Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLEBOLOGIE

Les récidives et les complications chez les patients ayant une maladie veineuse thromboembolique avec thrombophilie. À travers le registre REMOTEV.

Recurrences and complications in patients with venous thromboembolic disease with thrombophilia. Through the REMOTEV register.

di Cesare J.[1], Cordeanu M.[2]

Résumé

La maladie veineuse thromboembolique peut s'exprimer par une embolie pulmonaire ou par une thrombose veineuse profonde.

C'est une pathologie qui fréquente et avec une importante morbi-mortalité.

Certaines anomalies de la coagulation (qu'elle soit acquise ou congénitale) peuvent favoriser la survenue d'une thrombose avec des risques thrombotiques fréquents.

En cas d'évènement thromboembolique non provoqué chez des patients jeunes, ou de siège atypique ou avec une histoire familiale de thromboses récidivantes, il est indiqué de rechercher une thrombophilie.

C'est une étude monocentrique et observationnelle, réalisée en soin courant, qui a inclus 1495 patients sur 4 ans, sur la base du registre REMOTEV.

Seuls 1137 patients ont été retenus pour l'analyse après élimination des perdus de vus, des refus de participations et des porteurs de cancers actifs.

Les résultats des différentes anomalies dans le cadre du bilan de thrombophilie standard (dosage protéine C et S, antithrombine III, recherche mutation facteur V Leiden et facteur II, recherche d'un syndrome des antiphospholipides) ont été colligés afin de déterminer leur incidence.

Nous avons également recensé les récidives thrombotiques, décès et complications hémorragiques survenues sur une période de suivi de 6 mois.

Abstract

Thromboembolic venous disease can be expressed as pulmonary embolism or deep vein thrombosis.

It is a frequent pathology with an important morbi-mortality. Certain coagulation anomalies (whether acquired or congenital) can favour the occurrence of thrombosis with frequent thrombotic risks.

In case of unprovoked thromboembolic events in young patients, or of atypical location or with a family history of recurrent thrombosis, it is indicated to look for thrombophilia.

This is a single-centre, observational study, carried out in routine care, which included 1,495 patients over 4 years, based on the REMOTEV register.

Only 1,137 patients were retained for analysis after eliminating those lost to follow-up, those who refused to participate and those with active cancers.

The results of the various abnormalities in the standard thrombophilia work-up (protein C and S assay, antithrombin III, factor V Leiden and factor II mutation test, antiphospholipid syndrome test) were collated to determine their incidence.

We also recorded thrombotic recurrences, deaths and bleeding complications over a 6-month follow-up period.

Of the 1,137 patients included, 88% had pulmonary embolism and 12% had DVT alone, with a mean age of 64 ± 18.6 years and 54% of the patients were female.

1. *Julie di Cesare, Médecin vasculaire, 4, rue Poincaré, Riedisheim, France.*
2. *Mihaela Cordeanu, MCU PH, Médecin vasculaire, CHU de Strasbourg, France.*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Parmi les 1137 patients inclus, 88 % présentait une embolie pulmonaire et 12 % une TVP seule, avec un âge moyen de 64 ± 18,6 ans et 54 % de l'effectif était féminin. 325 patients ont bénéficié d'un bilan de thrombophilie avec 37 % non indiqués et 4,3 % de bilans non réalisés alors qu'il l'aurait dû être.

Au total, 36 % de bilans réalisés (*n* = 118) retrouvent une anomalie de la coagulation.

Parmi eux, on retrouvait 16,3 % de mutations facteur V, 5,8 % de mutations facteur II, 0,6 % de déficits en protéine C, 1,2 % de déficits en protéine S, 1,5 % de déficits en antithrombine III et 2,2 % de syndromes des antiphospholipides.

Les patients thrombophiles n'ont pas de sur-risque de décès ([OR 0.93, IC95 % (0,20-3,03)], *p* = 0,91), ni de récidive thromboembolique ([OR 0,58, IC95 % (0,13-1,47)], *p* = 0,33) et ni de risque d'hémorragie majeure ([OR 1,02, IC95 % (0,46-32,09)], *p* = 0,94), dans les 6 mois suivant l'épisode index.

Cette étude nous a permis de démontrer la proportion de thrombophiles parmi une population de patients ayant présent un événement thrombotique veineux mais également de déterminer la proportion des mutations les plus fréquentes parmi eux. Nous avons également démontré que cette population ne présente pas de sur-risque pour le décès ni pour la récidive thrombotique et ni pour la complication hémorragique.

Mots-clés : *Étude monocentrique, étude observationnelle, maladie veineuse thromboembolique, récidives, embolie pulmonaire, thrombophilies.*

325 patients received a thrombophilia test, with 37% not indicated and 4.3% not performed when they should have been.

In total, 36% of the tests carried out (N = 118) found a coagulation anomaly.

Of these, 16.3% were factor V mutations, 5.8% factor II mutations, 0.6% protein C deficiency, 1.2% protein S deficiency, 1.5% antithrombin III deficiency and 2.2% antiphospholipid syndromes.

Thrombophilic patients had no increased risk of death ([OR 0.93, CI95% (0.20-3.03)], P = 0.91), no recurrence of thromboembolism ([OR 0.58, CI95 % (0.13-1.47)], P = 0.33) and no risk of major bleeding ([OR 1.02, CI95 % (0.46-32.09)], P = 0.94), within 6 months of the index event.

This study allowed us to demonstrate the proportion of thrombophiles in a population of patients with a venous thrombotic event but also to determine the proportion of the most frequent mutations among them.

