la durée du traitement anticoagulant.

Le risque de récurrence TE tant artériel que veineux est important en présence d'anticorps antiphospholipides chez un sujet symptomatique (c'est-à-dire ayant un SAPL) et nécessite une anticoagulation au long cours.

Au travers des études observationnelles, il semble exister une relation entre la concentration plasmatique de FVIII et le risque de récurrence. En revanche, il n'existe aucun

essai randomisé contrôlé comparant différentes durées de traitement anticoagulant sur la base des concentrations de FVIII. De plus, le seuil de FVIII induisant un risque est variable en fonction des études.

En ce qui concerne le risque de récurrence thromboembolique lié à l'hyperhomocystéinémie (Hhcy), les résultats sont contradictoires. Au travers des études observationnelles, il semble exister une relation entre la concentration d'homocystéine (hcy) plasmatique et le risque de récurrence. En revanche, tous les essais interventionnels visant à diminuer les concentrations d'hcy n'ont montré aucun bénéfice sur le risque de récurrence. Enfin, comme pour le FVIII, il n'existe aucun essai randomisé contrôlé comparant différentes durées de traitement anticoagulant sur la base des concentrations d'hcy.

Recommandations 3 : en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP survenant avant 60 ans :

- en cas de MTEV non provoquée, il est recommandé d'effectuer une recherche de FBR (grade C) ;
- en cas de MTEV survenue après circonstances déclenchantes majeures (grade B) et en l'absence de famille informative (grade C), la recherche de FBR ne doit pas être systématiquement effectuée.

Recommandations 4 : en l'état actuel des connaissances, il est recommandé de restreindre, en pratique clinique, les explorations de laboratoire au diagnostic de déficits en inhibiteurs, AT, PC, PS, aux FVL et FIIG20210A pour mettre en évidence des formes homozygotes et doubles hétérozygotes, et au diagnostic du SAPL (grade C)

Dans ce contexte, la présence de ces FBR peut renforcer la décision d'un traitement de longue durée dès le premier épisode de MTEV idiopathique.

L'intérêt de la détermination des concentrations plasmatiques d'hcy dans la gestion du risque de récurrence, notamment l'estimation de la durée du traitement, est incertain. Une mesure de l'homocystéinémie plasmatique, en vue de la détection d'Hhcy sévère ou éventuellement d'homocystinurie, peut être envisagée dans les formes graves de MTEV chez l'enfant et l'adulte jeune, en particulier lorsque celle-ci s'accompagne d'un tableau neurologique (grade C).

L'intérêt de la détermination de la concentration plasmatique du FVIII dans la gestion du risque de récurrence, notamment l'estimation de la durée du traitement, est incertain.

Recommandation 5 : en dehors des mesures des concentrations des PC et PS, l'exploration de première intention sera envisagée même pendant le traitement par AVK, si les résultats de celle-ci sont susceptibles d'influencer la durée du traitement (accord professionnel)

Une attention particulière devra être portée à l'interprétation des résultats.

Recommandation 6 : la grande hétérogénéité du phénotype clinique de ces FBR, et donc du risque de récurrence, doit être prise en compte dans la décision d'arrêt ou de poursuite du traitement anticoagulant

Cette décision nécessite une évaluation par un centre spécialisé et un avis pluridisciplinaire dans le cas des FBR majeurs ou complexes (accord professionnel).

La connaissance d'un facteur biologique de risque chez un patient ayant déjà présenté une maladie thromboembolique veineuse modifie-t-elle l'attitude à adopter en cas d'exposition future à une circonstance à risque thromboembolique ?

Quatre situations ont été envisagées, la contraception orale (CO), le traitement hormonal substitutif de la ménopause, la grossesse et la chirurgie. Dans ces situations, en dehors de la grossesse (situation dans laquelle les données restent cependant contradictoires), la connaissance d'un FBR ne semble pas avoir d'impact spécifique sur la prise en charge lors d'une exposition à une situation à risque des patients ayant déjà eu un épisode de MTEV (niveau 2).

Faut-il proposer une recherche de facteur biologique de risque en cas de thrombose veineuse superficielle ou de thrombose veineuse profonde distale ?