We also demonstrated that this population does not present an excess risk for death, thrombotic recurrence or bleeding complications.

Keywords: Single-centre study, observational study, venous thromboembolic disease, recurrences, pulmonary embolism, thrombophilia.

Introduction

La MTEV

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une pathologie fréquente et récidivante, avec une morbidité et une mortalité, importantes.

L'embolie pulmonaire (EP) est une complication de la thrombose veineuse profonde (TVP).

Avec une incidence annuelle de 1,5 à 3 cas pour 1000 habitants, elle est la troisième cause de maladie et de décès cardio-vasculaire après l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral [1, 2].

La triade de Virschow énonce les 3 conditions nécessaires à la formation d'une thrombose veineuse profonde **(Figure 1)** : la stase veineuse (favorisée par l'immobilisation, la compression, l'hyperviscosité ou la dilatation sanguine), l'altération pariétale (suite à des traumatismes locaux, cathéter) et un déséquilibre entre les facteurs de coagulation ou de la fibrinolyse dans le sang **(Figure 2)**.

On classifie les évènements de MTEV selon leur caractères provoqué ou non provoqué.

L'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) a défini les facteurs permettant de déterminer si un événement pouvait être considéré comme provoqué [3] **(Tableau 1)**.

Le cancer actif a été défini comme un cancer en cours de traitement ou dont le dernier traitement datait de moins de 6 mois, un cancer avec localisations secondaires ou un cancer de découverte récente (‹ 6 mois).

Les évènements non provoqués sont définis par élimination par rapport aux évènements provoqués et entraînent par conséquence la pratique d'un bilan étiologique : recherche de néoplasie (ou autres pathologies prothrombogènes) ou bilan de thrombophilie.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

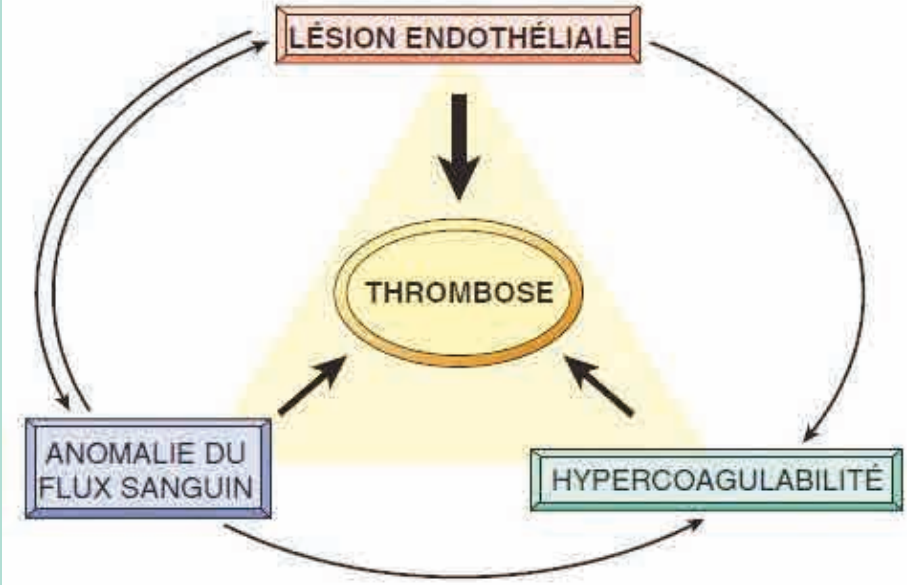

FIGURE 1 : *La triade Virchow [19].*

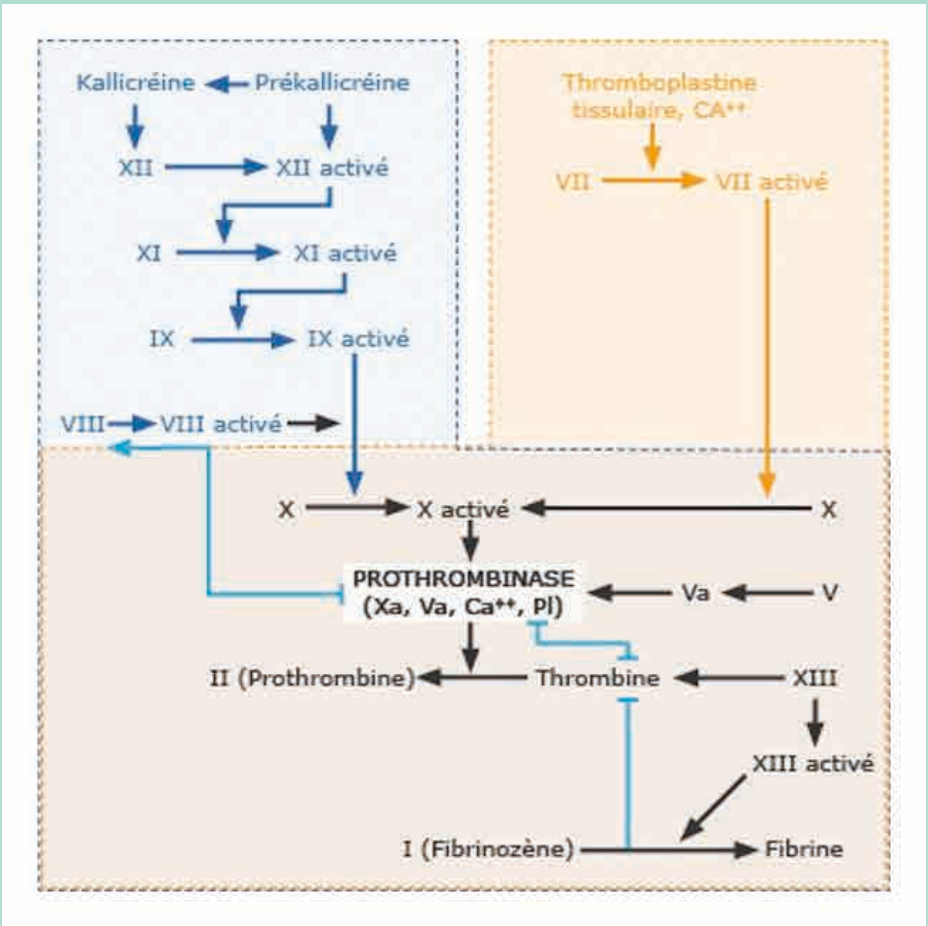

FIGURE 2 : *FLa cascade de la coagulation [20].*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Facteurs transitoires mineurs :	Facteurs transitoires majeurs (‹ 2 mois, 3 ‹ OR ‹ 10)	Facteurs persistants
Hospitalisation › 3 jours	Chirurgie avec anesthésie générale ‹ 30 min	Cancer actif
Hormonothérapie ostrogéniques	Immobilisation au lit intra-hospitalière › 3 jours	Syndrome des antiphospholipides
Grossesse et post-partum	Césarienne	Maladie inflammatoire chroniqués intestinales
Immobilisation au lit extrahospitalière › 3 jours	Fracture ou chirurgie orthopédique	
Traumatisme des membres inférieurs associé à une réduction de mobilité › 3 jours		

TABLEAU 1 : Les facteurs de risque de MTEV selon l'ISTH [18].

Les thrombophilies

Ce sont des « anomalies biologiques familiales ou acquises de l'hémostase prédisposant à une complication thromboembolique » [4].

Elles peuvent être classées selon leur potentiel thrombogène **(Tableau 2)**.

Toutes ces anomalies sont dites constitutives sauf le syndrome des antiphospholipides (SAPL) qui est une thrombophilie dite acquise.

Les critères permettant de sélectionner les patients à explorer parmi ceux victime d'une MTEV, sans facteurs de provocation clinique, sont :

- la survenue d'un premier accident thrombotique avant 45-50 ans,
- les thromboses récidivantes (surtout si elles surviennent dans différents territoires veineux),
- le siège inhabituel (membre supérieur, veine cérébrale, veine du territoire porte, sus hépatique, rénale ou mésentérique),
- et une histoire familiale évocatrice.

FORT	Déficit en Antithrombine III
MODÉRÉ	Syndrome des antiphospholipides clinique et biologique
	Déficit en protéine C
	Déficit en protéine S
	Mutation facteur V Leiden homozygote
	Mutation facteur II homozygote
	Thrombophilie mixte
FAIBLE	Mutation facteur V Leiden hétérozygote
	Mutation facteur II hétérozygote
	Syndrome des antiphospholipides biologique
	Hyperhomocystéinémie

TABLEAU 2 : Les différentes thrombophilies [21].

Déficit en antithrombine III

Le déficit en antithrombine III (ATIII) est une pathologie rare qui affecte 0,02 à 0,2 % de la population générale [5].

L'ATIII est un anticoagulant naturel qui inhibe la thrombine au sein de la cascade d'anticoagulation. Il existe deux types de déficit en ATIII :

- *Type 1 :* elle est la conséquence d'une mutation génétique qui réduit son taux et son activité plasmatique à moins de 70 % de la normale [6].
- *Type 2 :* défaut qualitative qui affecte l'affinité avec le facteur II, le facteur V... ce qui entraîne donc une activité plasmatique ‹ 70 % de la normale.

La plupart des patients ayant un déficit en ATIII sont hétérozygote car deux des 3 mutations incriminés sont incompatibles avec la vie à l'état homozygote [7].

Le syndrome des anti phospholipides (clinique et biologique)

Il est défini par la présence d'un critère clinique (évènement thrombotique artériel ou veineux ou obstétrical) et par la présence d'un ou plusieurs marqueurs biologiques : anticorps anti-cardiolipines, anticorps anti-B2gPI et anticoagulant circulant de type lupique.

L'anomalie doit être présente sur 2 prélèvements à 12 semaines d'intervalles.

En cas d'anomalie biologique seul, il est considéré comme un facteur mineur de thrombophilie.

Il n'est pas recommandé d'initier un traitement anticoagulant à titre préventif chez les patients asymptomatiques [3].

Il peut être présent biologiquement en cas de syndrome paranéoplasique.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Déficit en protéine C

La protéine C, est un acteur majeur de la coagulation qui inactive les facteurs Va et VIIIa et inhibe ainsi la cascade de coagulation.

Le déficit en protéine C a une prévalence qui varie entre 1/500 000 pour sa forme sévère et 1/500 pour sa forme moins sévère.

Sa transmission est autosomale récessive et est due à une mutation du gène *PROC* (2q13-q14).

- Dans les formes peu sévères (taux plasmatique compris entre 30 et 70 %) son expression peut prendre la forme de thromboses veineuses (± associées à des thromboses artérielles),
- et dans les formes sévères (taux plasmatique ‹ 30 %) elle peut être la cause de purpura fulminans ou de CIVD [8].

Déficit en protéine S

La protéine S est une protéine vitamine K–dépendante, et est un cofacteur du clivage des facteurs Va et VIIIa par la protéine C activée. La prévalence du déficit en protéine S est de 0,12 à 0,21 %.