Il est très difficile de donner des valeurs de prévalence pour les FBR dans les TVS. En effet, les études sont pour la plupart rétrospectives, portent sur de petits effectifs, et comprennent des explorations biologiques très variables dans leur ampleur et leur interprétation. De plus, les patients sont inclus soit après un premier épisode de TVS, soit après des TVS récidivantes. Certaines séries excluent les patients avec TVS de veines variqueuses ou chez les cancéreux. Il est probable que la nature des TVS (veines saines ou variqueuses, tronc saphène ou petite branche) influence la probabilité de trouver un FBR.

Aucune donnée n'est disponible à ce jour permettant d'adapter une éventuelle thérapeutique spécifique des TVS à la connaissance de FBR.

Recommandation 7 : compte tenu de l'absence de données probantes, la recherche d'un FBR n'est pas recommandée chez les patients présentant une TVS (grade C)

Comme pour les TVS, il est difficile d'estimer la prévalence des FBR en cas de TVP distale.

Aucune donnée disponible à ce jour ne permet d'adapter une éventuelle thérapeutique spécifique aux TVP distales à la connaissance d'un FBR.

Recommandations 8 : en l'absence de donnée claire sur la nécessité de traitement anticoagulant dans cette localisation (et donc de son ajustement éventuel), la recherche d'un FBR n'est pas recommandée chez les patients présentant un premier épisode de TVP distale (grade C)

Toutefois cette recherche pourra être réalisée dans certains cas particuliers, notamment si une forte prévalence de FBR à fort risque de récurrence est attendue (exemple des patients lupiques où la fréquence des anticorps antiphospholipides est élevée), ou en cas de thromboses récurrentes (≥ 2) dont le premier épisode est survenu avant 60 ans (accord professionnel).

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

En l'absence de définition consensuelle de l'histoire familiale de MTEV, il est proposé dans ce texte de ne prendre en compte que les antécédents familiaux de premier degré (enfants, parents, fratrie) et de définir comme informatives, sur le plan thromboembolique, les familles dans lesquelles au moins deux apparentés de premier degré ont présenté une MTEV objectivée. Ceci confère déjà un risque augmenté de MTEV aux individus asymptomatiques en dehors de toute mise en évidence d'un FBR (niveau 2).

Évaluation du risque associé à un polymorphisme ou à un déficit en inhibiteur chez un sujet apparenté direct

Recommandations 9 : le risque thrombotique, souvent considéré comme particulièrement élevé d'un déficit en AT, incite à la recherche de ce déficit chez les apparentés asymptomatiques (grade B)

Ceci doit être modulé par le type même de déficit en AT (le risque faible conféré notamment par le type IIbHBS rend dans ce cas discutable l'étude familiale).

Dans le doute et en l'absence d'études, le même raisonnement peut être appliqué pour les facteurs de risque, tels que les déficits en PC et PS, les mutations FVL ou FIIG20210A de type homozygote, ainsi que chez les doubles hétérozygotes (grade C).

Recommandation 10 : lorsque le statut biologique du cas index n'est pas connu, l'exploration des sujets asymptomatiques de premier degré n'est pas recommandée

Cette attitude peut se discuter lorsque le cas index est décédé ou perdu de vue (accord professionnel).

Recommandation 11 : il n'existe aucune donnée sur la conduite même des explorations chez les apparentés directs

En cas d'étude familiale, il est proposé de rechercher en première intention, chez les apparentés, le FBR mis en évidence chez le cas index. En cas de négativité de cette première investigation, il est proposé de stopper l'étude familiale. Au contraire, si un FBR est identifié chez l'apparenté, il est recommandé de compléter les investigations afin de rechercher d'éventuels déficits combinés (accord professionnel).

Étude familiale avant prescription d'une contraception orale

Recommandations 12 : en cas d'antécédents familiaux de MTEV chez un parent du premier degré, la recherche de FBR, identifié au préalable chez le cas index, sera envisagée avant la prescription d'une contraception orale estroprogestative, selon les modalités suivantes :