Elle est due à une mutation du gène *PROS1* (3q11-q11.2).

- Sa forme homozygote entraîne un purpura fulminans chez les nouveaux nés, incompatible avec la survie.
- Dans sa forme hétérozygote, elle cause principalement des TVP parfois compliquées d'EP mais également des thromboses viscérales ou axillaires [9].

Mutation facteur V homozygote (ou résistance à la protéine C activée)

Au niveau de la surface endothéliale, la thrombine, en présence de thrombomoduline, active la protéine C en protéine C activée (PCa). La PCa inactive les facteurs Va et VIIIa **(Figure 1)**.

La résistance à l'action de la PCa est la cause héréditaire la plus fréquente de thrombophilie découverte jusqu'à présent.

- Dans la plupart des cas, cette résistance à la PCa est due à une mutation unique du facteur V (FV R506Q), appelée encore facteur V Leiden [10].
- Dans sa forme homozygote, elle augmente le risque de survenue de MTEV jusqu'à 20 × par rapport à la population générale et les patients asymptomatiques sont rares.
- Les états hétérozygotes représentent un sur-risque de MTEV de 5 à 7 fois par rapport à la population générale. Dans de nombreux cas, les sujets hétérozygotes sont asymptomatiques.

Les thromboses veineuses peuvent survenir dans des situations à risque, qui agissent comme facteur déclenchant.

Du fait de sa prévalence très élevée chez les caucasiens, le facteur V Leiden est également présent dans une proportion relativement importante de patients ayant d'autres anomalies génétiques prédisposant à une MTEV [11].

Mutation facteur II homozygote ou mutation du gène de la prothrombine

Une mutation d'un nucléotide G à A à la position 20210 dans le gène de la prothrombine a été trouvée comme étant associée à un risque accru de MTEV et à des taux élevés de prothrombine.

- Dans sa forme homozygote la maladie est plutôt rare alors que c'est la seconde cause d'anomalie héréditaire prédisposant au risque thrombotique avec un risque relatif de 3 à 5 % dans la population générale.
- Dans une étude cas-contrôle de patients non sélectionnés, 6,3 % des patients avec un premier épisode de TVP *versus* 2,3 % des contrôles avaient l'allèle 20210 A muté dans sa forme hétérozygote [12].

Le registre REMOTEV

Un registre monocentrique observationnel prospectif (REMOTEV) est conduit depuis novembre 2013 au sein du Service Hypertension et Maladies Vasculaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS).

- C'est un registre incluant tous les patients victimes d'un épisode de MTEV et comprenant principalement des embolies pulmonaires (80 %).
- Il reflète la prise en charge dans la « vraie vie » des patients victimes de MTEV.
- L'exploitation des données de ce registre nous a permis d'analyser d'une part le taux de patients porteurs d'une thrombophilie ainsi que le taux de récidive et de complications hémorragiques dans cette population de patients porteurs d'une thrombophilie.

Les objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail a été d'évaluer, au sein d'un registre de « vrai vie » la proportion de patient ayant été diagnostiqué avec une thrombophilie suite à la survenue d'une MTEV, ainsi que de déterminer la prévalence des différentes thrombophilies observées dans cette population.

Les thrombophilies biologiques analysées au sein du registre sont : le déficit en protéine C, le déficit en protéine S, la mutation du facteur V, la mutation du facteur II, le déficit en ATIII et le SAPL.

Les objectifs secondaires de ce travail sont de recenser et analyser parmi cette population les décès, les récidives de MTEV, les complications hémorragiques ainsi que les complications hémorragiques.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Matériels et méthodes

Plan expérimental et sélection des patients

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle, prospective, en soins courants, avec un recueil de données de « vraie vie », sur 6 mois.

- Les patients provenaient du registre REMOTEV, ils étaient inclus à la phase aiguë de l'épisode thromboembolique et bénéficiaient d'un suivi téléphonique à 1 mois, 3 mois et 6 mois.
- Un recueil prospectif des événements était établi (récidive, hémorragie, décès).
- La population d'étude provient du registre REMOTEV.

Entre le 01/11/2013 et le 30/11/2017 nous disposions d'un suivi de 6 mois pour 1493 patients.

- *Les critères d'inclusion sont :* patients âgés de plus de 16 ans avec un suivi à 6 mois, patients ayant acceptés de participer au registre REMOTEV, certitude diagnostic de MTEV, patients affiliés à la sécurité sociale.
- *Il n'y avait aucun critère d'exclusion.* Il est à noter que les patients pouvaient être inclus indépendamment de l'existence d'un antécédent de MTEV.

Méthodes Diagnostic

La présence d'une TVP était objectivée par l'écho-doppler veineux des membres inférieurs en réalisant une exploration exhaustive de la veine cave inférieure et jusqu'aux veines distales du mollet.

L'EP était confirmée par angioscanner thoracique spiralé ou par scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion.

Les patients diagnostiqués avec une EP bénéficiaient d'une recherche systématique de TVP des membres inférieurs.

A contrario, en cas de TVP confirmée sans signes cliniques ou paracliniques d'EP, la recherche d'une EP n'était pas réalisée.

Les principales anomalies de la coagulation recherchées sont : mutation facteur V et II, le déficit en protéine C ou S, le déficit en antithrombine, la recherche d'un anticoagulant circulant type lupique, les anticorps anti β2GPI et anticardiolipines.

Les prélèvements sanguins ont été réalisée sur du sang recueilli après ponction veineuse et analysé au sein du laboratoire des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et en l'absence d'anticoagulant pouvant interférer avec les résultats (AOD ou AVK) **(Tableau 3)**.

Ils ont été recontrôlés 6 semaines au moins après les premiers résultats, le plus souvent réalisé dans divers laboratoires en ambulatoire dont les résultats nous ont été communiqués.

Concernant les recherches des mutations du facteur V Leiden et du facteur II, le consentement signé a été recueilli auprès des patients.

Déficit en protéine C	AVK, AOD Traitement hormonal substitutif, hormonothérapie et contraception œstroprogestatif Androgènes ou cortisol
Déficit en protéine S	AVK, AOD Traitement hormonal substitutif, hormonothérapie et contraception œstroprogestatif Androgènes ou cortisol
Déficit en ATIII	HBPM, HNF, AOD, AVK Traitement hormonal substitutif, hormonothérapie et contraception œstroprogestatif, grossesse
SAPL	AOD, AVK Phénothiazine, quinidine, phénitoïne, hydralazine, procaïnamide

TABLEAU 3 : Bilan de thrombophilie et interactions médicamenteuses [22].

Traitement anticoagulant

Le traitement mis en place répondait aux recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2008 actualisées en 2014.

- Les patients recevaient alors soit un nouvel anticoagulant *type rivaroxaban* (seule molécule ayant un prix de remboursement en France jusqu'en janvier 2016) ou *apixaban* (à compter de janvier 2016), soit un *AVK* (fluindione, warfarine).
- S'ils avaient un cancer actif, *un traitement par HBPM* (enoxaparine, tinzaparine, dalteparine) était privilégié.
- Les cancers en rémission sous hormonothérapie au long cours pouvaient également bénéficier d'un traitement par AOD.
- En cas d'insuffisance rénale sévère ou d'interaction thérapeutique limitant la prescription d'AOD, des AVK étaient prescrits.

Le choix de la molécule était décidé au cours d'une réunion médicale au sein du Service Hypertension artérielle et maladies vasculaires des HUS [13].

Variables recueillies

Le recueil des données à l'inclusion était réalisé au moment de l'admission dans le Service hypertension et maladies vasculaires.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

La qualité du recueil des données était vérifiée systématiquement afin de déceler des erreurs de saisie.

Suivi et critères majeurs d'évaluation

Le suivi a été réalisé à 1 mois, 3 mois et 6 mois par entretien téléphonique ou en consultation externe avec les praticiens du service.

Les événements cliniques recensés étaient : les décès, les récidives thromboemboliques veineuses, les hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives.

En cas de décès, les informations étaient collectées par le biais du médecin généraliste ou de la famille du défunt.

Le décès était attribué à une récidive d'embolie pulmonaire lorsque les autres causes de décès avaient été éliminées et l'EP ne pouvait pas être exclue.

Analyse statistique

Ce travail est une étude observationnelle et de ce fait aucun calcul de puissance n'a été effectué. L'analyse statistique a comporté une partie descriptive et une partie inférentielle.

- *L'analyse statistique descriptive des variables quantitatives* s'est faite en donnant pour chaque variable, les paramètres de position (moyenne, médiane, minimum, maximum, premier et troisième quartiles) ainsi que les paramètres de dispersion (variance, écart-type, étendue, écart interquartile). Le caractère gaussien des données a été testé par le test de Shapiro-Wilk.
  Le descriptif des variables qualitatives s'est fait en donnant les effectifs et proportions de chaque modalité dans l'échantillon.
- *L'analyse inférentielle pour les variables qualitatives* s'est faite soit avec un test du chi2 soit avec un test exact de Fisher, selon les effectifs théoriques des tableaux croisés.
- Pour chaque variable, le rapport de côtes et son intervalle de confiance à 95 % ont été estimés.
- L'erreur de type I acceptée était un risque alpha de 5 % que l'hypothèse nulle soit rejetée, soit une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.
- Les comparaisons de variables quantitatives entre groupes ont été réalisées soit par un test de Student (lorsque la variable d'intérêt était gaussienne), soit par un test non-paramétrique dans le cas contraire (test de Mann-Whitney-Wilcoxon).
- Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R Statistical Software Version 3.2.2 R Core Team (2015) et les packages « Rcmdr », « rms », « ggplot2 », « lazyeval ». (R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL : https://www.R-project.org/).

Résultats

Du 23/10/2013 au 01/11/2018, 1495 patients ont été inclus au sein du registre observationnel « de vrai vie » REMOTEV.

- Après les refus post-inclusion, les perdus de vue ou les patients porteurs d'un cancer actif, 1137 patients ont été inclus dans cette analyse **(Figure 3)**.
- L'âge moyen de la cohorte était de 64 ± 18,6 ans avec 54 % de femmes.
- Un diagnostic d'EP a été retenu chez 88 % des patients inclus et celui de TVP isolée chez 12 %.
- Parmi ces 1137 patients participants au registre, un bilan de thrombophilie a été réalisé chez 325 patients soit 28,6 % de l'effectif.
- Sur ces 325 bilans de thrombophilie seul 37 % n'étaient pas indiqué et inversement 4,3 % des patients inclus dans le registre REMOTEV, n'ont pas bénéficié à tort d'une recherche biologique de thrombophilie.
- Une anomalie de la coagulation a été retrouvée et confirmée chez 36 % de l'effectif ($n = 118$) ayant bénéficié d'une recherche de thrombophilie.

Les résultats sont résumés dans le **tableau 4**.