- en cas de déficit en AT chez le cas index (hors variant à faible risque thrombotique), une étude familiale est recommandée, notamment avant la prescription d'une contraception orale (CO) (grade B) et un traitement par estroprogestatif chez les apparentées est contre-indiqué en cas de mise en évidence d'un déficit en AT chez l'apparentée ;
- la recommandation est généralement la même en cas de déficit en PC ou en PS même si le consensus est moins clair, notamment en cas de déficit en PS (grade C) ;
- la recherche d'un FVL et FIIG20210A peut également être envisagée dans les familles doubles hétérozygotes ou homozygotes. Si un polymorphisme est ainsi mis en évidence, il semble légitime, comme dans les autres cas, de discuter des risques et des alternatives possibles à la prescription d'estroprogestatifs (grade C). Cette recommandation est discutable en cas d'exposition préalable à des estroprogestatifs pendant de nombreuses années si on admet que la plupart des MTEV surviennent dans les 6-12 mois après l'introduction de la CO ;

- l'étude familiale en cas de mutation simple FVL ou FIIG20210A hétérozygote chez le cas index est plus discutable et envisagée au cas par cas.

Dans tous les cas, si un FBR génétique est mis en évidence chez le cas index et que la recherche est négative chez l'apparentée asymptomatique, la décision thérapeutique d'utilisation d'une CO estroprogestative doit être modulée par le caractère informatif de la famille décrit plus haut, et donc le risque conféré par les antécédents familiaux seuls (grade B).

Étude familiale avant prescription d'un traitement hormonal substitutif

Peu de données justifient la recherche de FBR avant la prescription d'un THS, chez une femme asymptomatique avec un antécédent familial de MTEV, et celle-ci n'est pas recommandée (accord professionnel) ;

Étude familiale en prévision d'une grossesse

Comme pour la prescription d'une CO ou d'un THS, les données sont contradictoires concernant l'intérêt de la recherche d'un FBR avant une grossesse chez une femme apparentée au premier degré à un cas index.

Là encore, il existe un consensus pour mener cette recherche en cas d'antécédent familial de MTEV associé à un déficit en AT, mais aussi généralement en cas de déficit en PC et PS ou dans le cadre de familles FVL ou FIIG20210A homozygotes, ou doubles hétérozygotes.

Une telle exploration est discutable en cas de polymorphisme du FVL ou FIIG20210A hétérozygote en l'absence de données claires, justifiant une prophylaxie médicamenteuse durant toute la grossesse et le post-partum.

Recommandation 13 : il est recommandé de proposer une étude familiale chez les femmes asymptomatiques en âge de procréer en cas de déficit familial en AT, PC, PS, homozygotie FVL ou FIIG20210A, ou double hétérozygotie FVL/FIIG20210A (grade B)

En l'absence d'impact dans la prise en charge des grossesses, l'étude familiale chez les femmes asymptomatiques en cas de FVL ou FIIG20210A hétérozygote chez le cas index est plus discutable (grade C).

Étude familiale avant une chirurgie à risque thrombotique élevé

Il existe trop peu de données justifiant la modulation des recommandations actuelles de prophylaxie en situation chirurgicale à risque élevé. Dès lors, la recherche d'un FBR

chez les apparentés asymptomatiques avant une chirurgie à risque thrombotique élevé n'est pas actuellement justifiée.

Synthèse des recommandations

La détermination du caractère provoqué ou non d'une MTEV est une démarche fondamentale dans l'appréciation du risque de récurrence, en dehors de toute connaissance d'éventuels facteurs biologiques de risque (grade A)

Il est recommandé de ne pas effectuer de recherche de FBR :

- en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP survenant *après 60 ans* (grade B) ;
- en cas de TVS (grade C) ;
- en cas de premier épisode de TVP distale [grade C] (sauf la détection d'antiphospholipides/anticoagulant circulants chez les patients lupiques [accord professionnel]).

Il est recommandé de ne pas systématiquement effectuer de recherche de FBR en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP survenant chez un homme *avant 60 ans* après circonstances déclenchantes (grade B), et en l'absence de famille informative (grade C).

En cas d'événement thromboembolique, il est recommandé d'effectuer une recherche de facteurs biologiques de risque :

- en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP :
 - en cas de premier épisode de MTEV non provoquée survenu avant l'âge de 60 ans, dans le but d'adapter éventuellement la durée de traitement, et de définir les conduites à tenir pour les apparentés (grade C) ;
 - chez les femmes en âge de procréer, que l'épisode soit provoqué ou non, compte tenu de l'impact sur la prise en charge des grossesses (grade C) ;
- en cas de récurrence :
 - toute récurrence de TVP proximale et/ou EP provoquée ou non, dont le premier épisode est survenu avant 60 ans. Cependant, en cas de récurrence non provoquée, justifiant une anticoagulation au long cours, cette exploration peut être réalisée chez le patient si la découverte d'un FBR est susceptible d'entraîner dans sa famille, une prise en charge particulière d'un apparenté. Elle peut ainsi être restreinte uniquement aux patients ayant une descendance et fratrie de moins de 60 ans (accord professionnel) ;
 - toute récurrence de TVP distale non provoquée dont le premier épisode est survenu avant 60 ans (accord professionnel).

En l'état actuel des connaissances, il est recommandé de restreindre, en pratique clinique, les explorations de laboratoire au diagnostic de déficits en inhibiteurs, AT, PC,

PS, aux mutations génétiques FVL et FIIG20210A pour mettre en évidence des formes homozygotes et doubles hétérozygotes, et au diagnostic du SAPL (grade C). Dans ce contexte, la présence de ces facteurs biologiques de risque peut renforcer la décision d'un traitement de longue durée dès le premier épisode de MTEV idiopathique.

En dehors des mesures des concentrations de PC et PS, l'exploration de première intention sera envisagée même pendant le traitement par AVK, si les résultats de celle-ci sont susceptibles d'influencer la durée du traitement (accord professionnel). Une attention particulière devra être portée à l'interprétation des résultats.

La grande hétérogénéité du phénotype clinique de ces facteurs biologiques de risque, et donc du risque de récurrence, doit être prise en compte dans la décision d'arrêt ou de poursuite du traitement anticoagulant. Cette décision nécessite une évaluation par un centre spécialisé et un avis pluridisciplinaire dans le cas des facteurs biologiques de risques majeurs ou complexes (accord professionnel).

Étude familiale

Il est rappelé que dans le cadre des études familiales, l'appréciation du risque chez les apparentés doit prendre en compte le caractère informatif de la famille, définie comme deux apparentés de premier degré avec MTEV. Ceci confère déjà un risque augmenté de MTEV aux individus asymptomatiques en dehors de toute mise en évidence d'un FBR.

Il est recommandé de ne pratiquer d'étude familiale que chez les asymptomatiques de premier degré de moins de 60 ans (grade C).

Il est recommandé de proposer l'étude familiale (homme ou femme) en cas de déficit en AT (hors type IIbHBS) [grade B]. Dans le doute et en l'absence d'étude, le même

raisonnement peut être appliqué en cas de déficit en PC ou PS, le FVL ou FIIG20210A à l'état homozygote, ainsi que chez les doubles hétérozygotes (grade C).

En cas de diagnostic de FVL ou FIIG20210A à l'état hétérozygote, il est recommandé de n'envisager l'étude familiale qu'aux femmes en âge de procréer, et après information claire sur les conséquences éventuelles (contraception, grossesse, etc.) [grade C].

Plus spécifiquement chez la femme :

- avant prescription d'une CO estroprogestative, l'étude familiale, en cas de mutation simple FVL ou FIIG20210A hétérozygote chez le cas index, est discutable et envisagée au cas par cas (accord professionnel) ;

- dans tous les cas, si un facteur biologique génétique de risque héréditaire est mis en évidence chez le cas index et que la recherche est négative chez l'apparentée asymptomatique, la décision thérapeutique d'utilisation d'une CO estroprogestative doit être modulée par le caractère informatif de la famille décrit plus haut, et donc le risque conféré par les antécédents familiaux seuls (grade B) ;

- en l'absence d'impact dans la prise en charge des grossesses, l'étude familiale, avant une grossesse, chez les femmes asymptomatiques, en cas de FVL ou FIIG20210A hétérozygote chez le cas index, est discutable (grade C) et envisagée au cas par cas (accord professionnel) ;

- avant la prescription d'un THS, peu de données justifient la recherche de FBR, chez une femme asymptomatique avec un antécédent familial de MTEV, et celle-ci n'est pas recommandée (accord professionnel) ;

Lorsque le statut du cas index n'est pas connu, l'exploration des sujets asymptomatiques de premier degré n'est pas recommandée. Cette attitude peut se discuter lorsque le cas index est décédé ou perdu de vue (accord professionnel).