- Parmi la population de thrombophiles, 176 patients sont de sexe féminin.
- Parmi les 325 bilans de thrombophilies, 8 patients sont atteints d'un SAPL soit 2,2 %.
- 53 patients (soit 16,3 %) sont porteurs d'une mutation facteur V Leiden dont 1 homozygote et 5,8 % des patients sont porteurs de la mutation du facteur II ($n = 19$).
- 2 patients (0,6 %) sont porteurs d'un déficit en protéine C.
- 4 patients (1,2 %) ont un déficit en protéines S.
- 5 patients, soit 1,5 % de la population testée sont porteurs d'un déficit en ATIII.
- *95 décès sont survenus parmi les patients du registre REMOTEV inclus jusqu'au 01/11/2019 dont 3 chez des patients porteurs d'un trouble de la coagulation.*
- Ces 3 décès sont survenus chez 1 homme et 2 femmes. Un décès est survenu à 12 jours du diagnostic de MTEV et a fait suite à un trouble du rythme. Les 2 autres décès sont survenus respectivement à 87 jours et à 58 jours après le diagnostic et ils étaient liés à des néoplasies sous-jacentes (mélanome métastatique et cancer gastrique).
  Il n'y a donc pas de sur-risque de décès au sein de la population thrombophile par rapport au reste du registre à 6 mois ([OR 0.93, IC95 % (0,20-3,03)], $p = 0,91$).
- *Les patients porteurs d'une thrombophilie n'ont pas de sur-risque de récidive de MTEV par rapport à ceux indemnes de trouble de la coagulation* ([OR 0,58, IC95 % (0,13-1,47)], $p = 0,33$) dans les 6 mois qui suivent l'inclusion.
  En effet, deux patients (1 femme et 1 homme) parmi les 118 patients avec un diagnostic de thrombophilie ont dû affronter une récidive.
  - Le patient de sexe masculin, âgé de 66 ans, ne prenait pas de traitement anticoagulant au moment de la récidive. Celle-ci étant survenue 112 jours après l'inclusion.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

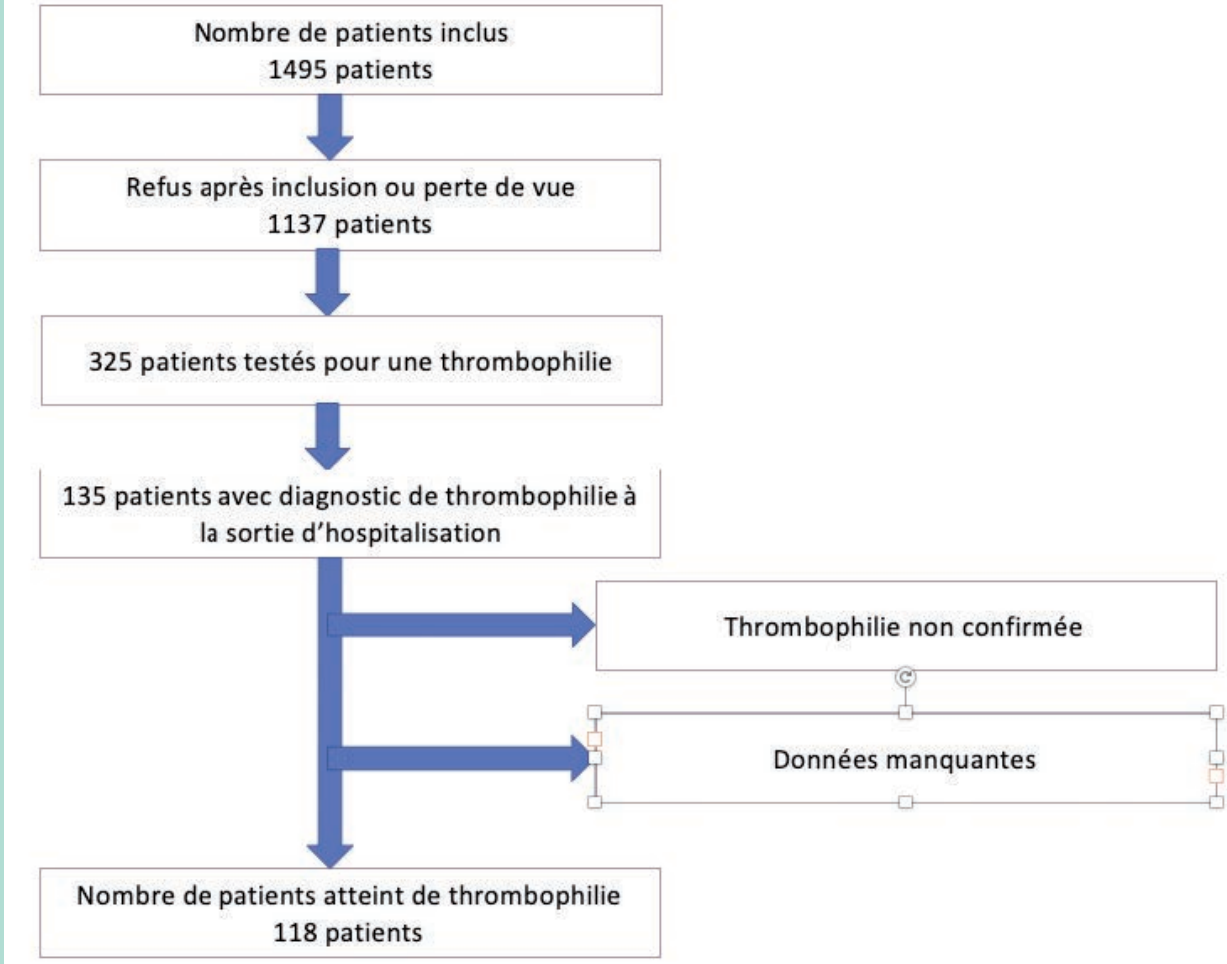

***FIGURE 3 :** Diagramme de flowcharts.*

	Non thrombophiles (*n* = 207)	Thrombophiles (*n* = 118)
Âge moyen	nc	64 ± 18,6 ans
Sexe féminin	nc	64
SAPL	0	8
Déficit en ATIII	0	5
Déficit en protéine C	0	2
Déficit en protéine S	0	4
Mutation facteur V Leiden	0	53
Mutation facteur II	0	19
Décès	32	3
Récidives	32	2
Hémorragies	95	3

***TABLEAU 4 :** Tableau des résultats.*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

L'évènement thrombo-embolique initial, ainsi que la récidive, était une EP associée à une TVP qui sont survenus tout deux chez un patient souffrant d'hémopathie.

- La patiente de sexe féminin, âgée de 69 ans a présenté 28 jours plus tard une récidive sous forme de TVP. Cette patiente en plus de son déficit en antithrombine III présentait une néoplasie active d'origine ovarienne, raison pour laquelle, elle était sous HBPM au moment de sa récidive.

- *De même les patients thrombophiles n'ont pas non plus de sur-risque d'hémorragie majeure* par rapport au reste de la population du registre ([OR 1,02, IC95 % (0,46-32,09)], $p = 0,94$), dans les 6 mois suivant l'épisode index.
  - Seuls 3 patients (tous de sexe masculin) ont malheureusement dû faire face à une hémorragie de type majeure.
  - Le premier évènement hémorragique grave était un hématome sous durale et est survenu chez un patient de 66 ans. Il était à ce moment-là traité par HBPM depuis 36 jours dans le cadre d'un myélome.
  - Le deuxième évènement était un hématome musculaire survenu 6 jours après l'initiation d'un AOD chez un homme de 39 ans.
  - Et enfin le dernier patient a présenté une hématémèse à 46 ans, alors qu'il traité par AVK depuis 10 jours.

Discussion

Dans notre registre on retrouve un fort taux de survenue d'EP ± TVP par rapport aux TVP seules.

La plupart Comme les TVP isolées relèvent d'une prise en charge ambulatoire elles n'ont donc pas été incluse au sein de ce registre à recrutement exclusivement hospitalier.

La découverte d'une thrombophilie était associée à un âge plus jeune par rapport à ceux indemnes de trouble de la coagulation car les bilans de thrombophilies ont été essentiellement effectués chez des patients de moins de 50 ans sauf le SAPL paranéoplasique.

Au sein du registre il y a 37 % de bilans de thrombophilie réalisés à tort, contre seulement 4,3 % qui n'ont pas été réalisé alors qu'ils auraient dû.

La décision de réaliser un bilan de thrombophilie relève finalement du choix du clinicien qui parfois peut être la conséquence d'un empirisme.

Par ailleurs, certaines hospitalisations pouvaient se faire durant la nuit et donc par des médecins qui provenaient d'autres services et qui pouvaient suivre des protocoles différents.

- *En 2017, une étude réalisée sur 2 ans au sein de l'hôpital de Stanford aux États-Unis, a retrouvé un taux de recherché de thrombophilie inappropriée de 42,7 %* [14].
- *Au sein du registre RIETE*, 32 % des patients atteints de MTEV et testés pour une thrombophilie de MTEV, se révèlent être porteurs d'une anomalie de la coagulation.
- Ces résultats sont proches de ceux obtenus pour le registre REMOTEV avec une proportion de 36 % parmi les patients testés [15].
- *Au sein de la population générale la présence de certaines anomalies de la coagulation comme les déficits en ATII, en protéine C, en protéine S, sont rares avec une prévalence < 1 %. D'autres mutations sont plus fréquentes comme les polymorphismes des facteurs V Leiden ou la transition G20210A dans le gène du facteur II qui selon certaines études pourrait s'élever jusqu'à 5 à 7 %* [16].

La difficulté principale de cette étude a été de récupéré les résultats des bilans de thrombophilies qui ont été prélevés dans d'autres services ou effectués en ambulatoire.

Parfois les patients n'ont tous simplement pas réalisés leur contrôle soit par refus ou par impossibilité de les joindre.

2 récidives sont survenues au sein de la cohorte : elles sont toutes deux survenues chez des patients atteints de néoplasies, dont l'un n'était plus sous traitement anticoagulant.

- Le premier patient présentait un anticoagulant circulant type lupique sur un probable syndrome paranéoplasique en lien avec son hémopathie maligne.
- La deuxième patiente quant à elle, présentait un déficit en antithrombine III, mais elle souffrait également d'une néoplasie ovarienne.

On peut donc penser que le caractère prothrombogène des cancers ont largement majoré le risque de récidive.

La MTEV est une maladie multifactorielle, et l'association des facteurs de provocations (traitement hormonale ou immobilisation prolongée) n'est pas rare.

En 2010, 4 313 décès en cause initiale et 13 076 décès en causes multiples ont été comptabilisés en France.

- Le taux brut de mortalité en cause initiale et en causes multiples de l'EP était respectivement de 8,1 et de 22,9 décès pour 100 000.
- Les causes de mortalité les plus fréquemment associées à l'EP étaient le cancer et les autres pathologies cardiovasculaires [17].
- Dans notre registre, 95 décès sont survenus dont 3 chez des patients thrombophiles.
- Les causes de décès ne sont dans aucun des 3 cas en lien avec la MTEV ni avec leur thrombophilie, mais malheureusement par manque de puissance nous n'avons pu démontrer une significativité statistique.

Conclusion

La MTEV qu'elle soit représentée par une EP ou par une TVP est pathologie ayant importante morbi-mortalité et elle peut être favorisée par des facteurs de risques.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Ils peuvent être transitoires ou persistants, intrinsèques ou extrinsèques. ***Parmi ces facteurs intrinsèques,*** **on retrouve les anomalies de la coagulation ou thrombophilie.**

Ces différentes affections ont un pouvoir thrombogène différent.

- Certains de ses troubles de l'hémostase ont été étudié au sein d'un registre de « vraie vie ».
- Parmi notre cohorte, la thrombophilie la plus représentée est la mutation du facteur V Leiden avec 16,3 %, suivie de la mutation du facteur II hétérozygote (5,8 %).
- Les thrombophilies à fort potentiel thrombotique, le SAPL et le déficit en ATIII, représentent, respectivement, 2,2 % et 1,5 %.
- Enfin les déficits en protéine C et S ne comptabilisent que 0,6 % et 1,2 % parmi la population ayant bénéficier d'un bilan de thrombophilie.

Il est intéressant de noter que 37 % des bilans de thrombophilies n'avaient pas d'indication à être réalisés, alors que seulement 4,3 % de patients n'ont pas eu, à tort, de bilan de thrombophilie.

Cependant, les patients avec un antécédent de MTEV, porteurs d'un trouble de la coagulation ne présentent ni de sur-risque de décès, de récidive ou d'hémorragie que la population contrôle indemne de thrombophilie.

Références

1. Corrigan D., Prucnal C., Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. Clin. Exp. Emerg. Med. 2016 ; 3 (3) : 117-25.
2. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin. Hematol. 2007 ; 44 (2) : 62-9.
3. Kearon C., Ageno W., Cannegieter S.C., Cosmi B., Geersing G.-J., Kyrle P.A., *et al.* Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. J. Thromb. Haemost. 2016 ; 14 (7) : 1480-3.
4. Tsikouras P., Christoforidou A., Bothou A., Deuteraiou D., Anthoulaki X., Chalkidou A., *et al.* Overcoming heparin resistance in pregnant women with antithrombin deficiency: a case report and review of the literature. J. Med. Case Rep. 2018 Jun 16 ; 12 (1) : 169.
5. Maclean P. S., Tait R. C. Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options. Drugs. 2007 ; 67 (10) : 1429-40. doi : 10.2165/00003495-200767100-00005.
6. Picard V., Nowak-Göttl U., Biron-Andreani C., *et al.* Molecular bases of antithrombin deficiency: twenty-two novel mutations in the antithrombin gene. Human Mutation. 2006 ; 27 (6, article no. 600).
7. Khor B., Van Cott E. M. Laboratory tests for antithrombin deficiency. Am. J. Hematol. 2010 ; 85 (12) : 947-50. doi : 10.1002/ajh.21893.
8. Lai J., Ramai D., Alchi R., Bloomfield D. Anticoagulation therapy for thromboembolism prevention: a case of warfarin-induced skin necrosis in the setting of protein C deficiency. BMJ Case Rep. 2017 May 12 ; 2017.
9. Gupta A., Tun A.M., Tuma F. Protein S Deficiency. *In:* StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Aug 15]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544344/
10. de Moerloose P., Mannucci P., Bounameaux H. Screening tests for thrombophilic patients: Which test, for which patient, by whom, when and why? Sem. Thromb. Haemost. 1998 ; 24 : 321.
11. De Stefano V., Martinelli I., Mannucci P.M., *et al.* The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. N. Engl. J. Med. 1999 ; 341 : 801-6.
12. Poort R.S., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood. 1996 ; 88 : 3698-703.
13. Cohen A.T., Bauersachs R. Rivaroxaban and the EINSTEIN clinical trial programme. Blood Coagul. Fibrinolysis. 2019 Apr ; 30 (3) : 85-95.
14. Mou E., Kwang H., Hom J., Shieh L., Kumar A., Richman I., Berube C. Magnitude of Potentially Inappropriate Thrombophilia Testing in the Inpatient Hospital Setting. J. Hosp. Med. 2017 Sep ; 12 (9) : 735-8.
15. Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. Thromb. Haemost. 2001 Jul ; 86 (1) : 92-103.
16. Roldán V., Lecumberri R., Sánchez J.F., Vicente V., Roche E., Brenner V. RIETE Investigators Thrombophilia testing in patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thrombosis Res. 2009 ; 124 : 174-7. doi : 10.1016/j.thromres.2008.11.003.
17. Seligsohn U., Zivelin A. Thrombophilia as a multigenic disorder. Thromb. Haemost. 1997 ; 8 : 297-301.
18. EINSTEIN–PE Investigators, Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W.A., Decousus H., Jacobson B.F., *et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N. Engl. J. Med.
19. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., *et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2013 ; 369 (9) : 799-808.
20. Rubio-Terrés C., Soria J.M., Morange P.E., Souto J.C., Suchon P., Mateo J., *et al.* Economic analysis of thrombo in Code, a clinical-genetic function for assessing the risk of venous thromboembolism. Appl. Health. Econ. Health Policy. 2015 Apr ; 13 (2) : 233-42.
21. Olie V., Chin F., De Peretti C. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. J. Maladies Vasc. 2013 Oct ; 38 (5) : 308.